

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 4 (205) Апрель 2012

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 4 (205) 2012

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. The full text content is available through EBSCO databases.

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. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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, მიმოსილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

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-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

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

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.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(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

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of 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, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

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

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, должен быть приложен CD со статьей.

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 оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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 CD 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. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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 CD 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 შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

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. ტექსტში კვადრატულ ფხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

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:

Rainauli Z., Mekokishvili L., Robert de Petriconi 15-YEAR HISTORY OF SPONTANEOUS APPENDICO-VESICAL FISTULA (CASE REPORT).....	7
Davitashvili D., Beridze M., Shakarishvili R., Kiziria M., Sanikidze T. THE ROLE OF ENDOGENOUS ANTIRADICAL PROTECTIVE SYSTEM IN MULTIPLE SCLEROSIS.....	11
Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И. АБСЦЕДИРУЮЩИЙ ПОДРЫВАЮЩИЙ ФОЛЛИКУЛИТ И ПЕРИФОЛЛИКУЛИТ ГОФФМАННА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)	19
Батоцыренова Х.В., Ливанов Г.А., Шестова Г.В., Цветнова Л.Д., Великова В.Д., Базарова В.Г. НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО АНТИГИПОКСАНТА РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	24
Шилов В.В., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОТРАВЛЕНИЙ УГАРНЫМ ГАЗОМ.....	31
Шилов В.В., Шикалова И.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Лоладзе А.Т. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ЭТАНОЛОМ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ТОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ	38
Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЦИКЛОФЕРОНА И РЕАМБЕРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИОСЕПСИСОМ.....	44
De Sanctis V., Soliman A.T., Angastiniotis M., Eleftheriou A., Kattamis Ch., Karimi M., El Kholy M., Elsedfy H., Mohd Abdel Daem Mohd Yassin, El Awwa A., Stoeva I., Skordis N., Raiola G., Fiscina B. INTERNATIONAL NETWORK ON ENDOCRINE COMPLICATIONS IN THALASSAEMIA (I-CET): AN OPPORTUNITY TO GROW	52
Мансурадзе Т.Г. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОНА - ГЛЮКОЗАМИН СУЛЬФАТ (САШЕ) В КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ЛЕГГ-КАЛЬВЕ-ПЕРТЕСА	58
Moskalenko R., Romanyuk A., Logvin A. INTRAFOLLICULAR PRESSURE OF COLLOID THYROID GLAND DETERMINE THE TYPE OF FOLLICULOGENESIS	67

Ratiani L., Terunashvili G., Sanikidze T.
ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF LYMPHOMYOSOT
DURING CHRONIC DESEASES 73

Sukhitashvili N., Imnadze I., Tabaghua G., Gogilashvili Q., Amiranashvili I.
CHARACTERIZATION OF ORAL ULCER
AND PATHOLOGICAL SCAR IN NUDE MICE MODEL 82

15-YEAR HISTORY OF SPONTANEOUS APPENDICO-VESICAL FISTULA (CASE REPORT)

¹Rainauli Z., ¹Mekokishvili L., ²Robert de Petriconi

¹*Iakob Gogebashvili Telavi State University Clinic "Salbuni", Telavi, Georgia;*

²*University of Ulm, Urologic Clinic, Ulm, Germany*

Fistula is an abnormal communication between two epithelialized surfaces. Fistulas, in spite of modern achievements in medicine, are still problematic in both diagnostic and treatment point of view.

Enterovesical fistulae (EVF), also known as vesicoenteric or intestinovesical fistulae are rarely presented. EVF can be divided into 4 primary categories based on part of involving the bowel segment: colovesical, rectovesical, ileovesical, and appendicovesical fistulae.

EVF represents a rare complication of inflammatory or neoplastic disease, and also traumatic [7], or iatrogenic injuries. The most common etiologies are diverticular disease, colorectal carcinoma and Crohn's Disease [5,8]. The main clinical signs and symptoms are urinary infection, pneumaturia and fecaluria [6].

Appendicovesical (AVF) fistula is uncommon form of EVF and represents the rare complication in the modern era. Only a few cases of AVF were described in the literature of the last decade [1,4]. Due to our knowledge, about 110 cases have been reported previously in the literature.

AVF is a clinical entity which requires careful and sometimes extensive preoperative investigation. It tends to be associated with a history of appendicitis. In addition to appendicitis adenocarcinoma, Crohn's disease, villous adenoma, and neuroma of the appendix can cause AVF infrequently [9]. It occurs most often in males between the ages - from 10 to 40. The accurate pre-laparotomy diagnosis is difficult

to make. Syndromes and symptoms of AVF are met with different frequency. Over 75% of affected patients describe pathognomonic features of pneumaturia, faecaluria and recurrent urinary tract infections. Two cases of AVF were reported by the authors. One case was caused by Crohn's disease, the second case by chronic appendicitis. The guiding symptoms in both cases were coprosuria and pneumaturia, with chronic infection of the urinary tract. None of the diagnostic imaging method was able to detect the fistula. The correct diagnosis was finally made by laparoscopy [2]. In this case clinical symptoms alone were sufficient for indication of surgical intervention. As a rule the symptoms are occasionally ambiguous and it is difficult to make an early diagnosis of AVF. It usually took at least 1 year to confirm a diagnosis. It has been reported a solitary cases of 15 year history of undiagnosed AVF [3,4].

We represent a case of AVF, spontaneously developed after treated acute appendicular colic presenting an unusual long - 15 years undiagnosed history, without presenting of typical symptoms.

Case report: 29-year-old male patient with a healthy appearance was referred to Urological University Clinic for intermittent episodes of urinary tract infection. Patient had symptoms of lower urinary system; particular complaints were unpleasant sensation in the urinary bladder area and burning during urination. He had a history of recurrent UTI for 15 years without any pain in the right lower abdomen and had been treated with antibiotics repeatedly. He had a history of hospital admission thrice. Labora-

tory tests were normal except the leukocyturia and bacteriuria. Pneumaturia and fecaluria was not identified.

Cystoscopy revealed localized area of edema on the right lateral wall of bladder dome (Fig.1). Following which enterovesical fistula was suspected. Studying details of anamnesis there was revealed: 15 years before patient was complaining about abdominal pain and sub-febrile temperature for a few days. Appendicular colic was suspected, although there was no need of surgical intervention, as abdominal pain and sub-febrile temperature disappeared after administration of antibiotics. Since then patient had periodic dysuria and leucocyturia, treated with short term antibiotic therapy. Afterwards there was an opinion, that after clinical convalescence of appendicular colic 15 years ago, probably was formed appendicovesical fistula which manifested periodically with dysuria and leucocyturia.

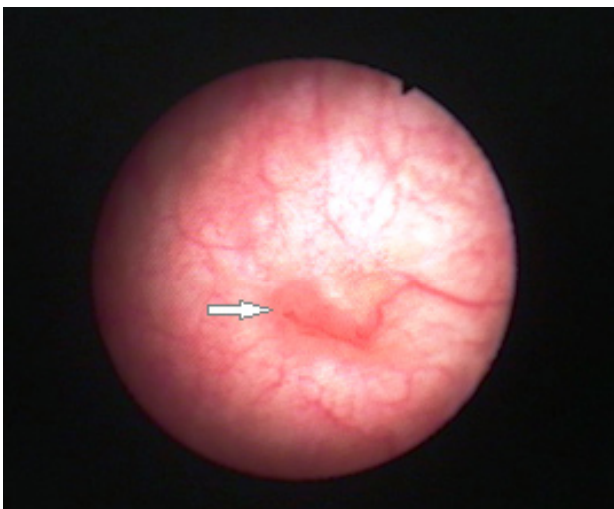


Fig. 1. Cystoscopy of fistula

For conforming a diagnosis there were conducted paraclinical studies such as: cystography (Fig.2), retrograde fistulography, contrast computed tomography (Fig.3.). We found some air within the bladder and a suspicious communicating tract between the appendix and bladder on a CT scan, by means of which the preliminarily diagnosis - AVF was confirmed. A laparotomy was performed to remove the appendicovesical fistula.

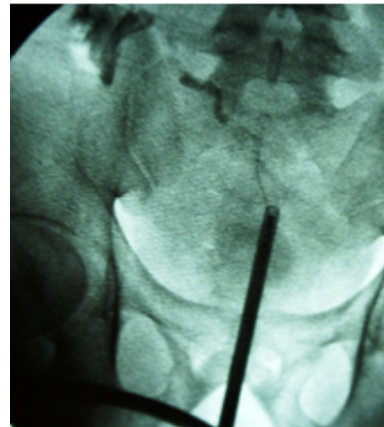


Fig. 2. Contrast X-ray of fistula

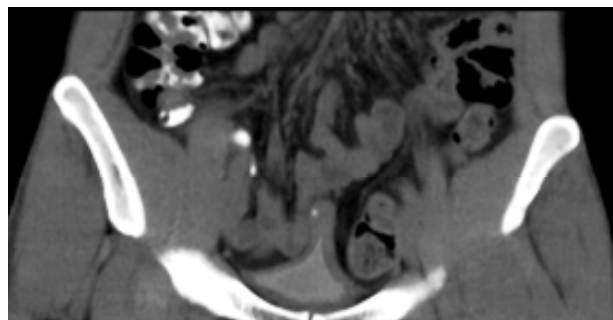


Fig. 3. Computed tomography of fistula

After preparation, laparotomy was conducted under general anesthesia. Fistula was discovered between appendicular apex and the base of the urinary bladder (Fig. 4,5). Appendectomy concomitantly with fistulectomy was completed without complications. Also post-surgical period went on without complications. Patient was discharged from hospital as practically healthy, urinary catheter for 8 days.

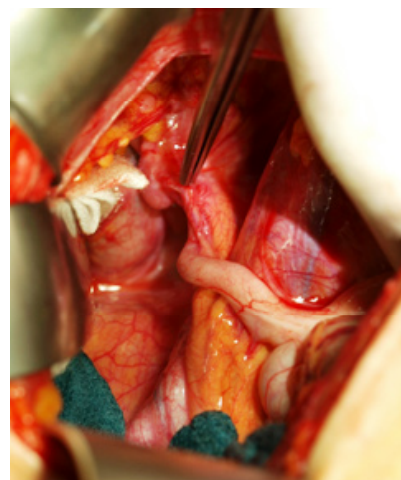


Fig. 4. Perioperative finding

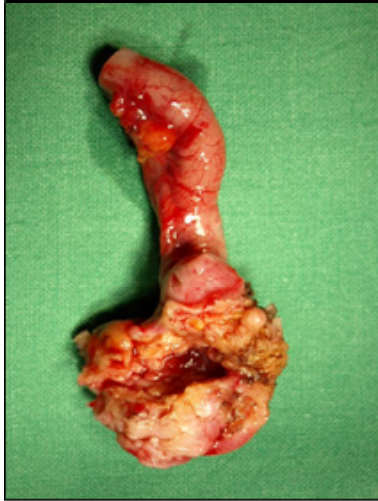


Fig. 5. Excised appendix with apical fistula

Conclusion:

- AVF can develop as a complication not only after untreated appendicitis, but also after “successfully” treated with antibiotics appendicular colic, thus as in our case, which confirms the importance of complex assessment of disease history and modern investigation methods for the diagnosis of this rare pathology.
- The length of time between the initial symptoms and the diagnosis can be unusually long. The carefully study of disease history can lead to correct preoperative diagnosis of AVF in spite of lack of typically symptoms.
- Recurrent episodes of acute cystitis with prior history of appendicular colic may indicate the presence of an AVF and needs to assessing patient’s history and applying cystoscopy and modern examination methods in complex diagnosis issues. The presence of a localized area of edema by cystoscopy can be the helpful component of the diagnostic evaluation.

REFERENCES

1. Abubakar A.M., Pindiga U.H., Chinda J.Y., Nggada H.A. Appendicovesical fistula associated with Hirschsprung’s disease. *Pediatr Surg Int.* 2006; 22(7):617-8.
2. Albrecht K., Schumann R., Peitgen K., Walz M.K. Laparoscopic therapy of appendicovesical fistula two case reports. *Zentralbl Chir.* 2004; 129(5):396-8.

© GMN

3. Borresen T., Eldrup J., Henriksen O.B., Hald T. Appendico-vesical fistula and persistent urachus in a patient with hematuria. *Scand J Urol Nephrol.* 1981; 15(1): 75-6.
4. Chung C.W. Kim K.A., Chung J.S., Park D.S., Hong J.Y., Hong Y.K. Laparoscopic treatment of appendicovesical fistula. *Yonsei Med J.* 2010; 51(3):463-5.
5. Daniels I.R., Bekdash B., Scott H.J., Marks C.G., Donaldson D.R. Diagnostic lessons learnt from a series of enterovesical fistulae. *Colorectal Disease* 2002; 4: 459-462.
6. Hernández Millán I, et al. Vesico-intestinal fistulae. *Actas Urol Esp.* 1993; 17(4): 252-8.
7. Hawary A., Clarke L., Taylor A., Duffy P. Enterovesical fistula: a rare complication of urethral catheterization. *Adv Urol.* 2009; 59:12-4.
8. Scozzari G., Arezzo A., Morino M. Enterovesical fistulas: diagnosis and management. *Tech Coloproctol.* 2010; 14(4):293-300.
9. Steel M.C., Jones I.T., Webb D. Appendicovesical fistula arising from appendiceal diverticulum suspected on barium enema. *ANZ J Surg.* 2001; 71: 769-770.

SUMMARY

15-YEAR HISTORY OF SPONTANEOUS APPENDICO-VESICAL FISTULA (CASE REPORT)

¹Rainauli Z., ¹Mekokishvili L.,
²Robert de Petriconi

¹Iakob Gogebashvili Telavi State University Clinic “Salbuni”, Telavi, Georgia; ²University of Ulm, Urologic Clinic, Ulm, Germany

Appendicovesical (AVF) fistula is rare complication in the modern era. Only a few cases of AVF were described in the literature of the last decade. AVF is mainly associated with a history of appendicitis. The guiding symptoms are coprosuria and pneumaturia, with recurrent infection of the urinary tract. The accurate pre-operative diagnosis is difficult to make. It usually took at least 1 year from the onset of symptom to confirmatory diagnosis. It has been reported a few cases of 15 year history of undiagnosed AVF.

We represent a case of EVF, spontaneously developed after treated acute appendicular colic presenting an unusual long - 15 years undiagnosed history, without presenting of typical symptoms. The analyses of disease history after cystoscopy lead to correct pre-operative diagnosis.

AVF can develop as a complication not only after untreated appendicitis, but also after “successfully” treated with antibiotics appendicular colic. The length of time between the initial symptoms and the diagnosis can be unusually long recurrent episodes of acute cystitis with prior history of appendicular colic may indicate the presence of an AVF and needs to assessing patient’s history and applying cystoscopy and modern examination methods in complex diagnosis issues.

Keywords: Appendicovesical fistula, recurrent urinary tract infections, cystoscopy, appendicular colic.

РЕЗЮМЕ

СПОНТАННАЯ ПУЗЫРНО-АППЕНДИКУЛЯРНАЯ ФИСТУЛА - 15-ЛЕТНИЙ АНАМНЕЗ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

¹რაინაული ზ.ვ., ¹მეოქიშვილი ლ.ა., ²რობერტ დე პეტრიკონი

¹Телавский государственный университет, Университетская клиника «Салбуни», Телави, Грузия; ² Ульмский Университет, Урологическая клиника, Ульм, Германия

Пузырно-аппендикулярная фистула (ПАФ) встречается в клинической практике крайне редко. В мировой литературе последнего десятилетия описаны лишь единичные случаи ПАФ. Развитие болезни, в основном, связано с перенесенным аппендицитом. Основными симптомами являются наличие газов и каловых масс в моче, с рецидивирующей инфекцией мочевых путей. В большинстве случаев, трудно поставить точный предоперационный диагноз. Обычно проходит не менее одного года с момента появления симптомов

до подтверждения диагноза. Сообщаются единичные случаи 15-летней истории нераспознанной ПАФ.

