

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№1 (190) Январь 2011

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (190) 2011

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

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

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

www.geomednews.org

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

www.geomednews.org
www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of the Editorial Board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй.

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

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

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

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

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

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

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

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

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 pages of typed or computer-printed text.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Арутюнян А.Г. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО, ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ	7
Nizharadze N., Mamaladze M., Chipashvili N., Vadachkoria D. ARTICAINE – THE BEST CHOICE OF LOCAL ANESTHETIC IN CONTEMPORARY DENTISTRY	15
Mdivani M., Betaneli M., Margvelashvili V., Kharabadze M. WAYS OF OPTIMIZATION OF PREGNANCY GINGIVITIS TREATMENT	24
Кистаури А.Г., Девидзе Г.Г., Джибладзе М.П. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	28
Табидзе Г.А., Леонидзе О.С., Басиладзе Л.М., Цибадзе А.Д. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА-2, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	33
Картвелишвили Е.Ю., Аствацатурова Т.Р. ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА	37
Bakhtadze S., Janelidze M., Khachapuridze N. QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY COHERENCE AND DIPOLE SOURCE INDEX DURING VARIOUS COGNITIVE TASKS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER.....	42
Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M. OPIOID SENSITIVITY OF NUCLEUS RAPHE MAGNUS ATER ANALGESIA BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS	50
Мансурова Л.Н. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ НА РЫНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТОВАРОВ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	56
Туквадзе Ш.Т., Кверенчхиладзе Р.Г. ФАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТБИЛИССКОМ ДЕТСКОМ ДОМЕ.....	61
Сулаберидзе Г.Д., Гваладзе М.Д., Дидава Г.К., Кочламазашвили Б.К., Чхаидзе М.И., Гегешидзе Т.Н. ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПВ-88 ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	65

НАУКА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО, ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Арутюнян А.Г.

Центр планирования семьи и сексуального здоровья, Ереван, Армения

Известно, что в патогенезе неопластических процессов шейки матки большую роль играет нарушение местного иммунитета [2,3,5,10]. Приобретенный иммунодефицит на уровне шейки матки развивается вследствие воспалительных заболеваний, вызванных инфицированием и дефектом функции макрофагов [1,11].

Особая роль в противоопухолевом иммунитете отводится цитокинам, которые включаются на всех этапах различных форм системного и локального иммунного ответа, в том числе и на опухолевые антигены [2,4,9].

Воспалительные цитокины часто являются фоном для злокачественного роста [1,6,7], и прогрессирование процесса рассматривается как проявление иммунодефицита [8,12].

Целью исследования явилась сравнительная оценка некоторых показателей иммунной системы у женщин с различной патологией шейки матки - фоновые заболевания, предрак, преинвазивный рак шейки матки.

Материал и методы. Изучались уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ 1/3, ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-2, трансформирующего фактора роста (ТФР 1/3), концентрация секреторного иммуноглобулина А и уровни С1q, С3 компонентов системы комплемента в цервикальной слизи и периферической крови у 40 женщин с фоновыми заболеваниями, 49 – с предраком шейки матки, у 14 - с преинвазивным раком шейки матки (РШМ). Результаты сравнивались с показателями здоровых женщин (17 лиц).

Для определения концентрации ИЛ 1/3, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО α использовали наборы реагентов ООО «Протеиновый контур-тест», (Санкт-Петербург). Измерение уровня проводили методом твёрдофаз-

ного иммуноферментного анализа посредством двойных антител и применением пероксидазы хрена (КФ 1.11.1.7). Один тип моноклональных антител против ИЛ 1/3, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α подвергался иммобилизации к внутренней поверхности ячеек планшетов для микротитрования, другой тип - к независимому эпитопу молекул цитокинов в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом реакции являлся конъюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим высокое сродство к биотину. После стандартного режима инкубации образцов сыворотки и цервикальной слизи с МонАТ и последующих промывок в лунки микропланшета вносили конъюгат пероксидазы со стрептавидином, вновь инкубировали и добавляли субстрат с реагентом цветной реакции (3-диметиламинобензоат). После окраски измеряли активность связанной пероксидазы с использованием фотометра для микропланшета с длиной волны 450 нм.

В качестве стандарта для сравнения в каждой реакции служили рекомбинантные ИЛ 1/3, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО α , входящие в состав набора. По данным титрования стандартных образцов строили калибровочные графики для каждого из цитокинов, по которым определяли концентрацию ИЛ 1/3, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО α в опытных образцах.

Определение концентрации ТФР 1/3 проводилось посредством тест-систем для иммунологического анализа ELISA компании «ДРГ Биомедикал» (Германия).

Концентрацию секреторного IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии. Расчёт концентрации IgA проводили посредством калибровочной кривой, построенной по разведению стандарта иммуноглобулина.

Определение уровней С1q и С₃ компонентов комплемента в цервикальной слизи и периферической

крови проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем («сендвич» метод).

Для оценки разниц полученных цифровых параметров применяли статистический критерий Стьюдента. Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Выявлено повышение уровня ИЛ 1/3 в цервикальной слизи в 2,5 раза уже при фоновых заболеваниях шейки матки. Различий между показателями при фоновых заболеваниях и всех видах дисплазий не обнаружено (таблица 1).

Таблица 1. Содержание ИЛ 1/3 в цервикальной слизи и периферической крови у женщин с предраком шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	ИЛ 1/3, пкг/мл			
		в церв. слизи		в периф. крови	
		уровень	p	уровень	p
Здоровые	17	50,1±6,9		49,0±6,2	
Фоновые заболевания	40	130,7±14,9	$p < 0,001$	50,3±3,3	$p - N.S.$
Слабая дисплазия ШМ	17	154,7±14,9	$p < 0,001$	215,4±12,7	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Умеренная дисплазия ШМ	18	143,1±23,1	$p < 0,001$ $p_1 - N.S.$ $p_2 - N.S.$	200,1±14,2	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 - N.S.$
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	120,5±11,7	$p < 0,001$ $p_1 > N.S.$	238,8±14,3	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Рак шейки матки, 0 стадия	14	418,2±61,3	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$	230,5±33,7	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_4 - N.S.$

примечание: p – вероятность различия по сравнению с нормой, p_1 – с фоновыми заболеваниями, p_2 – со слабой дисплазией, p_3 – с умеренной дисплазией, p_4 – с тяжёлой дисплазией; $N.S.$ – различия статистически недостоверны

У больных с Cr in situ зарегистрировано достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня ИЛ 1/3 (в 3,7 раза) в цервикальной слизи по сравнению с показателями при фоновой патологии; в 2,7 раза – по сравнению с уровнем при слабой дисплазии; в 2,9 раза – с умеренной и в 3,5 раза в случаях тяжёлой дисплазии шейки матки. При сопоставлении уровня ИЛ 1/3 у здоровых лиц и пациенток с преинвазивной формой РШМ выявлено его увеличение в 8,3 раза.

В периферической крови у женщин с фоновыми заболеваниями уровень ИЛ 1/3 почти не отличался от показателей здоровых женщин ($p > 0,05$). При CIN I, CIN II, CIN III и Cr in situ наблюдалось 5-кратное увеличение данного цитокина. Достоверных различий между CIN I, CIN II, CIN III и Cr in situ не выявлено.

При фоновых заболеваниях шейки матки

уровень ИЛ 1/3 в цервикальной слизи был повышен в сравнении с нормой, в то время как в периферической крови этих изменений не обнаружено (таблица 1). Учитывая тот факт, что при преинвазивной форме РШМ выявляется более чем 8-кратное увеличение цитокина в цервикальной слизи, можно предположить, что именно исследования в цервикальной слизи является наиболее информативным в диагностике этого состояния.

Уровень ФНОа при фоновых заболеваниях в цервикальной слизи повышался в сравнении с нормой в 4,1 раза, а в периферической крови оставался без изменений (таблица 2).

При CIN II ФНОа в цервикальной слизи оказалось повышенным в 1,7 раза, при CIN III – в 4,6 раза, а при Cr in situ – в 8 раз (293,5±47,7 пкг/мл при норме 36,6±4,5 пкг/мл).

Таблица 2. Содержание ФНОа в цервикальной слизи и периферической крови при различных заболеваниях шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	ФНОа, пкг/мл			
		в церв. слизи		в периф. крови	
		уровень	p	уровень	p
Здоровые	17	36,3±4,5		90,7±11,3	
Фоновые заболевания	40	150,0±15,9	p<0,001	93,2±11,6	p – N.S.
Слабая дисплазия ШМ	17	46,4±3,4	p ₁ <0,001	140,3±21,2	p<0,001 p ₁ <0,001
Умеренная дисплазия ШМ	18	63,8±4,8	p<0,001 p ₂ <0,001	152,4±15,4	p<0,001 p ₁ <0,001
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	169,0±17,8	p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	431,3±24,5	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Рак шейки матки, 0 стадия	14	293,5±47,4	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	495,6±82,3	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

примечание: см. таблицу 1

При фоновых заболеваниях уровень ФНОа в крови не изменялся, при слабой дисплазии повышался в 1,5 раза, при умеренной – в 1,7 раза, а при CIN III и Cr in situ почти в 5 раз.

При сравнительной оценке отмечено значительное повышение в крови уровня ФНОа в случаях тяжёлой дисплазии и преинвазивной формы РШМ. Поэтому при ранней диагностике Cr in situ можно

проводить исследования в обеих биологических жидкостях.

При тяжёлых дисплазиях и преинвазивной карциноме имеет место дисбаланс провоспалительных цитокинов с увеличением их продукции в цервикальной слизи и периферической крови. Уровень ИЛ-4 изучался только в цервикальной слизи (таблица 3).

Таблица 3. Содержание ИЛ-4 в цервикальной слизи при различных заболеваниях шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	ИЛ-4, пкг/мл		
		в церв. слизи		В сравнении с нормой
		уровень	p	
Здоровые	17	90,2±5,4		
Фоновые заболевания	40	97,2±7,8	p – N.S.	> в 1,1 раза
Слабая дисплазия ШМ	17	232,6±16,2	p<0,001 p ₁ <0,001	> в 2,6 раза
Умеренная дисплазия ШМ	18	169,5±23,1	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	> в 1,9 раза
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	151,4±22,2	p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	> в 1,7 раза
Рак шейки матки, 0 стадия	14	111,4±5,6	p<0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	> в 1,2 раза

примечание: см. таблицу 1

У здоровых женщин и при фоновых заболеваниях уровень ИЛ-4 находится практически на одном уровне. При слабой дисплазии отмечено повышение уровня в 2,5 раза по сравнению с нормой, при умеренной дисплазии - почти в 2 раза, при тяжёлой – в 1,6 раза. В случаях Cr in situ концентрация снижается и достигает показателя уровня у здоровых женщин.

Таким образом, повышение экспрессии ИЛ-4 происходит более значительно при слабой степени дисплазии, а по мере утяжеления процесса его концентрация постепенно снижается.

В цервикальной слизи какой-либо закономерной динамики изменения содержания ИЛ-2 не выявлено (таблица 4).

Таблица 4. Содержание ИЛ-2 в цервикальной слизи и периферической крови при различных заболеваниях шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	ИЛ-2, пкг/мл			
		в церв. слизи		в периф. крови	
		уровень	p	уровень	p
Здоровые	17	5,2±0,4		14,2±3,9	
Фоновые заболевания	40	5,1±0,8	p – N.S.	63,3±3,8	p<0,001
Слабая дисплазия ШМ	17	15,0±2,2	p<0,001 p ₁ <0,001	80,0±14,9	p<0,001
Умеренная дисплазия ШМ	18	6,2±1,1	p ₂ <0,002	87,5±17,9	p<0,001 p ₂ -N.S.
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	5,3±0,7	p – N.S. p ₁ – N.S. p ₂ <0,001	68,7±11,9	p<0,001
Cr in situ	14	10,0±1,6	p<0,005 p ₁ <0,005 p ₂ <0,01 p ₄ <0,02	82,7±11,7	p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ – N.S. p ₃ – N.S.

примечание: см. таблицу 1

Таблица 5. Концентрация ТФР 1/3 и секреторного IgA в цервикальной слизи у больных с заболеваниями шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	ТФР 1/3, пкг/мл			IgA, мг/мл		
		в церв. слизи		разница по отн. к N	в церв. слизи		разница по отн. к N
		уровень	p		уровень	p	
Здоровые	17	106,9±17,5			0,63±0,04		
Фоновые заболевания	40	217,8±19,7	p<0,002	> в 2,0 раза	0,18±0,02	p<0,001	< в 3,5 раза
Слабая дисплазия ШМ	17	222,7±27,1	p<0,002 p ₁ – N.S.	> в 2,0 раза	0,25±0,03	p<0,001	< в 2,5 раза
Умеренная дисплазия ШМ	18	435,7±97,9	p<0,004 p ₁ <0,005	> в 4,1 раза	0,31±0,04	p<0,001 p ₁ <0,05	< в 2,0 раза
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	1311,1±158,7	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	> в 12,3 раз	0,23±0,03	p<0,001	< в 2,7 раза
Cr in situ	14	2149,3±416,3	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	> в 20,1 раз	0,31±0,03	p<0,001 p ₁ <0,05 p ₃ -N.S.	< в 2,0 раза

примечание: см. таблицу 1

В периферической крови при фоновых процессах концентрация ИЛ-2 возрастает в 4,5 раза по сравнению с нормой, при слабой дисплазии – в 5,6 раза, при умеренной – в 6,2 раза, при тяжёлой форме – в 4,8 раза, при преинвазивной форме карциномы шейки матки – в 5,8 раз.

При изучении соотношения концентрации ИЛ-2 в цервикальной слизи и крови установлено повышение уровней в крови практически во всех клинических группах.

Концентрации ТФР 1/3 изучались только в цервикальной слизи, поскольку концентрация ростковых факторов в различных тканях в сравнении с периферической кровью выше (таблица 5).

Уровень ТФР1/3 при фоновых заболеваниях достоверно ($p < 0,001$) возрастает в 2 раза. У больных CIN I показатель в сравнении с фоновыми заболеваниями не меняется.

При утяжелении диспластического процесса в случаях CIN II обнаруживается увеличение уровня ТФР 1/3 в 4 раза по сравнению с нормой.

Отмечается выраженная экспрессия ТФР1/3 при тяжёлой дисплазии и преинвазивном раке шейки матки. В первом случае этот уровень по сравнению с контрольной группой повышается в 12,3 раза, а во втором – в 20,1 раз. Усиленная экспрессия ТФР 1/3 и провоспалительных цитокинов указывает на сходный характер их роста и клинического течения.

При изучении зависимости между величинами ТФР 1/3 в цервикальной слизи и CIN I обнаружена прямая корреляционная связь средней силы ($r=0,33$; $p < 0,02$). При умеренной дисплазии корреляционная связь также имеет прямой характер средней силы ($r=0,48$; $p < 0,01$). При тяжёлой дисплазии и Cr in situ отмечена сильная корреляционная связь уровней ТФР 1/3 со степенью тяжести процесса ($r=0,83$; $p < 0,01$ и $r=0,72$, $p < 0,01$, соответственно).

Изучение зависимости уровней ИЛ1/3 от тяжести дисплазии позволило выявить прямую связь средней силы в случаях слабой дисплазии ($r=0,51$, $p < 0,05$), которая при умеренной дисплазии становится меньше, но сохраняет параметры

средней ($r=0,36$, $p < 0,05$). У пациенток с преинвазивной формой РШМ установлена прямая сильная корреляционная связь с величиной ИЛ 1/3 ($r=0,73$, $p < 0,01$).

Статистически значимых корреляционных связей величин ФНОа в цервикальной слизи со слабой и умеренной дисплазией шейки матки не обнаружено, однако при тяжёлой дисплазии (CIN III) выявлена прямая корреляционная связь средней силы с уровнями ФНОа ($r=0,39$, $p < 0,02$), которая сохраняет своё направление и силу при Cr in situ ($r=0,59$, $p < 0,01$).

Между показателями уровней ИЛ-4 и слабой степенью дисплазии установлена прямая, сильная корреляционная связь ($r=0,71$, $p < 0,01$), которая при умеренной и тяжёлой степенях дисплазии проявляется со средней силой ($r=0,47$, $p < 0,01$ и $r=0,42$, $p < 0,01$).

Низкие концентрации ИЛ-2 в цервикальной слизи не позволили обнаружить статистически значимых корреляционных связей со степенью тяжести диспластического процесса шейки матки.

Данные о наличии средних и сильных корреляционных связей уровней ТФР 1/3, ИЛ 1/3 и ФНОа в цервикальной слизи с тяжёлой дисплазией и преинвазивным РШМ позволяют рекомендовать определение их локальных концентраций в качестве дополнительных критериев диагностики степени тяжести неоплазии цервикального эпителия.

Основным методом оценки В-системы иммунитета остаётся определение уровня иммуноглобулинов. Для оценки гуморального иммунитета у больных обследуемой категории нами изучался уровень секреторного IgA в цервикальной слизи.

Установлено, что у пациенток с патологией цервикального эпителия происходит снижение уровня IgA в цервикальной слизи в сравнении с нормой (таблица 5).

Наиболее низкие показатели IgA отмечаются при фоновых заболеваниях - в 3,5 раза ниже нормы. По сравнению с нормой отмечено снижение при дисплазиях и преинвазивной форме РШМ (в

2,5; в 2; в 2,7; в 2 раза соответственно). При сравнении с фоновыми заболеваниями установлено, что в группе с умеренной дисплазией уровень IgA был в 2 раза, а с Cr in situ – в 1,5 раза выше. Низкие уровни IgA в цервикальной слизи свидетельствуют о выраженных локальных нарушениях в гуморальном иммунитете при изучаемой патологии.

Как известно, в связи с наличием локальной иммунной системы в шейечной слизи в ответ на антигены вырабатываются антитела. Комплек-

мент шейечной слизи способен присоединяться к секреторному IgA, в результате чего развивается феномен опсонизации микроорганизмов и их фагоцитоз нейтрофилами слизи. Среди биологических эффектов системы комплемента важнейшим защитным эффектом является лизис патогенных бактерий.

Достоверных отличий в концентрациях C1q компонента системы комплемента в цервикальной слизи у здоровых женщин и при патологии цервикального эпителия не обнаружено (таблица 6).

Таблица 6. Концентрация C1q компонента системы комплемента в цервикальной слизи и периферической крови у женщин с предраком шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	C1q, мкг/мл			
		в церв. слизи		в периф. крови	
		уровень	p	уровень	p
Здоровые	17	85,3±7,8		164,4±3,7	
Фоновые заболевания	40	80,1±5,6	p – N.S.	139,0±4,0	p<0,001
Слабая дисплазия ШМ	17	85,4±8,1	p – N.S. p ₁ – N.S.	121,2±4,6	p<0,001 p ₁ <0,02
Умеренная дисплазия ШМ	18	107,2±10,2	p>0,1 p ₁ <0,02	120,3±10,8	p<0,001 p ₁ <0,02 p ₂ -N.S.
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	105,4±8,8 p ₃ – N.S.	p ₁ <0,03	123,6±8,9 p ₃ – N.S.	p<0,001 p ₂ – N.S.
Cr in situ	14	190,3±15,3 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001		124,3±7,3	p<0,001 p ₂ – N.S. p ₃ – N.S. p ₄ – N.S.

примечание: см. таблицу 1

В то же время при преинвазивной форме РШМ выявляется значительное (в 2,2 раза) повышение содержания C1q компонента комплемента в сравнении как с нормой, так и с фоновыми и предраковыми заболеваниями. В периферической крови при всех случаях патологии шейки матки установлено снижение содержания C1q компонента комплемента в среднем в 1,5 раза.

При изучении соотношений величины C1q компонента комплемента в цервикальной слизи и периферической крови отмечено: повышение C1q только в случаях Cr in situ в цервикальной слизи и постепенное снижение его уровня по мере утя-

желения патологического процесса.

C3 компонент системы комплемента обладает хемотоксической активностью для эозинофилов, индуцирует выброс простагландинов и гистамина из тучных клеток и регулирует синтез ИЛ-1 и ФНОα в мононуклеарах периферической крови.

Достоверных отличий в показателях C3 здоровых женщин и пациенток с фоновыми заболеваниями не обнаружено (таблица 7). Повышение уровня C3 в цервикальной слизи происходит при слабой, тяжёлой дисплазии и преинвазивной карциноме шейки матки.

Таблица 7. Содержание С3 компонента системы комплемента в цервикальной слизи и периферической крови у женщин с предраком шейки матки ($M \pm m$)

Группы больных	n	С3, мкг/мл			
		в церв. слизи		в периф. крови	
		уровень	p	уровень	p
Здоровые	17	420,3±14,2		591,2±17,9	
Фоновые заболевания	40	441,2±15,1		641,0±22,9	
Слабая дисплазия ШМ	17	513,5±20,4	p<0,001 p ₁ <0,01	713,8±12,6	p<0,001 p ₁ <0,05
Умеренная дисплазия ШМ	18	470,3±24,7		703,4±37,5	p<0,02 p ₅ -N.S.
Тяжёлая дисплазия ШМ	14	525,7±31,3	p<0,004 p ₁ <0,02 p ₂ -N.S.	673,2±32,5	p<0,04
Cr in situ	14	740,4±45,3	p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	742,8±20,3	p<0,001 p ₁ <0,02 p ₄ >0,05

примечание: см. таблицу 1

В периферической крови только при дисплазии (CIN I-II-III) и Cr in situ отмечалось увеличение концентрации С3. При преинвазивной форме РШМ это увеличение было особенно значительным (742,8±20,3 мкг/мл при норме 521,2±17,9 мкг/мл, p<0,001).

При изучении соотношения этого показателя в цервикальной слизи и периферической крови установлено повышение содержания С3 компонента системы комплемента в обеих биологических средах при CIN I-II-III и Cr in situ, причём в последнем особенно значительно.

При изучении корреляционной связи между С1q и секреторного IgA в цервикальной слизи обнаружена прямая связь средней силы ($r=0,55$, p<0,05), а между С3 компонентом системы комплемента – обратная корреляционная связь средней силы ($r=-0,58$, p<0,05), т.е. повышение концентрации С3 сопровождается уменьшением секреции IgA.

Таким образом, обнаруженная динамика концентрации различных показателей иммунной системы и корреляционные связи между цитокинами, показателями гуморального иммунитета и неспецифической резистентности в цервикальной слизи у пациенток с различной патологией шейки матки свидетельствуют о сложных, взаимообусловлен-

ных и изменяющихся взаимодействиях локальной иммунной защиты на различных этапах развития патологического процесса шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Ладыгина Н.М. Генитальные инфекции и локальная продукция цитокинов при диспластических процессах шейки матки. Сибирский медицинский журнал 2005; 56 (7): 29-30.
2. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.М., Добросовестнова С.В. Исследование параметров апоптоза при цервикальной дисплазии и раке шейки матки. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН 2005; 2: 164-167.
3. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Бунина Е.Н., Ладыгина Н.М. Содержание цитокинов в цервикальном секрете при дисплазии шейки матки на фоне генитальных инфекций Журнал акушерства и женских болезней 2006; 2: 64-67.
4. Биджиева В.А., Снигур Н.В., Песков Д.Ю., Савинова Е.Б., Мазуренко Н.Н. Исследование генетического полиморфизма цитокинов у больных раком шейки матки. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2007; 3: 63-64.
5. Жайлыбаева А.С. Состояние общего и местного иммунитета у женщин с воспалительными заболеваниями шейки матки. Аллергология и

- иммунология 2007; 8 (1): 305-305.
6. Кисина В.И. Значение инфекций, передаваемых половым путем, в патологии шейки матки. Альманах клинической медицины 2007; 15: 37-43.
7. Насырова С.Ф. Генитальная инфекция в этиопатогенезе патологии шейки матки. Мать и дитя в Кузбассе 2006; 3: 32-33.
8. Олина А.А., Падруль В.М. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки. Журнал акушерства и женских болезней 2006; LV (4): 71-76.
9. Осташкин А.С., Цыганова И.В., Мазуренко Н.Н., Савинова Е.Б., Снигур Н.В., Биджиева Б.А. Полиморфизм в локусе гена TNF α у больных с дисплазиями и раком шейки матки. Молекулярная медицина 2008; (1): 45-50.
10. Цанава Р.М., Шелия Г.П., Чхобадзе М.М., Турашвили Г.А. Особенности местных иммунных реакций и регуляции роста при псевдоэрозиях шейки матки. Аллергология и иммунология 2006; 7 (1): 25-28.
11. Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2009; 2(1): 48-64.
12. Ma C., Zhang W.Y., Wang J.D. Expressions of Th, DC, NK cells in cervical tissue and the relationship with immune functions. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009; 89(23): 1650-3.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF INDICATORS OF LOCAL, HUMORAL IMMUNITY AND NONSPECIFIC RESISTANCE IN PATIENTS WITH DIFFERENT PATHOLOGY OF THE CERVIX

Harutyunyan A.

Center of Family Planning and Sexual Health, Erevan, Armenia

A comparative evaluation of some indicators of immune system and analysis of the dependence of these parameters (correlation) are carried out to identify interrelated mechanisms. The observed changes in the concentrations of indicators of immune system and the correlation between cytokines, humoral immunity and nonspecific resistance in cervical mucus in patients with cervical pathology demonstrate the complex, interrelated and changing interactions of the local immune system at various stages of development of the pathological process of the cervix.

Key words: humoral immunity, cytokines, cervical pathology.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО, ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Арутюнян А.Г.

Центр планирования семьи и сексуального здоровья, Ереван, Армения

Проведены сравнительная оценка некоторых показателей иммунной системы и анализ их корреляционной связи с целью выявления взаимосвязанных механизмов. Обнаруженная динамика концентрации показателей иммунной системы и корреляционные связи между цитокинами, показателями гуморального иммунитета и неспецифической резистентности в цервикальной слизи у пациенток с патологией шейки матки свидетельствуют о сложных, взаимообусловленных и изменяющихся взаимодействиях локальной иммунной защиты на различных этапах развития патологического процесса шейки матки.

რეზიუმე

საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვაგვარი პათოლოგიის მქონე პაციენტებში ლოკალური, ჰუმორული იმუნიტეტის და არასპეციფიკური რეზისტენტობის შედარებითი შეფასება

ა. არუთინიანი

ოჯახის დაგეგმვისა და სექსუალური ჯანმრთელობის ცენტრი, ერევანი, სომხეთი

ავტორმა ჩაატარა საშვილოსნოს ყელის სხვადასხვა პათოლოგიით დასნეულებულ პაციენტთა შორის იმუნური სისტემის ზოგიერთი მაჩვენებლის შედარებითი შეფასება და მათი კორელაციური კავშირის ანალიზი ურთიერთგანპირობებული მექანიზმის გამოვლენის მიზნით.

მკვლევარის დასკვნით, საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიით დასნეულებულ ქალთა შორის ცერვიკალურ ლორწოში გამოვლენილი იმუნური სისტემის მაჩვენებელთა დინამიკა და კორელაციური კავშირები ციტოკინების, ჰუმორული იმუნიტეტისა და

არასპეციფიური რეზისტენტობის მაჩვენებლებს შორის მოწმობენ ლოკალური იმუნური დაცვის ურთიერთდამოკიდებულებასა და ურთიერთქმედებაზე საშვილოსნოს ყელში პათოლოგიური პროცესის სხვადასხვა ეტაპზე.

ARTICAINE – THE BEST CHOICE OF LOCAL ANESTHETIC IN CONTEMPORARY DENTISTRY

Nizharadze N., Mamaladze M., Chipashvili N., Vadachkoria D.

Tbilisi State Medical University; Dental clinic, Training and Research center «UniDent»

In XXI century stomatology is in dynamic progress. Technological advances, innovative methods and materials have made it possible to achieve a great success in treatment of dental pathologies. But it is well-known, that without effective and safe anesthesia it is impossible to provide contemporary dental assistance.

Adequate anesthesia is in accordance with all medical deontological ethics – provides to achieve top level of treatment, allow dentistry to be practiced without patient discomfort, makes positive doctor-patient relationship.

Local anesthesia (LA) forms the foundation of pain control techniques in clinical dentistry. LA achieves highest level of anesthetic potency and lowest systemic toxicity with technical progress by developing: premedication, single-dose cartridges technology, improved technical protocols and contemporary anesthetic compositions with rationally balanced compounds [5].

The history of local anesthesia started in 1859, when cocaine was isolated by A. Niemann. The first local anesthetic agent in dentistry was ester-type Procaine. However, a number of adverse effects were observed, so research has continued permanently with the goal to seek safer and more effective – dental local anesthetics. It is only in recent years that developed con-

temporary anesthetics for dentists who provide dental anesthesia services overall protocols are within rich.