Представляем клинический случай 15-летнего течения ПАФ без выраженных симптомов. Болезнь развилась спонтанно после аппендикулярной колики, «успешно» леченной антибиотиками. Тщательный анализ истории болезни, в случае подозрения цистоскопией на фистулу, позволил установить правильный дооперационный диагноз.

ПАФ может развиваться как осложнение не только нелеченной, но и после «успешно» леченной антибиотиками аппендикулярной колики. Промежуток времени между начальными симптомами и окончательным диагнозом может быть необычайно долгим, в связи со скудностью симптомов болезни. Повторные эпизоды острого цистита с предшествующей историей аппендикулярной колики указывают на наличие ПАФ, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

რეზიუმე

სპონტანური აპენდიქსო-ვეზიკულური ფისტულა – 15 წლის ანამნეზი (შემთხვევის აღწერა)

¹ზ. რაინაული, ¹ლ. მეოქიშვილი, ²რობერტ დე პეტრიკონი

¹ი. გოგებაშვილის სახ. თელავის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საუნივერსიტეტო კლინიკა „სალბუნი“, თელავი, საქართველო; ²ულმის უნივერსიტეტის უროლოგიური კლინიკა, ულმი, გერმანია

აპენდიქსო-ვეზიკულური ფისტულა (ავფ) იშვიათი დაავადებაა. უკანასკნელი ათწლეულის ინგლისურენოვან სამედიცინო ლიტერატურაში აღწერილია ავფ-ის სულ რამოდენიმე შემთხვევა. დაავადების განვითარება ძირითადად დაკავშირებულია წარსულში გადატანილ აპენდიციტ-

თან. მთავარი კლინიკური ნიშნებია ფეკალურია, პნევმატურია, საშარდე გზების განმეორებადი ინფექცია. კლინიკური ნიშნების გამოვლენიდან დიაგნოზის დადასტურებამდე ხშირად ერთი წელი მაინც გადის. ლიტერატურაში აღწერილია ერთეული შემთხვევა როდესაც ავფ-ის დიაგნოზი დაისვა დაავადებიდან 15 წლის შემდეგ.

წარმოგიდგინოთ ავფ-ის იშვიათ კლინიკურ შემთხვევას, რომელიც განვითარდა აპენდიკულარული კოლიკის ანტიბიოტიკოთერაპიით კლინიკური განკურნების შემდეგ. დაავადება მიმდინარეობდა მორეციდივე დიზურიული მოვლენებით 15 წლის მანძილზე. ცისტოსკოპიით ფის-

ტულაზე ეჭვის მიტანის და დაავადების ანამნეზის დეტალური შესწავლის შემდეგ შესაძლებელი გახდა ამ იშვიათი დაავადების პრეოპერაციული დიაგნოსტიკა.

ავფ შესაძლებელია განვითარდეს სპონტანურად ანტიბიოტიკებით ნამკურნალები აპენდიკულარული კოლიკის შემდეგ. არასპეციფიური კლინიკური გამოვლინების გამო დიაგნოზის დადასტურებამდე შესაძლებელია გავიდეს უჩვეულოდ ხანგრძლივი პერიოდი. თუ პაციენტს აქვს მწვავე ცისტიტის განმეორებითი ეპიზოდები და აპენდიკულარული კოლიკა ანამნეზში, მიზანშეწონილია გამოირიცხოს ავფ.

THE ROLE OF ENDOGENOUS ANTIRADICAL PROTECTIVE SYSTEM IN MULTIPLE SCLEROSIS

¹Davitashvili D., ¹ Beridze M., ^{2,3} Shakarishvili R., ^{2,3} Kiziria M., ¹Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Sarajishvili Institute of Neurology;

³Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Modern beliefs consider Multiple Sclerosis (MS) to be the inflammatory, immune mediated disease leading to demyelination of brain and spinal cord white matter neurons with interruption of signal conduction resulting in broad spectrum of symptoms. Investigations also confirm that structural damage of axons that accompany neuronal demyelination, pathophysiologically appear as neurodegeneration. Slow neurodegeneration starts from the onset of disease becoming dominant from earliest stages of Primary Progressive MS (PPMS), while in Relapse Remitting MS (RRMS) it gains the leading role in later stages [1]. It is unknown whether axonal injury occurs

secondary to myelin damage or concomitantly, beginning from a direct neuronal insult. These two components of MS pathogenesis are differently respected by current therapies with emphasize on neuroinflammation, while the progressive, irreversible neuronal degeneration is hardly addressed [2]. Generally, RRMS transits in SPMS approximately after 10-15 years, but in some patients transition occurs in considerably shorter period. It is unclear why MS has the different clinical course in various individuals and which factors play a role in this. Apparently, free radical pathology caused by neuroinflammation could underlie the degenerative processes and the

endogenous control of oxidative stress reaction can strongly influence the intensity of axonal damage. Obviously, therapies targeting the free radical pathology in MS could promote the promising possibilities of neuroprotection and more effectively prevent the irreversible damage of neurons, brain atrophy and increasing disability [3]. Present study aimed at investigation of the role of several inflammatory cytokines and free toxic radicals in MS course and disability progression as well as factors that can assist to the early progression of RRMS in SPMS.

Material and methods. Twenty two MS patients, 7 male, 15 female, aged from 21 to 55 have been investigated at Tbilisi State Medical University and Sarajishvili Institute of Neurology. Fourteen patients found to have the RRMS and eight patients diagnosed as Secondary Progressive MS (SPMS). RRMS patients were selected to have the relapse 6 months prior to the study. Patients were treated with Solumedrol (pulse therapy 1000mg 3 consecutive days or 500mg 5 consecutive days in dependence of body weight index) during relapse. No other treatment was applied to these patients including Interferon, Glatimer Acetate, Monoclonal Antibodies and etc. Patients were matched with a healthy control group (10 volunteers) for age and sex. Age at disease onset, disease duration, general number of relapses and the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were collected for all MS patients [4]. In SPMS patients relapses were calculated in a period before the secondary progression of disease. Brain Magnetic Resonance images acquired using the 1.5-Tesla scanner (Siemens AVANTO) with intensity of gradient increase 0.25 mt/m/ms. Radiologist was blinded to study design. Head CP Coil has been applied in study. MRI investigation conducted on 3mm axial slices with following impulse succession: t1_se_tra_3 mm without contrast and with contrast, t1_mpr_tra_3mm, Pd_tse_tra_3 mm, t2_tse_tra_3mm, t2_tirm_tra (dark fluid)_3mm (flair). Contrast MRT (Magnevist –dosage 0.5ml/kg) was conducted in 5-7 min after contrast injection. For fixation of contrast the subfraction method was used. Brain injury

rate was evaluated by size in three dimension, structure, contours, contrast rate and form. The whole lesion volume (cm³) was defined by summing the adjacent pathological area volumes. The data of pathologic areas were compared in axial and sagittal sections. All patients were taken CSF (7ml) for assessment of oligoclonal bands and Blood Brain Barrier function. Patients and Control were assayed for leukocyte count and C reactive protein levels in ordinary blood samples. For special assays 7 ml venous blood was taken from patients and control. Pro- and anti-inflammatory cytokines: Interleukin-6 (IL-6), Interleukin -10 (IL-10) and Gama- Interferon (γ -Interferon) were studied in 5ml blood by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Vector Best Test Systems-Rider „RAITO”). The optical density was detected on 450 and 630 nm wave length [5]. Free radicals: Lipoperoxiradical (LOO-) and reactive oxygen (O₂-) as well as antioxidant enzymes: Superoxide dismutase (SOD), Catalase (Cat) and Glutathione Reductase (GR) were studied by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) method (Radio spectrophotometer ESR-231 (X- band), with a modulation frequency of 50 KHZ and a TM-110 cavity). Blood samples (2ml) were frozen at -20C° in liquid nitrogen until assay. EPR signals were measured in arbitrary units (a.u.) (signal intensity in millimeters was accounted on milliliter of blood matter). LOO-trap, α -phenil-tert-butylitron (PBN) (SIGMA) used at a dosage of 50 ml/0.5 ml blood matter. EPR specters were defined at room temperature on a microwave power of 20 mVt [6].

Statistics: The obtained data were analyzed by computer software SPSS 11.0. Mean ranks were defined by Mann-Whitney U Test. Normally distributed continuous variables were compared with one-way analysis of variances (ANOVA), and the Krushkall-Wallis test compared abnormally distributed variables. Correlations were established by Spirman and multivariate logistic regression analysis had been used.

Results and thrie discussion. CSF Oligoclonal bands were found positive in 7 RRMS and 4

SPMS patients. In selected patients there was not a significant difference in MS duration between RRMS and SPMS patients.

EDSS score found to be higher in SPMS patients compared to RRMS, while the brain injury volume found to be significantly increased in RRMS patients ($p < 0.05$). Table 1 details the demographic and clinical MS variables of all MS patients in this study. From ordinary blood assays C reactive protein was significantly elevated in RRMS as compared to SPMS patients. The special blood assays showed the elevated pro- and anti-inflammatory factors in MS patients against control. Increased blood levels of pro-inflammatory cytokine IL-6 as well as anti-

inflammatory cytokine IL-10 found in RRMS in comparison with SPMS, while γ -interferon was higher in SPMS patients (Fig. 1). Blood EPR specters of free radicals LOO⁻ and O₂⁻ were elevated in SPMS patients compared to RRMS and control. Though, RRMS group showed the increased blood LOO⁻ EPR signal intensity against control, blood O₂⁻ EPR signal intensity elevation was not significant against control (Fig. 2). Blood EPR specters of antioxidant enzymes: SOD, CAT and GR were significantly elevated in RRMS against SPMS and control (Fig. 3). All researched factors as independent variables were included in logistic regression analysis (entered stepwise model) to predict the mean probability of EDSS as dependent variable.

Table 1. Patients' demographics and several clinical MS variables

Demographics	RRMS	SPMS
Male	4	3
Female	10	5
Age	32 (8.1)	34 (7.7)
Age at MS onset	27 (6.8)	25 (8.2)
MS Duration	6.5 (3.4)	7.8 (4.1)
Number of relapses	6.1 (1.4)	4.1 (1.8)
CSF positive Oligoclonal bands	7	4
MRI injury Volume (cm ³)	* 9.743 (4.812)	5.652 (2.514)
EDSS score	*4.2 (1.2)	5.5 (1.1)
Blood leukocytes	7.6 (3.9)	7.2 (2.8)
C reactive protein	* 4.1 (1.8)	2.05 (1.3)

Data is expressed as absolute numbers and means (SD);
EDSS values represent median (interquartil range); * - $p < 0.05$

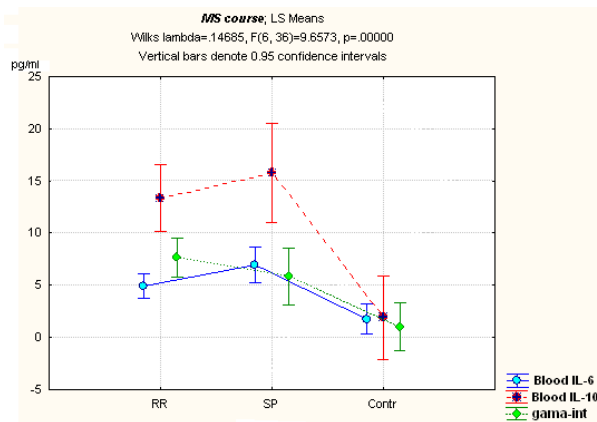


Fig. 1. Comparison of blood pro-inflammatory cytokines ($IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$) between RRMS and SPMS patients and control

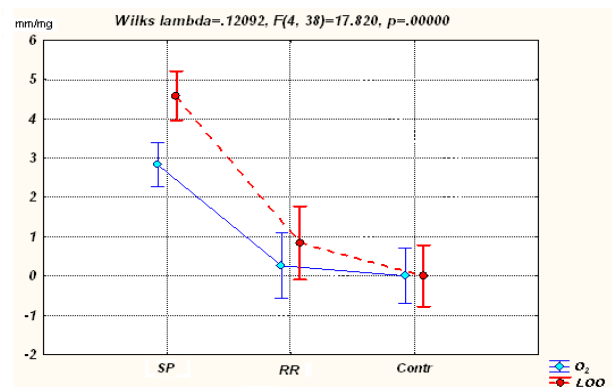


Fig. 2. Comparison of electron paramagnet resonance (EPR) signal intensity of free radicals (O₂⁻, LOO⁻) between RRMS and SPMS patients and control

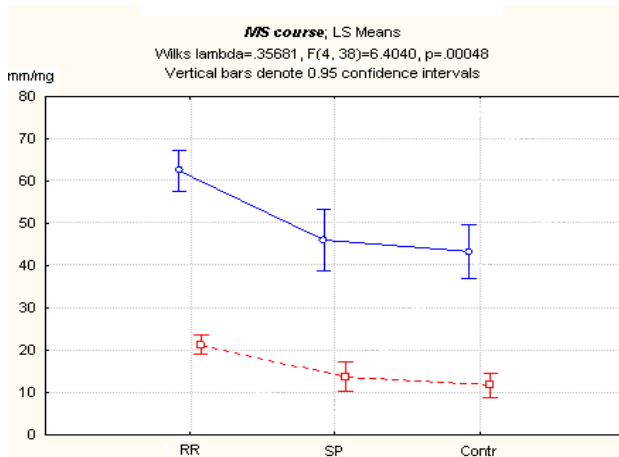


Fig. 3. Comparison of electron paramagnet resonance (EPR) signal intensity of anti-oxidative enzymes (SOD, CAT) between RRMS and SPMS patients and control

None of these factors maintained significance toward EDSS after regression analysis. The only

factor was blood free radical LOO- that achieved the approximate significance ($p < 0.07$).

After correlation analysis conducted separately in RRMS and SPMS groups, positive correlation was found between γ -interferon and EDSS ($r = +0.52$ $p < 0.05$) in SPMS patients as well as negative correlation was established between SOD and CAT and EDSS ($r = -0.84$ and $r = -0.60$ respectively, $p < 0.05$) in RRMS. There was not significant correlation between MRI injury volume and EDSS in given patients. Though, the Scatter plots categorized by MS course showed significance of C reactive protein and CAT for mean predicted probability of brain MRI injury volume (Fig. 4). Multiple logistic regression analysis of all independent researched factors against MRI Injury volume as dependent variable proved the significance of C reactive protein, γ -interferon and CAT (Table 2).