Local anesthetic solutions usually contain a vasoconstrictor agent, mostly epinephrine, in concentrations varying from 5 µg/ml (1:200,000) to 20 µg/ml (1:50,000). The rationale

for combining a vasoconstrictor agent with local anesthetic drugs is to prolong the duration of action of the anesthetic agent and to decrease the rate of absorption from the site of administration in order to reduce the potential systemic toxicity [6].

There is wide spectrum of contemporary local anesthetics, but unfortunately there is not either one “perfect” local anesthetic suitable for all clinical cases. Dentists have to choose LA from a number of alternatives in each case - individually, according to certain clinical situation. All dentists should be familiar with the latest protocols associated with LA. The criteria for selection and dosage calculation of a local anesthetic for intraoral injection must include considerations of efficacy and safety, operative needs on one and individual patient needs (especially in patients with risk factors) on another hand. Drug selection has to consider all components of the anesthetic solution. Many clinicians due to lack of knowledge with the purpose to deliver high efficiency anesthesia and top level of patient’s satisfaction are obliged to use

anesthetic solutions in high quantity or with high concentration vasoconstrictor agent, this on the contrary provides no anesthetic advantage, while increases risk of adverse CVS responses. Clinician dentists must achieve high efficacy and poor risk anesthesia by minimal amount of anesthetic solution. This can be obtained by use of the most effective and the high level of safety local anesthetic drugs [2].

Local anesthetic agents for intraoral injection can be classified into two groups: the esters (-COO-) and the amide (-NHCO-). This distinction is useful, since there are marked differences in allergenicity and metabolism between the two drug categories.

It is only in recent years that several well-controlled clinical and experimental trials have determined safety and efficacy of amide-type local anesthetics to other LA, since they fulfill requirements for dental local anesthetics, mainly:

- a high intrinsic activity, which ensures complete anesthesia for all dental treatment;
- a rapid onset;
- an adequate duration of anesthesia, which should be in the range from 30 to 60 min. for standard dental treatment;
- a low systemic toxicity;
- a high efficacy-toxicity ratio;
- a low overall incidence of serious adverse effects.

Among amide-type anesthetics, Articaine demon-

strates superiority. It was synthesized by the chemist R.Muschaweck in 1969 [24].

Articaine differs from other local anesthetic agents used in dentistry: local anesthetic efficacy is higher, rate of successful (= complete) anesthesia is about 95-100%, systemic toxicity is lower and relation between local anesthetic efficacy and systemic toxicity is best of all dental local anesthetics, thus has wide range of therapeutic use. Preparation of articaine for dental use is a 4% solution, (e.g. Ubistesin - 3M ESPE; Ultracaine - Aventis; Alfacaine - Dentsply; Septanest - Septodont. ...) containing epinephrine 1:200,000 e.g. (Ubistesin™) or 1:100,000 e.g. (Ubistesin™ forte). The epinephrine-anesthetic-ratio (ng epinephrine/mg local anesthetic agent) of articaine is lower in comparison to the other anesthetics [17].

1 ml solution for injection contains: Articaine hydrochloride 40 mg, Epinephrine hydrochloride 0.01/0.005 mg, Sodium sulphite anhydrous max 0.6 mg, Sodium chloride and water for injection.

Local anesthetic solutions for injection within the oral cavity are supplied in single-dose cartridges containing 1.7 mL or 1.8 mL.

Articaine is most widely used amid-type local anesthetic in dental practice. In table 1 there are presented articaine's superlative features among other LAs, that's why articaine is excellent choice for dental professionals.

Table 1. Properties of Dental Local Anesthetics (By Dr. Rahn R.)

	Articaine	Bupivacaine	Lidocaine	Mepivacaine	Prilocaine
molecular weight	284	288	234	246	220
pKa – dissociation constant	7.8	8.1	7.7	7.8	7.7
distribution coefficient	17.0	27.5	46.4	19.3	20.5
Protein binding rate	94%	95%	77%	78%	55%
relative potency	5	16	4	4	4
relative toxicity	1.5	8	2	1.8	1.5
Ratio potency:toxicity	3.3	2	2	2.2	2.7
Elimination half time	20 min	162 min	96 min	114 min	93 min
Max recommended dose (70kg)	500 mg	90 mg	300-500 mg	400-500 mg	400-600 mg

Articaine is derived from thiophene. Articaine's superiority and unique features are determined by its different molecular structure - by the presence of a

thiophene ring instead of a benzene ring. In contrast to other amide-type local anesthetics articaine contains a carboxylic ester group (Fig. 1).

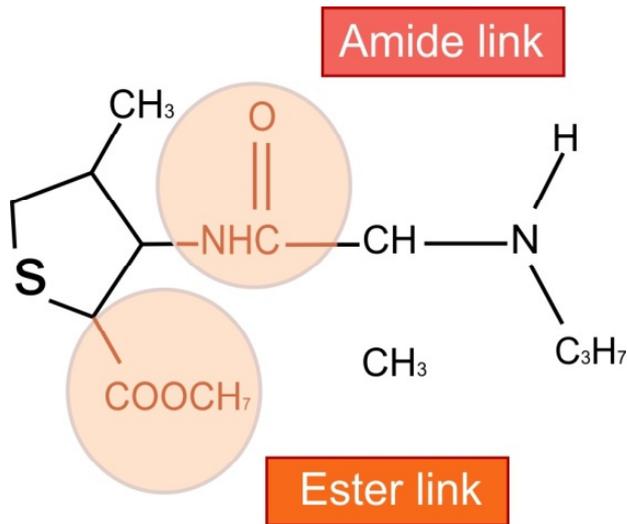


Fig. 1. Structural formula of Articaine (By Dr. Rahn R.)

Physicochemical structure and the pharmacological profile of local anesthetics are responsible for the intrinsic activity and the systemic toxicity [19].

Local anesthetic molecules are composed of three parts: an aromatic group, an intermediate chain and a secondary or tertiary amino terminus. The characteristics of any anesthetic are determined by the exact structure and relationship of each of these three components.

The aromatic ring structure is soluble in lipids (The nerve cell membrane is made of a lipid bilayer and thus the aromatic ring is important in making it possible for the anesthetic molecule to penetrate

through the nerve membrane). The amino structure is soluble in water. The intermediate chain provides the the hydrophilic and hydrophobic ends of the molecule.

Articaine is low Water solubility weak base, therefore intended for injection it is used as acidic salt, which improves water solubility. After injection of the anesthetic, the solution quickly takes on the pH of the surrounding tissue, and the molecular structure shifts between two forms; an uncharged base molecule and a positively charged cation. These two forms of the anesthetic molecule exist in an equilibrium dependent upon the exact pH of the solution. For realization of anesthetic properties it is necessary hydrolysis of articaine with formation of lipid solubility free-base, which is able to penetrate into the lipoprotein nerve membrane, but the cationic acid form is responsible for the anesthetic efficacy.

The dissociation constant (pKa) affects the onset of action. Since articaine's pKa value is - 7,8 and similar to PH of intact tissues of the body (7,4), it tends to have rapid hydrolysis and faster onset of anesthetic action: In local infiltration technique after 1-2 min, in nerve block anesthesia in 2-5 min. Consequently, in inflamed tissues, with acidic environment hydrolysis is becoming worse, accordingly anesthetic efficacy is becoming worse too. In contrast to other amide-type Local Anesthetics Articaine provides more effective anesthesia in tissues with suppurative inflammation (Fig. 2) [4].

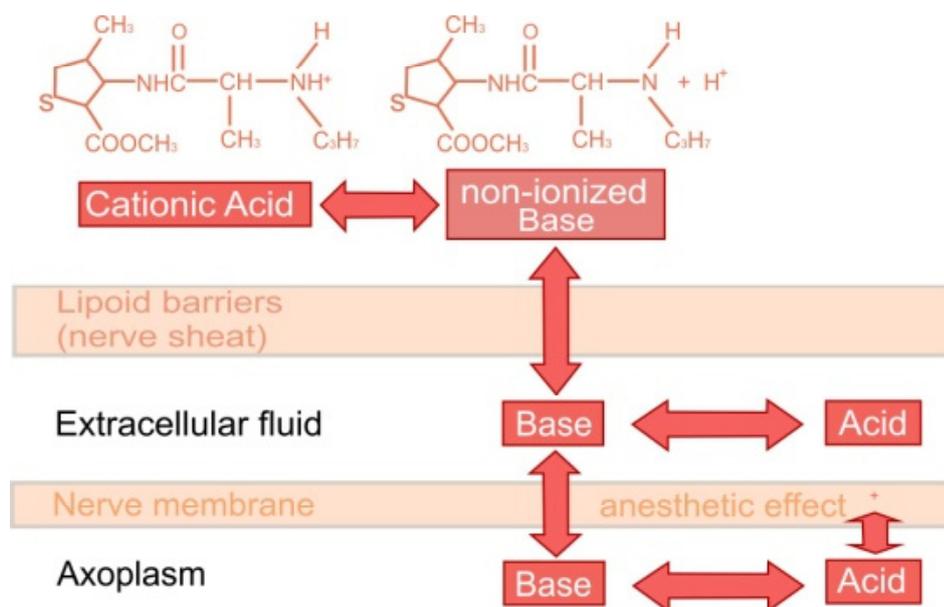


Fig. 2. Distribution of Local Anesthetics (acid-base conversion) (By Dr. Rahn R.)

The distribution coefficient reflects the lipid solubility of a local anesthetic. The distribution coefficient of lidocaine is about 46 and articaine's about 17 (octanol-water-system).

Articaine has a low systemic toxicity, which is correlated with the low lipid solubility, that's why its absorption into the systemic circulation and transition into tissues and organs is delayed. Lipid solubility is also essential for penetration of the nerve membrane, that's why in dentistry for adequate anesthetic efficacy in solution articaine's percentage is raised to 4%.

The plasma protein binding rate (PPB) means the percentage of protein bound fraction in the blood plasma and reflects the binding of the local anesthetic agent to specific receptors. The plasma protein binding rate of lidocaine is 77%, but of articaine 94%. Thus, articaine with the highest PPB rate is the anesthetic which gives the deepest and average-lasting anesthesia. On another hand a higher plasma protein binding rate correlates with a lower systemic toxicity, because it prevents rapid diffusion from the vascular compartment into the tissue and organs. If a local anesthetic reaches the circulation, only the non-bound fraction can penetrate the tissue. Thus, if articaine enters the blood stream due to an inadvertent intravascular injection, a smaller effect in internal organs can be expected in comparison to lidocaine. It is necessary to take into account, that hypercapnia and acidoses reduce anesthetic's protein binding level and increases toxicity [20].

The relative intrinsic activity of articaine is about 5 (related to procaine), the relative systemic toxicity about 1.5. The ratio between local anesthetic potency and systemic toxicity of articaine is higher in comparison to other dental anesthetics. This means, that articaine has the lowest systemic toxicity in relation to the local anesthetic activity. Thus, it has wide range of therapeutic use: it is the local anesthetic of first choice for all dental treatment for adults, children, elderly, and patients with general diseases [27].

Articaine effectively penetrates tissue and highly diffusible, that is very important in pediatric dentistry [26].

Another important difference between articaine and the other amide local anesthetics is the speed of elimination. Articaine is metabolized much faster (elimination half-time 15-20 minutes), than other amide local

anesthetics (elimination half-time 90 to over 150 minutes). Because of articaine's unique molecular structure, different from other amide-type local anesthetics – its carboxylic ester group enables articaine to inactivate in the liver by microsomal enzymes as well as it is hydrolyzed by esterases in the tissues and the blood serum. Articaine is the only local anesthetic agent, which is inactivated in both ways. Since the hydrolyzation is very fast and starts immediately after injection, about 85 to 90% of administered articaine is inactivated in this way, about 5-10% is excreted unchanged. The kidney is the main excretory organ for both unchanged drug and the metabolites of local anesthetics. Main metabolic product is articainic acid (or more accurately: articainic carboxylic acid), which is un toxic and inactive as local anesthetic. The rapid breakdown of articaine is related to very low systemic toxicity and consequently to the possibility of repeated injection (using additional doses). Articaine is a high clearance drug with a clearance of 6,000 ml/min [20].

Pharmacokinetic parameters, including rate of drug absorption from the site of injection and distribution, maximum serum levels, time of maximum serum levels and elimination half time, are important to estimate the risk of systemic intoxication following injection and to recommend maximal dose in single and repeated injection [14].

Each LA has its own maximum recommended dose (MRD), expressed in mg/kg. Recommendations of maximum doses are also based on patient's health status. Because in some patients with risk-factors, it is still possible that toxic reactions may occur within the so-called safe dosage range.

Due to prevention of overdose (toxic reactions) Recommendations of maximum dose were given for local anesthetics as well as vasoconstrictors. Maximum recommended dose of articaine and lidocaine is 7 mg per kg body weight, which means a total of 500 mg in 70 kg adult. This is equivalent to about 6 ampoules / 7 cartridges of the 4 % solution (Table 2,3) [1, 25].

Maximum recommended dose of epinephrine is 0.2 mg in healthy patients, but only 0.04 mg in patients suffering from cardiovascular diseases. Thus, it is obvious, that maximum recommended dose of the standard commercial preparation (4% articaine + 1:200,000 epinephrine) is determined by articaine for

healthy patients, but by epinephrine for cardiovascular patients (Table 4). There are introduced new graphs

providing a quick and effect way to determine maximum LA dose (Table 2,3,4).

Table 2. Patient weight X Maximum Recommended Dose of Dental Local anesthetic - Articaine in Adults

Adult Weight	Active substance (mg)	Anesthetic solution (ml)	Number of Cartridges (1.7 ml)
1	7	0.1	0.1
40	280	7	4
45	315	7.8	4.5
50	350	8.7	5
55	385	9.6	5.5
60	420	10.5	6
65	455	11.3	6.5
70	490	12.2	7
75	525	13.1	8
80	570	14.2	8.5
85	495	15.1	9
90	630	15.7	9.5

Table 3. Patient weight X Maximum Recommended Dose of Dental Local Anesthetic - Articaine in Pediatric Patients

Child Weight	Active substance (mg)	Anesthetic solution (ml)	Number of Cartridges (1.7 ml)
1	5	0.1	0.07
10	50	1.2	0.66
15	75	1.9	1.1
20	100	2.5	1.5
25	125	3.1	2
30	150	3.8	2.5
35	175	4.5	3

Table 4. Maximum Recommended Dose of Articaine and Epinephrin (By Dr. Rahn R.)

Articaine	dose	500mg	
	ampoules	6	
	cartridges	7	
Epinephrine	Dose	healthy	Cardiovascular diseases
		0.2 mg	0.04 mg
	Ampoules 2 ml	20 (1:200,000) 10 (1: 100,000)	4 (1:200,000) 2 (1:100,000)
	Cartridges 1,7 ml	23 (1: 200,000) 12 (1:100,000)	5 (1:200,000) 2 (1:100,000)

There is a linear relationship between the amount of drug administered and the resultant peak of anesthetic blood levels. After submucosal injection of 80 mg articaine - equivalent to one ampoule or cylindrical cartridge –maximum serum levels of articaine is in the range of 0.5 to 0.8 mg/L. Threshold serum level of articaine for symptoms of CNS intoxication is about 5 to 6 mg/L, which is equivalent to a total dose of 500 to 800 mg.

The time to peak blood concentration of articaine is obtained very fast, about 10 to 15 minutes after injection, irrespective of epinephrine. After attaining the peak, serum levels of articaine decreases very fast, Elimination half time of articaine is in the range of 15 to 20 minutes. Despite of fast metabolism, anesthetic efficacy and duration of action of articaine is as high as in other local anesthetics.

Local anesthetic activity varies as a function of the regional anesthetic procedure, clinical status of the patient, anesthetic agent, and composition of anesthetic solution.

Commercial preparations for other dental local anesthetics are 2- or 3% solutions. Articaine is the only anesthetic agent, which is available as a 4 % solution for dental use. It's important, since high concentration of the local anesthetic is required for successful and complete anesthesia, because of limited volume able to be injected into the oral cavity, e.g. in palatal or in periodontal ligament (PDL) technique (= intraligamentary injection). The higher concentration of the solution also compensates failure of effective anesthesia, if the anesthetic solution cannot be deposited in the immediate vicinity of the nerve to be blocked. Thus the degree of anesthesia depends on both: the concentration of the anesthetic solution and the total dose administered- the molar concentration of the anesthetic in contact with the nerve fibers [18].

There aren't statistically significant differences in anesthetic efficacy between 4% Articaine with 1:200,000 epinephrine and 4% Articaine with the 1.100,000 epinephrine. The commercial solution with the higher concentration of epinephrine provides no anesthetic advantage over the lower concentration, while increasing the risk of adverse cardiovascular responses. Thus, the higher concentrated epinephrine only should be used, if more intensive ischemia is required, e.g. in endodontic surgery [6].

The duration of local anesthesia depends on the local anesthetic agent, the dose and concentration of the anesthetic, the vasoconstrictor and the technique of application. Articain has vasodilatative action, which decreases efficacy and duration of anesthesia (especially in severely vascularised dentofacial area). Thereby the duration of anesthesia is prolonged when vasoconstrictor - epinephrine is added to the solution.

Epinephrine may be dangerous and there is contraindications to patients with cardiovascular diseases (heart failure, angina pectoris, myocardial infarction, cardiac arrhythmias, paroxysmal tachycardia and severe hypertension), in persons with narrow angle glaucoma, thyrotoxicosis, decompensate diabetic metabolic condition, in persons who are allergic or hypersensitive to sulfite, as well as in persons with

severe bronchial asthma, or those who are currently receiving such medicines as tricyclic antidepressants, MAO inhibitors, antiparkinson drugs, β -blockers, thyroid- hormones. In these patients, anesthetic solutions with no vasodilatative action would be prudent [10,12,21-23,28].

Disputes about this subject are still in progress now. In some doctors different opinion in LA solutions with low epinephrine concentration epinephrine's amount is reduced to safe level - which is equal to endogenous epinephrine's amount, secreted in response to stress and isn't dangerous to health. Thus, in these patients (except persons who are allergic or hypersensitive to sulfite) articaine with low concentration epinephrine - 1:200,000 can be used. Nevertheless articaine must be used individually, with accordance to patient's general health condition and with particular caution (premedication, aspiration test, drug administration rate - 1 mL per minute) [3,15].

Most of the complications observed - pallor, unrest, sweating, palpitations, and nausea - are common manifestations of acute anxiety and may even develop before administration of LA. Thus, many of the adverse effects are actually generated by the process of "needle insertion" and not by the local anesthetic drugs themselves.

True allergy requires the formation of an antibody to an antigenic substance. To date, no evidence is available that antibodies are formed in response to a challenge by an amide-type local anesthetic drug. Thus, true allergic reactions to local anesthetic agents are extremely rare. Allergic or hyperergic reactions following them administration of a local anesthetic solution, are mainly referable to the use of methylparabene and sodium metabisulfate [8].

Local anesthetic toxicity involves essentially the CNS and CVS. To avoid overdoses maximum recommendation dose (MRD) must not be exceeded (Table 2, 3) [13].

Local anesthetics, including articaine, may cause systemic intoxication, if unintentional intravascular injection is performed, which can occur due to the high vascularisation of the oral mucosa. Intravenous administration may be prevented by always performing an aspiration test prior to all LA injections [8].

Local anesthetics are the SAFEST and the MOST EFFECTIVE, within the rich drugs available in medicine for the prevention and management of pain. As presented above articaine seems to be the preferred local anesthetic in comparison to other local anesthetics for adults, children (over 4), elderly, pregnant women, breastfeeding women, patients suffering from hepatic disorders and renal function impairment. Articaine should be used only after careful consideration of the benefit-risk ratio in patients suffering from various diseases.

Despite of the low systemic toxicity and the high level of safety, adverse effects related to local anesthesia cannot be excluded completely. All dentists permitted to administer LAs must be aware of these potential problems and be prepared to manage them expeditiously and effectively. Proper management of all medical emergencies is based upon the following algorithm: P (Positioning) → A (Airway) → B (Breathing) → C (Circulation) → D (Definitive care): Diagnosis, Drugs, and Defibrillation [11,16].

The criteria for selection of a local anesthetic for intraoral injection must be a good balance of high level of efficacy and safety, that's why Articaine is the local anesthetic of first choice for all dental treatment for adults and children (over 4) and, after careful consideration, in patients at high risk [7].

REFERENCES

1. ნიუარაძე ნ., ჭიკაშვილი ნ. საანესთეზიო საშუალებების ტოქსიურობა და შესაძლო გართულებები ადგილობრივი ანესთეზიის დროს. სტომატოლოგთა II საერთაშორისო კონგრესის მასალები. თბ.: 2000; 87-95.
2. Ран Р. Контроль боли в стоматологии. ДентАрт 2010; 2: 62-66.
3. Ран Р. Контроль боли в стоматологии. Факторы риска при использовании местных анестетиков. ДентАрт 2010; 4: 76.
4. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии. М.: 2000; 22-28.
5. Рабинович С.А., Зорян Е.В., Анисимова Е.Н. Препараты артикаина и мепивакаина: особенности фармакологического действия и клинического применения. Клиническая стоматология 2002; 2: 28-32.
6. Рабинович С.А., Крылов Ю.Ф., Зорян Е.В., Анисимова Е.Н. Сравнительная характеристика

вазоконстрикторов, используемых в растворах местных анестетиков. Клиническая стоматология 2000; 1: 30-32.

7. Рабинович С.А., Зорян Е.В. Международный конгресс. Современные технологии обезболивания в амбулаторной практике. Клиническая стоматология 2006; 1: 75.
8. Bartlett S.Z. Clinical observation on the effect of injections of local anaesthetics preceded by aspiration. Oral Surg 1972; 33: 520-525.
9. Blackmore J.W. Local anesthetics and sulfite sensitivity. J Can Dent Assoc 1988; 54: 349.
10. Boakes A.J. Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. Br Med J 1973; 1: 311.
11. Daubländer M, Müller R, Lipp M.D. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. Anesth Prog. 1997; 44: 132.
12. Goulet J.P, Perusse R, Turcotte J.Y. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part III. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 65: 692.
13. Leuschner J, Leblanc D. Studies on the toxicological profile of the local anesthetic articaine. Arzneimittelforsch 1999; 49: 126.
14. Malamed S.F. Allergy and Toxic Reactions to Local Anesthetics. Dentistry today 2003; 22: 114-121.
15. Malamed S.F. Handbook of Local Anesthesia. 2. Ed. C. V. Mosby Comp. S. Louis: 1986.
16. Malamed S.F. Handbook of Medical Emergencies in the Dental Office. 6th ed. St. Louis, Mo: C. V. Mosby Inc; 2000: 51-52.
17. Malamed S.F, Gagnone S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. J.Am. Dent. Assoc. 2001; 132: 177-185.
18. Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. 4th ed. St Louis, Mo: C.V. Mosby Inc; 1997.
19. Oertel R, Ebert U, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin Pharmacokinet. 1997; 33: 418-421.
20. Oertel R, Richter K. Plasma protein binding of the local anaesthetic drug articaine and its metabolite articainic acid. Pharmazie 1998; 53: 646-647.
21. Perusse R, Goulet J.P, Turcotte J.Y. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part I. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 65: 679.
22. Perusse R, Goulet J.P, Turcotte J.Y. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part II. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 65: 687.
23. Perusse R, Goulet J.P, Turcotte J.Y. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part III. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 65: 692.

24. Rahn.R. Local Anesthesia in Dentistry. Articaine and Epinephrine for Dental Anesthesia. 3M ESPE Product Monograph, 2001.
25. Scott D.B. Maximum recommended doses of local anaesthetic drugs. Br J Anaesth. 1989; 63: 375.
26. Sisk A. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. Anesth Prog. 1992; 39: 187.
27. Wright G.Z, Weinberger S.J, Friedman C.S, Plotzke O.B. Use of articaine local anesthesia in children under 4 years of age - a retrospective report. Anesth Prog. 1989; 36: 268.
28. Wynn R.L. Epinephrine interactions with b-blockers. General Dentistry 1994; 42: 16.

SUMMARY

ARTICAINE – THE BEST CHOICE OF LOCAL ANESTHETIC IN CONTEMPORARY DENTISTRY

Nizharadze N., Mamaladze M., Chipashvili N., Vadachkoria D.

Tbilisi State Medical University; Dental clinic, Training and Research center «UniDent»

Local anesthesia forms the foundation of pain control techniques in clinical dentistry. Within the rich local anesthetic drugs available in dentistry for the prevention and management of pain 4% articaine solutions achieve highest level of anesthetic potency and lowest systemic toxicity in all clinical situations, prior to its superlative physicochemical characteristics and the pharmacological profile. These are - low lipid solubility, high plasma protein binding rate, fast metabolization, fast elimination half time; low blood level. Articaine inactivates in both ways: in the liver and the blood serum. It has good spreading through tissues. Thus, articaine seems to be the local anesthetic of first choice in tissues with suppurative inflammation, for adults, children (over 4), elderly, pregnant women, breastfeeding women, patients suffering from hepatic disorders and renal function impairment. In Articaine solutions (1: 200 000) epinephrine is in low concentration, thus in patients at high risk adverse responses are maximally decreased. In these patients articaine should be used with careful consideration of risk/benefit ratio. Articaine solutions must not be used in persons who are allergic or hypersensitive to sulphite, due to content of Sodium metabisulfite as vasoconstrictor's antioxidant in it. Incidence of seri-

ous adverse effects related to dental anesthesia with articaine is very low. Toxic reactions are usually due to an inadvertent intravascular injection or use of excessive dose. To avoid overdoses maximum recommendation dose (MRD) must not be exceeded and aspiration test always performed prior all LA injections. In these article we introduce new graphs providing a quick and effect way to determine maximum LA dose. If the overdose reactions develop, adherence to the basic step of emergency management with end to a successful outcome in virtually all cases.

Key words: articaine, dental local anesthetics, vasoconstrictor agents, pharmacokinetics, adverse effects, hypersensitivity.

РЕЗЮМЕ

Артикаин – лучшее средство выбора среди местных анестетиков в современной стоматологии

Нижарадзе Н.О., Мамаладзе М.Т., Чипашвили Н.Ш., Вадачкория Д.З.

Тбилисский государственный медицинский университет; Клиника стоматологии и научно-исследовательский центр «УниДент»

Местная анестезия занимает основное место среди методов контроля над болью в стоматологии. Среди большого ассортимента местноанестезирующих средств препараты 4% артикаина позволяют более безопасно и эффективно проводить обезболивание в различных клинических ситуациях. Это обусловлено их преимущественными физико-химическими и фармакокинетическими показателями: низкая липидная растворимость, высокая степень связывания с белками, низкая концентрация в плазме крови, биотрансформация как в печени, так в плазме крови, быстрый метаболизм в организме, короткий период полувыведения, высокая диффузионная способность в тканях. Вышеперечисленные свойства артикаина позволяют считать его средством выбора для обезболевания тканей при тяжёлых гнойно-воспалительных процессах, заболеваниях печени и почек, у ослабленных больных, беременных, кормящих матерей и в педиатрической стоматологии. Вместе с тем, препараты артикаина (1: 200 000) содержат наименьшую концентрацию вазоконстриктора

в растворе, что уменьшает риск появления потенциальных осложнений у пациентов группы риска. В этом контингенте артикаин используется с максимальным учётом соотношения риск/пользы. Наличие в растворе вазоконстриктора требует применения консерванта – метабисульфита натрия, что следует учитывать в случае повышенной чувствительности у пациентов к сере (особенно при бронхиальной астме). Артикаин редко вызывает серьёзные осложнения. Токси-

ческие эффекты, как правило, связаны с передозировкой или случайным внутрисосудистым введением и предотвратимы путём выполнения аспирационных проб и учёта максимально рекомендуемых доз (МРД). Представленные в статье графики облегчают и ускоряют определение МРД. При развитии осложнений выполнение основных правил неотложной помощи приводит к успешному выведению пациента из этого состояния практически во всех случаях.

რეზიუმე

არტიკაინი - თანამედროვე სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებს შორის საუკეთესო არჩევანი

ნ. ნიჟარაძე, მ. მამალაძე, ნ. ჭიპაშვილი, დ. ვადაჭკორია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სტომატოლოგიის კლინიკა და საწავლო-კვლევითი ცენტრი «უნიდენტი»

სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში გაუტკივარების მეთოდებს შორის პრიორიტეტულია ადგილობრივი გაუტკივარება. "თანამედროვე" ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებათა შორის 4% არტიკაინის პრეპარატები უზრუნველყოფენ ყველაზე ეფექტურ და უსაფრთხო გაუტკივარებას. არტიკაინის უპირატესობა მისი საუკეთესო ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებითა და ფარმაკოკინეტიკური პროფილითაა განპირობებული. მას ახასიათებს ცხიმში დაბალი ხსნადობა, მაღალი პლაზმა-პროტეინული კავშირი, სწრაფი მეტაბოლიზმი, ელიმინაციური ნახევრადგამოყოფის სწრაფი დრო, პლაზმაში დაბალი კონცენტრაცია და ქსოვილებში კარგი დიფუზიის უნარი. ამდენად, არტიკაინი საუკეთესო არჩევანია მწვავე ჩირქოვან-ანთებითი პროცესების მკურნალობისას, ბავშვებში (4 წლის ზემოთ), ორსულებში, ლაქტაციის პერიოდში, ასაკოვან პირებში, დვიძლისა და თირკმელების პათოლოგიის მქონე და დასუსტებულ პირებში. ამასთანავე, ადრენალინის შემცირებული კონცენტრაციის მქონე (1:200000 განზავებით) არტიკაინის პრეპარატები მაქსიმალურად ამცირებენ პოტენციურ გართულებათა რისკს. აღერგიულ და ბრონქული ასთ-

მით დაავადებულ პირებში არტიკაინის პრეპარატების გამოყენება დაუშვებელია, რაც მასში ვაზოკონსტრიქტორის ანტიოქსიდანტის, ნატრიუმის მეტაბისულფიტის შემცველობითაა პირობადებული. რისკ-ჯგუფის პაციენტებში არტიკაინის გამოყენება რისკ/სარგებელის პრინციპის გათვალისწინებითაა რეკომენდებული. არტიკაინის პრეპარატების გამოყენებისას სერიოზული გვერდითი მოვლენების განვითარების ალბათობა საგრძნობლად დაბალია. ინტოქსიკაცია ძირითადად ჰიპერდოზირების ან შემთხვევითი ინტრავასკულური ინექციის შედეგად ვითარდება. გართულებების პრევენცია ინექციის დროს ასპირაციული სინჯის შესრულებითა და მაქსიმალურად რეკომენდებული დოზების (მრდ) ლიმიტის დაცვით მიიღწევა. სტატიაში მრდ მზა სქემებია მოწოდებული, რაც სტომატოლოგებს კონკრეტულ კლინიკურ სიტუაციაში პრეპარატის შერჩევას და მათი მოცულობის და კონცენტრაციის დადგენას გაუადვილებს. გვერდითი მოვლენების განვითარების შემთხვევაში ადეკვატური სამედიცინო დახმარება პრაქტიკულად ყველა შემთხვევაში პაციენტის რეაბილიტაციას უზრუნველყოფს.

WAYS OF OPTIMIZATION OF PREGNANCY GINGIVITIS TREATMENT

Mdivani M., Betaneli M., Margvelashvili V., Kharabadze M.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy, Tbilisi, Georgia

Pregnancy gingivitis is an acute form of gingivitis and it is characterized by gingival edema, hyperplasia, heavy bleeding. Pregnancy gingivitis is developed in 30-75% of pregnant women [4]. During pregnancy many etiological factors cause the development of gingivitis. Primary reason for gingivitis is a bacterial deposit at the teeth surface (dental plaque), supragingival and subgingival mineralized sediment, during pregnancy is revealed the rise of aerobic and anaerobic bacteria's ratio [2]. Concentration of sexual hormones during pregnancy plays a key role in the pathogenesis of pregnancy gingivitis. Under the influence of hormones takes place malfunction of microcirculation in oral mucosa. At this time is reduced the rate of bleeding, and this factor promotes sedimentation of granulocytes at the endothelia and causes retardation of microcirculation, and rise of blood vessel walls permeability [3].

Periodontal diseases probably will have negative effect on the run of pregnancy. There are frequent occasions of small weight of fetus and cases of premature birth among pregnant women having severe form of a disease. Treatment of periodontal diseases significantly reduces the risk of premature birth [5]. In relation to *Campylobacter rectus* heavy increase of IgM level of the fetus promotes development of premature birth [6].

Negative property – toxicity – of medications used in the course of treatment of periodontal infectious diseases represents the difficulty of the pregnant women's treatment [1,7,8].

Nowadays treatment complexity (local and general) is considered as the only correct approach to the therapy of the diseases of the periodontum [1].

Research objective is the study of periodontum condition among pregnant patients diseased by gingivitis, influence of their hemostasis system and hemoreological indices on the course of the gingivitis and treatment optimization in complex therapy with insertion of plasmapheresis.

Materials and methods. Observation have been carried out by us for 100 pregnant women, from 19 to 35

years old, diseased with acute or chronic forms of gingivitis at the various stages of pregnancy. Among them 52 pregnant women (basic group) have been treated by curative plasmapheresis with following indications: pregnancy rhesus-incompatibility (n=23), antiphospholipid syndrome (n=8), hypercoagulation condition, with early interruption of pregnancy (n=21).

Rise of fibrinogens concentration in the blood up to $7,25 \pm 1,75$, and high level of D-dimer $<1000-2000$ has been observed in patients of basic group.

Control group consisted of 48 pregnant women, for which plasmapheresis procedure has not been prescribed owing to some disease or pathological condition, but the treatment of chronic acute gingivitis has been carried out and patients were under our supervision until completion of gestation period.

For establishing diagnosis we have used the classification of the disease of the periodontum, offered by N.F. Danilevsky (1995). Clinical methods have been used for the research: simplified hygienic index (SGI) of oral cavity according to Greene-Vermillion. In order to determine inflammatory processes in the gingival tissue we have used papillary-marginal-alveolar (PMA) index. We have estimated the rate of gingival bleeding by 3-point system (I, II, III). Among laboratory methods of the research we have used the method of reo-periodontography – determination of blood vessels functional status in the gingival tissue (by use of two-channel rheograph PИП-2 (Russia, "Medi"), six-channel recording electrocardio-graphy device). We have observed the value of rheographic index (R.I.) (rate 0,21-0,25 Ohm) before the treatment and after the course. Plasmapheresis have been carried on for pregnant women beginning from the fourth week of the gestation period up to the 39th week. For each patient the number and frequency of procedures was determined according to clinical and paraclinic data.

Plasmapheresis has been carried out by discrete method by use of Baxter 500/300 containers RC-6 and centrifuges K-80 (Germany), as well as by manual plasma extractor. Volume filling for exfusion plasma, cytoconcentrates volume, maintenance of

blood oncotic pressure, correction of electrolytic and albumin misbalance have been carried out by physiological, Ringer and rheopolyglucin solutions.

Local dental treatment course was carried on for both groups of patients by taking into account the following stages:

- the study of oral cavity hygiene regulations with further control;
- oral cavity professional hygiene;
- in case of hypertrophical gingivitis the curettage of false periodontal pouch, removal of strong and mild sediment from the teeth;
- removal of those local factors, which promote accumulation and activation of microbial accretion (caries cavity filling (stopping), correction of inferior or orthopedic constructions);
- local antiinflammatory therapy, which is carried out by us in parallel with removal of supragingival tooth stones. We have used metronidazol-containing gels – Metrogil denta (India, “Unique Pharmaceutical”), Dicloran gel (India, “Unique Pharmaceutical”). For fixation was used periodontal dressing – Voco Pack (Germany, “Voco”).

During treatment process we have prescribed herbal pastes `Lacalut Phytoformula~ (Germany, “Dr. Teiss”), `Silca herb~ (Germany), “Paradontax” (Great Britain, “SmithKline Beecham”), “Vademecum” (Germany, “Heel”). Also we have prescribed antiinflammatory antimicrobial rinses “Corsodyl” (Great Britain, “Glaxo-SmithKline”), “Lacalut antiplague” (Germany, “Dr. Teiss”) etc. for oral cavity irrigation.

The validity of obtained results has been estimated by the method of variational statistics with the use of Student’s t-criteria in computer program Statistic (“Statsoft”).

Results and their discussion. Before the treatment all pregnant women (100 in total) diseased with gingivitis had subjective complaints for discomfort in the gingival area, have experienced pain, foul breath (smell), bleeding caused by mechanical irritants, in case of heavy forms – spontaneous bleeding, hyperemia, edema, gingival hypertrophy, loosening, a lot of mild and strong sediments.

The results of clinical and laboratory researches before the treatment and after it in both groups of patients are given in the Table 1 and 2.

Table 1. The results of clinical and laboratory researches before the treatment and after it (basic group)

Indicators of clinical and laboratory researches	indicator of SGI index (rate 0,5-0,8)		indicator of PMA index (rate 6-9)		R.I. index (rate 0,21-0,23 ohm)	
	before the treatment	after the treatment	before the treatment	after the treatment	before the treatment	after the treatment
Pregnant women diseased by gingivitis (n=52)						
Acute catarrh generalized gingivitis of average form 35%	2,6±0,3%	0,54±0,3%	45±2%	0,7±0,7%	0,13ohm ±0,03%	0,23ohm ±0,01%
Generalized form of chronic aggravate hypertrophic gingivitis of severe form 65%	3,2±0,3%	0,8±0,3%	48±2%	0,7±0,7%	0,10ohm ±0,03%	0,23ohm ±0,01%

Table 2. The results of clinical and laboratory researches before the treatment and after it (control group)

Indicators of clinical and laboratory researches	indicator of SGI index (rate 0,5-0,8)		indicator of PMA index (rate 6-9)		R.I. index (rate 0,21-0,23 ohm)	
	before the treatment	after the treatment	before the treatment	after the treatment	before the treatment	after the treatment
Pregnant women diseased by gingivitis (n=48)						
Acute catarrh generalized gingivitis of average form (n=15) 31%	2,6±0,3%	0,51±0,3%	3,5±2%	0,9±0,7%	0,15ohm ±0,03%	0,20ohm ±0,01%
Generalized form of chronic aggravate hypertrophic gingivitis of severe form (n=32) 69%	3,1±0,3%	0,54±0,3%	4,8±2%	1,2±0,7%	0,10ohm ±0,03%	0,19ohm ±0,01%

According to received results was regulated rheographic index, blood vessels tone indicator became bigger and indicator of blood vessels peripheral resistance index approaches to the norm (rate). After the treatment 85% of patients (n=44) have no subjective complaints at all, the gum (gingiva) objectively became light pink. There are no recurrence in the course of gestational period (Fig. 1,2).

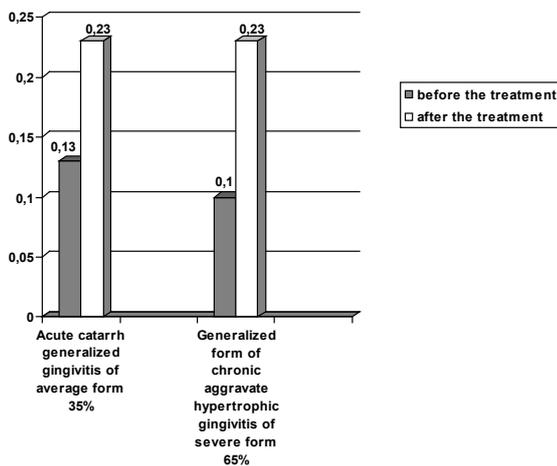


Fig. 1. R.I. index (Basic group)

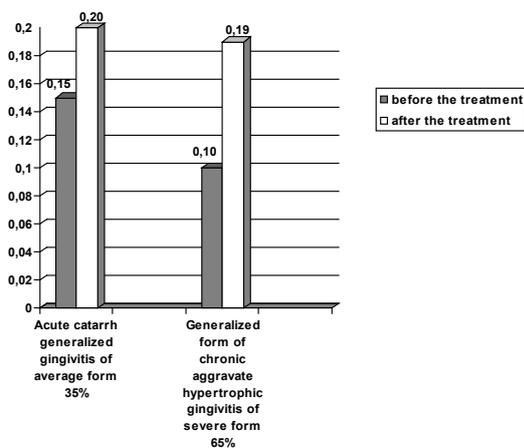


Fig. 2. R.I. index (Control group)

In 25-28% of patients from control group have been observed recurrences and periodical recrudescence (hemorrhage from gingiva, edema, gingival hypertrophy, hyperemia). Rational insertion of the method of plasmapheresis in the general treatment regimen for pregnant women diseased by the acute or aggravate gingivitis gives patients an improvement of subjective and objective data, as well as the correction of blood vessels functional status, and peripheral blood circulation in the damage area, as a result of which is increased the period of recurrence-free course of disease and, therefore, the quality of patient's life.

REFERENCES

1. Barak S. et al. Common oral manifestations during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2008; 58(9): 624-8.
2. Lang NP et al. Dental plaque and calculus. In: Lindhe J. ed *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard; 2003: 102-137.
3. Levin Rp. Pregnancy gingivitis. *J. Parodontology* 1997; 30-37.
4. Lifde B. The dental care of pregnant women. *NZ Dent. J.* 2001; 80: 41-43.
5. Lopez NJ, et al. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002; 81:58-63.
6. Madianos PN, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; 6:175-182.
7. Papli T. et al. Microbiology of periodontitis. *J. Parodontology. Res.* 2005; 26: 243-254.
8. Боровский Е.В., Иванов В.С. *Терапевтическая стоматология.* 2001; 426-432.

SUMMARY

WAYS OF OPTIMIZATION OF PREGNANCY GINGIVITIS TREATMENT

Mdivani M., Betaneli M., Margvelashvili V., Kharabadze M.

P. Shotadze Tbilisi Medical Academy, Tbilisi, Georgia

Pregnancy gingivitis is developed in 30-75% of cases and it is a result of complicated hormonal and immunological changes in the organism. 100 pregnant women with various degree of severity of gingivitis have been observed. Acute generalized gingivitis, gingival edema with bleeding, hyperplasia, have been observed in all patients, while in bad cases – with ulcers' formation at gingival. Decrease of hemoreological index of gingival tissue (down to 0,15-0,19 Ohm) have been mentioned, too. Complete clinical and laboratory studies, as well as screening of obtained data have been carried out before the treatment, in its process and after the course.

Pregnant women have been under the supervision, to whom according to various indications (rhesus-incompatibility, antiphospholipidic syndrome, early interruption of pregnancy with disorder of the system of hemostasis basically towards hypercoagula-

tion) has been carried out curative discrete plasmapheresis. All pregnant women have been diagnosed by the gingivitis of varying severity. After completion of curative course of plasmapheresis has been carried out evaluation of patients' condition.

It has been reached improvement of subjective and objective data, regulation of hemoreological data in gingival tissue (0,21-0,23 Ohm). Respectively, the period of recurrence-free course of disease have been increased and the quality of patients' life have been improved.

Key words: pregnancy gingivitis, gingival edema, hyperplasia, heavy bleeding, hemoreological index, curative plasmapheresis.

РЕЗЮМЕ

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ГИНГИВИТА БЕРЕМЕННЫХ

Мдивани М.Г., Бетанели М.А., Маргвелашвили В.В., Харабадзе М.Н.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Тбилиси, Грузия

Гингивит беременных развивается в 30-75% случаев и является результатом сложных гормональных и иммунологических изменений в организме. Проведено наблюдение над 100 беременными с гингивитом различной степени тяжести. У всех пациентов наблюдался острый генерализованный гингивит, отек десен с кровотечением, гиперплазией, в тяжелых случаях – с появлением язв на деснах. Отмечалось понижение гемореологического индекса тканей десен (0,15-0,19 ом). До начала, в процессе и после завершения лечения проводились все необходимые клинико-лабораторные исследования со скринингом полученных результатов. Под наблюдением находились беременные, которым по разным показаниям (резус-конфликт, антифосфолипидный синдром, раннее прерывание беременности с нарушениями системы гемостаза: в основном, гиперкоагуляции) проводился лечебный дискретный плазмаферез. Всем беременным был поставлен диагноз гингивита различной степени.

По окончании лечебного курса плазмафереза проводилась оценка состояния пациентов. Было достигнуто улучшение субъективных и объективных данных, упорядочение гемореологических данных

в тканях десен (0,21-0,23 ом). Соответственно, повысились сроки безрецидивного течения заболевания и качество жизни пациентов.

რეზიუმე

ორსულთა გინგივიტის მკურნალობის ოპტიმიზაციის გზები

მ. მდივანი, მ. ბეთანელი, ვ. მარგველაშვილი, მ. ხარაბაძე

პ. შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია, თბილისი, საქართველო

ორსულთა გინგივიტი ვითარდება შემთხვევათა 30-75%-ში და წარმოადგენს ორგანიზმში მიმდინარე რთული ჰორმონული და იმუნოლოგიური ცვლილებების შედეგს. ჩატარებულია დაკვირვება სხვადასხვა სიმძიმის გინგივიტის მქონე 100 ორსულზე. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა მწვავე გენერალიზებული გინგივიტი, ღრძილების შეშუპება ჰიპერპლაზიით, მძიმე შემთხვევებში – ღრძილებზე წყლულების არსებობით. აღინიშნებოდა ღრძილის ქსოვილის ჰემორეოლოგიური ინდექსის შემცირება (0,15-0,19 ომი). პაციენტების მკურნალობის დაწყებამდე, მის პროცესში და მისი დასრულების შემდეგ ტარდებოდა სრული კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევები და მიღებული შედეგების სკრინინგი.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდნენ ორსულები, რომლებსაც სხვადასხვა ჩვენებების (რეზუს-კონფლიქტი, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტა ჰემოსტაზის სისტემის დარღვევით ძირითადად ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობით) მიხედვით ჩატარდა სამკურნალო დისკრეტული პლაზმაფერეზი. ყველა ორსულს დაესვა გინგივიტის სხვადასხვა ხარისხის დიაგნოზი.

მკურნალობის კურსის დასრულების შემდეგ პაციენტთა მდგომარეობის შეფასების შედეგად მიღწეულ იქნა სუბიექტური და ობიექტური მონაცემების გაუმჯობესება, ღრძილის ქსოვილში ჰემორეოლოგიური მონაცემების მოწესრიგება (0,21-0,23 ომი). შესაბამისად, გაიზარდა დაავადების ურეციდივო მიმდინარეობის ვადები და პაციენტთა ცხოვრების ხარისხი.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кистаури А.Г., Девидзе Г.Г., Джибладзе М.П.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
институт критической медицины, Тбилиси, Грузия*

Диабетическая стопа – это синдром, обусловленный диабетической нейропатией, ангиопатией, остео- и артропатией, который проявляется в виде комплекса анатомо-функциональных изменений стопы и, в ряде случаев, в развитии гнойно-некротических процессов [2,4].

В случаях инфекционных осложнений диабетической стопы (ДС) летальность достигает от 6 до 22% [1,3], что, на наш взгляд, следует объяснить особенностями развития гнойно-некротических процессов при различных формах синдрома диабетической стопы (СДС).

При нейропатической диабетической стопе хроническая гипергликемия вызывает демиелинизацию нервных волокон, которая, с одной стороны, ведет к деформации стопы (вследствие поражения моторных волокон), а с другой – к снижению, либо полной потере защитной чувствительности в результате поражения сенсорных волокон [3]. Поэтому патогенные микроорганизмы с поверхности кожи быстро, практически беспрепятственно распространяются в глубокие анатомические структуры стопы, что создает риск трансформации даже небольшой раны или ссадины в серьезный инфекционный процесс.

Местные признаки воспаления (покраснение, отёк, локальное повышение температуры) не всегда сопровождаются системными признаками инфекции (общая лихорадка, повышение СОЭ, выраженный лейкоцитоз). Более того, столь важный признак, как боль, вследствие сенсорной нейропатии у больных сахарным диабетом может отсутствовать и поэтому повреждение остается незамеченным [3].

При нейроишемической стопе присоединение инфекции значительно ухудшает изначально сниженный кровоток: высвобождение лизосом-

ных ферментов из погибших клеток вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов. Возникающий при этом отек вызывает механическое сдавливание мелких сосудов, усугубляя гипоксию тканей. Бактериальные эндотоксины оказывают прямое повреждающее действие на клетки, что приводит к некрозу мягких тканей. Попадание бактериальных токсинов непосредственно в сосудистое русло приводит к септическому тромбозу, который полностью блокирует кровоток и увеличивает зону некроза тканей. Синдром Менкенберга (медиакальциноз) также вызывает ригидность сосудов, декомпенсацию коллатерального кровообращения и, соответственно, расширение зон ишемии [5,6].

Наступает быстрая декомпенсация сахарного диабета с развитием метаболического ацидоза и кетоза, что осложняет их коррекцию без ликвидации очагов некроза [7]; возникают тяжелые нарушения углеводного, жирового и электролитного обменов. Имеет место преимущественное развитие анаэробной или смешанной флоры в гнойном очаге, отмечается выраженный эндотоксикоз (сепсис) с быстрым развитием полиорганной недостаточности на фоне гиперкоагуляции, анемии и гипопроteinемии.

С учетом вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение схемы наиболее рациональной антибактериальной терапии и способов доставки антибиотиков к очагу гнойного воспаления при комплексном лечении синдрома диабетической стопы.

Материал и методы. Объектом обследования и лечения являлись 105 пациентов с СДС (в период 2008-2010 г.г.). Сахарный диабет - тип I отмечался у 14 (13,3%) больных, тип II – у 91 (86,7) больного. Мужчин было 76 (72,3%), женщин – 29 (27,7%). Возраст больных колебался в пределах от 24 до

75 лет; продолжительность сахарного диабета – от одного до 35 лет. Нейропатической формой диабетической стопы болели 42 (40%) пациента, нейроишемической формой – 63 (60%).

По тяжести язвенного поражения, согласно классификации F. Wagner, больные распределились следующим образом: I степень – 7 (6,7%) больных, II степень – 40 (38,1%), III степень – 36 (34,3%), IV степень – 12 (11,4%), V степень – 10 (9,5%) больных.

Для бактериального исследования и определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам были использованы:

- небольшие кусочки ткани, полученные путем выскабливания дна раны;
- аспират гнойного содержимого;
- биоптат костной ткани.

Перед забором операционного материала проводили некрэктомию и промывание раны растворами антисептиков, поскольку поверхность неочищенной или плохо очищенной раны, как правило, всегда содержит общую колонизирующую флору. Поэтому выявление патогенного микроорганизма и назначение соответствующего препарата затруднено. Спектр выявленной нами бактериальной флоры в гнойном очаге больных представлен в таблице 1.

Таблица 1. Показатели бактериальной флоры в гнойном очаге больных СДС (%)

Анаэробная флора	77,3
Аэробная флора	17,7
Рост микрофлоры отсутствовал	5,0

При нейроишемической форме СДС имеет место не язвенный дефект, а некротический очаг, а при присоединении инфекции – гнойно-некротическим очаг. Поэтому включить эту форму в классификацию синдрома диабетической стопы представляется затруднительным; при нейропатической же форме СДС сохраняет определенное место в классификации. Исходя из этих соображений, антибактериальная терапия показана всем пациентам с нейроишемической формой поражения, независимо от наличия или отсутствия признаков инфекционного воспаления и глубины раневого дефекта. При нейропатической

же форме антибиотики следует назначать только в случае наличия признаков инфекции. Поэтому назначение антибиотика при любой форме СДС, с одной стороны, может вызвать развитие ряда осложнений (дисбактериоз, отит, нефрит), а с другой – создаются дополнительные финансовые затраты для больного, поскольку даже в экономически развитых странах часть довольно дорогостоящего лечения синдрома диабетической стопы оплачивается самим больным, а в нашей стране эти затраты почти полностью возлагаются на пациента. Таблица 2 иллюстрирует результаты исследований по выявлению вида инфекции в очаге поражения.

Таблица 2. Результаты бактериологических посевов, полученных у больных СДС

Наименование микроорганизма	Число случаев (%)
St. aureus	43,6
St. epidermidis	16,2
Ps. aeruginosa	10,9
E. coli	8,2
Ассоциации микробов	
St. aureus+Str. pyogenes	8,7
St. aureus+St.epidermidis	7,6
St. aureus+ E. coli	4,8

В результате проведенных исследований выявлена высокая степень бактериальной обсемененности, которая колебалась в пределах от 10^5 до 10^{10} - 10^{12} . Чувствительность по отношению

к антибиотикам представлена в таблицах 3 и 4. Самая высокая чувствительность определялась в отношении препаратов, приведенных в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее эффективные антибактериальные препараты для лечения СДС

Антибиотик	Чувствительность (%)
Тиенам	98,9
Меронем	98,3
Амоксиклав	94,5
Ванкомицин	92,8
Цефепим	90,9
Цефтриаксон	82,3
Флоксан	62,4
Ликацин	42,2
Клиндамицин	40,1

Сравнительно низкая чувствительность выявилась по отношению к антибиотикам, приведенным в таблице 4.

Таблица 4. Менее эффективные антибактериальные препараты для лечения СДС

Антибиотик	Чувствительность (%)
Ампициллин	4,7
Цефазолин	4,7
Доксациклин	2,9
Эритромицин	2,3

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных наблюдений наиболее приемлемой для лечения оказалась комбинация фторхинолонов с аминогликозидами. При использовании этой комбинации купировать инфекционный процесс удалось у

71 (67,6%) пациента. Из группы фторхинолинов мы применяли флоксан по 100-200 мг 2 раза в сутки, из группы аминогликозидов – нетромицин по 100 мг 2 раза в сутки. Эффективность лечения оценивали по стабилизации инфекционного процесса (таблица 5).

Таблица 5. Критерии оценки антибактериального лечения больных СДС

Критерии оценки	Комбинация: фторхинолоны+аминогликозиды
Переход влажной гангрены в сухую, значительное уменьшение отделяемого	67,6%
Нормализация температуры тела	70,0%
Нормализация лабораторных показателей	72,2%
Элиминация – отсутствие первоначального возбудителя в посевах	61,5%

В контингенте 105 наблюдаемых пациентов с СДС ампутации проведены 34 (32,4%) больным, в том числе 6 высоких ампутаций, 10 - больших (выше середины стопы) и малых (до середины стопы) - 18. Остальным больным (67,6%) удалось купировать инфекционный процесс и предотвратить ампутацию. Опорная функция была сохранена 89 (85%) больным.

Проведенные в течение двух последних лет динамические клинические наблюдения позволяют заключить:

- при нейропатической форме синдрома диабетической

стопы причиной некроза тканей является инфекция, при нейроишемической форме – критическая ишемия в сочетании с инфекцией;

- присоединение инфекции вызывает быструю декомпенсацию сахарного диабета с развитием метаболического ацидоза и кетоза;

- нейроишемическая инфицированная язва характеризуется более «суровым» течением (инфекция плюс ишемия) в сравнении с нейропатической формой СДС;

- антибактериальная терапия показана во всех случаях нейроишемической формы СДС независимо от наличия или отсутствия признаков

инфицирования; при нейропатической форме синдрома диабетической стопы назначение антибиотиков считаем целесообразным лишь в случае присоединения инфекции;
- наиболее приемлемой является комбинированная антибактериальная терапия – сочетание фторхинолонов с аминогликозидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы. Российский медицинский журнал. 2005; 13; №6 (230): 367-371.
2. Девидзе Г.Г. Диабетическая стопа. Тб.: «Сакартвелос мацне»; 2007: 1-128.
3. Кистаури А.Н. Материалы I съезда эндокринологов Грузии. Тб.: 2004; 134-135.
4. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. М.: Берг; 2000: 90.
5. Bowker I. Pfeifer M (Eds). The Diabetic Foot 6th edition. Mosby: 2001; 21-39.
6. Lipsky B.A. Oractical approach to monaging diabetic foot infections. 2006; 95-111.
7. Lewin E.A., O'Veal L.W. Diabetical foot books. 4th Edition. London: 2001; 828.

SUMMARY

THE CHARACTERISTICS OF VARIOUS FORMS OF COMPLICATED SURGERY INFECTIONS OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME AND THEIR ANTIBACTERIAL TREATMENT

Kistauri A., Devidze G., Jibladze M.

Tbilisi State Medical University, Institute of Critical Medicine, Tbilisi, Georgia

In case of neuropathic forms, infection is the cause of tissue nekros, while - in case of neuroischemic forms, it's critical ischemia. Antibacterial therapy is present in all cases of neuroischemic form, not dependent on the signs of infection, Though, in case of neuropathic forms, a course of antibiotics is prescribed only in case of the attachment of infection. Infected neuroischemic ulcer is characterized of acube development (infection+ischemia), unlike infections neuropathic, ulcers. The researches showed that 42 patients (40%) suffered from neuropathic form and 63(60%) – from neuroischemic form. In purulent

zones anaerobic flora was revealed in 77.3%, aerobic flora – 17.7%, the rise of microflora was not indicated in 5% of cases. Most often, with 43.6% St. aureus was found out, and from the association of microbes – st. aureus + Str. pyogenes – 8.7%. Was the level of bacterial pollution and varied from 10⁵ to 10¹². The highest sensibility was shown towards Tienam (98.9%). The most acceptable and productive form of treatment turned our to be the following combination phtorchinolyns+aminoglycosides. Out of 105 patients 34 amputations were done + 6 tall, 10 large (more than a half) and 18 small (up to the middle of the foot). In 71 cases we successfully managed to stop infections processes and get rid of amputations.