Table 2 Relation of Several blood Immunobiochemical variables with brain injury volume in MS patients (multivariate logistic regression)

MS course=RR						
N=22	Regression Summary for Dependent Variable: MRI inj.vol.					
R= .80254698 R ² = .64408166 Adjusted R ² = .46612249						
F(3,6)=3.6193 p<.08435 Std.Error of estimate: 2.3506						
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(6)	p-level
Intercept			-13.2726	12.15095	-1.09231	0.316602
C_react	-0.601109	0.258889	-3.1859	1.37210	-2.32188	0.059296
Catalase	0.651104	0.248959	0.6344	0.24259	2.61530	0.039836

MS course=SP						
N=22	Regression Summary for Dependent Variable: MRI inj.vol.					
R= .97454176 R ² = .94973164 Adjusted R ² = .87432911						
F(3,2)=12.595 p<.07445 Std.Error of estimate: .83444						
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(2)	p-level
Intercept			-6.61467	8.885262	-0.744455	0.534189
Catalase	1.076650	0.199846	1.25118	0.232242	5.387388	0.032770
C react	-0.174638	0.326340	-0.11596	0.216689	-0.535141	0.646089

Only variables with significance are shown

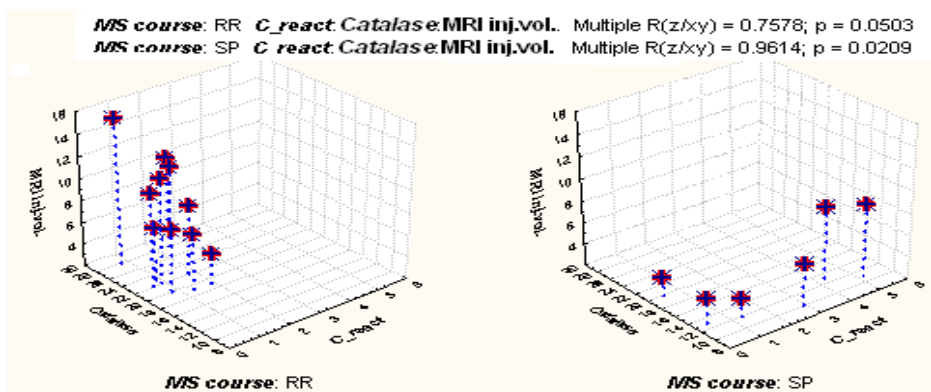


Fig. 4. Significance of C reactive protein and CAT for mean predicted probability of brain MRI injury (scattered plots categorized by MS course)

It is increasingly recognized that MS in addition to demyelination, leads to slow, irreversible axonal damage, and loss of neurons, resulting in brain atrophy and cumulative disability. In most cases such changes can develop in 10-15 years, when the RRMS converts in SPMS and neurodegeneration becomes the leading pathophysiological mechanism of disability progression [7]. Though, in some patients SPMS course can start in considerably shorter time. In present research we selected the patients with relatively shorter period of transition in SPMS and tried to clear up which factors play a role in disease course, disability status and brain injury volume. As known the neuroinflammation promotes the free radical pathology, which is controlled and compensated by endogenous protection system composed by antioxidant enzymes, anti-inflammatory cytokines, various growth factors and etc [8]. Proceeding from the study results it can be supposed that genetically determined endogenous protection mechanisms define the length of period for transition from RRMS to SPMS by modulating the inflammatory response. As established, activated CD4 T cells produce IFN- γ , which stimulates astrocytes to express HLA-II class antigens and to produce interleukin-1 β (IL-1 β). The latter stimulates phagocyte activity in glial tissue and trigger the subsequent development of the pro- and anti-inflammatory cytokine cascade. Anti-inflammatory response develops with production of Interleukin -4 (IL-4) and IL-10, which can inhibit IFN- γ , IL-6, TNF- α and thus block leukocyte accumulation, adhesion and migration, as well as down-regulate the release of matrix metalloproteinase, which play an important role in the damage of the blood-brain barrier [9]. Present research found blood γ -interferon significantly higher in SPMS but IL-6 and IL-10 – elevated in RRMS patients. Increased IFN- γ in SPMS was associated with higher EDSS. We hypothesized that according to the state of endogenous protective system (anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10), growth factors, antioxidant enzymes and etc) in some individuals intensive production of IFN- γ can be more effectively suppressed. This supposition is important in a view that IFN- γ expression is suggested to lead to an increase

severity of amyloid-related pathology [10]. Experimental studies examined the effects of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β and IL-6 on neurons and conclude that IFN- γ produced within the brain leads to the neurodegeneration and may increase neuronal loss in Alzheimer's disease [11-13]. Experimental studies also proved that IL-6 deficient mice showed the highest rate of neuronal loss and neurodegenerative alterations as compared to native mice and thus, IL-6 is important for neuroprotection [14]. The chronic maintenance of elevated inflammatory factors in organism stimulates production of various free radicals, which can switch the mechanisms of apoptosis and neurodegeneration [15]. Apparently in several RRMS patients the strong endogenous protective system controls the production of free radicals comparable longer time until the decompensation. Respectively, we found blood EPR signals of free toxic radicals (LOO-, O₂-) to be significantly higher in SPMS as compared to RRMS, while the EPR signals of anti-oxidative enzymes (SOD, CAT) were higher in RRMS. Present study did not find the correlation between brain injury volume and EDSS. Obviously, the increased MRI brain injury volume in RRMS is caused by tissue swelling and inflammatory demyelination when the axons are comparable spared, while in SPMS axonal damage is essential. Scattered plots and regression analysis showed that the main factor predicting the brain injury in RRMS was C reactive protein and in SPMS – enzyme antioxidant Catalase. Presumably, IL-6 is an aggressive inflammatory factor but plays a less role in promoting the axonal degeneration [16]. Moreover, recently some studies suggest that the later may not be entirely immune mediated [17]. The weak point of the present study is the small number of patients and lack of CSF data that does not allow us to confirm our suppositions. Obviously the investigations in this direction have to be continued. In conclusion, the present research showed that antioxidant enzymes play a key role in axonal degeneration and in early progression of RRMS into SPMS. The main message of this study is that neuroprotection should not be neglected in MS as it refers to strategies aimed at prevention of various neuronal and glial cell populations, and promoting regeneration.

REFERENCES

1. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology: evolution of pathogenetic concepts. *Brain Pathology* 2005; 15(3): 217–22.
2. Cohen J.A. Emerging therapies for relapsing multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009; 66(7): 821–83.
3. Sarma J.D., Kenyon L.C., Hingley S.T., Shindler K.S. Mechanisms of primary axonal damage in a viral model of multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2009; 29(33):10272-80.
4. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33 (11): 1444–52.
5. Hemmer B., Archelos J.J., Hartung H.P. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:291–301.
6. Boas J.F., Drew S.C., Curtain C.C. Applications of electron paramagnetic resonance to studies of neurological disease. *Eur Biophys J.* 2008; 37(3): 281-94.
7. Wingerchuk D.M., Lucchinetti C.F., Noseworthy J.H. Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Lab Invest.* 2001;81:263–281.
8. Patel V.P., Chu C.T. Nuclear transport Oxidative stress and neurodegeneration, *Int J. Clin. Exp. Pathol.* 2011; 4(3):215-29.
9. Johnson K.P. Control of multiple sclerosis relapses with immunomodulating agents, *J. Neurol. Sci.* 2007; 256 (Suppl 1): 23–8.
10. Mastrangelo M.A., Sudol K.L., Narrow W.C., Bowers W.J. Interferon- γ differentially affects Alzheimer's disease pathologies and induces neurogenesis in triple transgenic-AD mice. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(5): 2076-88.
11. Bombeiro A.L., D'Império Lima M.R., Chadi G., Alvarez J.M. Neurodegeneration and increased production of nitrotyrosine, nitric oxide synthase, IFN- γ and S100 β protein in the spinal cord of IL-12p40-deficient mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Neuroimmunomodulation* 2010; 17(2):67-78.
12. Bate C., Kempster S., Last V., Williams A. Interferon- γ increases neuronal death in response to amyloid- β 1-42. *Journal of Neuroinflammation* 2006; 3:7.

13. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology* 2004; 75:163-189.
14. Penkowa M., Molinero A., Carrasco J., Hidalgo J. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 2001; 102 (4): 805-818.
15. Penkowa M., Moows T., Carrasco J., Hadberg H., Molinero A., Bluthmann H., Hidalgo J. Strongly compromised inflammatory response to brain injury in interleukin-6 deficient mice, *Glia* 1999; 25(4): 343-357.
16. Penkowa M., Carrasco J., Hadberg H., Hidalgo J. Impaired inflammatory response and increased oxidative stress and neurodegeneration after brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia* 2000; 32(3): 271-285.
17. Qiu J. Venous abnormalities and multiple sclerosis: another breakthrough claim? *Lancet Neurol.* 2010; 9(5): 464-5.

SUMMARY

THE ROLE OF ENDOGENOUS ANTIRADICAL PROTECTIVE SYSTEM IN MULTIPLE SCLEROSIS

¹Davitashvili D., ¹Beridze M.,
^{2,3}Shakarishvili R., ^{2,3}Kiziria M., ¹Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Sarajishvili Institute of Neurology; ³Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Present research aimed at investigation of the role of several inflammatory cytokines and free toxic radicals in Multiple Sclerosis (MS) course and disability progression as well as factors that can assist to the early transition of Relapse Remitting MS (RRMS) in Secondary Progressive MS (SPMS).

Totally 22 MS patients, 14 RRMS and 8 SPMS have been investigated. Age at disease onset, disease duration, number of relapses and the

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were collected. Control comprised 10 healthy volunteers matched for age and sex. Brain was visualized by Magnetic Resonance Tomography (MRT- Siemens AVANTO-1.5-Tesla). Blood pro-inflammatory cytokines were detected by Enzyme Linked immunosorbent Assay (ELISA). Blood free toxic radicals and antioxidant enzymes were detected by Electron Paramagnetic Resonance Method (EPR). Statistics was performed using the SPSS-11.0.

Blood pro- and anti-inflammatory factors (γ -Interferon, IL-6, IL-10) were elevated in MS patients against control. Increased blood IL-6 and IL-10 found in RRMS as compared to SPMS, while γ -interferon was higher in SPMS ($p < 0.000$). Blood EPR specters of Lypoperoxiradical (LOO-) and superoxide anion (O₂-) were increased in SPMS patients compared to RRMS and control. Blood EPR specters of antioxidant enzymes: superoxidismutase (SOD), catalase (CAT) and Glutathione reductase (GR) found elevated in RRMS against SPMS and control.

Positive correlation was found between γ -interferon and EDSS ($r = +0.52$ $p < 0.05$) in SPMS and negative correlation established between SOD and CAT and EDSS ($r = -0.84$ and $r = -0.60$ respectively, $p < 0.05$) in RRMS. Multiple logistic regression toward the brain MRI Injury volume proved significance of C reactive protein, γ -interferon and CAT.

Present research suggested that the state of endogenous protection system and blood content of antioxidant enzymes (CAT, SOD) in MS patients could play a significant role for early progression of RRMS in SPMS.

Keywords: multiple sclerosis, endogenous protection system, antioxidant enzymes, neurodegeneration, inflammation, free radicals, oxidative stress, antioxidants.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ АНТИ-РАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

¹Давиташвили Д.Т., ¹Беридзе М.З.,
^{2,3}Шакаришвили Р.Р., ^{2,3}Кизирия М.Д.,
¹Саникидзе Т.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Институт неврологии им. П.М. Сараджиишвили; ³Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явилось изучение роли некоторых воспалительных цитокинов и свободнорадикальных продуктов окисления в формировании острого течения рассеянного склероза (РС) и прогрессии степени тяжелых функциональных расстройств, а также факторов, способствующих раннему переходу ремитирующего течения РС в прогрессирующее.

Наблюдались 22 пациента с рассеянным склерозом: 14 пациентов с ремитирующим и 8 - с вторично прогрессирующим течением заболевания. Отмечали возраст нервных проявлений РС, время течения, количество обострений и степень функциональных расстройств по шкале Курцке (EDSS). Контроль составили 10 волонтеров соответствующего возраста и пола. Для церебральной визуализации использовали магнитно резонансную томографию (МРТ- Siemens AVANTO-1.5-Tesla). Уровень про- и антиинфламаторных цитокинов в крови определяли иммуноферментным методом (ELISA). Уровень свободных радикалов и антиоксидантных ферментов крови изучали методом электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР). Для статистической обработки материала использовали компьютерный пакет (SPSS-11.0).

Уровень про- и антиинфламаторных цитокинов крови (γ -Interferon, IL-6, IL-10) у пациентов повышался по сравнению с контролем. Высокие показатели IL-6 и IL-10 крови обнаруживались при ремиттирующем РС в отличие от вторично прогрессирующего, тогда как γ -interferon был повышен при вторично прогрессирующем РС ($p < 0.000$). ЭПР спектры липопероксирадикала (LOO-) и реактивного кислорода (O_2) крови повышались у пациентов с вторично прогрессирующим течением РС по сравнению с ремиттирующим РС и контролем. ЭПР спектры антиоксидантных ферментов крови супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) и глутатион редуктазы (GR) были сравнительно высокими при ремиттирующем течении РС в отличие от вторично про-

грессирующего РС. Установлена позитивная корреляция между γ -интерфероном и EDSS ($r = +0.52$ $p < 0.05$) при вторично прогрессирующем РС и негативная корреляция – между SOD, CAT и EDSS ($r = -0.84$ и $r = -0.60$, соответственно, $p < 0.05$) при ремиттирующем РС. Множественная логитическая регрессия по отношению к объему мозгового повреждения при РС подтвердила значение С-реактивного белка, γ -интерферона и CAT.

Данное исследование подтвердило значимую роль состояния эндогенной защитной системы и активности антиоксидантных ферментов крови у пациентов с РС для раннего развития вторично прогрессирующего характера заболевания.

რეზიუმე

ენდოგენური ანტირადიკალური დამცველობითი სისტემის როლი გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობაში

¹დ. დავითაშვილი, ¹მ.ბერიძე, ^{2,3}რ.შაქარიშვილი, ^{2,3}მ.კიზირია, ¹თ.სანიკიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,

²სარაჯიშვილის სახ. ნევროლოგიის ინსტიტუტი,

³ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევა მიზნად ისახავდა ზოგიერთი ანთებითი ფაქტორის და თავისუფალი რადიკალის როლის შესწავლას გაფანტული სკლეროზის (MS) კლინიკურ მიმდინარეობაში და იმ ფაქტორების განსაზღვრას, რომლებიც ხელს უწყობენ რემისიული მიმდინარეობის ადრეულ ტრანსფორმირებას პროგრესულ მიმდინარეობაში.

გამოკვლეულ იქნა 22 პაციენტი გაფანტული სკლეროზით: 14 რემისიული მიმდინარეობით და 8 - მეორადად პროგრესული მიმდინარეობით. შესწავლილ იქნა დაავადების საწყისი გამოვლინების დრო, ხანგრძლივობა, გამწვავებათა საერთო რაოდენობა და ინვალიდობის ხარისხი კურტცკეს გაფართოებული სკალის (EDSS) მეშვეობით. საკონტროლო

ჯგუფი შეადგინა ათმა შესაბამისი ასაკისა და სქესის მოხალისემ. თავის ტვინის ვიზუალიზაცია ხდებოდა მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფიით (MRT-Siemens AVANTO-1.5-Tesla). სისხლში პრო- და ანტიანთებითი ციტოკინების შემცველობის დადგენა ხდებოდა ენზიმ შეჭიდული იმუნოაბსორბციის მეთოდით (ELISA). სისხლის თავისუფალი რადიკალების და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების განსაზღვრა წარმოებდა ელექტრონულ პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდით. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა სტატისტიკური კომპიუტერული პაკეტით (SPSS-11.0).

სისხლის პრო-და ანტიინფლამაციური ფაქტორების (γ -ინტერფერონი, IL-6, IL-10) დონეები სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნ-

და MS პაციენტებში კონტროლთან შედარებით. სისხლში IL-6 და IL-10 დონეები მომატებული იყო MS პაციენტებში რემისიული მიმდინარეობით მეორადად პროგრესულ MS პაციენტებთან შედარებით, ხოლო γ -ინტერფერონის დონე უფრო მაღალი იყო მეორადად პროგრესირებად MS პაციენტებში ($p < 0.000$). სისხლის ლიპოპროტეინოლიპიდების და რეაქტიული ოქსიგენის ეპრ სპექტრები მაღალი აღმოჩნდა მეორადად პროგრესულ MS პაციენტებში რემისიულ მიმდინარეობასთან და კონტროლთან შედარებით. სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების, სუპეროქსიდისმუტაზას (SOD), კატალაზას (CAT) და გლუტათიონ რედუქტაზას (GR) სპექტრები მაღალი აღმოჩნდა პაციენტებში დაავადების რემისიული მიმდინარეობით მეორადად პროგრესულ პაციენტებთან და კონტროლთან შედარებით. დადგინდა დადებითი კორელაცია სისხლში γ -ინტერფერონის

შემცველობასა და ფუნქციურ დარღვევათა ხარისხს შორის EDSS სკალაზე ($r = +0.52$ $p < 0.05$) მეორადად პროგრესულ MS პაციენტებში და უარყოფითი კორელაცია - SOD, CAT-სა და EDSS შორის ($r = -0.84$ და $r = -0.60$ შესატყვისად, $p < 0.05$) პაციენტებში MS რემისიული მიმდინარეობით. მრავლობით ლოგისტიკურ რეგრესიული ანალიზით დადგინდა C-რეაქტიული ცილის, γ -ინტერფერონის და კატალაზას სარწმუნო მნიშვნელობა თავის ტვინის დაზიანების მოცულობის სავარაუდო აღბათობასთან მიმართებაში.