Key words: surgery infections, diabetic foot syndrome, antibacterial treatment.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кистаури А.Г., Девидзе Г.Г., Джибладзе М.П.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт критической медицины, Тбилиси, Грузия

При нейропатической форме диабетической стопы причиной некроза является инфекция, при нейроишемической форме – критическая ишемия. Антибактериальная терапия показана в любом случае нейроишемической диабетической стопы независимо от наличия или отсутствия признаков инфицирования, а при нейропатической диабетической стопе антибиотики назначаются только в случае присоединения инфекции. Нейроишемическая инфицированная язва характеризуется более «суровым» течением (инфекция + ишемия), в сравнении с нейропатической инфицированной язвой. Среди наблюдаемых 105 больных нейропатической формой диабетической стопы страдали 42 (40%) пациента, нейроишемической – 63 (60%). В гнойном очаге анаэробная флора обнаружена в 77,3% случаях, аэробная – в 17,7%; в 5% случаях результат посева оказался отрицательным. St. aureus выселилась в 43,6%, а среди микробных

ассоциаций St. aureus + Str. pyogenes – в 8,7%. Степень бактериальной обсемененности была высокой и колебалась в пределах от 10^5 до 10^{12} . Самая высокая чувствительность определилась по отношению к тиенаму (98,9%). При лечении антибиотиками наиболее эффективной оказалась комбинация фторхинолинов с аминогликозидами. Среди 105 пациентов ампутации проведены 34: высоких - 6, больших (выше середины стопы) - 10, малых (до середины стопы) - 18, в том числе 71 пациенту удалось купировать инфекционный процесс и избежать ампутации. Опорную функцию стопы удалось сохранить 89 (85%) больным.

Проведенные в течение двух последних лет динамические клинические наблюдения позволяют заключить:

- при нейропатической форме синдрома диабе-

ческой стопы причиной некроза тканей является инфекция, при нейроишемической форме – критическая ишемия в сочетании с инфекцией;

- присоединение инфекции вызывает быструю декомпенсацию сахарного диабета с развитием метаболического ацидоза и кетоза;

-нейроишемическая инфицированная язва характеризуется более «суровым» течением (инфекция плюс ишемия) в сравнении с нейропатической формой синдрома диабетической стопы;

-антибактериальная терапия показана во всех случаях нейроишемической формы СДС независимо от наличия или отсутствия признаков инфицирования, при нейропатической форме СДС назначение антибиотиков считаем целесообразным лишь в случае присоединения инфекции;

-наиболее приемлемой является комбинированная антибактериальная терапия – сочетание фторхинолинов с аминогликозидами.

რეზიუმე

დიაბეტური ტერფის სხვადასხვა ფორმების ქირურგიული ინფექციური გართულებების თავისებურებანი და მათი ანტიბაქტერიული მკურნალობა

ა. ქისტაური, გ. დევიძე, მ. ჯიბლაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
კრიტიკული მედიცინის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

დიაბეტური ტერფის ნეიროპათიური ფორმების განვითარებისას ქსოვილთა ნეკროზის მიზეზს ინფექცია წარმოადგენს, ხოლო ნეიროიშემიური ფორმების დროს კი – კრიტიკული იშემია. ანტიბაქტერიული თერაპია ნაჩვენებია ნეიროიშემიური ფორმის ყველა შემთხვევაში ინფიცირების ნიშნების არსებობის დამოუკიდებლად; ნეიროპათიური ფორმების დროს ანტიბიოტიკები ინიშნება მხოლოდ ინფექციის თანდართვისას. ნეიროიშემიური ინფიცირებული წყლული ხასიათდება უფრო „მკაცრი“ მიმდინარეობით (ინფექცია + იშემია), ვიდრე ინფიცირებული ნეიროპათიური წყლული.

ავტორთა მიერ გამოკვლეულ 105 ავადმყოფიდან ნეიროპათიური ფორმა გამოვლინდა 42 (40%) პაციენტს, ნეიროიშემიური – 63-ს (60%). ჩირქოვან კერაში ანაერობული ფლორა ამოიღეს 77,3%-ს, აერობული – 17,7%-ს, მიკ-

როფლორის ზრდა არ აღინიშნა 5% შემთხვევაში. ყველაზე ხშირად ამოიღეს St. aureus – 43,6%, ხოლო მიკრობული ასოციაციიდან - St. aureus + Str. pyogenes – 8,7%. ბაქტერიული დაბინძურების ხარისხი მაღალი იყო და მერყეობდა 10^5 -დან 10^{12} -მდე. ყველაზე მაღალი მგრძობელობა გამოვლინდა ტენამის (98,9%) მიმართ. მკურნალობის ყველაზე ეფექტური აღმოჩნდა კომბინირებული თერაპია (ფტორქინოლინები + ამინოგლიკოზიდები).

105 ავადმყოფიდან ამპუტაცია ჩატარდა 34 პაციენტს, მათ შორის: 6-ს - მაღალი, 10-ს - დიდი (ტერფის ნახევარზე მეტი) და 18-ს - მცირე (ტერფის ნახევრამდე). 71 შემთხვევაში მიღწეულ იქნა ინფექციური პროცესის კუპირება და ამპუტაციის თავიდან აცილება. ტერფის საყრდენი ფუნქცია შეუნარჩუნდა 89 (85%) ავადმყოფს.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА-2, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Табидзе Г.А., Леонидзе О.С., Басиладзе Л.М., Цибадзе А.Д.

*Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет;
Тбилисский государственный медицинский университет*

Сахарный диабет (СД)-2 типа – одно из распространенных хронических заболеваний человека [4,5]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом в 2-4 раза выше по сравнению с лицами без диабета [9,10]. Наличие СД значительно ухудшает прогноз больных, перенесших инфаркт миокарда [3,6]. Исследования последних лет свидетельствуют о наличии достоверной связи между состоянием вегетативной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Доказана зависимость частоты возникновения опасных для жизни аритмий от повышения активности симпатического или угнетения парасимпатического звеньев нервной системы, что стимулировало разработку новых методов оценки состояния вегетативной регуляции, среди которых особое внимание уделяется изучению вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2,7]. Популярность метода оценки ВСР обусловлена его высокой достоверностью и информативностью при относительной простоте проведения исследования [1,8].

Целью нашего исследования явилось изучение вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом, развившегося на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 47 больных мужского пола в возрасте 44-74 лет, которые были подразделены на две группы, статистически сравнимые по возрасту и полу. I группа включала 18 больных сахарным диабетом, развившегося на фоне ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, коронарная болезнь сердца, подтвержденная коронаро-ангиографическим методом) и АГ (средний возраст больных 61 ± 7 лет), у которых углеводный обмен находился в состоянии компенсации или субкомпенсации. Уровень HbA_{1c} не превышала $8,4 \pm 1,6\%$. Индекс массы тела – ИМТ – $29,8 \pm 2,3 \text{ кг.м}^2$. Давность сахарного диабета составляла в среднем $7,8 \pm 1,2$ года. Больные

применяли пероральные сахарснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов, на фоне которых углеводный обмен находился в состоянии компенсации или субкомпенсации. II группа включала 29 больных ИБС и АГ без наличия сахарного диабета (средний возраст $57,6 \pm 6$. ИМТ- $31,0 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$). Предварительно, в течение трех дней до проведения ВСР, прекращали базовую терапию.

В исследование включали больных:

- с синусовым ритмом сердца;
- с фракцией выброса (ФВ) $< 45\%$;
- с «мягкой» артериальной гипертензией, в генезе которой предварительно исключалась диабетическая нефропатия. Показатели суточной микроальбуминурии (МАУ) были в пределах нормы.

Суточное мониторирование ЭКГ по Хольтеру проводили с помощью кардиорегистратора Fores Medical Trillium 3000, со стандартным прилагаемым пакетом программы.

Методика анализа ВСР соответствовала стандартам измерения, физиологической интерпретации и клинического использования, разработанным Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [8].

При временном анализе ВСР рассчитывали следующие показатели:

- SDNN- стандартное отклонение длительности интервалов между синусовыми сокращениями, используемое для анализа ВСР в целом и зависящее от активности как симпатической, так и парасимпатической нервной системы;
- SDANN-стандартное отклонение средних значений RR-интервалов, вычисленных по всем 5-минутным промежуткам, применяющееся для оценки низкочастотных компонентов ВСР.

При спектральном анализе использовали такие параметры, как:

- LF-мощность в диапазоне низких частот, отражающую изменения тонуса вегетативной нервной системы в целом;
- HF- мощность колебаний длительности интервалов RR в диапазоне высоких частот, оценивающую состояние парасимпатической нервной системы;
- отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот (LF/HF) для сравнения степени симпатических и вагусных влияний.

Проводили комплексное эхокардиографическое исследование.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью метода вариационной статистики, используя пакет программ Statistics 5,0.

Результаты и их обсуждение. Как видно из данных, представленных в таблице 1, больные разделились на 2 группы, которые не отличались достоверно по основным характеристикам – возрасту, полу и ИМТ. Важно отметить, что у всех больных I группы определялся II функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности по NYHA (средний ФК составил $2,4 \pm 0,8$), а также отмечалась сравнительно большая частота повторных инфарктов миокарда.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа n=18	II группа n=29
Средний возраст, лет	$61 \pm 7,0$	$57,6 \pm 6,0$
Мужчины, %	100,0	100,0
АГ в анамнезе, %	55,0	62,0
Сахарный диабет II – типа, %	100,0	0
Стенокардия в анамнезе, %	81,0	53,0
ОИМ в анамнезе, %	45,0	32,0
ФК СН по NYHA	$2,4 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,7$
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,8 \pm 2,3$	$31,0 \pm 1,3$

Значение ФВ составляло, в среднем, $46,1 \pm 1,2\%$. Для конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) – $98,5 \pm 1,21$ и

$194 \pm 3,15\%$ см³, соответственно. При такой относительно стабильной гемодинамике у всех больных I группы отмечали довольно низкую ВСР (таблица 2).

Таблица 2. Центральная гемодинамика и ВСР у больных сахарным диабетом на фоне ИБС и ХСН (I группа) и без диабета (II группа)

Показатель	I группа	II группа
ФВ, %	$46,1 \pm 1,2$	$51,3 \pm 2,1^*$
КСО, см ³	$98,5 \pm 1,21$	$91,3 \pm 1,16^{***}$
КДО, см ³	$194,0 \pm 3,15$	$185, \pm 2,3^{**}$
SDNN, мс	$69,0 \pm 6,4$	$73,3 \pm 5,6$
SDANN, мс	$55,0 \pm 2,3$	$70,2 \pm 1,8^{**}$
LF/HF	$3,8 \pm 0,23$	$2,7 \pm 0,3^{**}$

примечание: достоверность * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$; *** - $p < 0,0001$

Стандартное отклонение SDANN было достоверно снижено $69 \pm 6,4$ (при норме $146 \pm 17,1$), а стандартное отклонение средних значений SDANN оказалось равным $55 \pm 2,3$ (при норме $120 \pm 12,4$). Отмечено нарушение соотношения симпатических и парасимпатических составляющих спектра за счет активации первого ее компонента в виде увеличения отношения LF/HF до $3,8 \pm 0,23$.

Больные II группы характеризовались меньшими гемодинамическими нарушениями, в частности: ФВ составляло, в среднем, $51,3 \pm 2,1\%$ для КСО и КДО – $91,3 \pm 1,16$ и $185 \pm 2,3$ см³, соответственно. У всех больных этой группы отмечалась сравнительно низкая ВСР, SDNN было $73,3 \pm 5,6$, а SDANN – $70,2 \pm 1,8$. При этом соотношение симпатических и парасимпатических составляющих спектра снижалось и было

намного ниже в сравнении с больными I группы - LF/HF - 2,7±0,3.

Результаты проведенных исследований позволили заключить:

- чем выше ФК сердечной недостаточности, тем ярче проявляются симпатические влияния и тем отчетливее ухудшается ВСП в целом;
- начальная активация симпатической нервной системы у больных сахарным диабетом типа II, развивающегося на фоне ИБС и осложняющегося ХСН проявляется в ухудшении ВСП, что позволяет прогнозировать возможное прогрессирование ХСН еще до появления каких-либо значимых изменений центральной гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001; 3: 108-127.
2. Болдуева С.А., Жук В.С., Леонова И.А. и др. Взаимосвязь нарушений вегетативной регуляции ритма сердца со степенью коронарного атеросклероза и сократительной функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда. Кардиология 2002; 12: 60-61.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липидтранспортной системы и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2005; 11: 32-38.
4. Курашвили Р. Б. Глобальные вопросы сахарного диабета и перспективы превенции в Грузии. Современные проблемы использования курортных ресурсов. Сб. науч. трудов Международной конференции. Саирме. 10-13 июня. 2010 г. Тб.: 2010; 81-86.
5. Рыбченко Ю. Б., Соколова Л. К. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития. Украинський мед. часопис. 2004; №4 (42); 92-99.
6. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. М.: Медицина; 2002: 415.
7. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической

сердечной недостаточности. Кардиология 2010; 2: 26-28.

8. Heart rate variability. Caidelines European Heart Journal 1996; 17: 354-381.

9. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: corrent cocepts. Am. J. Med. 2004; 116 (Suppl. SA); 11S-22S.

10. Pappachen J.M. Sebastian J. Bino. B. C. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. Postgard Med. J. 2008; 84: 205-210.

SUMMARY

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEART RATE VARIABILITY DURING THE TYPE 2 DM DEVELOPED WITH THE ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Tabidze G., Leonidze O., Basiladze L., Tsibadze A.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine; Tbilisi State Medical University

In recent decades the special attention is given to the Heart Rate Variability (HRV) to assess the prognosis of the patients with cardiovascular diseases. There were studied 47 male with arterial hypertension and heart failure, by which the HRV was researched.

In the group of patients with type 2 diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension (AH) and heart failure (HF), the heart rate variability (HRV) has been considerably lowered in comparison with the group of patients at which the presence of DM was absent.

Initial activation of sympathetic nervous system in the group of the patients with DM, IHD, AH and HF, can speak about expected progressing of heart failure even before occurrence of any significant changes of central hemodynamic. It has been established that the higher the functional class of heart failure the sympathetic influences were more brightly shown and as a whole the heart rate variability was worse.

Key words: type 2 diabetes mellitus, heart disease.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА-2, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Табидзе Г.А., Леонидзе О.С., Басиладзе Л.М., Цибадзе А.Д.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавახишвили, медицинский факультет; Тбилисский государственный медицинский университет

В последнее десятилетие особое внимание уделяется роли вариабельности сердечного ритма (ВСР) в оценке прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обследовано 47 больных мужского пола, которым проводилось исследование ВСР. В группе больных сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН) ВСР была значительно снижена в сравнении с группой больных без сахарного диабета. Начальная активация симпатической нервной системы у больных в группе сахарным диабетом, ИБС, АГ и СН может свидетельствовать о возможном прогрессировании СН еще до появления каких-либо значимых изменений центральной гемодинамики. Установлено, что чем выше функциональный класс сердечной недостаточности, тем ярче симпатические влияния и тем отчетливее выражена ВСР в целом.

რეზიუმე

გულის რიტმის ვარიაბელობის პროგნოზული მნიშვნელობა გულის იშემიური დაავადებისა და არტერიული ჰიპერტენზიის ფონზე განვითარებული ტიპი-2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში

გ. ტაბიძე, ო. ლეონიძე, ლ. ბასილაძე, ა. ციბაძე

ი. ჯავახიშვილია თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი. მედიცინის ფაკულტეტი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

უკანასკნელ ათწლეულში დიდ ინტერესს იწვევს გულის რიტმის ვარიაბელობის შესწავლა გულ-სისხლძარღვთა დაავადების პროგნოზის შეფასებაში. ავტორთა მიერ გამოკვლეულია მამრობითი სქესის 47 ავადმყოფი, რომელთაც უტარდებოდა გულის რიტმის ვარიაბელობის შესწავლა. შაქრიანი დიაბეტის, გულის იშემიური დაავადებისა და არტერიული ჰიპერტენზიის ჯგუფში აღინიშნა გულის რიტმის ვარიაბელობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება შაქრიანი დიაბეტის არმქონე პაციენტებთან შედარებით. სავარაუდოა, რომ სიმპატიკური ნერვული სისტემის აქტივაცია დიაბეტის მქონე პაციენტებში მიუთითებს გულის ქრონიკული უკმარისობის შესაძლო პროგრესირებაზე ცენტრალურ ჰემოდინამიკაში ცვლილებების განვითარებამდე. ავტორთა დასკვნით, რაც უფრო მაღალია გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასი, მით უფრო მეტად ვლინდება სიმპატიკური ზემოქმედება გულზე და მცირდება გულის რიტმის ვარიაბელობის მაჩვენებელი.

ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Картвелишвили Е.Ю., Аствацатурова Т.Р.

Научно-практический центр ревматологии им. акад. В. Цитладзе, Тбилиси, Грузия

В настоящее время выявлены некоторые причины роста показателей сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), причем в молодом возрасте. Патогенетические механизмы тромбозов весьма разнообразны. Среди них особое место занимают процессы, опосредованные антифосфолипидными антителами. Последние являются серологическими маркерами и вероятными патогенетическими медиаторами так называемого антифосфолипидного синдрома (АФС), основными проявлениями которого являются венозные и/или артериальные тромбозы, вызывающие различные клинические проявления (акушерская патология, тромбоцитопения, церебральные, сердечно-сосудистые нарушения), степень и характер которых зависит от локализации тромботической окклюзии в том или ином сосудистом бассейне [3-5,9,10].

В последние годы произошли значительные успехи в изучении ревматологических заболеваний (РЗ). На многие вопросы даны ответы и получена новейшая информация. В этом большая заслуга отдельных клинических центров и консенсусов, принятых на Международных совещаниях и встречах по антифосфолипидному синдрому [6-8]. Нельзя не отметить вклад научных центров Грузии в развитие учения об АФС - НИИ репродукции человека им. И. Жордания, Научно-практического центра клинической иммунологии и СПИДа и др. [1,2].

АФС достоверно чаще встречается у женщин. Поскольку одним из основных клинических проявлений заболевания является акушерская патология, знание антифосфолипидного синдрома позволяет врачам-гинекологам своевременно верифицировать данную патологию.

У мужчин заболевание встречается реже, спектр клинических проявлений иной, что обусловлено гормональными различиями. Чаще всего развиваются инфаркты миокарда, тромбоэмболии, что несколько затрудняет раннюю диагностику АФС у мужчин.

Приведенный ниже пример подтверждает актуальность данной проблемы, так как больному в течение

восемью лет ошибочно ставились различные диагнозы, и проводилось неадекватное лечение.

Больной К., 37 лет, 1961 года рождения, обратился в Центр ревматологии Грузии в июле 1998 года с диагнозом: системная красная волчанка (СКВ), хроническое течение, III степень активности, с поражениями: кожи (язвенно-некротические очаги на боковой поверхности туловища, дигитальные некрозы, эритема на лице по типу "бабочки" с дискоидными элементами); слизистых оболочек (хейлит, язвенный стоматит); серозных оболочек (плеврит); легких (пневмонит); пищеварительного тракта (эзофагит, гастрит, бульбит); мышц (миастенический синдром); нервной системы (остаточные явления поперечного миелита); а также с иммунологическими нарушениями (антиядерные антитела - АНА, антитела к двухспиральной ДНК - аДНК).

Жалобы при поступлении: выраженная общая слабость, появление эритемы на лице при пребывании на солнце, периодическая боль в области язвенных высыпаний на боковой поверхности туловища, затруднение и боль при глотании из-за язвочек в ротовой полости, запоры, периодическая боль в загрудинной области.

Считает себя больным с 1990 года, когда впервые обнаружил на туловище единичные высыпания. Высыпания появлялись и быстро проходили в течение последующих лет. В декабре 1995 года по боковой поверхности туловища справа были замечены папулезные высыпания, которые впоследствии стали вызывать сильную жгучую боль. Через один месяц на участке высыпаний образовались болезненные язвы диаметром до 0,5 см. Высыпания распространились по передней поверхности брюшной стенки до лобковой области. Дерматологом был поставлен диагноз «герпес зостер (некротическая форма)», однако проведенное лечение эффекта не дало. В июле 1996 года после длительного пребывания на солнце больного стала беспокоить боль в мышцах. В октябре 1996 года появилась эритема с лиловым оттенком на лице, поперхивание при глотании твердой пищи, мышечная слабость: больной с трудом причесывал

вался, одевался, поднимался по лестнице. При обследовании ЯМР – в толще спинного мозга от С-2 до С-6 и Т-1 и ниже отмечены тонкие до 1 мм трубчатобразные структуры, что расценено как демиелинизирующий процесс. ВИЧ и реакция Вассермана отрицательные, общий анализ крови в пределах нормы, незначительное увеличение трансаминаз, креатинфосфокиназы (КФК). Обнаружен выраженный иммунодефицит, преимущественно Т-клеточного звена иммунитета. Проведено лечение зовираксом, реаференом, однако без эффекта. В январе 1997 года в ревматологическом отделении Новосибирской областной больницы поставлен диагноз: дерматомиозит, подострое течение, II степень активности, герпетическая инфекция. Больному соответственно назначено лечение дексаметазоном (6,0 мг в сутки), зовираксом, вследствие чего уменьшилась боль в мышцах, однако сохранились эритема на лице, мышечная слабость, высыпания на коже туловища, которые трансформировались в глубокие язвы. При лабораторных исследованиях: ферменты - трансаминазы, КФК в норме. Проведена рентгенография органов грудной клетки, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости, в результате чего был исключен диагноз ДМ и начато снижение дозы глюкокортикостероидов. Кроме того, проводилась антибактериальная терапия, назначены сосудистые препараты, тимоген, витамины, УФО крови, плазмаферез, после чего началось заживление язв, уменьшение миалгий, мышечной слабости. В мае 1997 года дексаметазон был снят. Через один месяц состояние ухудшилось: усилилась боль в мышцах, появились мышечная слабость и эритема на лице. При электромиографии выявлены признаки полинейропатии и нарушение электрогенеза в мышцах верхних и нижних конечностей.

Общее состояние больного при поступлении в нашу клинику удовлетворительное. На лице эритема по типу «бабочки» с дискоидными элементами, хейлит (рис. 1). На тыльных поверхностях кистей – гиперемия, дигитальные некрозы. Периферические лимфоузлы не увеличены. На коже правой боковой поверхности туловища множественные язвы в различной стадии развития (рис. 2). В местах поражения кожи уплотнение подкожной жировой клетчатки, генерализованная амиотрофия. Суставы внешне не изменены. Отмечается сглаженность физиологических изгибов позвоночника. Перкуторно границы сердца не расширены, тоны

ясные. Пульс 108⁷ в мин., ритмичный, среднего наполнения, не напряжен, АД – 100/60 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, ослабленное, частота дыхания - 18-20 в мин. Язык умеренно обложен белым налетом. Пальпация живота затруднена из-за уплотнения подкожной жировой клетчатки. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена.

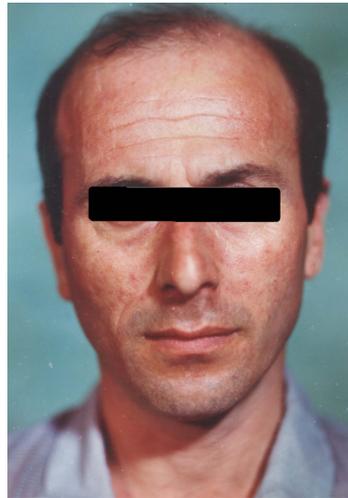


Рис.1. Больной К. Эритема в зоне “бабочки” с дискоидными элементами



Рис. 2. Тот же больной. Сетчатое ливедо с язвенно-некротическими изменениями кожи туловища

Данные лабораторных исследований: лактатдегидрогеназа – 461 ед. (N<5), β-гликопротеиды – 77,0 ед.(N 35-55), серомукоид – 0,4 (N 0,21-0,27). Коагулограмма: активированное время рекальцификации – 32,2 сек (N50-70), активированное частичное тромбопластиновое время – 21,1 сек (N=35-45), протромбиновое время – 14,6 (N=15-20),

тромбиновое время – 18,8 сек (N), растворимые комплексы фибринмономера – 8,0 (N<3,5), продукты деградации фибрина – 4,0 мкг/л (N=0-2). Реакция Вассермана – отрицательная, комплемент – 35 ед., С-реактивный белок <0,4 мг%, ревматоидный фактор – отрицательный, аДНК – 24 ед. (N<9), АНА – периферическое свечение в разведении 1:20, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – 35 ед. (N<55), антикардиолипиновые антитела (АКЛ)– 130 GPL (N<13), IgG – 13,4 г/л, IgA – 1,35 г/л, IgM – 2,0 г/л. Суточная протеинурия – 0,024 г/сут. Рентгенография грудной клетки: легочный рисунок усилен и деформирован, больше в прикорневых и базальных зонах, корни содержат петрификаты, слегка расширены и уплотнены за счет сосудистых элементов. Плевра утолщена, незначительное количество жидкости с обеих сторон, диафрагма приподнята. ЭКГ: синусовая тахикардия, 97 в мин, вертикальное положение электрической оси сердца. Изменение миокарда левого желудочка с нарушением внутрижелудочковой проводимости. Симптом ранней реполяризации желудочков. ЭХОКГ – в норме.

Заключение: фотосенсибилизация, эритема по типу «бабочки» с дискоидными очагами, артралгии, пневмонит, плеврит, мочевого синдром, АНА, аДНК, с одной стороны и выраженное сетчатое ливедо с язвенно-некротическими изменениями на туловище (рис. 2), дигитальные некрозы, остаточные явления поперечного миелита, высокий уровень АКЛ (130 GPL) свидетельствуют о сочетании СКВ и АФС. АФС откладывает отпечаток на развитие ревматологических, неврологических, дерматологических и других симптомов. «Калейдоскоп» диагнозов, менявшихся с 1990 по 1998 годы по мере появления новых признаков заболевания, был обусловлен сочетанием СКВ и АФС.

Больная Г., 1959 года рождения, находится на учете в центре ревматологии с 13.04.1990 года. Росла и развивалась нормально. В 1985 году вышла замуж. Три беременности закончились спонтанными абортми на сроках 16-18 недель (в 1985, 1986 и 1988 г.г.). В 1985 году во время первой беременности выявлена положительная реакция Вассермана, поставлен диагноз сифилиса, неоднократно проводились курсы терапии пенициллином. В 1988 году выявлен волчаночный антикоагулянт (4+) и антитела к кардиолипину IgG - 54,6 GPL. В январе 1988 года развился тромбоз глубоких вен ле-

вой голени, появилась головная боль. В марте 1990 года клинический анализ крови без патологии; криопреципитины 2+, аДНК - 35 ед (N<9), АНФ – гомогенное свечение в разведении 1/16, ЦИК 170 (N<55), IgG – 22 мг/мл, суточная протеинурия – 0,4 г. При рентгенографии легких: единичные плевро-диафрагмальные спайки. Сцинтиграфия легких: инфаркты на границе средней и нижней доли правого легкого, верхней доли левого легкого, снижен альвеолярный кровоток по периферии с обеих сторон. На ЭКГ: признаки нарушения коронарного кровообращения.

В 1989 году поставлен диагноз СКВ, хроническое течение, вторичный АФС. Назначен преднизолон - 6 таблеток в сутки, курантил, аспирин, проведен курс терапии реополиглоукином, нитроксалином. В 1991 году больная родила здорового ребенка. В период беременности проводилось стационарное лечение в Институте ревматологии АМН России. В последующие годы у больной отмечались периодические обострения, при которых приходилось увеличивать дозы глюкокортикостероидов, подключать в схему лечения: нестероидные противовоспалительные препараты, медикаменты, модифицирующие течение болезни (азатиоприн, плаквенил, которые в последующем были сняты ввиду аллергической реакции), прямые и непрямые антикоагулянты.

Клинические проявления: острый тромбоз глубоких вен левой нижней конечности, сетчатое ливедо, дигитальный капиллярит, нежная эритема на лице, артралгия, цефалгия. Среди результатов лабораторных исследований обращает внимание отрицательная реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), что подтверждает ложноположительный характер реакции Вассермана (4+); положительный волчаночный антикоагулянт – АВР 133 сек, ВА – 74 сек, ВАСм - 78 сек, ВАлеб - 32 сек., антикардиолипиновые антитела >150 GPL (N<13), увеличение активированного парциального тромбoplastинового времени – 85,1-53,2 (N<25-40), отсутствие АНА, LE-клеток и антител к двуспиральной ДНК. ЦИК 80 ед ОП (N<55), IgG – 12,5 мг/мл, IgA – 1,98 мг/мл, IgM – 1,89 мг/мл.

На основании результатов проведенных клинико-лабораторных исследований диагноз СКВ был исключен и поставлен диагноз первичного антифосфолипидного синдрома.

В 2006 году проведена рентгенография грудной клетки: сколиоз, остеохондроз, спондилез, сакрализация слева. Заключение: сакроилеит, стадия II А, коксартроз стадия I.

В 2008 году - очередное обострение с выраженной головной болью, преимущественно в ночное время, чувство жжения на передней поверхности бедра, раздражительность. Проведено лечение глюкокортикостероидами, гипотензивными препаратами, корректорами нарушений мозгового кровообращения, антиагрегантами, антиоксидантами, антидепрессантами. Позже в нижней трети левой голени открылись трофические язвы – глубокие и болезненные; сетчатое ливедо, интенсивная головная боль. Применялись прямые, затем непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар). На варфарин у больной отмечалась выраженная аллергическая реакция, вследствие чего пришлось применить синкумар, который дал хороший эффект.

В результате проведенного лечения улучшились лабораторные показатели: уровень антикардиолипиновых антител IgG – 27,1, IgM – 20,2 (N<15), время свертывания крови по Ли-Уайту 15', aPTT – 84,9", протромбиновое время 39,8", INR – 3,04, что соответствует Международным рекомендациям.

Данное клиническое наблюдение позволяет утверждать:

- больные АФС подвергаются риску развития повторных тромбозов в течение всей жизни, несмотря на снижение уровня антител к кардиолипину в результате адекватного лечения;
- необходимо постоянное мониторирование больных АФС, так как своевременно начатое адекватное лечение позволяет поддерживать больного в течение десятилетий;
- своевременное назначение препаратов, модифицирующих как симптомы, так и течение заболевания, существенно влияет на качество жизни и улучшает прогноз антифосфолипидного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. ასტვასატოროვი ტ. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის კეტეროგენობა და სიხშირე საქართველოში შემავრთებელი ქსოვილის სისტემურ დაავადებათა რეგისტრზე დაყრდ-

- ნით: მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის დისერტაციის ავტორეფერატი. თბ.: 1999; 30.
2. შინაგანი სნეულებანი. დედაქტორები ნ. ემუხვარი, დ. კასრაძე. II ტომი, V ნაწილი. ამომცემლობა “მთაწმინდა” 2009; 207-214.
3. Alarcon-Segovia D., Perez-Vazquez M.E., Villa A.R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.* 1992; 21: 275-286.
4. Hughes G.R.V. The Antiphospholipid Syndrome – ten years on. *Lancet* 1993; 342: 341-344.
5. Hughes G.R.V., Gharavi A.E., Harris A.E. The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 486-489.
6. Kelley's Textbook of Rheumatology. Eighth edition. Saunders: 2009; 1902.
7. Khamashta M.A. Hughes syndrome (antiphospholipid syndrome). Second Edition. Springer: 2006; 619.
8. Seo P. Oxford American Handbook of Rheumatology. Oxford University press: 2009; 353-61.
9. Wilson W.A., Gharavi A., Koike T., et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1309-1311.
10. Wilson W.A. Classification criteria for antiphospholipid syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* 2001; 27: 499-455.

SUMMARY

TWO CLINICAL CASES OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Kartvelishvili E., Astvatsaturova T.

V. Tsitlanadze Scientific-Practical Center of Rheumatology, Tbilisi, Georgia

Because of importance of early diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) we present two case histories from clinical practice of Scientific-Practical Center of Rheumatology.

The first clinical case (male, born in 1961, diagnosed with systemic lupus erythematosus and secondary APS) shows that verification of diagnosis in men is much harder than in women. The patient was diagnosed with secondary APS only 8 years after the onset of the disease.

The second clinical case (female, born 1959, diagnosed with primary APS) is interesting because during many years the patient was diagnosed with SLE and secondary APS. We performed careful analysis of the case and made the diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. Nowadays the patient is given an adequate treatment and his health is stable, but the risk of recurrent thrombosis still remains.

Presented case histories show the variety of clinical symptoms and the complexity of diagnosis of APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, stemic lupus erythematosus, thrombosis.

РЕЗЮМЕ

ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Картвелишвили Е.Ю., Аствацатурова Т.Р.

Научно-практический центр ревматологии им. акад. В. Цитланадзе, Тбилиси, Грузия

В связи с актуальностью ранней диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) в статье рассмотрены две истории болезни из клинической практики Центра ревматологии Грузии.

Первый клинический случай (мужчина, 1961 года рождения, с диагнозом системная красная волчанка, вторичный АФС) свидетельствует, что верифицировать диагноз АФС у мужчин значительно труднее, чем у женщин. Только 8 лет спустя от начала заболевания больному был поставлен диагноз вторичного АФС.

Второй клинический случай (женщина, 1959 года рождения, с диагнозом первичный АФС) интересен тем, что в течение многих лет в различных клиниках ставился диагноз СКВ и вторичного АФС. В результате тщательного динамического наблюдения диагноз СКВ был исключен и установлен первичный антифосфолипидный синдром.

Больная по настоящее время проводит адекватное лечение; состояние стабильное, однако риск повторных тромбозов сохраняется.

Описанные клинические наблюдения свидетельствуют о разнообразии клинических признаков и сложности своевременной диагностики АФС.

რეზიუმე

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის ორი კლინიკური შემთხვევა

ე. ქართველიშვილი, ტ. ასტვაცატუროვა

აკად. ვ. წითლანაძის სახ. რევმატოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის ადრეული დიაგნოსტიკის აქტუალობის გამო, წინამდებარე სტატიაში წარმოდგენილია ორი შემთხვევა საქართველოს რევმატოლოგიის ცენტრის კლინიკური პრაქტიკიდან.

პირველი პაციენტის (მამაკაცი, დაბადებული 1961 წელს, დიაგნოზით სისტემური წითელი მგლურა, მეორადი ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი) შემთხვევაში ნათლად ჩანს, რომ მამაკაცებში დიაგნოზის ვერიფიცირება გაცილებით უფრო რთულია, ვიდრე ქალებში, ვინაიდან ავადმყოფს დიაგნოზი დაესვა დაავადების დაწყებიდან მხოლოდ 8 წლის შემდეგ.

მეორე პაციენტის (ქალი, დაბადებული 1959 წელს, დიაგნოზი – პირველადი ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი) შემთხვევაში ყურადღებას იქცევს ის ფაქტი, რომ მას წლების მანძილზე უტარდებოდა მკურნალობა დიაგნოზით სისტემური წითელი მგლურა, მეორადი ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი, თუმცა, თანმიმდევრული დინამიკური დაკვირვების შედეგად, თავდაპირველი დიაგნოზი მოიხსნა და პაციენტს დაუდასტურდა პირველადი ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი.

QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY COHERENCE AND DIPOLE SOURCE INDEX DURING VARIOUS COGNITIVE TASKS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Bakhtadze S., Janelidze M., Khachapuridze* N.

*S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi, Georgia; *G. Zhvania University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most important disorders of childhood population affecting approximately 5% of school-aged children [10]. The prevalence mostly varies depending on the diagnostic tools used for assessing this very significant condition [1]. Debates about diagnostic approaches requiring for the precise assessment of ADHD remains actual till nowadays. According to American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [8] neurophysiological methods are less valid for identification of this condition while American Neuropsychiatric Association [2] recommends to use EEG as well as evoked potentials for more sophisticated analysis of brain functional activity during ADHD. Controversies on the diagnostic issues of ADHD are still actual. Modern neurology attempts to seek the neurometric tool of assessment which will strengthen the previously existed approaches. It is known that the only diagnostic method – specific questionnaires are not valid indicators. Moreover researcher detected significant difference between results of parents' and teacher's rating scales and concluded that this approach is less objective. As for neuropsychological tests the unified consensus about their usage is still absent as different neuropsychological schools try to use different neuropsychological measures. The next step of evolution of diagnostic process was seeking neuroanatomical markers. Researchers detected several brain areas actively involving in the pathogenesis of ADHD by means of the modern neuroimaging tools (MRI, PET, SPECT) but later they concluded that their usage in routine clinical practice is restricted as the children are exposed to intravenous radioactive nucleotides. Thus the only neurometric measures remain neurophysiological methods. According to Millichap [7] direct measures of attention are of two types:

recording the brainwave activity on EEG and event-related potentials (ERP);

tests of reaction time, continuous performance tests, paired associated learning, and tests of memorization.

The last one is clinically proved and used in routine practice but as for the first one its validity is still ambiguous and has limited application in clinical practice.

There are numerous articles concerning EEG changes in ADHD children. Moreover according to neurophysiological profile children with ADHD can be divided into three subtypes [3]: children with cortical hypoarousal which clinically corresponds to ADHDin (inattentive) subtype. Their EEG exhibits excessive amount of high amplitude theta activity and deficiency of beta activity.

Children with maturational lag which clinically corresponds to ADHDcom (combined) subtype. Their EEG exhibits excessive slow wave activity and deficiency of beta activity.

Children with excessive beta activity on their EEG which clinically corresponds to ADHDcom subtype. This type of EEG are registered in 15% of ADHD-com children.

American Academy of Neuropsychiatry carried out meta-analysis of 17 studies concerning EEG changes in ADHD children. According to their recommendation EEG can be used as a neurometric tool for assessment of ADHD. It is evidence-based that excess theta activity and deficiency of beta activity is a specific marker of ADHD proved by frequency and amplitude power spectra analysis. Moreover ratio of excessive theta and deficient beta activity was used as an only valid measure of attention called attention index. This parameter can be used as a predictor of pharmacological treatment which significantly reduces the economical burden of treatment needed for this widely spread condition.

This attitude was not shared by other researchers as they suggest that all these studies need to be confirmed by more precise and detailed EEG anal-

ysis software like EEG coherence and brain bilateral synchronous electrical activity equivalent source dipole localization assessment software called BrainLoc 6.

Coherence measure is very precise and significant part of EEG assessment [6]. Coherence is a level of synchronisation between EEG recorded in different scalp locations. It reflects a correlation between EEG powers computed for these two locations in the same frequency band. Thus coherence presents the level of EEG changes of the same frequency band from two adjacent sites of brain. It is measured from +1 to zero. Coherence is zero during absolutely independent processes. If the coherence is 1 it means that there is a linear connection between these processes. If coherence is below 0.3 connection is extremely weak, from 0.3 to 0.5-mild, from 0.5 to 0.7-moderate, from 0.7 to 0.9- strong, from 0.9 to 1 is extremely strong [4]. The average measure of coherence is important to understand the state of brain in each certain case in resting condition as well as during various cognitive tasks.

As for dipole source localization (Brain Loc. 6) it gives a very obvious impression of brain due to 3D imagination of source of electrical activity during various states of brain (resting and cognitive tasks). In spite of several studies concerning coherence measures in ADHD children [3] in relaxed states the information about its changes during various cognitive tasks is still absent.

Thus aim of our study was to identify the EEG parameters by means of coherence and BrainLoc.6 software for more precise assessment of brain's state during various cognitive tasks in ADHD children and controls.

Materials and methods. We prospectively assessed 21 (14 boys, 7 girls) children with ADHDcom and 18 (13 boys, 5 girls) from control group. The age range was 9-12 years. All children were right-handed.

Inclusion criteria in study group were:
Consent obtained from caregiver and confirmed by informal consent.
ADHD proved by DSM-IV.
Healthy pre- and perinatal anamnesis.
IQ evidences 85 and more (by using Raven test) for exclusion of mental retardation
Absence of any sign of organic damage of CNS dur-

ing neurological examination (except disorders of subtle movements).

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

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

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

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

The cognitive tasks used for these purposes were the following:
Detection of congruent figures from Raven test setting (7 tests).
Adding of one digit numbers.

During Raven test children were with open eyes, but during adding of one digit numbers their eyes were closed. The answers were obtained by verbal way. From each of the above a 30 second artifact- a free section was cut and analyzed by means of fast Fourier transformation and coherence in the delta, theta, alpha and beta bands by software Encephalan 131-03 (version "elite") was measured. Besides appropriate EEG fragments were analyzed by means of Brain-Loc.6 software. The results are presented by tables and colored maps. The statistical analysis was done by SPSS-10. QEEG was recorded by 11 electrodes

placed on skull surface according to international 10-20 system. The derivation was bipolar. The parameters of amplification were 0.4 seconds rime constant, 70 upper filter, 100 micro Volts, 128 Hz sampling.

From obtained results the significant were alpha and delta bands evidences only from C3, C4, P3, P4, O1, O2 derivations during Raven test and from all derivations during adding of one digit numbers. Such distribution of results were caused by the fact that during Raven test the results elicited from anterior parts of brain (F3, F4) were full with eye blinking and eyeball movements artifacts due to opened eye condition. During adding of one digit numbers

children were with closed eyes and the results obtained from anterior parts of brain (F3, F4) can be considered as true. Results regarding theta and beta bands were rejected because of less validity.

In order to assess equivalent source of bilaterally synchronous electrical activity we have analyzed the EEG activity with frequency of 4-7Hz (theta band) by means of BrainLoc 6. This software gave us ability to identify the index of equivalent source. The index of equivalent source is expressed in percentiles and presents a number of equivalent sources in certain moment compared to total number of equivalent sources from broad time range.

Results and their discussion. Results of coherence measures are presented on tables 1 and 2.

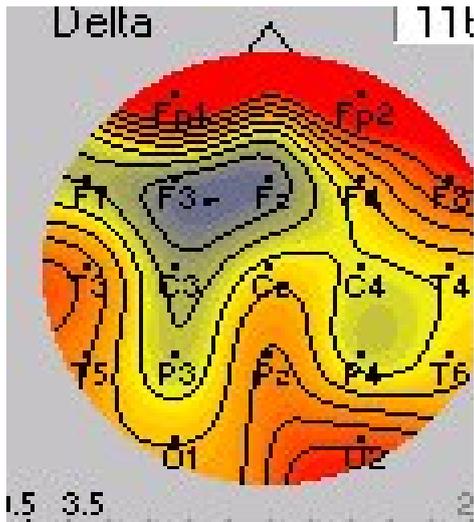
Table 1. Coherence of α and δ bands during Raven test

Derivations	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\delta 1$	$\delta 2$
C3-C4	0.5	0.4	0.5	0.7
T3-T4	0.3	0.2	0.7	0.9
T5-T6	0.1	0.07	0.4	0.6
P3-P4	0.2	0.1	0.4	0.5
O1-O2	0.3	0.2	0.7	1
T3-T5	0.6	0.4	0.6	0.8
T4-T6	0.2	0.08	0.3	0.4
C3-P3	0.3	0.1	0.6	0.9
C4-P4	0.2	0.1	0.4	0.6

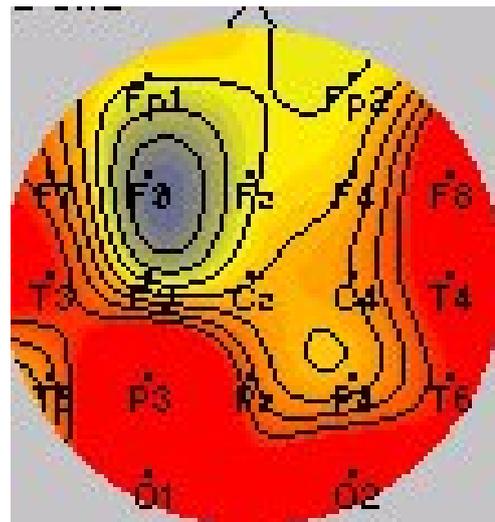
$\alpha 1$ - alpha activity of control group; $\alpha 2$ - alpha activity of study group
 $\delta 1$ -delta activity of control group; $\delta 2$ -delta activity of study group
 (Standard deviations are in brackets)

Table 2. Adding of one digit numbers

Derivations	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\delta 1$	$\delta 2$
FP1-FP2	0.4	0.2	0.2	0.3
F7-F8	0.5	0.3	0.3	0.6
T3-T4	0.2	0.1	0.4	0.8
F3-F4	0.4	0.3	0.6	1
C3-C4	0.5	0.4	0.5	0.7
T3-T4	0.3	0.09	0.4	0.8
T5-T6	0.1	0.08	0.3	0.7
P3-P4	0.3	0.1	0.6	0.6
O1-O2	0.1	0.07	0.3	0.7
FP1-F3	0.4	0.2	0.5	0.8
FP2-F4	0.3	0.1	0.3	0.7
T3-T5	0.2	0.06	0.4	1
T4-T6	0.3	0.1	0.5	0.8
C3-P3	0.2	0.09	0.4	0.7
C4-P4	0.3	0.2	0.4	0.5
F3-O1	0.4	0.2	0.5	0.8
F4-O2	0.2	0.2	0.4	0.6

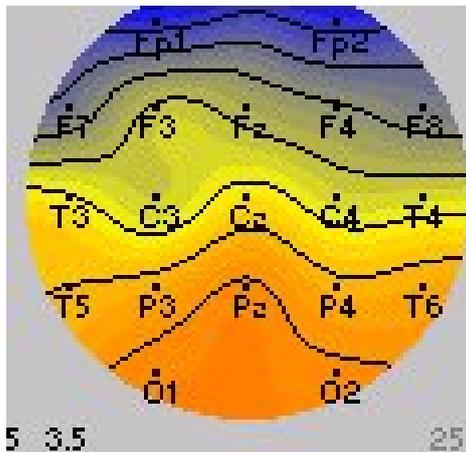


a) 10 year boy from the control group

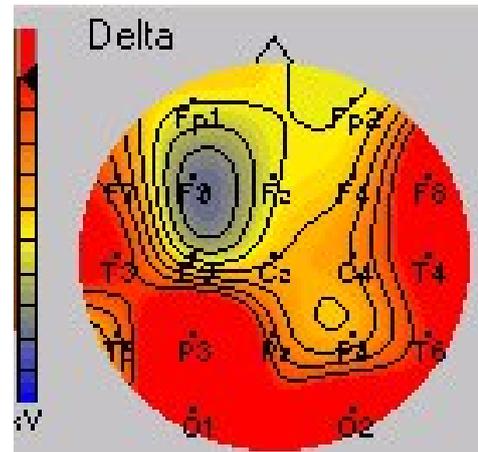


b) 10 year boy with ADHD

Fig. 1. Coherence measures of delta band during Raven test



a) 10 year boy from the control group



b) 10 year boy with ADHD

Fig. 2. Coherence measures of delta band during adding one digit numbers

The equivalent source index differences are presented on figs. 3 and 4.

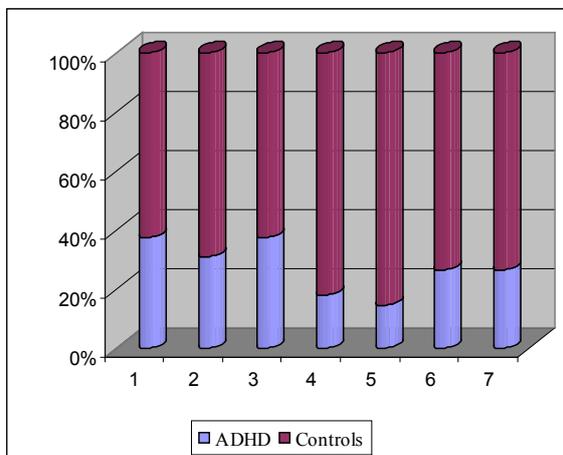


Fig. 3. Equivalent source index during Raven test

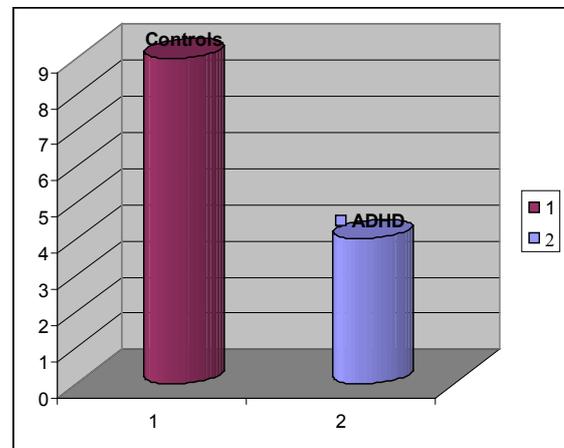


Fig. 4. Equivalent source index during adding one digit numbers

Dipole source localization are presented on figs 5 and 6.

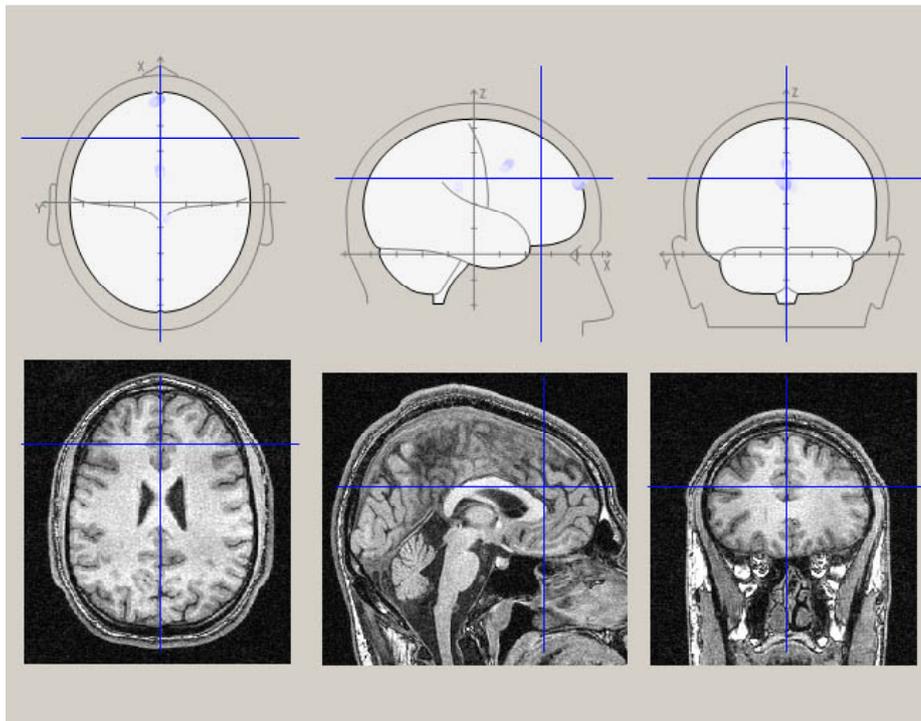


Fig. 5. Dipole source localization in ADHD child during adding of one digit numbers

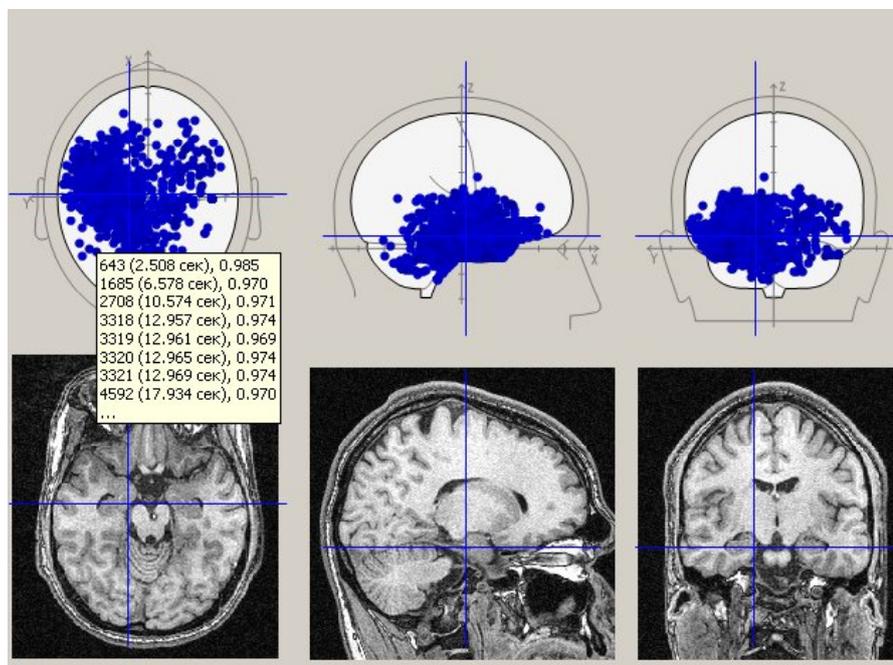


Fig. 6. Dipole source localization in control group child during adding of one digit numbers

As it was obvious from coherence measure analysis the highest linear connection in delta band for ADHD group during Raven test was between T3-T4

(0.9), T3-T5 (0.8) and O1-O2 (1) derivations compared to controls (Table 1). This can be explained by the fact that correct performance of Raven test

requires to memorize and then to reproduce the given stimuli (figures) in certain period of time. The process of memorization implies visual recognition of figures which is provided by occipital lobes. The highest level of coherence between occipital derivations in ADHD is the result of the previously described fact that ADHD children has disturbances of visual recognition [10]. Thus the high coherence in occipital derivations is neurophysiological correlate of disturbed visual analysis process. The contribution of temporal lobes is not only the reproduction of received information but also the process of decision making in order to perform the given task correctly. Thus high coherence between temporal derivations (especially in left hemisphere) is neurophysiological correlate of both processes which consist the most significant part of executive functioning. The changes during adding one digit numbers (Table 2) indicate on high coherence level between frontal (1), temporal (0.8) and parietal (0.6) derivations. Importance of frontal as well as temporal lobes in executive functioning was discussed above. As for parietal lobes their participation in calculation process is evidence-based [5]. Besides this part of brain together with occipital lobes is important in the process of visuo-spatial recognition which is also very important point of executive functioning.

Thus according to our results we can suggest that coherence measure is very valuable approach for the assessment of the brain functional activity during various cognitive tasks. The optimal level of coherence is significant point for normal functioning of brain [3] while severe decrease or increase of coherence measures are the poor predictors of brain functional and mental activity.

The role of coherence during executive malfunctioning is described by Posner [9]. According to this researcher selective activation of cortical areas responsible for executive functioning is provided by thalamic nuclei and is regulated by prefrontal cortex. In case of response inhibition occurring during executive malfunctioning the several even distantly located cortical areas are functionally closely connected to each other. The only valid reflection of this process is high level of synchronization and coher-

ence in slow wave bands between somatosensory and temporal areas. This suggestion was confirmed by our study.

One of the most significant part of attention process is modality-specific attention which can be regulated by the influences transmitting via corticofugal feedback to sensory system. It was suggested that control of sensory input to reticular formation provide inhibition of excessive and unneeded information to brain and therefore help to concentrate attention resources during performing certain task. During this process researchers had observed the high level of coherence in delta band between somatosensory and temporal areas. Sensory types of attention are closely related not only to appropriate cortical areas but also to thalamus as well. The same thalamo-cortical network is considered to be the most active generator of the brainwave activity. Thus it is natural that due to this connection brain mental activity which is provided by cortex is in linear correlation with brainwave (functional) activity which is partly generated by thalamus.

We have measured and discussed coherence measures in alpha and delta bands because as we have described in our previous paper the direct measure of mental effortfulness is delta activity. Our results elicited from this study suggest the high level of coherence in delta bands in ADHD children compared to controls. This concept strengthens the fact that delta activity is more prominent in ADHD children as they require more mental effort to perform their task.

As for dipole source generation of bilateral synchronous brainwave activity detected by means of Brain-Loc.6 we have observed the low levels of equivalent source indexes in ADHD children compared to controls during Raven test (Figure 3) as well as during adding of one digit numbers (Figure 4). This is very significant finding as all other EEG measures seem to be elevated (power spectra, coherence) in ADHD brain besides equivalent source index. It was described that high level of equivalent source index means the elevated levels of functional activity of structures where this dipole source is located [4]. These structures consider to participate in certain cognitive process which was described above. Thus high index of equivalent source is in linear correlation with high functional activity of certain cortical

area. The low level of equivalent source dipole in fronto-central area in ADHD during adding of one digit numbers is explained by the “hypofrontality” which is leading in the pathogenesis of ADHD (Fig. 5) compared to controls where dipole source is mainly localized in centro-parietal lobes (Fig. 6). This fact is absolutely consistent as we have mentioned above these parts in the brain play crucial role in both spatial recognition and calculation.