კვლევის შედეგებმა ცხადყო, რომ ენდოგენური დამცველობითი სისტემის მდგომარეობა, კერძოდ სისხლში ანტიოქსიდანტური ფერმენტების შემცველობა მნიშვნელოვან როლს უნდა ასრულებდეს გაფანტული სკლეროზის მეორადად პროგრესული მიმდინარეობის ადრეულ ჩამოყალიბებაში.

АБСЦЕДИРУЮЩИЙ ПОДРЫВАЮЩИЙ ФОЛЛИКУЛИТ И ПЕРИФОЛЛИКУЛИТ ГОФФМАННА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент дерматовенерологии, Грузия*

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна (АПФГ; Folliculitis et perifolliculitis capitis abscondens et suffodiens Hoffmann целлюлит Пьюзи) впервые описан в 1907 г. Е. Hoffmann. АПФГ - редкое хроническое глубокое гнойное заболевание волосистой части головы, которое встречается у мужчин молодого возраста и часто сочетается с гидраденитом и шаровидными угрями [1-3].

Вопреки общепринятому мнению об инфекционном генезе, развитие АПФГ начинается с окклюзии и разрушения сально-волосяных фолликулов, образованием кератина в дерме, на который организм отвечает перифокальной гранулематозной реакцией [4-6]. Инфекционная теория возникновения данного заболевания в настоящее время продолжает оспариваться, несмотря на то, что из пиогенных элементов часто

выделяются грамположительные микроорганизмы (β -гемолитические стрептококки, стафилококки и различные их штаммы), резистентные к целому ряду антибиотиков. Клиническая картина обычно развивается на фоне иммунных и эндокринных нарушений, сопутствующих хронических заболеваний. Кожа волосистой части головы покрыта болезненными, воспалительными, абсцедирующими, желтовато-белого цвета флюктуирующими и годами персистирующими узлами, образующими извилистые тяжи-валики, которые спонтанно или при сдавливании «подпрыгивают». Из многочисленных фистулезных отверстий и сообщающихся между собой ходов выделяется гнойная или гнойно-геморрагическая жидкость. В конечном итоге разрастается грубоволокнистая соединительная ткань, формируются атрофические или келоидоподобные рубцы, что приводит к необратимой рубцовой алопеции. Кроме воспалительных узлов, образуются также невоспалительные шаровидные узлы (кисты) упругоэластичной консистенции [7]. Иногда наблюдаются рубцы на коже спины после конглобатных угрей, а также фолликулиты и фурункулы на лице, шее, затылке [8,9]. Течение заболевания длительное, однако, иногда процесс спонтанно разрешается с образованием рубцов, в том числе келоидных. Возбудители инфекции, участвующие в развитии АПФГ, вырабатывают пирогенные экзотоксины, которые в некоторых случаях приводят к развитию синдрома стафилококкового и стрептококкового токсического шока, протекающего с выраженной лихорадкой, понижением артериального давления, диффузным эритематозным фаринголарингитом, конъюнктивитом, признаками функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и др. [10]. При гистологическом исследовании выявляются атрофия эпидермиса, разрушение волосяных фолликулов и хронический воспалительный инфильтрат с наличием полиморфно-ядерных лейкоцитов, распространяющийся и проникающий глубоко в дерму.

Лечение рекомендуется проводить 2-3 курсами в течение двух недель в виде общей антибактериальной терапии (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, фтор-хинолоны, комбинированные сульфаниламиды и др.) в комбинации с ароматическими ретиноидами, кортикостероидами, анаболиками. Применяют также специфические иммуномодуляторы, стафилококковый анатоксин, антифагин и бактериофаг, антистафилококковый γ -глобулин, стафилококковую вакцину, стрептококковый бактериофаг и поливалентные препараты аналогичного характера (поливалентный стрепто-стафилококковый фаг, вакцина). Обязательны местные методы воздействия (антисептические препараты для протираний, комбинированные антибактериальные кортикостероидные мази, желативно с димексидом). Показаны также пиро-, энзимо-, лазеро-, УВЧ- и УФО-терапия, фонофорез с антибиотиками и др. [2,7]. Заболевание следует дифференцировать от колликувативного и бородавчатого туберкулеза кожи, инфильтративно-нагноительной трихофитии, бромодермы и йододермы, стероидных угрей, третичных сифилидов, глубоких микозов. Следует учитывать возможность сахарного диабета.

Приводим наше наблюдение: больной Р., 25 лет, обратился в департамент дерматовенерологии Тбилисского государственного медицинского университета 10.10.11 г. с жалобами на болезненность и выделения гнойной жидкости из узлов на коже волосистой части головы, которые беспокоят в течение 3 лет. Неоднократно обращался к дерматологам, хирургам, был поставлен диагноз «хроническая пиодермия». Назначенные различные курсы лечения оказались малоэффективными. При поступлении общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела 36,6°C. Больной правильного телосложения, умеренного питания. В легких определяется везикулярное дыхание. Пульс 70 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Патологических изменений внутренних орга-

нов не выявлено. Процесс был локализован на волосистой части головы, преимущественно в области темени и затылка. На эритематозном фоне наблюдались многочисленные желтоватые, болезненные, местами флюктуирующие узлы, диаметром 1-3 см, образовавшие более или менее длинные тяжи - валики, которые напоминали мозговые извилины (рис.) При надавливании на узлы из нескольких фисту-



лезных отверстий одновременно выделялась гнойно-кровянистая жидкость. Выявлены также келоидоподобные рубцы и очаги рубцовой алопеции. Субъективно отмечалась болезненность в очагах поражения, усиливающаяся при надавливании. Больной угнетен в связи с длительным течением заболевания и отсутствием эффекта от лечения.



на у больного Р., 25 лет

При поступлении общий анализ крови: Нб - 142 г/л, эр. - $4,3 \cdot 10^{12}/л$, цветовой показатель - 1,0; л. - $8,5 \cdot 10^9/л$, пю - 4%, с. 55%; э. - 3%; лимф. - 32%; мон. - 6%; СОЭ - 24мм/ч, общий анализ мочи в норме. Бактериологическое исследование: выявлены *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, высоко чувствительные к цефтриаксону, доксициклину, канамицину, офлоксацину и клиндамицину. С-реактивный белок - 24 мг/л, холестерин - 7,4 ммоль/л, остальные биохимические показатели в норме. Иммунный статус: лимфоцитов - 32%, Т-лимфоцитов - 51%, Т-хелперов (CD_4^+) - 32%, Т-супрессоров (CD_{8^+}) - 17%, иммунорегуляторный индекс - 1,6, JgG - 13,2 г/л, JgE - 123, 2МЕ/мл. Результаты соответствующих тестов на туберкулез, сифилис, трихофитию и актиномикоз отрицательные.

На основании клинических и лабораторных исследований больного был диагностирован абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана. Назначено следующее лечение: инфузионная терапия (гемодез 500 мл, тиосульфат натрия 30% 10,0 аскорбиновая кислота 10% 5,0 через день в течение месяца);

- комбинированная антибиотикотерапия цефтриаксоном (1,0 г внутримышечно 1 раз в день) в сочетании с доксициклином (0,1 г 2 раза в день внутрь) в течение всего курса лечения;

- иммуностимулирующая терапия Т-активином (внутримышечные инъекции через каждые 2 дня, на курс 7 инъекций);

- метронидазол, селен, витрум, дифлюкан, бифиформ в общепринятых дозах;

- местно примочки с использованием гипертонического раствора, гиоксизоновая мазь, аэрозоль полькортолон.

В результате лечения высыпания регрессировали, инфильтрация и болезненность значительно уменьшились, гнойно-кровянистые выделения полностью исчезли.

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна - хронический дерматоз относительно рефрактерный к методам терапевтического воздействия, поэтому целесообразно применять комбинированные подходы к его лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарович А.М., Каламкарян А.А., Хроническая стафилококковая инфекция кожи. Киев: 1990;136.
2. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни: справочник. М.: 2007; 289-290.
3. Bolz S., Jappe U., Hartschuh W. Successful treatment of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with combined isotretinoin and dapsonе. J Dtsch Dermatol Ges. 2008; 6(1):44-7.
4. Fritsh P. Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas Springer: 1998; 670.

5. Karpouzis A., Giatromanolaki A., Sivridis E., Kouskoukis C. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens successfully controlled with topical isotretinoin. European Journal of Dermatology 2003; 13(2): 192-5.
6. Koca R., Altinyazar H.C., Ozen O.I., Tekin N.S. Dissecting cellulitis in a white male: response to isotretinoin. Int J Dermatol. 2002; 41(8):509-13.
7. Ljubojevic S., Pasic A., Lipozencic J., Skerlev M. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005; 19(6):719-21.
8. Salim A., David J., Holder J. Dissecting cellulitis of the scalp with associated spondylarthropathy: case report and review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17(6):689-91.
9. Scerri L., Williams H.C., Allen B.R. Dissecting cellulitis of the scalp: Response to isotretinoin. Br. J Dermatol. 1996;134:1105-1108.
10. Varshney N., Hammadi A., Sam H., Watters A.K. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in an 18-year-old aboriginal canadian patient: case report and review of the literature. J Cutan Med Surg. 2007;11(1):35-9.

SUMMARY

PERIFOLLICULITIS CAPITIS ABSCEDENS ET SUFFODIENS (CASE REPORT)

Tsiskarishvili N. Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts.

Tbilisi State Medical University, Department of Dermatology and Venereology, Georgia

Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS) is rare chronic, suppurative and inflammatory scalp disease. Its aetiology and pathogenesis is not completely understood. The treatment is usually difficult and often disappointing. We report a case of 25-year-old male who presented with tender, fluctuant nodules and abscesses, with draining pus and patchy alopecia on his scalp for 3 years. A skin biopsy from scalp lesions revealed features that are characteristic of perifolliculitis. Initially, the patient was treated with periodic incision and drainage of the scalp abscesses. The answer was very poor. When admitted to our department, isotretinoin was started at daily

dose of 30 mg, because initially his cholesterol and triglyceride levels were mildly increased. When dose was reduced to 10 mg the levels of cholesterol and triglyceride remained normal. A response to treatment was excellent and rapid. The treatment of PCAS represents usually difficulties and frustration for both the patient and the physician. A long course of isotretinoin can be considered as one of the most effective treatment for PCAS.

Keywords: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (PCAS), scalp disease, isotretinoin, treatment.

РЕЗЮМЕ

АБСЦЕДИРУЮЩИЙ ПОДРЫВАЮЩИЙ ФОЛЛИКУЛИТ И ПЕРИФОЛЛИКУЛИТ ГОФФМАННА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент дерматовенерологии, Грузия*

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна (АПФГ) редкое хроническое глубокое гнойное заболевание волосистой части головы, которое встречается у мужчин молодого возраста и часто сочетается с гидраденитом и шаровидными угрями. Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Дерматоз трудно под-

дается лечению и терапия заболевания часто безуспешна. Авторы представили анализ литературы, посвященной проблеме абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффманна. Описан случай этого заболевания у больного 25 лет. Представлены результаты индивидуального лечения.

რეზიუმე

ჰოფმანის მახასცედირებელი ფულმინანტური ფოლიკულიტი და პერიფოლიკულიტი (კლინიკური შემთხვევის აღწერა)

ნ. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე, ც. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ჰოფმანის მახასცედირებელი ფულმინანტური ფოლიკულიტი და პერიფოლიკულიტი (ჰმფუ) წარმოადგენს თავის თმიანი ნაწილის იშვიათ, ქრონიკულ დრმა ჩირქოვან დერმატოზს, ძირითადად გვხვდება ახალგაზრდა მამაკაცებში და, როგორც წესი, ჰიდრადენიტთან და კონგლობატურ ფერიმჭამელებთან არის შერწყმული. დაავადების ეტიოლოგია და პათოგენეზი ბოლომდე არ არის შესწავლილი. აღნიშ-

ნული დერმატოზის მკურნალობა უაღრესად რთული და ხშირად წარუმატებელია. ავტორებმა წარმოადგინეს ჰოფმანის მახასცედირებელი ფულმინანტური ფოლიკულიტისა და პერიფოლიკულიტის პრობლემისადმი მიძღვნილი ლიტერატურის ანალიზი. აღწერილია შემთხვევითი დაავადების შემთხვევა 25 წლის პაციენტში და წარმოდგენილია ინდივიდუალური მკურნალობის შედეგები.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО АНТИГИПОКСАНТА РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Батоцыренова Х.В., ¹Ливанов Г.А., ¹Шестова Г.В.,

²Цветнова Л.Д., ¹Великова В.Д., ³Базарова В.Г.

¹Консультативно-диагностическая поликлиника ФГУН «Института Токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург; ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; ³Республиканская клиническая больница восстановительного лечения - Центр Восточной медицины, Улан-Удэ, Россия

Токсикогипоксическая энцефалопатия часто осложняется развитием отека головного мозга, что существенно отягощает течение и исход заболевания [4,5,11]. В настоящее время, несмотря на совершенствование лечения больных с острыми отравлениями, интенсивная терапия осложненных форм химической травмы представляется проблематичной как в плане оценки тяжести токсикогипоксического поражения головного мозга, так и в плане эффективного лечения [4,10,11]. В настоящее время для оценки глубины токсикогипоксических поражений головного мозга предложен метод выделения индивидуальных антигенов, имеющих непосредственное отношение к патогенетическим механизмам деструктивных и метаболических нарушений в ткани мозга [2,3].

Интенсивная терапия тяжелых токсикогипоксических поражений головного мозга включает в себя комплекс необходимых мер, обеспечивающих адекватную доставку кислорода к тканям, использование антигипоксантных, вазоактивных и ноотропных средств в определенной последовательности [10]. Значимое место в этой схеме отводится группе препаратов, обеспечивающих снижение гипоксических повреждений и метаболических расстройств, в первую очередь, в головном мозге [4,7,10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния субстратного антигипоксанта реамберина на клиническое течение

отравлений психотропными препаратами, на состояние антиоксидантной защиты и активность процессов перекисного окисления липидов, а также на уровень аутоантител к глутаматным рецепторам у больных с токсикогипоксическим поражением головного мозга.

Материал и методы. Обследовано 60 больных с тяжелыми острыми отравлениями психотропными веществами (17 больных с отравлениями барбитуратами, 10 больных - нейрорептиками, 4 больных - трициклическими антидепрессантами, 13 больных - суррогатами алкоголя, 8 больных - опиатами, 8 больных с отравлениями смесью психотропных препаратов). Больные были подразделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния: получавшие в комплексе интенсивной терапии реамберин (I) – 32 пациента и не получавшие его (II) – 28 пациентов. Из обследованных больных было 38 мужчин и 22 женщины. Средний возраст составил у мужчин $34,7 \pm 2,6$ лет, у женщин – $28,4 \pm 3,2$.

Состояние больных на момент поступления расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое, что в большей степени обуславливалось клиникой острой токсической энцефалопатии с угнетением сознания до стадии комы II-III по Федину А.И. [9]. В связи с развитием острой дыхательной недостаточности по центральному типу и нарушением функции внешнего дыхания вплоть до апноэ, всем больным

проводилась искусственная вентиляция легких. Наличие токсикогипоксического отека головного мозга подтверждалось наличием застойных сосков дисков зрительных нервов, повышением ликворного давления при люмбальной пункции и электроэнцефалографическими признаками с преобладанием асимметричного дельта-ритма постоянной частоты.

В эритроцитах пациентов определяли показатели системы глутатиона и процессов ПОЛ: концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ), малонового диальдегида (МДА) и активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), глутатион-редуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Известно, что изменение систем глутатиона и интенсивности процессов ПОЛ в эритроцитах обусловлено существованием цикла межорганного обмена окисленной и восстановленной форм глутатиона, что позволяет косвенно оценить нарушения данных биохимических систем в тканях головного мозга [6].

Степень поражений головного мозга оценивали путем иммуноферментного анализа образцов сывороток методом ELISA на стандартных полистироловых 96-луночных планшетах высокой сорбционной емкости (Biohit, Финляндия). В качестве антигенов использовали синтетические пептиды (ООО «ДИАС», Санкт-Петербург), повторяющие аминокислотные последователь-

ности субъединиц GluR1 и NR2A глутаматных рецепторов [1,12].

В программу интенсивной терапии входили эфферентная, инфузионная и симптоматическая терапии. Реамберин вводили 1 раз в сутки внутривенно капельно медленно в дозе 1,5%-400,0 в течение 5-7 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC посредством программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты и их обсуждение. Наличие гипоксических поражений головного мозга объяснялось длительностью пребывания больных в критическом состоянии, которая в I группе составила $16,8 \pm 2,3$ часа, во II группе - $17,3 \pm 1,8$ часа. В клинической картине больных токсикогипоксической энцефалопатией, в терапию которых был включен реамберин, наблюдали следующие изменения: уменьшалась длительность коматозного периода, которая у больных I группы составила $33,0 \pm 2,6$ часа, тогда как во II группе (сравнения) - $55,0 \pm 2,2$ часа. Отличия также были выявлены по периоду нахождения больных в крайне тяжелом состоянии до стабилизации на уровне средней степени тяжести, который составил у пациентов I группы - $53,4 \pm 4,3$ часа, а во II группе - $69,1 \pm 3,6$ часа (таблица 1).

Таблица 1. Показатели эффективности терапии в группе больных (I) с включением в терапию реамберина и группе больных (II) без реамберина ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных (I) (n=32)	Группа больных (II) (n=28)
Возраст больных, годы	$33,6 \pm 1,6$	$30,7 \pm 2,5$
Время экспозиции яда, часы	$16,8 \pm 2,3$	$17,3 \pm 1,8$
Длительность коматозного состояния, часы	$33,0 \pm 2,6^*$	$55,4 \pm 2,2^*$
Длительность пребывания выживших больных в критическом состоянии, часы	$53,4 \pm 4,3^*$	$69,1 \pm 3,6^*$

примечание: $*p < 0,05$ между (I) и (II)

При поступлении глубина поражения головного мозга соответствовала угнетению

сознания по классификации А.И.Федина коме II-III, а в баллах это составило: в I

группе - $69,3 \pm 7,6$, во II группе - $71,1 \pm 5,9$. Положительная динамика у больных I группы с терапией реамберином отмечалась с 3 суток, о чем говорят показатели в баллах

– $44,5 \pm 5,5$. У больных II группы (без реамберины) разница с исходными значениями выявилась только на пятые сутки и составила - $43,7 \pm 6,3$ балла (таблица 2).

Таблица 2. Выраженность угнетения сознания по классификации А.И.Федина в группах с применением реамберины (I) и без его включения (II) у больных с токсикогипоксической энцефалопатией ($M \pm m$)

Группы больных	Баллы			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Группа I (n=32)	$69,3 \pm 7,6$	$44,5 \pm 5,5^*$	$33,5 \pm 4,6^*$	$26,3 \pm 8,2$
Группа II (n=28)	$71,1 \pm 5,9$	$62,5 \pm 6,4$	$43,7 \pm 6,3^{**}$	$31,2 \pm 5,2^{**}$

примечание: *- достоверная разница с предыдущим значением в группе (I) $p < 0,05$;

** - достоверная разница с предыдущим значением в подгруппе (II) $p < 0,05$

Таким образом, сокращение длительности коматозного периода в I группе свидетельствует об уменьшении глубины поражения головного мозга уже с 3 суток на фоне действия реамберины, тогда как уменьшение явлений токсикогипоксических поражений головного мозга во II группе были отмечены лишь на 5 сутки.

В эритроцитах обеих групп больных на момент поступления отмечалось снижение содержания ВГ и повышение уровня МДА по сравнению с показателями здоровых доноров (таблица 3). 12 часов спустя после инфузии реамберины в эритроцитах у лиц исследуемой группы (I) отмечали повыше-

ние содержания ВГ с $0,686 \pm 0,120$ ммоль/г гемоглобина до $1,140 \pm 0,131$ ммоль/г гемоглобина. Концентрация МДА в эритроцитах у больных I группы 12 часов спустя снижалась в 1,31 раза соответственно с $55,92 \pm 3,71$ до $43,02 \pm 4,56$ нмоль/г гемоглобина, в то время как концентрация МДА в эритроцитах у лиц группы сравнения продолжала нарастать и достигала значений, превышающих показатели исследуемой группы в 1,64 раза и в 4,4 раза показатели здоровых доноров. Таким образом, использование реамберины в комплексной терапии токсикогипоксических поражений головного мозга приводило к снижению интенсивности протекания процессов ПОЛ.

Таблица 3. Показатели антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов у больных с токсикогипоксическими поражениями головного мозга в группе (I) и в группе (II) ($M \pm m$)

Показатель	Время исследования	Здоровые доноры (n=10)	I группа (n=32)	II группа (n=28)
ВГ, ммоль/г Нб	поступление	$2,982 \pm 0,123$	$0,686 \pm 0,12^*$	$0,704 \pm 0,126^*$
	12 ч. спустя		$1,14 \pm 0,131^{* \#}$	$0,767 \pm 0,141^*$
SH, ммоль/г Нб	поступление	$9,74 \pm 1,49$	$3,24 \pm 1,49^*$	$3,52 \pm 0,58^*$
	12 ч. спустя		$4,21 \pm 0,67^*$	$3,24 \pm 0,79^*$
МДА, нмоль/г Нб	поступление	$16,09 \pm 1,26$	$55,92 \pm 3,71^*$	$56,72 \pm 4,31^*$
	12 ч. спустя		$43,02 \pm 4,56^{* \#}$	$70,65 \pm 4,54^*$
ГП, ммоль	поступление	$3,298 \pm 0,751$	$2,203 \pm 0,217^*$	$2,313 \pm 0,271^*$
	12 ч. спустя		$2,798 \pm 0,228$	$2,256 \pm 0,198^*$
Каталаза, мкмоль/г Нб	поступление	$35,44 \pm 1,41$	$25,66 \pm 2,06^*$	$25,76 \pm 2,37^*$
	12 ч. спустя		$29,77 \pm 2,63^{* \#}$	$24,34 \pm 2,18^*$

примечание * - достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с показателями нормы;

- достоверность отличия $p < 0,05$ по сравнению с показателями I и II групп

Реамберин оказывал положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты - ГП и каталазы. На момент поступления в стационар активность ГП и каталазы в эритроцитах пациентов исследуемой группы была ниже показателей здоровых доноров на 40,5% и 29,2%, соответственно. Применение реамберина в терапии токсикогипоксических поражений головного мозга приводило к полному или частичному восстановлению активности ферментов антиперекисной защиты. 12 часов спустя после использования препарата активность ГП не отличалась от показателей здоровых доноров. Активность каталазы также повышалась на 16,1% и, хотя не достигала уровня, характерного для здоровых лиц, в то же время превышала соответствующий показатель лиц, не получавших реамберин на 22,3%. Восстановление активности каталазы (представителя тиол-зависимых ферментов) объясняется участием сукцината в поддержании тиол-дисульфидного равновесия в клетке. В таблице 3 представлены данные влияния реамберина на динамику изменений концентрации белковых тиолов в эритроцитах пациентов: применение препарата вызывало положительную тенденцию к росту количества SH-групп, хотя статистически достоверной разницы между исследуемыми группами не было.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об отчетливых антиоксидантных эффектах реамберина, заключающихся в снижении интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, в повышении содержания восстановленного глутатиона, в восстановлении тиол-дисульфидного статуса клетки, в повышении активности антиоксидантных ферментов (каталазы и глутатион-пероксидазы).

При поступлении в обеих исследуемых группах титры NR2-аутоантител составили $1,42 \pm 0,35$ нг/мл в I группе больных и $1,39 \pm 0,32$ нг/мл - во II группе (сравнения). Контрольные значения исследуемых титров NR2-аутоантител в группе здоровых доноров составили $1,41 \pm 0,33$ нг/мл (таблица 4). По всей видимости, это подтверждает феномен присутствия аутоантител к различным антигенам мозга. Причем, они обнаруживаются как у здоровых людей, так и при заболеваниях неаутоиммунной природы [3]. Рядом исследователей было показано, что способность лимфоцитов распознавать «свое» (собственные АГ=аАГ) и реагировать на них является их нормальным свойством и, следовательно, естественной характеристикой общей программы функционирования иммунной системы [3,8].

Таблица 4. Динамика титров NR2 - аутоантител у больных с токсикогипоксической энцефалопатией в зависимости от проводимой терапии в (I) и (II) группах больных ($M \pm m$)

Титры аутоантител	Здоровые доноры (n=20)	Группа I (n=32)	Группа II (n=28)
I сутки			
NR2 – аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	$1,42 \pm 0,35$	$1,39 \pm 0,32$
III сутки			
NR2 – аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	$2,77 \pm 0,25^* +$	$3,19 \pm 0,17^* +$
V сутки			
NR2 – аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	$2,81 \pm 0,14^* \# +$	$4,16 \pm 0,19^* \# +$
VII сутки			
NR2 – аАТ, нг/мл	$1,41 \pm 0,33$	$2,63 \pm 0,26^* \# +$	$4,37 \pm 0,21^* \# +$

примечание: * - $p < 0,05$ – достоверная разница с контрольными значениями;

- $p < 0,05$ – достоверная разница между группами (I и II);

+ - $p < 0,05$ - достоверная разница с исходными значениями в своей группе

Таким образом, положительная динамика со снижением титров NR2-аутоантител в груп-

пе с терапией реамберином к 5 и 7 суткам в сравнении со II группой наглядно отраже-

на в таблице 4. При анализе клинических наблюдений эти данные сопровождались уменьшением времени пребывания в палатах отделения реанимации и интенсивной терапии, восстановлением сознания и сокращением времени выхода из коматозного состояния у больных I группы. В I группе признаки внутричерепной гипертензии были выражены в течение 1-3 суток, тогда как во II группе на 3-5 сутки эти признаки внутричерепной гипертензии продолжали сохраняться.

По всей видимости, нейропротекторные эффекты связаны со способностью сукцината восстанавливать нарушенные метаболические процессы. Сукцинат натрия, входящий в состав реамберина, обладает повышенной способностью к проникновению через мембранные структуры и вследствие этого подвергается достаточной утилизации. При рассмотрении результатов клинико-функционального обследования больных исследуемых групп, очевидно, что наибольшее повышение титров NR2-аутоантител было у больных на фоне клинических и нейрофизиологических проявлений отека мозга.

В ходе исследования была выявлена подгруппа больных со значениями титров аутоантител ниже показателей контрольной группы здоровых доноров $0,61 \pm 0,29$ нг/мл, хотя клинически была наиболее тяжелой. При ретроспективном анализе историй болезней был выявлен срыв мозговой ауторегуляции. Степень угнетения сознания соответствовала III-IV уровню комы по Федину А.И. [9], что в баллах составило 84-94. Выражены были и клинические симптомы «запредельного» отека мозга: менингеальные знаки, признаки застойных явлений на глазном дне, повышение лактата до $7,3 \pm 1,25$ ммоль/л.

Снижение титров аутоантител обусловлено развившейся тотальной иммуносу-

прессией. В комплексной оценке клинико-физиологических данных подобные титры аутоантител можно расценить как неблагоприятный прогностический признак, т.е. такой показатель тяжести токсикогипоксического поражения головного мозга как уровень титра NR2-аутоантител может рассматриваться только в сочетании с клиническими и иммунологическими показателями.

Таким образом, явления уменьшения глубины угнетения центральной нервной системы с сокращением длительности коматозного состояния, а также снижение накопления титров аутоантител, начиная с 3 суток и объективно выявляемых на 5 сутки, свидетельствуют о нейропротекторном эффекте реамберина при включении в терапию токсикогипоксических поражений головного мозга.

ВЫВОДЫ.

- 1) Использование в терапии сукцинатсодержащего препарата реамберина уменьшает явления токсикогипоксических поражений головного мозга, что клинически проявляется сокращением длительности пребывания больных в коматозном состоянии и уменьшением периода пребывания больных в критическом состоянии.
- 2) Включение реамберина в терапию токсикогипоксического отека головного мозга приводит к снижению активности процессов перекисного окисления липидов, повышению содержания восстановленного глутатиона, восстановлению тиол-дисульфидного статуса клетки и росту активности ферментов антиперекисной защиты (каталазы и глутатионпероксидазы).
- 3) Использование при лечении токсикогипоксических поражений головного мозга сукцинатсодержащего препарата реамберина приводит к снижению титров NR2-аутоантител на 5 и 7 сутки, что свидетельствует о наличии нейропротекторных эффектов у реамберина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбинова С.А., Изыкенова Г.А. Аутоантитела к подтипам глутаматных рецепторов – маркеры функционального поражения головного мозга: их диагностическое значение для выявления пароксизмальной активности и ишемии. Журнал высшей нервной деятельности 1997; 2: 439-446.
2. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата. Л.: Наука; 1989: 144.
3. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Нейроиммунные процессы в механизмах недемиелинизирующей патологии ЦНС. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Иммунология 1990; 25: 121-168.
4. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н. Коррекция транспорта кислорода и метаболических нарушений при острых отравлениях веществами нейротропного действия. Общая реаниматология 2007; 5-6: 55-60.
5. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях. М.: Медпрактика; 2001: 220.
6. Новикова Т.М. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций препаратами седативно-гипнотического действия. Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб: 2002; 293.
7. Саватеева-Любимова Т.Н., Лесиовская Е.Е., Сивак К.В. Гематонепро- и гепатопротективные эффекты цитофлавина и настойки семян лимонника при интоксикации аминобензолом. Медицина экстремальных ситуаций 2008; 3 (25):68–75.
8. Тотолян А.А. Цереброспинальная жидкость как материал для иммунологического анализа. Мед. иммунология 1999; 1: 1-2.
9. Федин А.И. Классификация угнетений сознания в условиях нейрореанимации. Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 1983: 11.
10. Шилов В.В., Александров М.В., Васильев С.А. и др. Последовательность применения

нейрометаболических средств при лечении токсической энцефалопатии. Вестник Военно-медицинской академии 2008; 1 (21): 190-192.

11. Шилов В.В., Александров М.В., Васильев С.А. Токсическая энцефалопатия: определение, классификация. Вестник Военно-медицинской академии 2008; №1 (21): 22-28.

12. Dambinova SA, Khounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. Stroke 2002; 33: 1181-2.

SUMMARY

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF SUCCINATE-CONTAINING ANTIHYPOXANTE REAMBERINE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH TOXICOHYPOXIC BRAIN INJURY

¹Batotsyrenova Kh., ¹Livanov G., ¹Shestova G., ²Tsvetnova L., ¹Velikova V., ³Bazarova V.

¹Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency, Saint-Petersburg; ²Mechnikov North-West State Medical University, Saint-Petersburg; ³State Clinical Hospital, East Medical Center, Ulan-Ude, Russia

As a result of survey in process of treatment of 60 patients with severe acute poisoning complicated by the toxic-hypoxic brain edema, found that inclusion of reamberin (antihypoxant containing succinate) in basic therapy leads to increase levels of the antioxidant defense system, decrease lipid peroxidation and reduce NR2A titers of autoantibodies.