Thus the most prominent neurophysiological correlates of the executive malfunctioning are elevated coherence measures and decreased equivalent source indexes in ADHD children in delta band during performing various cognitive tasks by means of the most sophisticated EEG software. These parameters can be considered as the valid neurometric tools in the assessment of ADHD.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics: clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105 (5): 1158-1170.
2. Butros N, Fraenkel L, Feingold A. A four-step approach for developing diagnostic tests in psychiatry: EEG in ADHD as a test case. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 2005; 17: 455-464.
3. Clarke A, Barry R, McCarthy R, Selikowitz M, Johnstone S, Ching-I T, Magee C, Lawrence C, Rodney C. Coherence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and excess beta activity in their EEG. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118 (7): 1472-1479.
4. Faber J. QEEG. Correlation of EEG analysis with psychological tests. *Galen*: 2005; 163-168.
5. Kandel E, Schwartz J. *Principles of Neural Science*. Second Edition. Elsevier: 1985; 234-236.
6. Kropotov J. QEEG, evoked potentials and neurotherapy. Elsevier: 2009; 404-412.
7. Millichap G. *Attention deficit hyperactivity disorder handbook. A physician's guide to ADHD*. Second Edition. Springer: 2010; 31-41.
8. Plizska S et al. Practice Parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46 (7): 894- 921.
9. Posner M, Peterson S. The attention system in the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 1990; 13: 25-42.
10. Taylor E. *People with Hyperactivity: Understanding and Managing Their Problems*. Mac Keith Press: 2007; 10-13.

SUMMARY

QUANTITATIVE ELECTROENCEPHALOGRAPHY COHERENCE AND DIPOLE SOURCE INDEX DURING VARIOUS COGNITIVE TASKS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Bakhtadze S., Janelidze M., Khachapuridze* N.

*S. Khechinashvili University Clinic, Tbilisi, Georgia; *G. Zhvania University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most important disorder of childhood and adolescence. Debates about diagnostic approaches requiring for the precise assessment of ADHD remains actual till nowadays. The role of neurophysiological methods for this purpose is controversial. Thus the aim of our study was to observe QEEG changes by means of the most modern software analysis systems- coherence and brainwave activity dipole source localization. We have assessed 39 children- 18 of them from control group (Age range 9-12 years). QEEG was registered during Raven test and adding of one digit numbers. The results were analyzed by means of coherence measures and brainwave bilateral synchronous activity dipole source generator localization detection system (BrainLoc. 6). As a result we observed high coherence measures for ADHD compared to controls. As for dipole source generator we have detected higher dipole equivalent index in control group compared with ADHD children. Thus according to our results it is obvious that QEEG can serve as a valid neurometric tool in the diagnosis of Attention deficit hyperactivity disorder.

Key words: ADHD, QEEG, coherence, dipole source analysis, Raven test, adding numbers.

РЕЗЮМЕ

**ИНДЕКСЫ КОГЕРЕНТНОСТИ ДИГИТАЛЬНОЙ ЭЭГ И ИСТОЧНИКА ДИПОЛЯ
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОГНИТИВНЫХ ЗАДАНИЙ
У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ**

Бахтадзе С.З., Джanelидзе М.Т., Хачапуридзе* Н.С.

Университетская клиника им. С. Хечинашвили, Тбилиси, Грузия;

**Университетская клиника им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия*

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) - наиболее часто встречаемое нарушение детского и подросткового возраста. Несмотря на множество исследований, проведенных за последние годы, единого подхода к диагностике и лечению СДВГ не существует.

Целью исследования явилось установление индексов когерентности и диполя электрической активности головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (возраст от 9 до 12 лет, общее количество детей – 39, из них 18 – контрольная группа). Использован тест

Равена и тест арифметического счёта. Для анализа КЭЭГ применялась программа BrainLoc. 6. Исследования выявили более высокий индекс когерентности у детей с СДВГ по сравнению с контрольной группой. Анализ индекса локализации диполя электрической активности мозга выявил, что индекс эквивалентности был выше среди здорового контингента. Проведенные исследования позволяют заключить, что применение современных методов КЭЭГ является надёжным и эффективным нейрометрическим критерием диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

რეზიუმე

დიგიტალური ეეგ-ს კოჰერენტობის და დიპოლის წყაროს ინდექსის მაჩვენებლები სხვადასხვა კოგნიტური დავალებების შესრულების დროს ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომის მქონე ბავშვებში

ს. ბახტაძე, მ. ჯანელიძე, ნ. ხაჭაპურიძე*

ს. ხეჩინაშვილის სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო;

*გ. ჟვანიას სახ. საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

ყურადღების დეფიციტის და ჰიპერაქტივობის სინდრომი (ყდჰს) წარმოადგენს ბავშვთა ასაკის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ მდგომარეობას. მისი დიაგნოსტიკის უნიფიცირებული მეთოდი დღემდე არ არსებობს. ნევროლოგები აქტიურად ცდილობენ შეიმუშავონ დიაგნოსტიკის ნატიფი და ვალიდური მეთოდები. ამ თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია დიგიტალური ეეგ კვლევა. კვლევის მიზანს წარმოადგენს კოჰერენტობისა და თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის დიპოლის ინდექსების დადგენა ყდჰს-ის მქონე ბავშვებში (ასაკი 9-12 წლამდე. ბავშვთა საერთო რაოდენობა 39-აქედან 18 საკონტროლო ჯგუფი). გამოყენებულია ლავენ-ის

ტესტი და კალკულაციის მეთოდი. დიგიტალური ეეგ-ს ანალიზისთვის გამოყენებულია კოჰერენტობის და რაინ ოც. 6-ის პროგრამა. ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინეს კოჰერენტობის მაღალი ინდექსი ყდჰს-ის მქონე ბავშვებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის ექვივალენტური დიპოლის წყაროს ლოკალიზაციის ინდექსის ანალიზმა გამოავლინა მაღალი მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფში. ჩატარებული კვლევები საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ დიგიტალური ეეგ-ს თანამედროვე მეთოდების გამოყენება წარმოადგენს ეფექტურ და სარწმუნო ნეირომეტრულ კრიტერიუმს ყდჰს-ის დიაგნოსტიკაში.

OPIOID SENSITIVITY OF NUCLEUS RAPHE MAGNUS ATER ANALGESIA BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Nozadze¹ I., Tsiklauri¹ N., Gurtskaia¹ G., Abzianidze² E., Tsagareli¹ M.

¹*Department of Neurophysiology, Life Science Research Center, Tbilisi, Georgia;*

²*Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

Our recent investigations have shown that repeated administrations of non-opioid analgesics, particularly intraperitoneal (i.p.) injections of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) analgin (metamizol), ketorolac, and xefocam induce antinociception with pronounced effects of tolerance in male rats [16,20,21]. Moreover, just recently, we have shown that microinjection of three NSAIDs analgin, ketorolac and xefocam into the central nucleus of amygdala (CeA) produced tolerance to these drugs and cross-tolerance to morphine [14,15,17,18]. We have observed the same phenomenon in midbrain periaqueductal grey matter (PAG) and nucleus raphe magnus (NRM) [19]. Before, other researchers found that repeated microinjections of dipyron (metamizol) and lysine-acetylsalicylate (LASA) into the PAG produced opioid like tolerance in rats, together with withdrawal syndrome [8,10-13,22].

The medullar NRM is one of important parts of CNS circuit that controls nociceptive transmission at the level of spinal cord. It is functionally involved in descending pain modulation, and mainly consists of serotonergic neurons [9]. Still 35 years ago, in classic studies carried out in the laboratory of J.-M. Besson, electrical stimulation of NRM completely suppressed the behavioral responses to noxious pinch of the skin and modified the jaw-opening reflex threshold to tooth pulp stimulation in the cat [6]. Furthermore, electrical stimulation of NRM or opioid microinjection inhibits activity of dorsal horn nociceptive neurons [1,2,5]. Subsequently, one of the investigations has shown that microinjections of dipyron (metamizol) into the medullary NRM of lightly pentobarbital-anesthetized rats dose-dependently inhibit the nocifensive tail flick (TF) reflex [4]. We have recently found that repeated for five days microinjections of analgin, clodifen, ketorolac and xefocam in NRM produce tolerance to these drugs [19].

The aim of this study was to examine opioid sensitivity of NSAIDs action in NRM of male rats. For this

purpose 30 minutes later of NSAIDs administrations we microinjected μ -opioid antagonist naloxone and tested rats for TF and hot plate (HP) latencies.

Material and methods. The experiments were carried out on male albino rats, 200-250g in body weight, bred at the Beritashvili Institute of Physiology. Guidelines of the International Association for the Study of Pain regarding animal experimentation were followed throughout [23]. Under anesthesia with thiopental (55 mg/kg, i.p. “Kievmed” Ukraine) 12mm-long stainless steel guide cannula (Small Parts, Inc., USA) was stereotaxically implanted into the NRM by the atlas of Paxinos & Watson [7], and anchored to the cranium by dental cement. Five days after surgery 10 mm length tubing was attached to a 50 μ l Hamilton syringe (Hamilton, Inc., USA) and was then joined to the guide cannula, and the drug was introduced through it while the rat was gently restrained. Analgin 150 μ g/1 μ l, (metamizol sodium, “Sanitas”, Ltd, Lithuania), clodifen (diclofenac sodium, 75 μ g/1 μ l, “E.I.P.I.” Comp., Egypt), ketorolac (ketorolac tromethamine, 90 μ g/1 μ l, “Zee Drugs”, India), xefocam (lornoxicam, 12 μ g/1 μ l, “Nycomed”, GmbH, Austria) or saline (1 μ l) (“GalichPharm” Ltd. Ukraine) were then injected through the microinjection cannula; then the guide cannula was plugged with stainless steel stylet. Ten minutes post microinjection, animals were tested with TF or HP. For the TF test, the distal part of the tail was stimulated with a light beam (IITC #33, IITC Life science, Inc., Woodland Hills, CA, USA) and the latency measured until the tail was reflexively flicked away from the beam. For the HP test, the rat was placed on a 55°C hot plate (IITC #39) and the latency to the first hind-paw licking or jumping was measured. The cut-off time was 20 s for both TF and HP latencies. Each rat was tested with both TF and HP latencies in the same session. A similar procedure was followed for the repeated microinjection of analgine, clodifen, ketorolac, xefocam or saline for the first and second experimental days.

Twenty minutes later NSAIDs administration we tested on whether post-treatment with μ -opioid antagonist naloxone (1 μ l, "GalichFarm", Ukraine) in NRM diminishes NSAID-induced antinociception on the first and second experimental days. At the end of each experiment, after the second day the microinjection site was marked with, 2 μ l, of a saturated solution of Pontamine Sky Blue (Sigma Chemical, Co., USA), and the animal was killed with ester. After fixation by immersion in 10% formalin the brain was sectioned and the microinjection site was identified with the aid of Paxinos & Watson's stereotaxic atlas coordinates [7]. Only rats with microinjections into NRM were included for data analysis. Histological location of microinjection sites was shown in simplified drawing

section from the Paxinos and Watson atlas as shown in our preliminary paper [19].

All data are presented as mean \pm S.E.M. Analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Tukey-Kramer Multiple Comparison Test were used for statistical evaluations. The statistical software utilized was In-Stat 3.05 (GraphPad Software, Inc, USA). Statistical significance was acknowledged if $P < 0.05$.

Results and their discussion. Our investigation showed that in control experiments microinjection of saline in NRM and then naloxone statistically did not change latency of TF and HP for the first and second experimental days ($p > 0.05$) (Fig. 1 A,B).

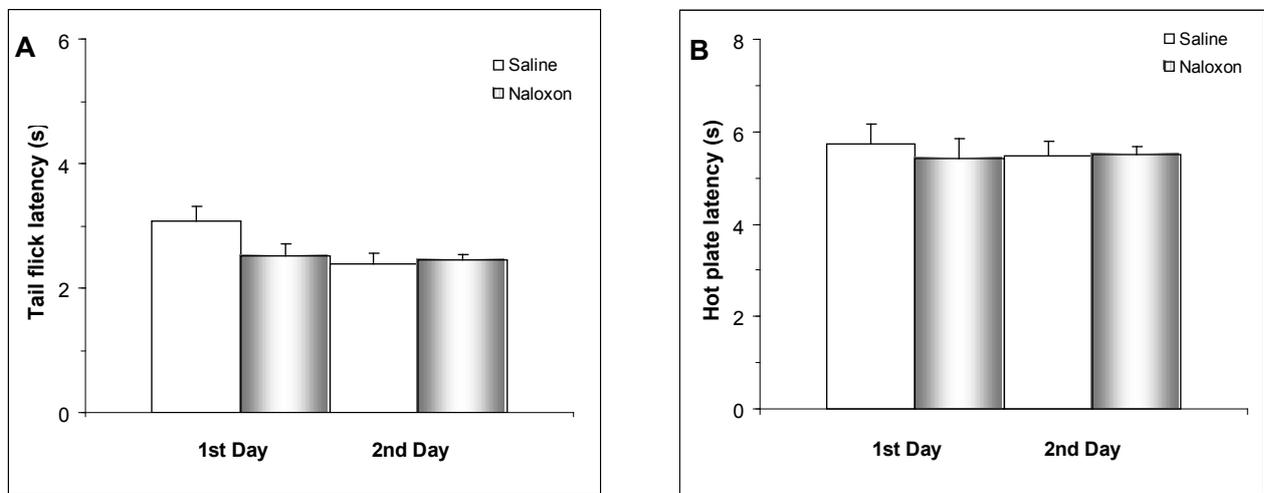


Fig. 1. Control experiments of post treatment with naloxone after microinjections of saline into NRM does not significantly change TF (A) and HP (B) latencies either for the 1st or 2nd days. The number of rats was 4

Microinjections of NSAIDs (analgin, clodifen, ketorolac, clodifen) into the NRM produced antinociception as revealed by a latency increase in TF and HP as we showed in our preliminary work with repeated microinjections of these drugs for consecutive five days compared to saline control [19]. Statistical analysis revealed significance for all groups of rats both TF [ANOVA: $F(19,60) = 15.319$, $P < 0,0001$] and HP [ANOVA: $F(19,60) = 24.378$, $P < 0,0001$] respectively. The second day TF testing confirmed that on the second day antinociceptive action of NSAIDs was significantly diminished (1st day vs. 2nd day) for analgin ($t = 6.301$, $P < 0.01$), clodifen ($t = 5.606$, $P < 0.05$), ketorolac ($t = 10.282$, $P < 0.001$), and xefocam ($t = 6.826$, $P < 0.01$), respectively (Fig. 2).

Almost the same findings we got by HP testing. Except clodifen that had the trend to decrease HP latency

($t = 2.927$, $P > 0.05$), on the second day antinociceptive effects of NSAIDs were significantly decreased (1st day vs. 2nd day) for analgin ($t = 5.586$, $P < 0.05$), ketorolac ($t = 5.723$, $P < 0.05$), and xefocam ($t = 6.273$, $P < 0.01$), respectively (Fig. 3).

To examine into details an opioid sensitivity of NSAIDs action we tested on whether post-treatment with μ -opioid antagonist naloxone in NRM diminishes NSAID-induced antinociception on the first and second experimental days. Thirty minutes after NSAIDs testing, microinjection of naloxone in NRM significantly decreased antinociceptive effects of NSAIDs at the first day in the TF for analgin ($t = 5.432$, $P < 0.05$), clodifen ($t = 6.258$, $P < 0.01$), ketorolac ($t = 10.847$, $P < 0.001$), and xefocam ($t = 8.709$, $P < 0.001$), respectively (Fig. 2). The same effects we discovered in the HP test for analgin ($t = 5.701$, $P < 0.05$), clodifen ($t = 5.287$, $P < 0.05$), ketoro-

lac ($t=7.303$, $P<0.001$), and xefocam ($t=5.64$, $P<0.05$), respectively (Fig. 3). At the second day, naloxone had generally trend effects in both TF and HP tests (Figs.

2,3). These results strongly support the suggestion on endogenous opioid involvement in NSAIDs antinociception and tolerance [3,11,21].

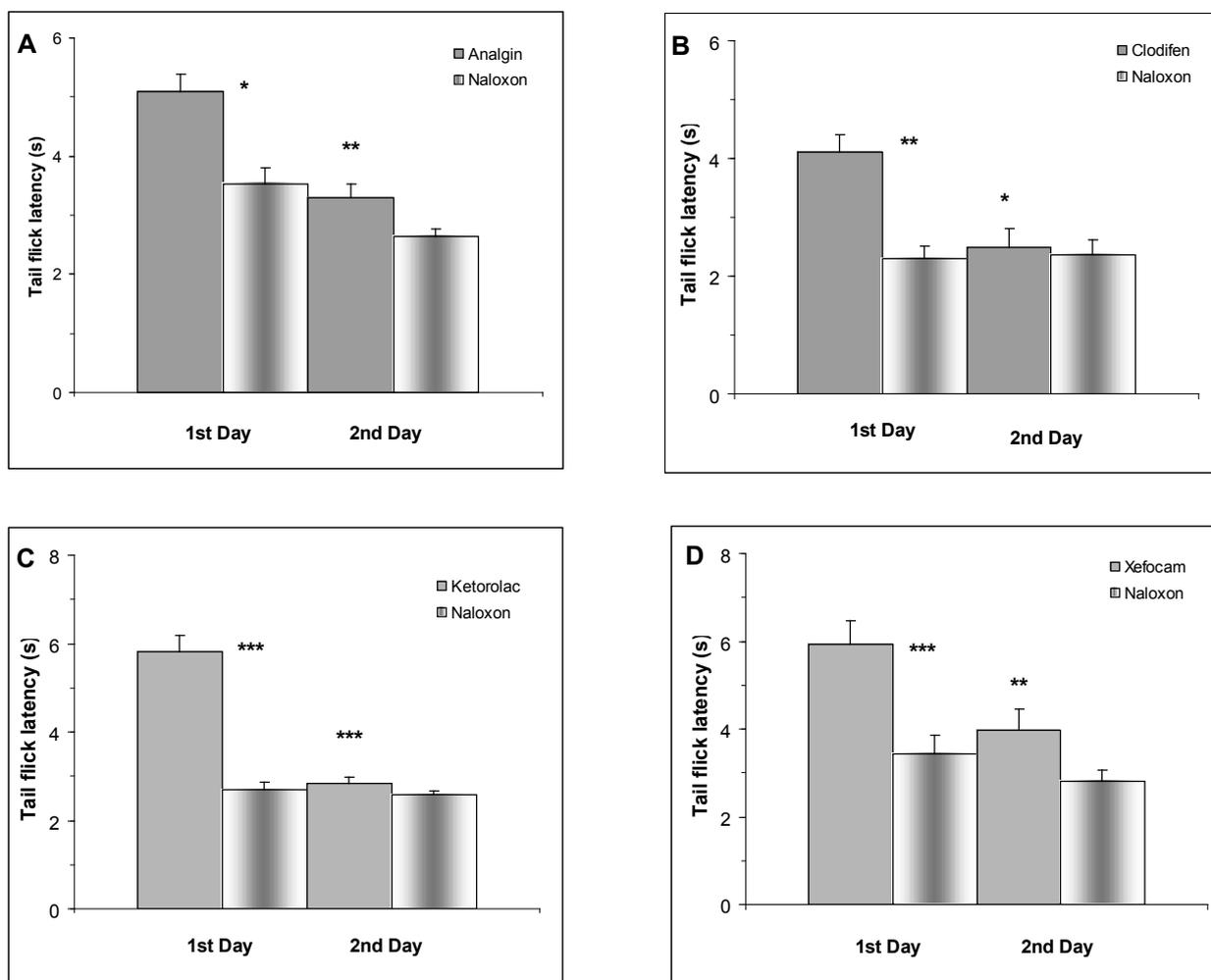
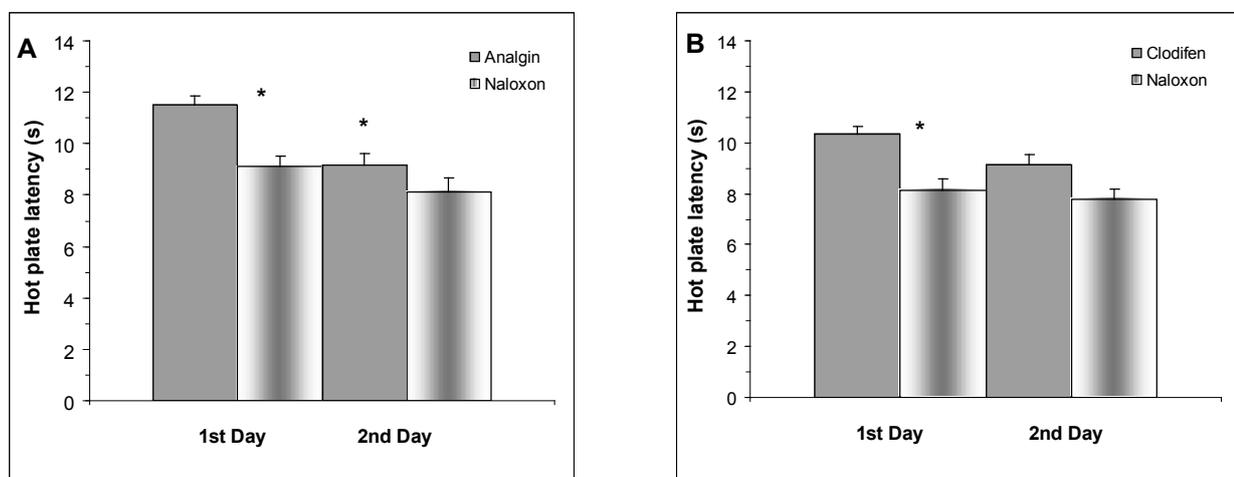


Fig. 2. Post treatment with naloxone after microinjections of NSAIDs into NRM results in a significant decrease in TF latency for the first day. At the second day, naloxone has trend effects for all four non-opioid analgesics. Each experimental group consists of four rats. Here and in the next figure * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$



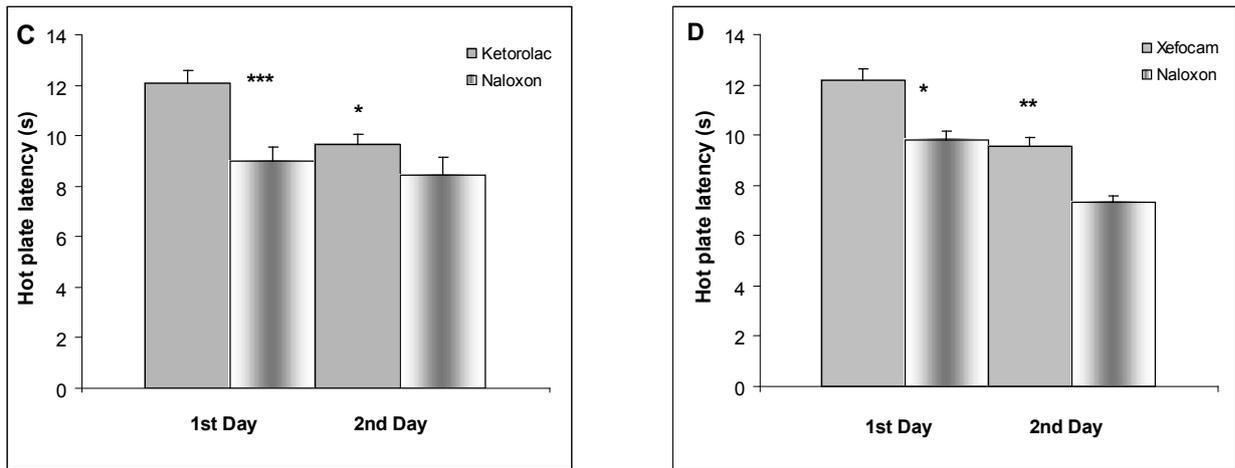


Fig. 3. Post treatment with naloxone after microinjections of NSAIDs into NRM results in a significant decrease in HP latency for the first day. At the second day, naloxone has trend effects for all four non-opioid analgesics. Each experimental group consists of four rats

The obtained data thus confirm evidence for the hypothesis that, like opioids, non-opioid analgesics, particularly NSAIDs analgin, clodifen, ketorolac and xefocam induce tolerance. The latter should be realized by endogenous opioids, endorphins [3,11,21]. In our previous work, we have also shown that in the endogenous analgesic system as is rostral ventro medial medulla (RVM) μ -opioid antagonist naloxone diminishes NSAID-induced antinociception on the first and second experimental days and impedes the development of tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs [19]. Our both findings affirm the results of other investigators that microinjection of dipyrone and LASA, and systemically dipyrone are abolished by systemically injected and/or microinjections of selective μ -opioid antagonists, naloxone and CTOP (D-phe-Cys-Tyr-D-trp-Orn-thr-Pen-thr-NH₂) [3,8,10]. The latter is a cyclic analog of the neuropeptide somatostatin and is known to block the analgesic effect of morphine [10]. Moreover, endogenous opioids are involved in the analgesic potentiation observed with the combination of morphine plus dipyrone (metamizol). The release of endogenous opioids by dipyrone could enhance exogenous opiate effects, explaining the need for more amount of naloxone to counteract the antinociception produced by morphine plus dipyrone [3].

Conclusions. Taken together our results presented herein and other author's data strongly suggest that endogenous opioid release plays a crucial role in NSAIDs antinociception. On the other hand, our evidence confirms once more that NRM is involved

in the descending pain control circuit inhibiting spinal nocifensive reflexes.

REFERENCES

1. Dickenson A.H., Oliveras J.L., Besson J.M. Role of the nucleus raphe magnus in opiate analgesia as studied by the microinjection technique in the rat. *Brain Res.* 1979; 170: 95-111.
2. Fields H.L., Anderson S.D. Evidence that raphe-spinal neurons mediate opiate and midbrain stimulation produced analgesia. *Pain* 1978; 5: 333-349.
3. Hernández-Delgado G.P., Cruz S.L. Endogenous opioids are involved in morphine and dipyrone analgesic potentiation in the tail flick test in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 546(1-3): 54-59.
4. Jones S.L. Dipyrone into the nucleus raphe magnus inhibits the rat nociceptive tail flick reflex. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 318(1): 37-40.
5. Jones S.L., Light A.R. Electrical stimulation in the medullary nucleus raphe magnus inhibits noxious heat evoked fos-protein-like immunoreactivity in the rat lumbar spinal cord. *Brain Res.* 1990; 530: 335-338.
6. Oliveras J.L., Redjemi F., Guilbaud G., Besson, J.-M. Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior centralis nucleus of the raphe in the cat. *Pain* 1975; 1: 139-145.
7. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic Press; 1997.
8. Pernia-Andrade A.J., Tortorici V., Venegas H. Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. *Pain* 2004; 111(1/2): 191-200.
9. Ren K., Dubner R. Descending control mecha-

nisms. In: Science of Pain, Eds. Basbaum A.I., Bushnell M.C., San Diego: Elsevier; 2009: 723-762.

10. Tortorici V., Aponte Y., Acevedo H., Nogueira L., Vanegas H. Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats. *Eur. J. Neurosci.* 2009; 29(6): 1188-1196.

11. Tortorici V., Nogueira L., Aponte Y., Vanegas H. Involvement of cholecystokinin in the opioid tolerance induced by dipyrone (metamizol) microinjections into the periaqueductal gray matter of rats. *Pain* 2004; 112(1/2): 113-120.

12. Tortorici V., Nogueira L., Salas R., Venegas H. Involvement of local cholecystokinin in the tolerance induced by morphine microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Pain* 2003; 102(1): 9-16.

13. Tortorici V., Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal gray of rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2000; 12(11): 4074-4080.

14. Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Nozadze I., Kandelaki R., Abzianidze E. Tolerance effects induced by NSAIDs microinjections into the central nucleus of the amygdala in rats. *Neurophysiology* 2009; 41(6): 404-408.

15. Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Nozadze I., Kandelaki R., Abzianidze E. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs. *Health* 2010; 2(1): 64-68.

16. Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Study of non-opioid analgesics tolerance in young and adult rats. *Georgian Med News* 2008; 15, 5(158): 40-44.

17. Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into the central nucleus of amygdala of rats. *Bull. Georgian National Acad. Sci., New Series* 2008; 2(3): 129-133.

18. Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Kandelaki R., Abzianidze E. Tsagareli M.G. Evidence for tolerance effects induced by non-opioid analgesics microinjected into the central nucleus of amygdala in the rat hot plate test. *Bull. Georgian National Acad. Sci., New Series* 2009; 3(2): 141-146.

19. Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Berishvili V., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Tolerance induced by non-opioid analgesic microinjections into rat's periaqueductal gray and nucleus raphe. *Georgian Med. News* 2010; 17, 3(180): 47-55.