Reduction of degree of toxic-hypoxic encephalopathy promotes improving the clinical course, manifested shortened duration of coma and hospital bad days.

Keywords: poisoning, edema of brain, lipid peroxidation, reamberin.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО АНТИГИПОКСАНТА РЕАМБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Батоцыренова Х.В., ¹Ливанов Г.А., ¹Шестова Г.В., ²Цветнова Л.Д., ¹Великова В.Д., ³Базарова В.Г.

¹Консультативно-диагностическая поликлиника ФГУН «Института Токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург; ²Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И.Мечникова, Санкт-Петербург; ³Республиканская клиническая больница восстановительного лечения - Центр Восточной медицины, Улан-Удэ, Россия

На основании обследования и в процессе лечения 60 больных с крайне тяжелыми острыми отравлениями, осложненными развитием токсикогипоксического отека головного мозга установлено, что включение в базисную терапию сукцинатсодержащего антигипоксанта реамберина приводит к повышению уровня системы антиоксидантной защиты, снижению активности перекисного окисления липидов и снижению титров NR2A аутоантител. При этом снижается степень токсикогипоксической энцефалопатии, улучшается клиническое течение, что проявляется уменьшением длительности коматозного периода и сокращением длительности стационарного лечения.

რეზიუმე

თავის ტვინის ტოქსიკურ-ჰიპოქსიური დაზიანებით ავადმყოფთა მკურნალობისას სუქცინატ შემცველი ანტიჰიპოქსანტ რეამბერინის ნეიროპროტექტორული ეფექტები

¹ხ. ბატოციროვნოვა, ¹გ. ლივანოვი, ¹გ. შესტოვა, ²ლ. ცვეტნოვა, ¹ვ. ველიკოვა, ³ვ. ბაზაროვა

¹ტოქსიკოლოგიის ინსტიტუტი, საკონსულტაციო-დიაგნოსტიკური პოლიკლინიკა, სანქტ-პეტერბურგი; ²მეჩნიკოვის სახ. ჩრდილო-დასავლეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სანქტ-პეტერბურგი; ³აღდგენითი მკურნალობის რესპუბლიკური კლინიკური საავადმყოფო – აღმოსავლური მედიცინის ცენტრი, ულან-უდე, რუსეთი

თავის ტვინის ტოქსიკურ-ჰიპოქსიური შეშუპებით გართულებული, უკიდურესად მძიმე მწვავე მოწამლვით 60 ავადმყოფის გამოკვლევისა და მკურნალობის შედეგების საფუძველზე დადგენილია, რომ ბაზისურ თერაპიაში სუქცინატ შემცველი ანტიჰიპოქსანტის რეამბერინის ჩართვის შედეგად მიღწეული იქნა ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის დონის მატება, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივობის დაქვეითება და NR2A აუტოანტისხეულების ტიტრის დაქვეითება. ამავდროულად ქვეითდება ტოქსიკურ-ჰიპოქსიური ენცეფალოპათიის ხარისხი, უმჯობესდება კლინიკური მდგომარეობა, რაც ვლინდება კომური პერიოდისა და სტაციონარული მკურნალობის ხანგრძლივობის შემცირებით.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОТРАВЛЕНИЙ УГАРНЫМ ГАЗОМ

Шилов В.В., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т.

*Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия*

Несмотря на совершенствование терапии острых отравлений угарным газом, в настоящее время данные виды отравлений являются одной из актуальных проблем клинической медицины, что обусловлено рядом причин. Во-первых, большим количеством поступающих с острыми отравлениями угарным газом в токсикологические центры (в структуре острых отравлений их доля составляет 5-6%) [15,16]. Во-вторых, высокой степенью инвалидизации больных, перенесших тяжелые формы острых отравлений угарным газом. В-третьих, сохраняющейся высокой летальностью, составляющей, по данным ведущих специалистов в области токсикологии, от 12 до 16% [6,8,9,12,15]. Основными механизмами поражений при отравлениях угарным газом является гипоксия, прогрессирование которой приводит к необратимым последствиям, в первую очередь, со стороны головного мозга [1,7,12,14]. Следует отметить, что в настоящее время отравления при пожарах протекают еще более злокачественно, что обусловлено характером продуктов горения, образующихся вследствие горения синтетических отделочных материалов в бытовых и производственных помещениях, выделяющих при горении до сотни наименований токсичных химических веществ [5,8,15]. Основными механизмами поражений при тяжелых формах острых отравлений угарным газом является тяжелая гипоксия, прогрессирование которой может приводить к необратимым изменениям, в первую очередь, ЦНС. Глубина и тяжесть гипоксических поражений определяют течение и исход заболевания [7,15].

Комплекс мер интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений угарным газом

включает в себя проведение гипербарической оксигенации (ГБО), так как повышенное содержание кислорода является основным антидотным средством при отравлениях угарным газом; использование антидотов, уменьшающих степень связи угарного газа с гемоглобином - препарат ацизол. А также мер интенсивной терапии, которая включает в себя проведение, по показаниям, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), санационной бронхоскопии и симптоматической терапии, направленной на поддержание систем жизнеобеспечения, профилактики и лечения развившихся осложнений [2,3,8]. Интенсивная терапия тяжелых форм острых отравлений продуктами горения включает в себя следующий комплекс мер: 1) использование методов, обеспечивающих доставку кислорода к тканям с целью повышения концентраций кислорода в тканях (по показаниям ИВЛ, ГБО) [4,10]; 2) проведение антидотной терапии (ацизол, цитохром С) [11]; 3) проведение диагностической и санационной бронхоскопии в случаях термохимических поражений дыхательных путей [12]; 4) инфузионную терапию, направленную на увеличение ОЦК, улучшение микроциркуляции, коррекцию водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшение проявлений экзо- и эндотоксикоза; 5) использование в интенсивной терапии препаратов, уменьшающих степень бронхообструктивного синдрома (бронхолитическая терапия, гормональные препараты) [6]; 6) использование препаратов, направленных на профилактику и лечение инфекционных осложнений (антибактериальная терапия) [8].

Приведенная схема обеспечивает достаточно высокую эффективность лечения столь

тяжелой патологии. Однако, на наш взгляд, использование фармакологических средств, направленных на скорейшее и эффективное снижение метаболических расстройств позволит еще более повысить эффективность интенсивной терапии отравлений угарным газом. Одной из ведущих задач интенсивной терапии является коррекция нарушений кислородного баланса организма, что, на наш взгляд, позволит улучшить результаты лечения тяжелых форм острых отравлений продуктами горения и повлиять на исход химической травмы.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности использования метаболического антигипоксанта цитофлавина в коррекции кислородного баланса организма у больных с тяжелыми формами острых отравлений угарным газом в дыму пожара.

Материал и методы. Исследование проводилось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в процессе лечения 48 пациентов (31 мужчина и 17 женщин), поступивших с острыми отравлениями угарным газом в дыму пожара в тяжелом и крайне тяжелом состоянии.

Больные были разделены на 2 группы: I группа больных, лечение которых проводили по традиционной схеме (n=24); группа II, в интенсивную терапию которых был включен цитофлавин (n=24).

Рандомизация исследования осуществлялась путем: 1) случайного включения пациентов в I или II группы; 2) в процессе исследования проводился слепой метод – назначение препаратов (и соответственно включение пациентов в одну из исследуемых групп), лечение и наблюдение проводилось различными исследователями.

Сопоставимость групп исследования обеспечивалась: 1) исключением из групп исследо-

ваний пациентов, имеющих тяжелую соматическую патологию (хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, патологию ЦНС); 2) отсутствием достоверных различий между группами по возрасту (из групп исключали пациентов моложе 18 и старше 50 лет). Данные представлены в таблице 3.

Цитофлавин вводили в дозе 20 мл 10% раствора на 400 мл 10% раствора глюкозы, 2 раза в день в течение 7 суток через каждые 12 часов.

Параметры кислородного баланса определяли на момент поступления в отделение, на II и III сутки нахождения больных в стационаре. Определение парциального давления газов крови и показателей кислотноосновного состояния артериальной и смешанной венозной крови производилось на газоанализаторе Stat Profile Ultra (Nova biomedical, США).

Расчетные параметры газообмена, системы транспорта кислорода и кислотно-щелочного равновесия получали= используя формулы, приведенные в монографии Г.А. Рябова (1988) [13].

Уровень лактата определяли на 1, 3 и 5 сутки нахождения больных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты и их обсуждение. Тяжесть состояния больных с момента поступления определялась глубиной поражения ЦНС, тяжестью термохимического поражения трахеобронхиального дерева, уровнем гемической гипоксии, связанной с содержанием карбоксигемоглобина и временем с момента отравления до начала лечения (ИВЛ, кислородотерапия, антидотная терапия).

При химико-токсикологическом исследовании у больных было выявлено наличие карбоксигемоглобина в концентрации $27\pm 3\%$. Следует отметить, что тяжесть состояния больных при поступлении в стационар не соответствовала относительно низкому содержанию карбоксигемоглобина в крови. Это мы связываем с проведением оксигенотерапии на догоспитальном этапе и, как следствие, снижением содержания карбоксигемоглобина на момент поступления больных в стационар.

Всем исследуемым больным проводилась искусственная вентиляция легких вследствие развития острой дыхательной недостаточности, которая возникала на фоне токсикогипоксической энцефалопатии и термохимической травмы дыхательных путей. При проведении ИВЛ явления бронхообструкции проявлялись подъемом давления в начале вдоха, сниженным потоком выдоха, не достигающим нулевого значения. У 11 больных с выраженной бронхообструкцией отмечалось ухудшение состояния после начала проведения ИВЛ. В течение 15-20 мин. от начала проведения ИВЛ со стандартными параметрами у больных наблюдали выраженную тахикардию и снижение артериального давления. При этом насыщение крови кислородом оставалось в пределах нормальных значений. Повышение фракции кислорода во вдыхаемом воздухе не улучшало состояния больных. При анализе газов артериальной крови непосредственно перед интубацией трахеи и 15 мин. спустя после начала ИВЛ было обнаружено, что уровень парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови был значительно выше, чем на фоне самостоятельного дыхания. Попытки ликвидировать гиперкапнию путем увеличения частоты дыхания и минутного объема дыхания приводили к ухудшению состояния больных. Поэтому у больных с выраженными нарушениями дыхания по obstructivному типу использовали метод ИВЛ с управлением «по объему». ИВЛ начинали с частоты принудительных вдохов не выше 11 и соотношения вдох:выдох 1:5. Это позво-

ляло избежать задержки воздуха в легких и снизить жизнеопасную гиперкапнию. После купирования бронхообструкции путем проведения санационной бронхоскопии больным продолжалась ИВЛ. Применялась вентиляция с поддержкой давлением. ИВЛ продолжали до исчезновения признаков бронхиальной обструкции и явлений острой церебральной недостаточности. Продолжительность ИВЛ, в среднем, составляла $7,5\pm 2,1$ суток, максимальное время проведения ИВЛ составило 26 суток.

Таким образом, обеспечение оптимальных режимов ИВЛ в ранней фазе острых тяжелых отравлений угарным газом позволяет снизить гиперкапнию и улучшить доставку кислорода к тканям в максимально быстрые сроки. Обеспечение кислородом тканей во время максимального кризиса позволяет существенно снизить глубину нарушений, связанных с гипоксическими повреждениями.

Однако исследования показали, что нарушения респираторного компонента транспорта кислорода, приводящие к снижению кислородной емкости крови, устраняются традиционными методами протезирования функции внешнего дыхания не в полной мере. Длительность и глубина гипоксии приводили к нарушениям процессов вентиляции, перфузии и диффузии в легких даже на фоне проведения ИВЛ (таблица 1).

В группе с использованием цитофлавина отмечалась более выраженная положительная динамика показателей, отражающих состояние газообменных функций легких. Отмечены тенденция к улучшению вентиляционноперфузионных отношений (VA/QT) и повышение отношения парциального напряжения кислорода к фракции вдыхаемого кислорода (PaO_2/FiO_2). Изменения респираторного компонента приводили к уменьшению доли легочного шунтирования (QS/QT), что являлось одним из ведущих факторов улучшения процессов доставки кислорода и уменьшения явлений гипоксии (таблица 1).

Таблица 1. Показатели респираторного компонента транспорта кислорода у больных с острыми тяжелыми отравлениями угарным газом и продуктами горения на фоне традиционной интенсивной терапии (I) (n=24) и при включении в интенсивную терапию цитофлавина (II) (n=24) (M±m)

Показатель	Сутки			
	Норма	I сутки	II сутки	III сутки
VA/QT (I)	0,8±0,04	1,31±0,24*	1,3±0,4*	1,55±0,58*
VA/QT (II)		1,09±0,18	0,96±0,12	0,95±0,08
QS/QT, % (I)	4,1±1,1	20,4±1,4**	21,5±1,7**^	19,1±1,8**^
QS/QT, % (II)		19,6±1,3**	15,3±1,1**#^	13,5±1,1**#^
PaO ₂ /FiO ₂ (I)	440,1±5,1	214,3±19,2*#	225,4±14,5*^	235,4±24,5*^
PaO ₂ /FiO ₂ (II)	440,1±5,1	224,3±14,2**	295,4±18,5*^	389,4±20,1*#^

примечание - *p<0,05 от нормы; **p<0,01 от нормы; #p<0,05 от исходных значений; ##p<0,01 от исходных значений; ^p<0,05 между (I) и (II); ^^p<0,01 между (I) и (II)

В условиях длительной и сохраняющейся недостаточности кислородотранспортных систем и повышения кислородного запроса тканей у больных с острыми тяжелыми отравлениями наблюдали развитие тяжелой гипоксии, что характеризовалось изменениями показателей кислородного баланса организма.

Отмечалось снижение потребления кислорода (VO₂) и коэффициента его использования (КИО₂). Метаболический компонент транспорта кислорода характеризовался снижением коэффициента утилизации кислорода (КУО₂) и артериовенозной разницы по кислороду (avDO₂) (таблица 2).

Таблица 2. Показатели кислородного баланса организма у больных с острыми тяжелыми отравлениями угарным газом на фоне традиционной интенсивной терапии (I) (n=24) и при включении в интенсивную терапию цитофлавина (II) (n=24) (M±m)

Показатель	Сутки			
	Норма	I сутки	II сутки	III сутки
VO ₂ мл*м-1 (I)	148,8±15,8	87±7,1**	79,7±5,5**^	89,6±7,7**^
VO ₂ мл*м-1 (II)		88,5±6,3**	119,7±8,2*#^	128,1±7,8*#^
КИО ₂ (I)	37,8±0,4	17,1±1,9**	16,8±1,5**	18,7±1,8**
КИО ₂ (II)		18,9±2,1**	22,1±2,2*#	26,1±2,3*#
КУО ₂ (I)	28,0±2,1	23,6±1,8*	24,3±1,8**	22,7±2,2**^
КУО ₂ (II)		22,3±2,3*	27,4±1,6#	29,5±1,2#^

примечание - *p<0.05 от нормы; **p<0.01 от нормы; #p<0.05 от исходных значений; ##p<0.01 от исходных значений; ^p<0.05 между (I) и (II); ^^p<0.01 между (I) и (II)

Метаболическим звеном, подтверждающим тяжесть гипоксических повреждений, являлось развитие гипергликемии до 7,5±0,47 ммоль/л и повышение уровня лактата до 5,72±1,06 ммоль/л.

Таким образом, при острых тяжелых отравлениях отмечали развитие нарушений всех звеньев транспорта кислорода, что приводило

к развитию тяжелых нарушений кислородного баланса организма.

На наш взгляд, помимо улучшения процессов доставки кислорода к тканям в условиях гипоксии, не менее важным моментом интенсивной терапии является восстановление процессов утилизации кислорода тканями, пережившими и переживающими гипоксию.

При использовании комплексного субстратного антигипоксанта цитофлавина, в интенсивной терапии гипоксических состояний при острых отравлениях угарным газом выявлено улучшение показателей, отражающих утилизацию кислорода тканями. Эффекты цитофлавина проявились на II сутки от начала лечения.

Отмечены повышение потребления кислорода, коэффициентов использования и утилизации кислорода, а также повышение артериовенозной разницы по кислороду, что свидетельствовало об улучшении утилизации кислорода и уменьшении гипоксии тканей. Об этом же свидетельствовал метаболический аспект гипоксических поражений, когда на фоне применения препарата цитофлавина на II сутки отмечалось существенное снижение лактата, в среднем, до $2,1 \pm 0,4$ ммоль/л, а на III сутки его содержание не отличалось от нормальных величин - $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л. На фоне интенсивной терапии без использования цитофлавина уровень лактата у больных на II сутки составил $3,5 \pm 0,4$, а на III сутки - $2,7 \pm 0,5$ ммоль/л, что указывает на сохраняющиеся грубые метаболические расстройства, связанные с гипоксией.

Таким образом, одним из ведущих механизмов поражения у больных с острыми отравлениями угарным газом является развитие тяжелых метаболических расстройств, во многом определяющих течение и исход заболевания. С целью снижения степени метаболических

расстройств при проведении интенсивной терапии целесообразно в качестве метаболического корректора использовать препараты с антигипоксантами механизмами действия, например, цитофлавин.

В настоящем исследовании установлено, что цитофлавин, как препарат, участвующий в нормализации метаболических процессов и влияющий на поврежденные звенья энергетического статуса, существенно улучшает клиническое течение химической травмы и положительно влияет на исход острых отравлений угарным газом и продуктами горения. На наш взгляд, это связано с его антигипоксантами механизмами действия путем нормализации усвоения кислорода тканями в гипоксическом периоде.

Включение цитофлавина в комплекс мер интенсивной терапии позволило существенно улучшить клиническое течение, что проявилось в сокращении длительности коматозного периода, пребывания больных на ИВЛ, уменьшении развития осложнений и более благоприятном их течении (пневмония), сокращении времени пребывания больных в критическом состоянии и длительности лечения (таблица 3). Быстрое и адекватное действие цитофлавина обосновывает его использование в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений угарным газом и продуктами горения у больных с острой церебральной недостаточностью токсико-гипоксического генеза.

Таблица 3. Клинические критерии эффективности интенсивной терапии на фоне традиционной интенсивной терапии (I) (n=24) и при включении в интенсивную терапию цитофлавина (II) (n=24) (M±m)

Показатель	I группа (n=24)	II группа (n=24)
Возраст больных, г	41,6±4,6	39,7±3,9
Длительность коматозного состояния, сутки	7,2±1,5*	11,4±2,1*
Частота развития пневмоний, n (%)	15 (62,5)	19 (79,2)
Длительность пребывания выживших больных в ОРИТ, часы	8,1±1,8*	13,9±2,1*
Летальность, n (%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)

примечание - * $p < 0.05$ между (I) и (II)

ВЫВОДЫ

1. Использование цитофлавина в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений угарным газом в дыму пожара улучшает клиническое течение, что проявляется в сокращении длительности коматозного периода, длительности пребывания больных на ИВЛ, в более благоприятном течении развившихся осложнений (пневмонии), сокращении времени пребывания больных в критическом состоянии и сокращении сроков лечения.
2. Использование цитофлавина в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений угарным газом в дыму пожара приводит к улучшению газообменных функций легких, что проявляется в увеличении индекса оксигенации крови и снижении доли легочного шунтирования.
3. Применение метаболического антигипоксанта цитофлавина в интенсивной терапии критической гипоксии при острых тяжелых отравлениях угарным газом и продуктами горения позволяет эффективно и существенно уменьшить степень нарушений кислородного баланса организма за счет восстановления метаболических процессов в тканях и улучшении утилизации кислорода тканями, пережившими и переживающими гипоксию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 268-271.
2. Ендальцева С. М. Лечение энцефалопатии вследствие отравления монооксидом углерода. Журнал неврологии и психиатрии 2008; 2: 14-17.
3. Ермолов А.С., Епифанова Н.М., Ромасенко М.В. и др. Гипербарическая оксигенация как метод интенсивной терапии при острых экзогенных отравлениях. Анестезиология и реаниматология 1998; 6: 16-19.
4. Ефуни С.Н. Применение гипербарической оксигенации при некоторых тяжелых поражениях центральной нервной системы. Клиническая медицина. 1988; 66(9): 51-57.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб: Фолиант; 2004: 670.

6. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: Учебник. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008: 514-523.
7. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. М.: ЭКСМО; 2009: 452-465.
8. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях. М.: Медпрактика; 2001: 220.
9. Остапенко Ю. Н., Литвинов Н. Н., Батунова И. В. и др. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии. 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008). М.: 2008; 22-24.
10. Отравления ингаляционные монооксидом углерода (угарным газом). Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 676-680.
11. Полозова Е.В., Шилов В.В., Кузнецов О.А. Основные клинические проявления поражения дыхательной системы при острых тяжелых отравлениях угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей. Эфферентная терапия 2009; 3-4: 35-40.
12. Полозова Е.В., Шилов В.В., Андрианов А.Ю. Особенности клинического течения острых отравлений угарным газом, осложненных термохимическим поражением дыхательных путей. Вестник Военно-медицинской академии 2008; 3: 166-167.
13. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: 1988; 29.
14. Тиунов Л.А., Кустов В.В. Токсикология окиси углерода. М.: Медицина; 1980: 75-92.
15. Шафран Л.М., Леонова Д.И., Пресняк И.С. и др. Токсикология горения в проблеме химической безопасности производства и окружающей среды. 3-й Съезд токсикологов России: Тезисы докладов (Москва, 2-5 декабря 2008). М.: 2008; 340-342.
16. Шилов В.В., Сосюкин А.Е., Калмансон М.Л. Острые отравления в Санкт-Петербурге. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2008; 1. Приложение: 144-146.

SUMMARY

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOXIA IN PATIENTS WITH SEVERE CARBON MONOXIDE POISONING

Shilov V., Andrianov A., Vasilyev S., Batotsyrenov B., Loladze A.

Djanelidze Research Institute of Emergency medicine, Saint-Petersburg, Russia

The article deals with the materials, which have been received in the process of the examination and treatment of 44 patients with acute severe methadone poisonings.

It has been revealed, that gravity of these patients' condition depends on the intensity of hypoxia due to breath deficiency because of methadone. The development of hypoxia, in its turn, causes violations of antiradical protection system and intensification of processes of peroxide lipid oxidation. It has been registered that the including of reamberin into the complex program of the intensive therapy of acute severe methadone

poisonings leads to a more rapid restoration of antiradical protection system and to a decrease of activity of processes of peroxide lipid oxidation. The correction of hypoxia and free-radical violations led to the improvement of the acute poisonings clinics, what was characterized by a decrease of coma-period duration, duration of treatment with artificial lung ventilation, a decrease of secondary lung complications and a decrease of lethality.

Keywords: acute poisonings, methadone, reamberin, acute brain deficiency, antiradical protection system, peroxide lipid oxidation.

РЕЗЮМЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ОТРАВЛЕНИЙ УГАРНЫМ ГАЗОМ

Шилов В.В., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Лоладзе А.Т.

*Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия*

В статье представлены материалы, полученные в процессе обследования и лечения 48 больных с острыми тяжелыми отравлениями угарным газом в дыму пожара.

Выявлено, что тяжесть клинической картины при острых отравлениях угарным газом определяет глубина и выраженность нарушений транспорта кислорода, приводящая к тяжелой гипоксии тканей. Наиболее выраженные нарушения отмечены в респираторном, объемном и тканевом компонентах транспорта кислорода. Выявлено, что включение в интенсивную терапию острых отравлений угарным газом в дыму пожара субстратного антигипоксан-

та цитофлавина приводит к уменьшению степени гипоксии тканей, что обусловлено механизмами его действия. Наиболее важные антигипоксантажные эффекты проявились в тканевом компоненте транспорта кислорода, что выражалось в улучшении утилизации кислорода тканями, пережившими и переживающими тяжелую гипоксию. Своевременная и эффективная коррекция нарушений кислородного баланса организма приводит к уменьшению явлений токсикогипоксической энцефалопатии, времени пребывания больных на искусственной вентиляции легких, частоты развития пневмоний, сокращению сроков лечения и летальности.

რეზიუმე

მსუთავი აირით მძიმე ფორმის მოწამლვით ავადმყოფთა ჰიპოქსიური დაზიანებების ფარმოკოლოგიური კორექცია

ვ. შილოვი, ა. ანდრიანოვი, ს. ვასილიევი,
ბ. ბატოცირენოვი, ა. ლოლაძე

ი.ი. ჯანელიძის სახ. სასწრაფო დახმარების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, სანქტ-პეტერბურგი, რუსეთი

სტატიაში წარმოდგენილია მასალა, რომელიც მიღებულია ხანძრის ბოლში მსუთავი აირით მძიმე მწვავე მოწამლვით 48 ავადმყოფის გამოკვლევისა და მკურნალობის შედეგად.

გამოვლენილია, რომ მსუთავი აირით მძიმე მოწამლვისას კლინიკური სურათის სიმძიმეს ჟანგბადის ტრანსპორტირების დარღვევების სიღრმე და გამოხატვის ხარისხი განსაზღვრავენ, რომლის შედეგადაც ვითარდება ქსოვილთა მძიმე

ჰიპოქსია. განსაკუთრებით მძიმე დაზიანებები აღინიშნა ჟანგბადის ტრანსპორტირების რესპირაციულ, მოცულობით და ქსოვილოვან კომპონენტებში. დადგენილია, რომ ხანძრის ბოლში მსუთავი აირით მწვავე მოწამლვისას ინტენსიურ თერაპიაში სუბსტრატული ანტიჰიპოქსანტის ციტოფლაგინის ჩართვა იწვევს ქსოვილთა ჰიპოქსიის ხარისხის შემცირებას, რაც განპირობებულია ამ პრეპარატის მოქმედების მექანიზმებით. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი ანტიჰიპოქსანტური ეფექტი გამოვლინდა ჟანგბადის ტრანსპორტირების ქსოვილოვან კომპონენტებში - ჟანგბადის ქსოვილთა მიერ უტილიზაციის გაუმჯობესების სახით. ორგანიზმში ჟანგბადის ბალანსის დარღვევათა დროული და ეფექტური კორექცია განაპირობებს ტოქსიკურ-ჰიპოქსიური ენცეფალოპათიის მოვლენების, ავადმყოფთა ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციაზე ყოფნის პერიოდის შემცირებას, პნევმონიების განვითარების შემთხვევების კლებას, მკურნალობის ხანგრძლივობისა და ლეტალობის მაჩვენებლების შემცირებას.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ЭТАНОЛОМ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ТОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Шилов В.В., Шикалова И.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю.,
Васильев С.А., Лоладзе А.Т.

*Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия*

Острые отравления этанолом по сей день являются одним из ведущих факторов увеличения смертности и инвалидизации населения России. Следует отметить, что наиболее тяжелой формой отравлений этанолом являются

интоксикации на фоне длительного злоупотребления, когда больные доставляются, по сути, с явлениями полиорганной недостаточности. Одним из ведущих нарушений при тяжелых отравлениях алкоголем, помимо развития

токсической энцефалопатии, являются поражения печени с тяжелыми метаболическими и функциональными расстройствами этого органа [1,4,5]. На сегодняшний день алкоголь по распространенности и социальной значимости как этиологический фактор в заболеваниях печени занимает второе место после острых и хронических заболеваний печени вирусной этиологии [2].

Одним из основных представителей препаратов, доказавших свою эффективность в лечении заболеваний печени, является адеметионин [3,6]. Однако, на наш взгляд, повышение эффективности терапии тяжелых форм отравлений алкоголем с токсическими поражениями печени должно включать в себя, помимо гепатотропных эффектов, коррекцию метаболических расстройств. По данным ряда авторов, перспективным направлением является использование препарата ремаксола, показавшего высокую эффективность в лечении токсических поражений печени в эксперименте [7] и хронических поражений печени в клинике [8].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка влияния ремаксола и адеметионина на клиническое течение у больных с тяжелыми формами отравлений алкоголем с токсическими поражениями печени на фоне длительного злоупотребления алкоголем («запоев»).

Материал и методы. Обследовано 100 больных с острыми отравлениями этанолом на фоне алкогольных поражений печени. Из обследованных больных было 86 мужчин и 14 женщин.

Критериями включения больных в исследование было наличие этанола в крови или моче свыше 1,5 промилле, а также токсические поражения печени, подтверждаемые повышением уровня АЛТ от 80 ЕД/л до 600 ЕД/л.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и тяжести состояния: получавшие в комплексе интенсивной терапии ремаксол (I группа исследования) – 50 пациентов; получавшие адеметионин (II группа сравнения) – 50 пациентов (таблица 1).

Таблица 1. Возраст, длительность злоупотребления этанолом («запой») и данные химико-токсикологического исследования исследуемых больных с острыми отравлениями этанолом ($M \pm m$)

Группы больных (n=100)	Возраст, лет	Длительность злоупотребления этанолом, сутки	Данные химико-токсикологического исследования этанола в крови (‰)	Данные химико-токсикологического исследования этанола в моче (‰)
группа (I) (n=50)	44,9±1,4	21,3±3,0	3,7±0,2	3,7±0,3
группа (II) (n=50)	46,0±1,5	16,9±2,1	3,4±0,2	3,3±0,2

* - $p < 0,05$ – достоверность между группами больных

Состояние больных на момент поступления оценивалось как тяжелое, что обуславливалось клиникой токсической энцефалопатии с угнетением сознания до стадии комы I-II степени.

Проводилась оценка клинического течения в сравниваемых группах больных, оцениваемая по шкале оценки тяжести APACHE-II и

конечным точкам отсчета эффективности в каждой группе (частота развития осложнений – алкогольные делирии; сроки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, сроки лечения).

В программе интенсивной терапии все больные получали инфузионную, дезинтокси-

кационную и симптоматическую терапии. Учитывая тот факт, что отравления этанолом сопровождаются токсическими поражениями печени, в интенсивную терапию были включены гепатопротекторы ремаксол и адеметионин. Ремаксол вводили 2 раза в сутки внутривенно капельно медленно в дозе 400,0 в течение 7 суток нахождения больных в стационаре на фоне базисной терапии. Адеметионин (гептрал) вводили 2 раза в сутки в дозе 400 мг в разведении 0,9% - 400 мл физиологического раствора в течение 7 дней лечения.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты и их обсуждение. Как следует из таблицы 1, отличий между исследуемыми группами по возрасту, а также по уровню концентрации этанола в крови и моче не выявлено. Однако следует отметить факт анамнестических данных, из которого видно, что тяжесть состояния больных во многом определяется длительностью злоупотребления этанолом, которая в группе (I) с использованием ремаксола составила $21,3 \pm 3$ суток, а в группе сравнения (II) - $16,9 \pm 1,5$ суток.

Состояние всех исследуемых больных на момент поступления расценивалось как тяжелое, что было обусловлено тяжелыми токсическими поражениями головного мозга (развитием коматозного состояния до I-II степени) и наличием токсических поражений печени.

Для объективности, оценка тяжести состояния больных проводилась по шкале АРАСРЕ-II; при оценке нами были выявлены изменения в зависимости от характера проводимой терапии.

При поступлении отличий по тяжести состояния отмечено не было. В I группе исследования значения составили $17,9 \pm 0,6$ балла, во II группе сравнения - $17,7 \pm 0,5$ баллов.

К концу первых суток на фоне уменьшения токсического действия этанола в обеих группах отмечено однонаправленное снижение значений шкалы оценки степени тяжести. В I группе с использованием ремаксола она составила $10,9 \pm 0,71$ баллов, в группе сравнения - $10,85 \pm 0,65$ баллов.