20. Tsiklauri N., Tsagareli M.G. Non-opioid-induced tolerance in rats. *Neurophysiology* 2006; 38(4): 370-373.

21. Tsiklauri N., Viatchenko-Karpinski V., Voitenko N., Tsagareli M.G. Non-opioid tolerance in juvenile and adult rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 629(1-3): 68-72.

22. Vanegas H., Tortorici V. Opioidergic effects of non-opioid analgesics on the central nervous system. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2002; 22(5-6): 655-661.

23. Zimmermann, M., Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983; 16(2): 109-110.

SUMMARY

OPIOID SENSITIVITY OF NUCLEUS RAPHE MAGNUS ATER ANALGESIA BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Nozadze¹ I., Tsiklauri¹ N., Gurtskaia¹ G., Abzianidze² E., Tsagareli¹ M.G.

¹Department of Neurophysiology, Life Science Research Center, Tbilisi, Georgia; ²Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Our recent investigations have shown that microinjection of three non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) analgin, ketorolac and xefocam into the central nucleus of amygdala produce tolerance to these drugs and cross-tolerance to morphine. We have observed the same phenomenon in midbrain periaqueductal grey matter and nucleus raphe magnus. The medullar nucleus raphe magnus (NRM) is one of important parts of CNS circuit that controls nociceptive transmission at the level of spinal cord. It is functionally involved in descending pain modulation, and mainly consists of serotonergic neurons. The aim of this study was to examine opioid sensitivity of NSAIDs action in NRM of male rats. For this purpose 30 minutes later of NSAIDs administrations we microinjected μ -opioid antagonist naloxone and tested rats for tail flick and hot plate latencies.

Our investigation showed that microinjection of naloxone in NRM significantly decreased antinociceptive effects of NSAIDs at the first day in the TF and HP latencies. At the second day, naloxone generally had trend effects in both TF and HP tests. These results strongly support the suggestion on endogenous opioid involvement in NSAIDs antinociception and tolerance. On the other hand, our evidence confirms once more that NRM is involved in the descending pain control circuit inhibiting spinal nocifensive reflexes.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, antinociceptive effect, medullar nucleus raphe magnus.

РЕЗЮМЕ

ОПИОДОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЬШОГО ЯДРА ШВА ГОЛОВНОГО МОЗГА В СЛЕДСТВИЕ АНАЛЬГЕЗИИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Нозадзе¹ И.Р., Циклаური¹ Н.Д., Гурицкая¹ Г.П.,
Абзианидзе² Е.В., Цагарели¹ М.Г.

¹Научный центр исследования жизненных процессов, отдел нейрофизиологии, Тбилиси, Грузия;
²Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Наши предыдущие исследования показали, что микроинъекции трех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), – анальгина, кеторолака и ксефокама в центральное ядро миндалины приводит к устойчивой толерантности к этим препаратам и кросс-толерантности к морфину. Сходные результаты получены при микроинъекции этих веществ в околоводопроводное серое вещество и большое ядро шва (БЯШ). В настоящем исследовании изучено влияние μ -опиодного антагониста налоксона на антиноцицепцию, вызванную в результате комплексного воздействия инъекции анальгина, диклофенака, кеторолака и ксефокама в БЯШ в эксперименте на крысах-самцах.

Установлено, что после введения налоксона в БЯШ снизилась НПВП-индуцированная антиноцицепция в первый и второй дни эксперимента - в виде уменьшения латентности рефлекса поднятия хвоста и поднятия лапы на горячую пластину. Полученные данные подтверждают наблюдения других авторов, со-

гласно которым НПВП находятся в тесной связи с эндогенными опиоидами; толерантность к этим неопиоидным препаратам, вероятно, зависит от опиоидной толерантности. Таким образом, механизмы опиоидной и неопиоидной, в частности, НПВП - антиноцицепции сходны, вовлекая в процесс эндогенные опиоиды (эндорфины).

რეზიუმე

თავის ტვინის ნაკერის დიდ ბირთვში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლებით ანალგეზიის შედეგად გამოწვეული ოპიოიდ-მგრძობელობა (ექსპერიმენტული კვლევა)

ი. ნოზაძე¹, ნ. წიკლაური¹, გ. ღურწყაია¹, ე. აბზიანიძე², მ. ცაგარელი¹

¹სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრი, თბილისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია μ -ოპიოიდური ანტაგონისტის ნალოქსონის მიკროინექციების გავლენა ვირთაგვების თავის ტვინის ნაკერის დიდ ბირთვში (ნდბ) არაოპიოიდური, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წამლების (ასასწ) მიკროინექციებით გამოწვეულ ანტინოციცეფციაზე.

დადგინდა, რომ ნდბ-ში ასასწ-ის (ანალგინი, კეტოროლაკი, კლოდიფენი და ქსეფოკამი) მიკროინექციებით გამოწვეული ანტინოციცეფცია სარწმუნოდ ქვეითდება ნალოქსონის მიკროინექციის შედეგად, რაც გამოვლინდა კუდის მოქნევის რეფლექსისა და ცხელი ფირფიტის ტესტებში დაფიქსირებულ ფარული პერიოდის შემცირების სახით. სავარაუდოა, რომ ამგვარ მოქმედებას ასასწ ენდორფინური ოპიოიდების (ენდორფინების) შუამავლობით ახორციელებენ.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ НА РЫНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТОВАРОВ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Мансурова Л.Н.

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии,
экономики и организации фармации, Баку, Азербайджан*

В последние годы наблюдается повышенный интерес к потребителям лекарственных средств, что объясняется развитием конкуренции между фармацевтическими организациями в борьбе за завоевание своей ниши на рынке, увеличением роста продаж, полученной прибыли, а также ростом числа лиц, предпочитающих самолечение, повышением информированности населения в области современных лекарственных средств и новых медицинских методик, активной рекламной деятельностью, проводимой фармацевтическими дистрибьюторами и др. [3,4,5].

Исследования фармацевтического рынка весьма актуальны с точки зрения установления предпочтений потребителей в сложившихся современных социально-экономических условиях и, безусловно, имеют важное значение для определения фармацевтической рыночной стратегии в связи с изменениями в структуре организации оказания медицинской и фармацевтической помощи [1,2,6].

Детальное изучение потребительского поведения позволяет модернизировать организацию оказания эффективной фармацевтической помощи, проводить товарную и ассортиментную политику в области лекарственных средств, что способствует расширению бизнеса, росту прибыли и является актуальным направлением современных исследований в области фармации [7,8].

Для дальнейшего планирования маркетинговой деятельности одним из важнейших факторов, определяющим успешность предпринимательства в сфере реализации лекарственных средств, является поиск, анализ и оценка информации, касающейся целевых потребителей и их предпочтений. Изучение категории потребителей способствует установлению с ними постоянного контакта, помогает понять механизм принятия решения о

покупке и определить степень удовлетворения их потребностей.

В настоящее время потребители имеют возможность выбора того или иного аптечного учреждения. Изучение мнения населения путем анкетирования, опроса, проведения фокус-групп (глубинного интервью) и т.п. служит источником информации для принятия решений в области реализации товарной и ассортиментной политики, организации оказания качественной фармацевтической помощи. При этом специфика и ориентация маркетинговых исследований полностью зависят от целей, которые преследуются руководителями фармацевтических компаний.

Исходя из актуальности вышеизложенного, целью исследования явилось изучение особенностей потребительского поведения на рынке фармацевтических товаров, в частности лекарственных средств в Азербайджанской республике для выявления факторов, влияющих на его формирование.

Материал и методы. С целью изучения особенностей потребительского поведения на рынке лекарственных средств в Азербайджане нами был использован весьма известный метод социологических исследований – анкетирование. С этой целью были разработаны анкеты для потребителей-покупателей аптек города Баку. Анкета была составлена с учетом возможностей и интересов рядового посетителя аптеки.

Часть вопросов касалась демографических и личностных характеристик контингента потребителей. Для анализа потребительского поведения нами использовались такие параметры, как: частота обращения за покупками в данную аптеку; факторы привлекательности аптеки для потребителей; типы покупок. За период исследования нами опрошено 300 респондентов.

Результаты и их обсуждение. Изучение личностных характеристик (пол, возраст) клиентов аптеки позволяет выявить тот сегмент потребителей, на который необходимо ориентировать свой бизнес. В результате опроса и анализа полученной информации выяснилось, что среди опрошенных респондентов преобладали женщины (60%). Такое соотношение, на наш взгляд, следует объяснить психологическими особенностями респондентов, т.е. женщины с большей готовностью и интересом

относится к подобным опросам. Что касается возрастного диапазона, то он оказался достаточно широким, в пределах от 18 до 60 лет. Общее распределение респондентов аптек по полу и демографическим показателям представлено на рис. 1, из которого следует, что 41% составляют респонденты в возрасте 41-50-лет, 33% - 31-40-лет, 15% - 51-60-лет, 11% - 20-30-лет, что объясняется покупательскими способностями данных возрастных групп.

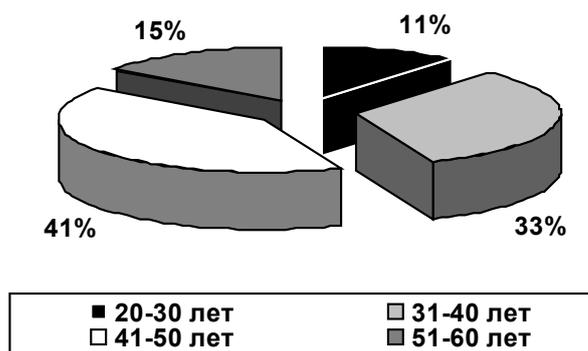
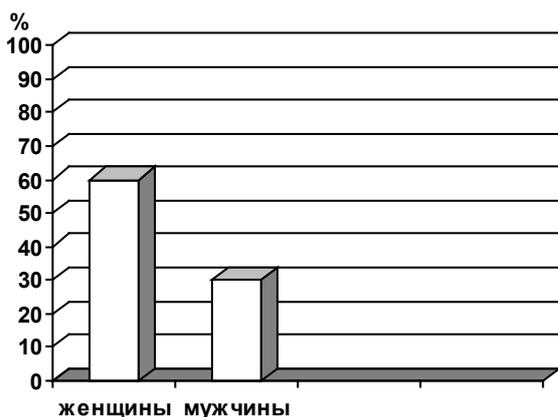


Рис. 1. Распределение посетителей аптек по демографическим показателям.

В ходе анализа установлено, что 57% потребителей приобретает товар по рецепту, а 43% - безрецептурные препараты (рис. 2).

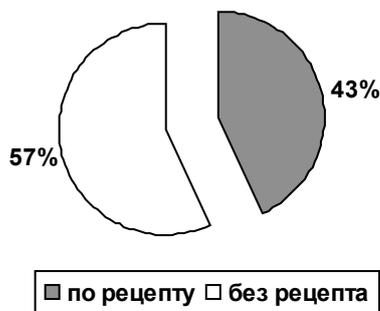


Рис. 2. Приобретение товара

для лечения и профилактики различных заболеваний формируется под влиянием лечащих врачей и определяется необходимостью лекарственной терапии, в меньшей степени - зависит от желаний и предпочтений потребителей. Конечный потребитель лишь соотносит необходимость выписанных ему лекарственных средств со своими материальными возможностями и принимает окончательное решение об их приобретении. Кроме того, в нашей стране существует ряд законодательных документов, запрещающих прямую рекламу рецептурных препаратов, направленную на конечных потребителей.

Последние годы характеризуются расширением рынка безрецептурных препаратов, но основной бизнес фармацевтических компаний все еще связан с производством и продажей рецептурных средств. Маркетинговое направление деятельности в области производства и продажи рецептурных лекарственных средств имеет свою специфику, которая определяется отличием лекарственных средств от других потребительских товаров. К особенностям такого рода относится тот факт, что спрос на лекарственные средства

В настоящее время Direct-to-consumer advertising - прямая реклама на конечного потребителя (DTCА) законно используется только в двух развитых странах - США и Новой Зеландии. Они являются единственными индустриально развитыми странами, где открытая реклама рецептурных лекарственных средств разрешена.

Таким образом, существование различий в формировании спроса на рецептурные и безрецептурные препараты является основной

особенностью рынка лекарственных средств. В первом случае центральная роль в формировании спроса отводится врачам, во втором – непосредственным потребителям лекарственных средств.

Анализ мотивов принятия решения показал, что меньше половины (40%) посетителей аптек являются «истинными потребителями», т.е. покупают ЛС для собственного использования, а 59% респондентов представляют «покупателей», т.е. клиентов, приобретающих препараты для использования другими людьми (членами семьи и др.)

Выявлено, что 42% опрошенных проявляют лояльность к конкретной аптечной организации. Таким образом, приверженность потребителей к определенным аптекам невысока; поэтому актуальной является разработка мероприятий по привлечению и удержанию покупателей, формированию их лояльности, использованию инструментов мерчандайзинга (рис. 3).

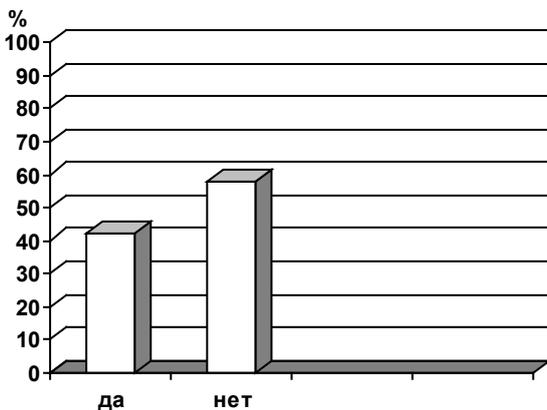


Рис. 3 Частота посещения данной аптеки

Для 70% потребителей покупка является заранее спланированной, что подтверждает специфику ЛС, как товаров. В то же время, 30% посетителей не имеют четких намерений приобрести то или иное ЛС. Из них для 21% - это является сопутствующей (то есть, приобретаемой помимо основного товара) и для 9% - спонтанной (незапланированной) покупкой. Поэтому данный потребительский сегмент наиболее подвержен влиянию внешнего ситуационного окружения, т.к. решение о покупке принимается непосредственно на месте продажи (рис. 4).

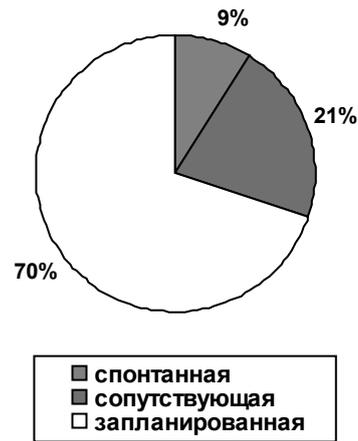


Рис. 4. Покупка

Исследование позволило определить основные параметры потребительского поведения посетителей аптек. Так, привлекательность аптеки, которая определяет желание клиента совершить покупку, характеризуется следующими признаками, расположенными в порядке приоритетности: квалифицированное обслуживание; доступные цены; широкий ассортимент; удобное расположение аптеки; чистота в аптеке; привлекательный интерьер; хорошая выкладка товара; доверие аптеке.

Наибольшую ценность в работе аптек для потребителей представляет критерий «обеспечение качественного и квалифицированного обслуживания», основным компонентом которого потребитель, прежде всего, считает профессиональные знания и практический опыт фармацевтического персонала.

На данный момент нехватка квалифицированных кадров является одной из основных проблем розничного фармацевтического бизнеса. Непрофессиональное, неумелое обслуживание населения при растущей конкуренции на фармацевтическом рынке часто оборачивается для аптечной организации ухудшением экономических показателей, снижением прибыли.

К основным проблемам экономической доступности препаратов относятся: уровень заработной платы среди основного населения, а также недостаток средств для качественного лекарственного

обеспечения льготных групп населения необходимым ассортиментом препаратов.

Как показал опрос потребителей, внедрение приемов аптечного мерчандайзинга, т.е. оформление торгового зала, выкладка товаров, информационная и демонстрационная поддержка с учетом доказанных научных методик по психологии покупателей, положительно влияет на предпочтительный выбор потребителем того или иного аптечного учреждения.

Использование рекомендуемых для учреждений аптечных сетей Баку инструментов воздействия на поведение потребителей фармацевтической продукции, по всей вероятности, позволит повысить, с одной стороны, уровень экономической эффективности деятельности розничных фармацевтических организаций, а с другой – удовлетворить запросы потребителей в лекарственных средствах и других товарах аптечного ассортимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусин А. В., Омаров М.М. Исследование потребительских предпочтений посетителей аптек предприятия. Организационно-экономические проблемы современного предпринимательства. Сборник научных трудов НовГУ им. Ярослава Мудрого. Великий Новгород: 2007; 16-20.
2. Дорофеева В.В., Голубкина Л.В. Факторы управления поведением потребителей фармацевтических товаров в местах продаж. Маркетинг и маркетинговые исследования. 2006; 3 (63): 274-292.
3. Исмаилова Л.Н. Факторы, влияющие на потребление психотропных препаратов в Азербайджанской республике. Журнал медицина и экология 2003; 1: 61-68.
4. Смит М.С., Коласа Е.М., Перкинс Г., Сикер Б. Фармацевтический маркетинг. Принципы, среда и практика. Пер. с англ. М.: Литера; 2005: 392.
5. Andrew M. Peterson Managing pharmacy practice. Oxford Univ. Press: 2003; 524.
6. Kelly William N. Pharmacy: what it is and how it works. 2-nd edition. 2007; 73-85.
7. Michael S. Wilkes et al. Direct-to-consumer prescription drug advertising: trends, impact and implications. Health Affairs 2000; v.110, p. 59-67
8. Morse M. Howard Product market definition in the pharmaceutical industry. Antitrust Law Journal 2003; 2: 59-62.

SUMMARY

PECULIARITY OF CONSUMER PREFERENCE SHAPING IN PHARMACEUTICAL MARKET IN AZERBAIJAN

Mansurova L.

Azerbaijan Medical University, Department of Pharmaceutical Technology, Economics and Organization of Pharmacy, Baku, Azerbaijan

Pharmaceutical market researches in terms of consumer behavior are topical in current social-economical conditions. Thereby the goal of these researches is studying of particular properties of consumer behavior on the drug market and identifying of factors affect on its formation. The method of questioning was used. The questionnaire has been completed from the point of view of possibilities and interests of common consumer.

One part of questions was concerned to demographical and personal characteristics of customers. For the analysis of consumer behavior have been used parameters such as frequency of visits to definite pharmacy, attraction of pharmacy, types of purchases. The survey had been determined the basic factors of pharmacy visitors' consumer behavior. According to the consumers opinion the main criteria of choice of pharmacy were professional knowledge and experience of pharmacy's workers. Some of economical factors, such as affordability and etc. have been analyzed.

Key words: pharmaceutical market, pharmacy, consumer behavior, merchandizing, attraction of pharmacy, pharmacy design, pharmaceutical stuff.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ НА РЫНКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТОВАРОВ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Мансурова Л.Н.

Азербайджанский медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии, экономики и организации фармации, Баку, Азербайджан

В сложившихся современных социально-экономических условиях исследования фармацев-

тического рынка с точки зрения потребительского поведения весьма актуальны. Целью исследования явилось изучение особенностей потребительского поведения на рынке лекарственных средств и выявление факторов, влияющих на его формирование. Использовался метод анкетирования. Анкета была составлена с учетом возможностей и интересов рядового посетителя аптеки.

Часть вопросов касалась демографических и личностных характеристик потребителей. Для

анализа потребительского поведения использовались такие параметры, как частота обращения за покупками в аптеку, факторы привлекательности аптеки для потребителей, типы покупок. Исследование позволило определить основные параметры потребительского поведения посетителей аптек. Основным критерием выбора аптеки потребитель считает профессиональные знания и практический опыт фармацевтического персонала. Проанализированы также факторы экономической доступности современных медикаментов.

რეზიუმე

მომხმარებელთა არჩევანის ფორმირების თავისებურებანი ფარმაცევტული პროდუქციის ბაზარზე აზერბაიჯანის რესპუბლიკაში

ლ. მანსუროვა

აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის, ეკონომიკისა და ფარმაციის ორგანიზაციის კათედრა, ბაქო, აზერბაიჯანი

თანამედროვე სოციალურ-ეკონომიკურ პირობებში ფარმაცევტულ ბაზარზე შექმნილი მომხმარებელთა ქცევის წესის გომოკვლევა მენად აქტუალურია. ნაშრომის მიზანია აზერბაიჯანში მომხმარებელთა ქცევის წესის თავისებურებების შესწავლა სამკურნალო საშუალებების ბაზარზე, მის ფორმირებაზე მოქმედი ფაქტორების განსაზღვრის მიზნით. კვლევის პროცესში გამოყენებულია ანკეტირების მეთოდი, რომელშიც გათვალისწინებულია ავთიაქში რიგითი მიმსვლელ-მომხმარებელთა შესაძლებლობანი და ინტერესები, ასევე მათი დემოგრაფიული და პიროვნული მახასიათებლები. გაანალიზების პროცესში მომხმარებელთა ყოფაქცევის მონაცემთა შორის ყურადღება ექცეოდა

ისეთ პარამეტრებს, როგორცაა ავთიაქში მედიკამენტების შესაძენად ვიზიტების სიხშირე, მომხმარებლისათვის ავთიაქის მიმზიდველობის ფაქტორები – საყიდელი-ნავაჭრის სახეობა.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა ავთიაქის მომხმარებელთა ყოფაქცევის ძირითადი პარამეტრები. დადგინდა, რომ აზერბაიჯანში ავთიაქის შერჩევის მთავარ კრიტერიუმად მომხმარებელი მიიჩნევს ფარმაცევტული პერსონალის პროფესიულ ცოდნასა და პრაქტიკულ გამოცდილებას. ჩატარებული ანალიზის შედეგად გაირკვა, ასევე, თანამედროვე მედიკამენტების ეკონომიკური ხელმისაწვდომობის ფაქტორები.

ФАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТБИЛИССКОМ ДЕТСКОМ ДОМЕ

Туквадзе Ш.Т., Кверенчиладзе Р.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, направление здоровья
окружающей среды и профессиональной медицины, Тбилиси, Грузия*

Микроэлемент цинк входит в структуру активного центра нескольких сотен металлоферментов, необходим для функционирования ДНК- и РНК-полимераз, контролирующих процессы передачи наследственной информации и биосинтез белков и, тем самым, репаративные процессы в организме; необходим для фермента ключевой реакции биосинтеза гема, который входит в структуру гемоглобина, цитохромов дыхательных цепей митохондрий, цитохрома Р-450, каталазы и миелопероксидазы. Входя в структуру ключевого антиоксидантного фермента - (Zn, Cu)-супероксиддисмутазы и индуцируя биосинтез защитных белков клетки - металлотионеинов, цинк является антиоксидантом репаративного действия.

Весьма значима роль цинка в реализации гормональных функций в организме, поскольку он непосредственно влияет на продукцию и функционирование инсулина и, тем самым, на весь спектр инсулинзависимых процессов. У мужчин цинк участвует в синтезе тестостерона и функционировании половых желез, в силу чего прослеживается обратная связь между уровнем цинка в организме и половой потенцией. Являясь ингибитором 5-альфа-редуктазы, цинк регулирует уровень метаболита тестостерона - дигидротестостерона, избыток которого обуславливает гиперплазию простаты. Цинк является необходимым фактором и для женского организма, так как входит в структуру рецепторов для эстрогенов, регулируя таким образом все эстрогензависимые процессы.

Цинк жизненно важен для функционирования тимуса и нормального состояния иммунной системы организма. Являясь, к тому же, компонентом ретинолпереносающего белка, цинк вместе с витаминами А и С препятствует возникновению иммунодефицитов, стимулируя синтез антител и оказывая противовирусное действие.

Цинк обладает рано- и язвозаживляющим действием, участвует в процессах вкусового восприятия и

обоняния, необходим для функционирования центральной нервной системы, в т.ч. для процессов запоминания. В подростковом возрасте биологическая роль цинка определяется его необходимостью для нормального роста, развития и полового созревания. поддержания репродуктивной функции.

Земля становится все беднее цинком, а высокоуглеводная диета оставляет нам и того меньше. Добавки кальция и богатый кальцием рацион способны снизить усвоение цинка почти на 50%. Цинк быстро выводится из организма при стрессе (физическом, эмоциональном или химическом), а также под действием ядовитых металлов, пестицидов и других загрязнений окружающей среды.

Дефицит цинка у человека, особенно у детей, вызывает резкое замедление роста, в ряде случаев приводя к синдрому карликовости. Замедление роста сочетается с гипогонадизмом и выраженной задержкой полового развития. Причинами развития недостаточности цинка могут служить: потребление в качестве основного продукта питания бездрожжевого хлеба из муки тонкого помола, кровопотеря, интенсивное потоотделение, обусловленное высокой температурой внешней среды, алкоголизм, цирроз печени, хронические заболевания кишечника с нарушением всасывания, беременность, инфекционные болезни, хирургические вмешательства, тяжелые ожоги; часто в социально незащищенных слоях населения развивающихся стран причиной возникновения недостаточности цинка может быть низкое потребление мяса и других животных продуктов.

В современных условиях экономической нестабильности чрезвычайно актуальна оценка качественных и количественных показателей питания детей.

Целью исследования явился анализ результатов изучения рационов и режима детского питания в организованном коллективе по меню – раскладкам и разработка соответствующих рекомендаций.

Материал и методы. Исследования проведены в организованном коллективе с круглосуточным пребыванием детей (детский дом). Изучено фактическое питание детей путём анализа суточных рационов. [1,5]. Рационы питания оценивали посредством заполнения рабочих таблиц перечня продуктов, представленных в суточном меню, с указанием их массы на одного человека. Затем, в каждом продукте подсчитывали показатели химического состава, используя соответствующие таблицы [3]. Расчеты проводили для детей пубертатного возраста (11-14 лет), причём питание оценивали с учётом пола.

Полученные данные сопоставляли с нормами физиологических потребности детей в основных пищевых продуктах и энергии [2,4]

В изучаемом контингенте проводилась биохимическая оценка обеспеченности организма

детей цинком. Критериями служили: уровень экскреции цинка мочой и содержание этого элемента в волосах.

Результаты и их обсуждение. При гигиенической оценке рационов питания детей выявлена их повышенная энергетическая ценность, составляющая в среднем 2856 ккал в сутки, что соответствует 105-116% физиологической потребности; содержание белков в рационах детей составляло 93,5-102,3% нормы, при этом наблюдался недостаток биологически наиболее ценных белков животного происхождения (55,0-60,8% от суточной нормы). Количество жиров было снижено, а углеводов повышено (соответственно 67,7-74,1 и 131,0-142,6% от нормативных величин). Указанные особенности питания определили дисбаланс основных пищевых веществ в рационах: соотношение белков, жиров и углеводов составляло, в среднем, 1:0,72:5,6, вместо рекомендуемого 1:1:4 (таблица 1).

Таблица 1. Содержание основных пищевых веществ, их энергетическая ценность в суточных рационах детей

Показатели	Пол			
	Мальчики		Девочки	
	Фактическое содержание	Физиологическая норма	Фактическое содержание	Физиологическая норма
Общая калорийность, ккал	2856 (105,7)	2700	2856 (116,6)	2450
Белки (всего), г	87 (93,5)	93	87 (102,3)	85
- в том числе белки животные, г	31 (55,0)	56	31 (60,8)	51
Жиры (всего), г	63 (67,7)	93	63 (74,1)	85
- в том числе жиры растительные, г	13 (68,4)	19	13 (76,5)	17
Углеводы	485 (131,0)	370	485 (142,6)	340
Минеральные вещества, мг:				
кальций	930 (77,5)	1200	930 (84,5)	1100
фосфор	1820 (101,0)	1800	1820 (110,3)	1650
соотношение Са/Р	0,5		0,5	
йод	0,08 (53,3)	0,15	0,08 (53,3)	0,15
медь	2,1 (105,0)	2,0	2,1 (105,0)	2,0
железо	14,1 (78,3)	18,0	14,1 (78,8)	18,0
цинк	6,9 (69,0)	9-11	6,9 (76,7)	8-10
Витамины, мг:				
А	0,7 (46,7)	1,5	0,7 (46,7)	1,5
В ₁	1,9 (118,8)	1,6	1,9 (126,7)	1,5
В ₂	1,9 (105,0)	1,8	1,9 (111,8)	1,7
В ₆	1,9 (100,0)	1,9	1,9 (111,8)	1,7
С	71 (101,0)	70	71 (118,3)	60
РР	16 (88,9)	18	16 (100,0)	16

* в скобках - процент по отношению к физиологической норме

Содержание кальция и фосфора в рационах детей 11-13 лет составляло: для мальчиков 77,5-110% от рекомендуемой нормы, для девочек 84,5-110,3%. Соотношение кальция и фосфора соответственно составляло 1:1,1, при оптимальном 1:1,5.

Показатели содержания витаминов не совпадали с рекомендуемыми для детей этого возраста дозами: выявлены недостаток витамина А (46,7% от физиологической нормы), витамина РР (88,9%), Содержание витаминов В₂, В₆ и С находились в пределах физиологической нормы, однако отмечалось повышенное содержание витамина В₁ (соответственно 118,8-126,7% от суточной нормы).

Микроэлементный состав рационов характеризовался несбалансированностью. Отмечался недостаток иода - 53,3%, железа - 7,8%, и цинка у мальчиков пубертатного возраста - 69%, у девочек 76,7% от физиологической нормы. В то же время в рационах выявлено повышенное количество меди (105% от суточной нормы).

Параллельно с изучением фактического питания детей проведена биохимическая оценка обеспеченности детского организма цинком. С этой целью были рассчитаны экскреция цинка мочой и количественное содержание цинка в волосах детей. Результаты определения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Содержание цинка в моче и волосах детей

Пол	Количество обследованных детей	Экскреция цинка мочой (мкг/г)	Норма (мкг/г)	Содержание цинка в волосах (мкг/г)	Норма (мкг/г)
Мальчики	14	0,22±0,03	0,3	135,0±12,4	175,0
Девочки	22	0,25±0,02	0,3	129,1±14,0	175,0

Как видно из представленных в таблице данных, выявлен выраженный дефицит цинка как у мальчиков - 12 (87,5%), так и девочек - 19 (86,3%). Нормальная экскреция цинка мочой отмечалось лишь у 2 мальчиков и 3 девочек. Аналогичная картина наблюдалась при определении содержания цинка в волосах детей.

Данные таблицы 2 указывают, что недостаток цинка в рационах детей влияет на его показатели. Показатели экскреции цинка с мочой у мальчиков и девочек почти одинаковые - 0,22-0,25 мг/сутки, составляя 73,3-83,3% от рекомендуемой нормы. Аналогичная картина наблюдалась и при определении содержания цинка в волосах мальчиков и девочек: 135,0-129,1 мкг/г, т.е. 77,1-73,8% от рекомендуемой нормы.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать выводы:

1. Несбалансированное содержание в рационах основных пищевых веществ, недостаток белков животного происхождения, микроэлементов, особенно цинка, являются фактором риска отрицательного влияния на рост, развитие и половое созревание детей.

2. С целью коррекции дефицита цинка считаем целесообразным включение в рацион питания детей пищевых продуктов, фортифицированных цинком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елизаров А.Т., Волкотруб А.П. Фактическое питание детей, проживающих в детском доме. Вопросы питания 2002; 5: 7-10.
2. Agte V.V., Chiplonkar S.A., Tarwadi K.V. Factors influencing zinc status of apparently healthy Indians. J. Am. Coll. Nutr. 2005; 24(5): 334-341.
3. Black R., Allen L.H., Bhutta Z.A., Maternal and child under nutrition study group. Maternal and child under nutrition and health consequences. Lancet 2008; 371: 243-260.
4. Cousins R.J., McMahon R.J. Integrative aspects of zinc transporters. J. Nutr. 2000; 130: 1384-1387.
5. Domellof M., Hernell O., Abrams S.A. et al. Iron supplementation does not affect and zinc absorption in breastfed infants. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89: 185.
6. Hambidge K.M., Krebs N.F. Zinc deficiency: a special challenge. J. Nutr. 2007; 1101.
7. Herman S., Giffin I.J., Suwanti S., Permaesih D., Pambudi D., Co fortification of iron – fortified flour with zinc sulfate, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. An J Clin Nutr. 2002; 76: 813-7.
8. Solomons N.W. Dietary sources of zinc and factors affecting its bioavailability. Food Nutr. Bull. 2001; 22: 138-154.
9. Tural E., Meral C., Suleymanoglu S., Karademir F., Aydinov S., Ozakaya H., Gultepe M., Ipcioglu O., Gocmen I. Renal zinc clearance/glomerular filtration

rate ratio as an indicator of marginal zinc deficiency associated with iron deficiency in childhood. *J. Am. Coll. Nutr.* 2010; 29(2): 107-112.

10. Waring R.A. Zinc deficiency, malnutrition and transporters. *J. Nutr.* 2000; 133: 1388-1392.

SUMMARY

NUTRITION FOR CHILDREN OF PUBERTY AGE IN BOARDING HOUSES IN TBILISI

Tukvadze Sh., Kverenchkhiladze R.

Tbilisi State Medical University, Department of Public Health, Tbilisi, Georgia

Micronutrients are nutrients required by humans throughout life in small quantities to orchestrate a whole range of physiological functions, but which the human body itself cannot produce. The most important micronutrients are iron, zinc and iodine.

Micro elements are essential part of nutrition. Among them particular importance is attached to those micro elements that are comparatively in low quantity in the food (such as iron, iodine). Accordingly occurrence of the iodine deficiency, iron deficiency in adolescents requires particular attention so that they are duly prevented.

Monitoring of the nutrition of adolescents in the present unstable economic conditions is absolutely necessary. We have studied the ration of the nutrition of the adolescents and conducted its analysis. The research was conducted in the boarding house among the adolescents (between the ages 11 and 13) in which 36 adolescents participated. (22 girls and 14 boys.). The results are compared to the norms of physiological requirements of the adolescents taking into account the major substances and energy. Besides that, biochemical monitoring of the Zn. requirement in the adolescents has been conducted. The research on the quality and quantity of the ration displayed the disbalance of certain substances among them Zn which may have negative affect on the growth and development of the adolescents as well as on the puberty.

Key words: nutrition, micro elements, adolescents.

РЕЗЮМЕ

ФАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ТБИЛИССКОМ ДЕТСКОМ ДОМЕ

Туквадзе Ш.Т., Кверенчхиладзе Р.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, направление здоровья окружающей среды и профессиональной медицины, Тбилиси, Грузия

Микроэлементы - жизненно-важные компоненты пищи. Среди них особое значение приобретают те микроэлементы, содержание которых в пищевых продуктах сравнительно низкое (цинк, йод, железо). Своевременное выявление цинкдефицитных, йоддефицитных и желездефицитных состояний у подростков необходимо для проведения своевременной превенции.

В современных условиях экономической нестабильности в Грузии весьма актуальна оценка состояния питания детей. Проведена оценка рационов питания в организованном коллективе – Тбилисском детском доме по меню-раскладкам и проведен анализ пищевых рационов. Исследования проведены с участием 36 лиц пубертатного возраста - 11-13 лет, девочки - 22, мальчики - 14. Полученные данные сопоставлены с физиологическими нормами потребляемости детьми основных веществ и энергии. Проведена также биохимическая оценка обеспеченности организма детей цинком. Расчет количественного и качественного состава рационов питания обследованных подростков детского дома выявил несбалансированность рационов по составу некоторых пищевых веществ, в том числе и цинка, что может привести к отрицательному влиянию на их рост, развитие и половое созревание.

С целью коррекции дефицита цинка считаем целесообразным включение в рацион питания детей пищевых продуктов, фортифицированных цинком.

რეზიუმე

თბილისის ბავშვთა სახლში მცხოვრები პუბერტატული ასაკის ბავშვების ფაქტიური კვების შესწავლა

შ. ტუკვაძე, რ. კვერენხილაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გარემოს ჯანმრთელობისა და პროფესიული მედიცინის მიმართულება, თბილისი, საქართველო

ბავშვთა კვების რაციონი უნდა იყოს მრავალფეროვანი, შეიცავდეს სრულფასოვან ცილებს, ცხიმებსა და ნახშირწყლებს, ასევე ვიტამინებსა და მინერალურ ნაერთებს.

შესწავლილია კვების რეჟიმი ბავშვთა ორგანიზმებში კოლექტივში მენიუ-განწილებების მიხედვით, ფაქტობრივი კვებისა და რაციონების შეფასებით. კვლევაში ჩართული იყო 36 მოზარდი 11-13 წლამდე (22 გოგონა, 14 ვაჟი). მიღებული შედეგები შედარებული იქნა ფიზიოლოგიურ ნორმებთან.

გამოვლინდა რაციონებში ძირითადი საკვები ნივთიერებების არადაბალანსებული შემცველობა, ცხოველური წარმოშობის ცილების, მიკროელემენტების (რკინის, იოდის, თუთიის) უკმარისობა, რაც ბავშვებში იოდდეფიციტური დაავადებების, რკინადეფიციტური ანემიისა და თუთიის დეფიციტით გამოწვეული დაავადებების განვითარების წინაპირობას წარმოადგენს.

ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПВ-88 ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сулаберидзе Г.Д., Гваладзе М.Д., Дидава Г.К.,
Кочламазашвили Б.К., Чхаидзе М.И., Гегешидзе Т.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Гепатоцитарные ферменты обладают исключительной чувствительностью к гипоксии. При геморрагическом шоке грубо нарушаются окислительно-восстановительные (ОВ) процессы, которые ведут к снижению аэробного дыхания [2,9]. В энергетическом метаболизме гепатоциты при шоке имеют несколько перекрестных направлений, где колебания ферментативной деятельности наиболее очевидны; они представляют собой критические биохимические точки при эволюции шокового состояния в необратимый процесс. В печени отечность пространств Диссе, агрегация эритроцитов (Sludge), а

также развитие ДВС (DIC) синдрома являются сопутствующими факторами застоя желчи [1,5,9,15]. Белки и жиры подчиняются метаболизму углеводов, так как они должны включаться в стратегические точки по линии Эмбдена-Мейергофа (ЭМ гликолиз) → Эмбдена-Мейергофа-Кребса (ЭМК) → окислительного фосфорилирования (ОФ). Как общий механизм, процесс энергетического протекания по единому конечному пути, зависящему от поступления кислорода. Обычно, нагруженные никотинамидадениндинуклеотидом (НАД) атомы водорода, происходящие из циклов (ЭМ и ЭМК)

проникают в цепь окислительного фосфорилирования (ЦОФ) митохондрии, где путем последовательных превращений вдоль цепочки цитохромов выделяется незначительное количество энергии. В ЦОФ решается энергетическая эффективность биологического окисления. Последнее, как таковое, происходит в цепи цитохромов. Основным поставщиком протонов является цикл Кребса. При гипоксии, вследствие отсутствия кислорода, энергия производится посредством гликолиза, при котором концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) повышается. Не имея возможности разгрузиться в ЦОФ (деятельность которой прекращена ввиду отсутствия кислорода), восстановленный НАД, накопившийся в чрезмерном количестве, тормозит процесс синтеза цитрата, замыкая его в основной химический feed-back, располагающийся между циклом Кребса и дыханием. Существующий в избытке восстановленный НАД блокирует цикл Кребса, который, фактически, является наибольшим его производителем. Возникает "эффект Crabtree", характерный для "шоковой клетки". В итоге, восстановленный НАД тормозит и процесс гликолиза, прекращая выработку молочной кислоты и, одновременно, последний энергетический источник клетки.

В условиях гипоксии происходит нарушение транспорта ионов кальция через клеточную мембрану [10]. Торможение в условиях гипоксии активности АТФ-азной системы закономерно влечет за собой увеличение концентрации ионов кальция в цитозоле. В первые минуты развития глубокой системной гипоксии содержание макроэргических фосфатов начинает резко уменьшаться. Вторая стадия гипоксических реакций включает активацию ионов кальция, чувствительных протеаз и фосфолипаз [14], вызывающих, по-видимому, необратимые изменения структуры и целостности сарколеммального комплекса. Вследствие этого начинается массивный инфлюкс ионов кальция, с потерей клеткой адениловых оснований, являющихся предшественниками синтеза АТФ; повышается активация внешнего пути окисления НАД Н в митохондриях [6]. Учитывая, что ПВ-88 обладает потенциальными свойствами антагонистов ионов кальция, применение данного препарата при геморрагическом шоке и изучение его влияния на окислительно-восстановительные процессы в печени является весьма актуальным [7].

Целью исследования явилось изучение влияния ПВ-88 на окислительно-восстановительные процессы в печени при геморрагическом шоке в эксперименте.

Материал и методы. Модель геморрагического шока воспроизводили методом Wyggers Feine [17]. После вводного наркоза котам (наркоз: нембутал в дозе 40 мг/кг, эксфузия крови 40 мл/кг) выводили кровь до понижения АД до 40 мм.рт.ст. (ГШ 60) в течение одного часа на фоне искусственной вентиляции (130-150 мл/мин/кг); в артериальной крови поддерживали уровень pH 7,35-7,45. Животных усыпляли эксфузией крови. Эксперимент проводился в двух сериях - в каждой по 5 животных: I - модель геморрагического шока, II - шок на фоне ПВ-88 (в дозе 3 мг/кг, и/в), который был введен на 60-й мин. с физраствором в количестве не более 1/20 объема эксфузии. После 80-й мин. от начала опыта брали образцы нижнего края правой доли печени. Тетразолиевой реакцией изучались следующие субстраты: аденозинтрифосфат (АТФ), цитохромоксидаза (ЦХО), никотинамиддинуклеотид (НАД), никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ), щелочная фосфатаза (ЩФ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Криостатные срезы толщиной 3-4 мкм обрабатывали по методике Нахласа, Уокера, Зелигмана и Гесса (Пирс Э.) [12]. Количественное определение активности изученных показателей было произведено на сканирующем цитофотометре фирмы "Opton", (Германия).

Статистическая обработка цифровых данных проводилась по стандартной программе вариационной статистики с применением параметрического критерия вероятности Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Как показали экспериментальные данные (таблица, рис. 1 и 2), при ГШ 60 и под влиянием ПВ-88 в печени отмечается резкое изменение в сравнении со второй серией спустя 20 мин. под влиянием ПВ-88 показатели ЦХО уменьшились с $0,86 \pm 0,017$ до $1,04 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), НАДФ с $0,93 \pm 0,0098$ до $1,01 \pm 0,02$, ($p < 0,05$), ЩФ с $0,12 \pm 0,04$ до $0,46 \pm 0,018$ ($p < 0,001$) увеличились, а АТФ с $1,12 \pm 0,006$ до $1,005 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) и НАД с $0,91 \pm 0,008$ до $0,74 \pm 0,03$ ($p < 0,01$). При этом, увеличение ЛДГ с $0,75 \pm 0,01$ до $0,98 \pm 0,01$ оказалось недостоверным ($p > 0,05$). Гипоксия, которая развивается при геморрагическом

шоке, резко снижает концентрацию АТФ в печени. При этом, деструктивные процессы имеют запаздывающий характер, однако они приобретают первостепенное значение для организма в целом в плане сохранения детоксикационной функции печени [3,8,13]. Для выяснения этого феномена мы изучали окислительно-восстановительные процессы на фоне воздействия ПВ-88, который обладает потенциально антагонистическими свойствами к ионам кальция. Между процессами накопления ионов кальция и переноса электронов имеется известная стехиометрическая связь. На каждую пару электронов, переносимых от НАД.Н к кислороду из среды в митохондрии переносится 5 ионов кальция. Одновременно с извлечением из среды ионов кальция про-

исходит также стехиометрическое извлечение одной молекулы неорганического фосфата. Ион кальция и фосфат извлекаются из среды в том же соотношении. При таком накоплении ионов кальция в митохондриях, окислительное фосфорилирование АДФ не происходит. Это два альтернативных процесса: энергия переноса электронов может использоваться митохондриями либо для накопления ионов кальция, либо для синтеза АТФ, но не для обоих этих процессов одновременно. Зависимый от дыхания процесс накопления ионов кальция играет значимую функциональную роль, поскольку накопление этих ионов внутри митохондрий, сопровождается выбросом эквивалентного количества ионов водорода и истощением запаса АТФ [3,5,16].

Таблица. Количественные показатели окислительно-восстановительной активности при ГШ 60 и на 80-й мин. под влиянием ПВ-88 ($M \pm m$)

Серия опытов n=5	ГШ	АТФ	ЦХО	НАДФ	НАД	ЩФ	СДГ	ЛДГ
		60	1,12±0,006	0,86±0,017	0,93±0,0098	0,91±0,008	0,12±0,04	0,91±0,01
	ПВ-88	1,005±0,004 p<0,001	1,04±0,02 p<0,05	1,01±0,02 p<0,05	0,74±0,03 p<0,01	0,46±0,018 p<0,001	0,95±0,009 p<0,05	0,98±0,01 p<0,05

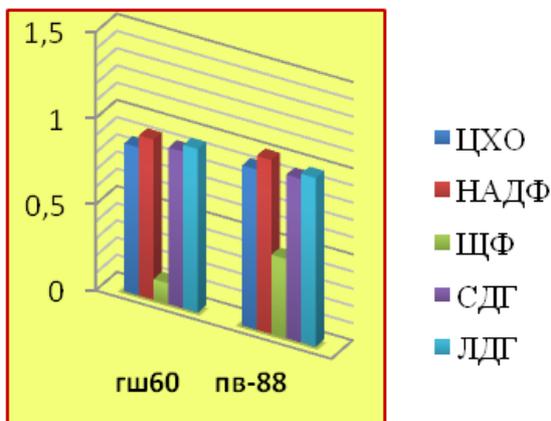


Рис. 1. Печень. ЦХО, НАДФ, ЩФ, СДГ, ЛДГ - повышение при геморрагическом шоке и под действием ПВ-88 на 80-ой мин. ($M \pm m$)

Учитывая, что основным патологическим процессом в развитии клеточной патологии при геморрагическом шоке (который вызывает медленное умирание), является гипоксия, причиной которой, в свою очередь, является перегрузка клетки ионами кальция [4], становится актуальным и очевидным применение антагонистов ионов кальция. Данные наших исследований свидетельствуют о том, что в "шоковой" клетке, осуществляющей обмен энергии одновременно на аэробном и анаэробном

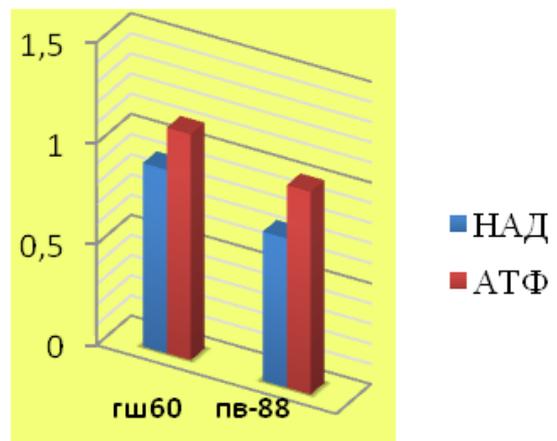


Рис. 2. Печень. АТФ и НАД - уменьшение при геморрагическом шоке и под действием ПВ-88 на 80-ой мин. ($M \pm m$)

уровнях, на фоне холестаза ЩФ ($p \leq 0,001$) [11], затрата кислорода увеличивается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bedirli A., Kerem M., Pasaoglu H., Erdem O., Ofluoglu E., Sakrak O. Effects of ischemic preconditioning on regenerative capacity of hepatocyte in the ischemically damaged rat livers. J. Surg Res 2005; 125 (1): 42-8.

2. Bendia E., Benedetti A., Baroni G. S. Effect of cyanidin 3-O- β -glucopyranoside on hepatic stellate cell proliferation and collagen synthesis induced by oxidative stress. *Digestive and liver disease* 2005; 37(5): 342-348.

3. Brandes R.P., Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation. *Cardiovasc. Res.* 2005; 65: 16-27.

4. Copple Bryan L., Jaeschke Hartmut., Klaassen Curtis D. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Cholestasis. *Seminars in liver disease* 2010; 30 (2): 195-204.

5. El Rasheid Zakaria., R. Neal Garrison., Touichi Kawabe., Patrick D. Harris. Direct Peritoneal Resuscitation From Hemorrhagic Shock: Effect of Time Delay in Therapy Initiation. *J Trauma.* 2005; 58(3): 499-508.

6. Groemping Y., Rittinger K. Activation and assembly of the NADPH oxidase: a structural perspective. *Biochem J.* 2005; 386: 401-416.

7. Kelemen K. the use voltage-clamp to differentiate Ca^{2+} - blocker and Na^{2+} blocker effects in the heart. *Cardiovasc. Pharmacy. (Budapest)* 1987; 73-79.

8. Lehmann Thorsten G., Luedde T., Schwabe Robert F. Minimizing oxidative stress by gene delivery of superoxide dismutase accelerates regeneration after transplantation of reduced-size livers in the rat Liver transplantation 2006; 12 (4): 550-559.

9. Mathes AM, Kubulus D, Pradarutti S, Bentley A, Weiler J, Wolf B, Ziegeler S, Bauer I, Rensing H. Melatonin pretreatment improves liver function and hepatic perfusion after hemorrhagic shock. *Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Pain. Shock.* 2008; 29(1): 112-18.

10. Nayler W.G., Ferrari R., Williams A. Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am. J. Cardiol.* 1980; 46: 242.

11. Payabvash S., Kiumehr S., Nezami BG. Endogenous opioids modulate hepatocyte apoptosis in a rat model of chronic cholestasis: the role of oxidative stress. *Liver International* 2007; 27 (4): 538-547.

12. Pearse A.G. Everson. *Histochemistry: theoretical and applied.* 2nd edition. J&A.Churchill; London: 1960; 1-998.

13. Princ J.M., Levy R.M., Yang R., Mollen K.P., Fink M.P., Vodovotz Y., Billiar T.R. Toll-like receptor-4 signaling mediates hepatic injury and systemic inflammation in hemorrhagic shock. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202: 407-417.

14. Raymond R.M. When does the heart fail during shock. *Circ. Shock* 1990; 30: 27-41.

15. Tsung A., Sahai R., Tanaka H., Nakao A., Fink M.P., Lotze M.T., Yang H.J., Li K., Tracey J., Geller D.A., Billiar T.R. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1135-1143.

16. Wen-Hong Kan., Chi-Hsun Hsieh., Martin G. Schwacha., Mashkooor A. Choudhry., Raghavan Raju., Kirby I. Bland., Irshad H. Chaudry Flutamide protects against trauma-hemorrhage-induced liver injury via attenuation of the inflammatory response, oxidative stress, and apoptosis. *J. Appl Physiol.* 2008; 105: 595-602.

17. Wiggers C.J. *The Physiology of shock.* New York: The Commonwealth Fund; 1950; 371.

SUMMARY

CHANGES OF REDOX PROCESSES IN LIVER UNDER PV-88 AT EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC SHOCK

Sulaberidze Gr., Ghvaladze M., Didava G., Kochlamazashvili B., Chkhaidze M., Gegeshidze T.

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

PV-88 is the Ca^{2+} L channel blocker from pyrrole compounds, that has been used at hemorrhagic shock - HS (model of Shock was created by the method of (Wiggers-Feine) on 60th minute (intravenous administration, 3 mg/kg). Mean arterial pressure was 40 mmHg. Effects were studied on 80th minute after blood letting. Blood was exfused 40 ml/kg. Effect of PV-88 on redox processes in liver was studied. Experiments were carried out on male cats. Right lobe of the liver and the metabolic indices: ATP, CO, NAD, NADP, ALP, SDH, LDH were studied with the use of histochemistry (Pearse). Investigations have shown that on 80th minute after PV-88 administration CO ($p < 0.05$), NADP ($p < 0.05$), ALP ($p < 0.001$), SDH ($p < 0.05$), and LDH ($p > 0.05$) were increased, while ATP ($p < 0.001$) and NAD ($p < 0.001$) were decreased. Increase in LDH was not statistically significant. According to the results of investigations, after administration of PV-88 at HS 60 on 80th minute, in liver increases oxygen concentration and aerobic process respectively.

Key words: hemorrhagic shock, PV-88, redox processes, liver.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПВ-88 ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сулаберидзе Г.Д., Гваладзе М.Д., Дидава Г.К., Кочламазашвили Б.К., Чхаидзе М.И., Гегешидзе Т.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Модель геморрагического шока (ГШ) воспроизводили методом Wuygers Feine. После вводного наркоза котам (наркоз: нембутал в дозе 40 мг/кг, эксфузия крови - 40 мл/кг) выводили кровь до понижения АД до 40 мм.рт.ст. В течение одного часа (ГШ 60) на фоне искусственной вентиляции (130-150 мл/мин/кг) в артериальной крови поддерживали уровень pH 7,35-7,45. Животных усыпляли эксфузией крови. Эксперимент проводился в двух сериях. 80 мин. спустя от начала опыта брали образцы нижнего края правой доли печени. Тетразолиевым методом изучались следующие показатели - аденозинтрифосфат (АТФ), цитохромоксидаза (ЦХО), никотинамиддинуклеотид (НАД), никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ), щелочная фосфатаза (ЩФ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Криостатные срезы толщиной 3-4 мкм обрабатывали по методике Нахласа, Уокера, Зелигмана и Гесса (Пирс Э.). Установлено, что при ГШ 60 и под влиянием ПВ-88 в печени отмечается резкое изменение БП. По сравнению со второй серией, спустя 20 мин. под влиянием ПВ-88, содержание ЦХО увеличилось с $0,86 \pm 0,017$ до $1,04 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), НАДФ с $0,93 \pm 0,0098$ до $1,01 \pm 0,02$, ($p < 0,05$), ЩФ с $0,12 \pm 0,04$ до $0,46 \pm 0,018$ ($p < 0,001$) и ЛДГ с $0,75 \pm 0,01$ до $0,98 \pm 0,01$ ($p > 0,05$), АТФ с $1,12 \pm 0,006$ до $1,005 \pm 0,004$ ($p < 0,001$), а концентрации НАД уменьшились с $0,91 \pm 0,008$ до $0,74 \pm 0,03$ ($p < 0,01$). Учитывая, что основным патогенетическим звеном развития клеточной патологии при геморрагическом шоке (медленное умирание), является гипоксия, причиной которой, в свою очередь, является перегрузка ионами кальция, становится актуальным и очевидным применение антагонистов ионов кальция. Данные наших исследований свидетельствуют о том, что

в "шоковой" клетке, осуществляющей метаболизм одновременно на аэробном и анаэробном уровнях (на фоне холестаза ЩФ, $p \leq 0,001$), потребление кислорода увеличивается, а следовательно, активизируются аэробные процессы.

რეზიუმე

ღვიძელში ჟანგვა-აღდგენითი პროცესის ცვლილება პვ-88 მოქმედების ფონზე ჰემორაგიული შოკის დროს ექსპერიმენტში

გრ. სულაბერიძე, მ. ღვალაძე, გ. დიდავა, ბ. კოჭლამაზაშვილი, მ. ჩხაიძე, თ. გეგეშიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

პვ-88 წარმოადგენს პიროლის ნაერთებიდან Ca^{2+} L არხების ბლოკერს, რომელიც გამოყენებულ იქნა უიგერს-ფაინის მეთოდით მოდელირებული ჰემორაგიული შოკის მე-60 წუთზე (პშ 60). იგი შეყვანილ იქნა ინტრავენურად 3 მგ/კგ-ზე, როდესაც საშუალო არტერიული წნევა (საწ) შეადგენდა 40 მმ.ვ.წ. სვ, ხოლო მისი მოქმედება გამოვიკვლიეთ სისხლის გამოღებიდან მე-80 წუთზე, სისხლის ექსფუზიის შეადგენდა 40 მლ/კგ-ზე. ცდები ტარდებოდა მამრ კატებზე. ვიკვლევდით ღვიძლის მარჯვენა წილის ქვედა კიდეს.

ჰისტოქიმიური მეთოდებით შევისწავლეთ ღვიძლის მეტაბოლიზმის მაჩვენებლები: ადენოზინ-ტრიფოსფატი (ატფ), ციტოქრომ-ქსიდაზა (ცქო), ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი (ნად), ნიკოტინამიდადენინდინუკლოტიდფოსფატი (ნადფ), ტუტე ფოსფატაზა (ტფ), სუქცინატდეჰიდროგენაზა (სდგ) და ლაქტატდეჰიდროგენაზა (ლდგ).

როგორც ჩვენი მონაცემებიდან ირკვევა პვ-88-ის მოქმედების დროს მე-80 წუთზე ადგილი ჰქონდა ცქო ($p < 0,05$), ნადფ ($p < 0,05$), ტფ ($p < 0,001$), სდგ ($p < 0,05$) და ლდგ ($p > 0,05$) მაჩვენებლების მომატებას, ხოლო ატფ ($p < 0,001$), და ნად-ის ($p < 0,001$) შემცირებას, ამ პარამეტრებიდან ლდგ-ს მაჩვენებლის ზრდა არასარწმუნოა ($p > 0,05$). აღწერილი შედეგები მიუთითებს პვ-88-ის მოქმედების შედეგად პშ 60-ის დროს მე-80 წუთზე ჟანგბადის კონცენტრაციის ზრდას ღვიძელში და აერობული პროცესების გაძლიერებას.