На II сутки отмечено снижение степени органических нарушений связанных с непосредственно токсическими эффектами этанола; значения в I группе исследования составили $7,4 \pm 0,3$ баллов, во II группе - $8,2 \pm 0,5$ балла. Причем у 29 (58%) больных I группы границы снижения составили 8 и менее баллов. В группе сравнения признаки улучшения в виде снижения степени органических нарушений 8 и менее баллов отмечали у 18 (36%) больных. У 5 (10%) больных группы сравнения после выхода из коматозного состояния было отмечено развитие психомоторного возбуждения. При обследовании психиатром нарушения сознания трактовались как развитие алкогольного делирия.

Начиная с III суток в группе с использованием ремаксола отмечали более выраженное улучшение состояния больных, что проявлялось в уменьшении значений по шкале АРАСРЕ-II: значения составили $5,1 \pm 0,4$ балла. У 33 (66%) больных отмечали значительное улучшение состояния, по шкале баллов составившее 5 и менее баллов. Тяжесть состояния определялась, в основном, токсическими поражениями печени. Однако у 3 (6%) больных при исследовании психиатром были выявлены признаки развития алкогольного делирия. В группе с использованием адеметионина значения сохранялись на уровне $6,7 \pm 0,5$ балла. Значений 6 и менее баллов отмечали лишь у 8 (16%) больных. Следует отметить, что у 8 (16%) больных группы с использованием адеметионина отмечали развитие алкогольного делирия.

На IV сутки исследования в I группе исследования отмечали уменьшение органических нарушений: значения составили $4,1 \pm 0,4$ баллов. У 2 (4%) больных отмечали развитие нарушений

сознания. Во II группе также отмечали снижение степени тяжести, однако динамика отставала от группы больных с использованием ремаксола и значения составили $6,3 \pm 0,6$ балла. В эти сроки еще у 2 (4%) больных группы с использованием адеметионина отмечали развитие осложнений в виде алкогольного делирия.

На V сутки тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале АРАСНЕ-II, в I группе составила $3,2 \pm 0,3$ балла. У 33 (66%) больных значения не превышали 3 баллов. В группе с включением адеметионина отмечено уменьшение негативных проявлений, но с меньшей позитивной динамикой и значения составили $5,5 \pm 0,5$ баллов. Количество больных со значимыми улучшениями состояния, то есть с менее 3 баллами по шкале оценки тяжести составило 18 (36%) больных.

На VI сутки отмечено дальнейшее снижение органических нарушений, в группе с включением ремаксола значения составили $2,9 \pm 0,3$ балла. Состояние больных II группы также улучшалось, однако, отставало от группы больных с включением адеметионина и значения составили $5,0 \pm 0,6$ баллов.

На VII сутки значения в I группе больных достигли практической нормы и составили $2,2 \pm 0,3$ балла. У 40 больных значения не превышали 3 баллов, что составило 80% от исследуемой группы. В группе с включением адеметионина значения составили $4,6 \pm 0,5$ балла. Значимое улучшение состояния отмечали у 23 (16%) больных.

Таким образом, использование ремаксола в терапии острых отравлений этанолом с токсическими поражениями печени способствует

более выраженной динамике уменьшения тяжести состояния органических нарушений, оцениваемых по шкале оценки тяжести АРАСНЕ-II. Отличия были выявлены с 3 суток проведения интенсивной терапии. На наш взгляд, данный факт обусловлен многофакторностью действия препарата, которое заключается не только в уменьшении токсических проявлений печени, но и более быстром восстановлении функционального состояния ЦНС вследствие более быстрой и эффективной коррекции метаболических расстройств, сопровождающих тяжелые отравления этанолом на фоне его длительного злоупотребления.

Отличия клинического течения при использовании в терапии ремаксола и адеметионина проявлялись в снижении развития такого осложнения как алкогольный делирий. Учитывая тот факт, что токсические поражения печени у больных с острыми отравлениями этанолом нами наблюдались в основном у больных с длительным злоупотреблением этанола («запой»), вероятность развития алкогольного делирия у больных данной категории была крайне высока. При использовании адеметионина частота развития алкогольного делирия в процессе лечения наблюдалась у 15 (30%) больных. При использовании ремаксола алкогольный делирий отмечали у 5 больных, что составило 10% (таблица 2). При этом необходимо учитывать тот факт, что вероятность развития алкогольного делирия одинаково высока в обеих группах, так как в исследуемые группы были включены больные с длительными алкогольными запоями (таблица 1).

Таблица 2. Клинические критерии эффективности в группе больных, с включением в интенсивную терапию ремаксола (I) и в группе с включением адеметионина (II), ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n=50)	II группа (n=50)
Частота развития алкогольного делирия, n	5 (10%)*	15 (30%)*
Длительность пребывания больных в ОРИТ, сутки	$5,6 \pm 0,3^*$	$7,3 \pm 0,6^*$
Длительность пребывания в стационаре, сутки	$9,0 \pm 0,4^*$	$11,8 \pm 1,1^*$

* $p < 0,05$ между (I) и (II); ** $p < 0,01$ между (I) и (II)

При оценке конечных точек отсчета эффективности при сравнительной оценке коррекции тяжелых форм острых отравлений этанолом были отмечены различия клинического течения. В группе с включением в комплексную терапию ремаксола отмечали сокращение длительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии, которое составило $5,6 \pm 0,3$ суток. В группе больных, получавших адеметионин - $7,3 \pm 0,6$ суток. При использовании ремаксола сроки лечения составили $9,0 \pm 0,4$ суток, при использовании адеметионина - $11,8 \pm 1,1$ суток (таблица 2).

Таким образом, при включении в терапию острых отравлений этанолом с токсическими поражениями печени инфузионного гепатопротектора ремаксола выявлены положительные моменты, что проявилось в снижении количества жизнеопасных осложнений (алкогольного делирия), времени нахождения в отделении реанимации и сокращении сроков лечения.

ВЫВОДЫ.

- 1) Использование в терапии острых отравлений этанолом и токсическими поражениями печени ремаксола по сравнению с использованием адеметионина более существенно уменьшает степень тяжести состояния больных, что проявляется более выраженным снижением баллов по шкале оценки тяжести APACHE-II.
- 2) Включение ремаксола в лечение тяжелых острых отравлений этанолом и токсическими поражениями печени по сравнению с адеметионином позволяет существенно снизить частоту развития алкогольного делирия с 30% до 10%, а также сокращает время пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии с $7,3 \pm 0,6$ суток до $5,6 \pm 0,3$ и сроки лечения больных в стационаре с $11,8 \pm 1,1$ до $9,0 \pm 0,4$ суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю. и др. Острые отравления этанолом и его суррогатами. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2005: 224.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-

вирусные заболевания печени. М.: Литтерра; 2007:160.

3. Калинин А.В., Хазанов А.И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош; 2009: 600.
4. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М: Медицинское информационное агентство; 2008: 576.
5. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. М: ЭКСМО; 2009: 560.
6. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г. и др. Гепатопротекторы. М.: Гэотар-МЕДИА; 2010: 112.
7. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С. и др. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования). Клиническая медицина 2010; 1: 62-66.
8. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). Антибиотики и химиотерапия 2011; 56: 1-2.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF DRUGS REMAXOL AND ADEMETHIONINE IN PATIENTS WITH ACUTE ETHANOL POISONING COMPLICATED BY THE TOXIC DAMAGE OF THE LIVER

Shilov V., Shikalova I., Batotsyrenov B., Andrianov A., Vasilyev S., Loladze A.

Djanelidze Research Institute of Emergency medicine, Saint-Petersburg, Russia

As a result of survey in process of treatment of 100 patients with severe acute poisoning of ethanol on the background of the toxic damage of the liver set that the severity of poisoning depends on the duration abuse of alcohol (Binge drinking).

Inclusion in the intensive care infusion hepatoprotector remaxol compared with ademetionine leads to a faster dynamics of improvement of the patients condition, evaluated by the scale assessing the severity APACHE II.

Also found, Use of remaxol can reduce development of complications such is alcoholic delirium on the background of long-term abuse of alcohol in percentage from 31.9% to 16%, as well as reduces the time of stay of patients in the departments of the resuscitation and intensive care unit from 7,3±0,6 to 5,6±0,3 days and duration of treatment of patients in the hospital from 11,8±1,1 to 9,0±0,4 days.

Keywords: poisoning, ethanol, alcohol damage of the liver, ademetionine, remaxol, APACHE II.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ЭТАНОЛОМ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ТОКСИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Шилов В.В., Шикалова И.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Лоладзе А.Т.

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

В результате обследования в процессе лечения 100 больных с тяжелыми острыми отравлениями этанолом на фоне токсических поражений печени установлено, что тяжесть отравлений во многом определяет длительность злоупотребления алкоголя («запой»). Включение в интенсивную терапию инфузионного гепатопротектора ремаксола в сравнении с адеметионином приводит к более быстрой динамике улучшения состояния больных, оцениваемой по шкале оценки тяжести APACHE-II. Также выявлено, что использование ремаксола позволяет существенно уменьшить развитие осложнений в

виде алкогольного делирия на фоне длительного злоупотребления алкоголем с 30% до 10%, а также сокращает время пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии с 7,3±0,6 суток до 5,6±0,3 и сроки лечения больных в стационаре с 11,8±1,1 до 9,0±0,4 суток.

რეზიუმე

ღვიძლის ტოქსიკური დაზიანებით გართულებული ეტანოლით მწვავე მოწამულთა რემაქსოლით და ადემეთიონინით მკურნალობის კლინიკური ეფექტების შედარებითი შეფასება

ვ. შილოვი, ი. შიკალოვა, ბ. ბატოცირენოვი, ა. ანდრიანოვი, ს. ვასილიევი, ა. ლოლაძე

ი.ი. ჯანელიძის სახ. სასწრაფო დახმარების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, სანქტ-პეტერბურგი, რუსეთი

ღვიძლის ტოქსიკური დაზიანების ფონზე ეტანოლით მძიმე მწვავე მოწამვლით 100 ავადმყოფის მკურნალობის პროცესში გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მოწამვლის სიმძიმე მნიშვნელოვანწილად განისაზღვრება ალკოჰოლის ჭარბი რაოდენობით მიღების ხანგრძლივობით. ინფუზიურ ჰეპატოპროტექტორის რემაქსოლის ჩართვა ინტენსიური თერაპიის პროცესში, ადემეთიონინთან შედარებით, იწვევს ავადმყოფთა მდგომარეობის გაუმჯობესების უფრო სწრაფ დინამიკას.

გამოვლინდა, რომ რემაქსოლის გამოყენება საშუალებას იძლევა მნიშვნელოვნად შემცირდეს გართულებების სისშირე ალკოჰოლური დელირიუმის სახით ალკოჰოლის ხანგრძლივი გადაჭარბებით მიღების ფონზე – 30%-დან 10%-მდე და, ამავდროულად, ამცირებს ავადმყოფთა რეანიმაციისა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ყოფნის პერიოდს 7,3±0,6 დღე-ღამიდან 5,6±0,3-მდე, ხოლო სტაციონარული მკურნალობის ვადებს -11,8±1,1-დან 9,0±0,4 დღე-ღამემდე.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЦИКЛОФЕРОНА И РЕАМБЕРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИОСЕПСИСОМ

Фролов В.М., Пересадин Н.А., Чхетиани Р.Б., Круглова О.В.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Актуальность сепсиса как такового никаких сомнений не вызывает [8,15,22]. Грузинские ученые внесли весьма весомый вклад в изучение проблемы сепсиса. В Грузии впервые на территории бывшего СССР был создан и успешно функционировал, начиная с 1973 г. Республиканский противосепсисный центр (РПСЦ) МЗ Грузии [3]. Авторы данной статьи на протяжении длительного периода времени тесно сотрудничали с коллективом РПСЦ, неоднократно проходили обучение на циклах усовершенствования в Тбилисском ГИДУВе по специальности «сепсисология», и в дальнейшем приступили к плановому изучению проблемы хронioseпсиса (ХС), прежде всего, на базе специализированного инфекционного отделения для госпитализации больных стрептококкозами в Луганской городской клинической многопрофильной больнице №4. Следует отметить, что инициатива создания этого отделения принадлежит академику В.Г. Бочоришвили, который неоднократно бывал в Луганске, встречался с руководителями здравоохранения города и области и убедил их в целесообразности существования этой медицинской структуры (единственной в Украине) [6].

Как подчеркивал В.Г. Бочоришвили, ХС – это хроническая (вялотекущая, постоянно или периодически рецидивирующая) генерализованная бактериальная инфекция, патогенетической основой которой является длительная (без подлежащего лечения – практически пожизненная) персистенция возбудителя в организме [3,4]. При этом ХС в полной мере обладает характерной чертой, присущей любому сепсису вообще, а именно – отсутствием склонности к самовыздоровлению [3,5]. ХС без надлежащего лечения – практически по-

жизненное заболевание, обычно значительно ухудшающее качество жизни больных [2,4]. Поэтому проблема своевременной диагностики и рационального лечения больных ХС с их последующей медицинской реабилитацией имеет не только медицинское, но и социальное значение [4,6].

До конца 80-х годов прошлого столетия ХС в этиологическом плане связывался с персистирующей стафилококковой инфекцией, в качестве возбудителей которой выявлялись, преимущественно, *Staph. aureus* или *Staph. epidermidis* [3,4]. Начиная с 90-ых годов, в этиологии ХС (особенно тонзиллогенного и одонтогенного) существенно повысилось значение стрептококков, в особенности *Str. pyogenes* [6]. По всей видимости, эта тенденция связана с наблюдающимся с конца XX века «ренессансом» стрептококковых инфекций [2,7,14].

Проведенные за последние годы исследования показали, что в патогенезе ХС важное значение имеют нарушения со стороны иммунной системы организма, а также угнетение интерфероногенеза, что и обуславливает неэффективность изолированной антибактериальной терапии при данной патологии [8,19]. Исходя из этого, можно считать весьма перспективным изучение интимных особенностей иммунных сдвигов у больных ХС и разработку рациональных подходов к их коррекции [12,19]. Ранее авторами статьи установлена перспективность применения современного иммуномодулирующего и интерферониндуцирующего препарата циклоферона в коррекции показателей клеточного иммунитета у больных тонзиллогенным ХС [20]. Исходя из анализа узловых моментов патогенеза сеп-

сиса [5] представляется также перспективным изучение патогенетической роли цитокинов (ЦК) у больных ХС, поскольку диагностическая ценность исследований уровней ЦК в клинической практике считается доказанной [9,11].

В ряде клинических исследований показана целесообразность комбинации циклоферона с современным детоксицирующим препаратом реамберин, действующим началом которого является соль янтарной кислоты (сукцинат натрия) [11,13,16]. Исходя из вышеизложенного, считаем целесообразным изучить цитокиновый профиль крови (ЦПК) больных ХС и разработать рациональные подходы к коррекции выявленных нарушений уровней ЦК с применением комбинации циклоферона и реамберина.

Целью исследования явилось изучение влияния комбинации реамберина и циклоферона на показатели цитокинового профиля крови у больных хроническим сепсисом.

Материал и методы. Под наблюдением находились 66 больных ХС, из них 25 мужчин (37,9%) и 41 женщина (62,1%) в возрасте от 18 до 56 лет. Диагноз ХС был подтвержден повторным выделением гемокультуры возбудителя, исходя из существующих критериев [3]. По данным анамнеза и клинко-лабораторного обследования тонзиллогенный ХС был диагностирован у 46 (69,7%) больных, одонтогенный – у 13 (19,7%), отогенный – у 7 (10,6%). У всех больных в динамике бактериологического исследования из крови и местных очагов (при обострении ХС) был выделен *Str. pyogenes*, как правило, повторно, в том числе 48 (72,7%) культур с высокой степенью антибиотикорезистентности к стандартным антибактериальным препаратам широкого спектра действия. Кроме того, у 38 (57,6%) пациентов 1-2 раза за период обследования из крови выделялись штаммы *Staph. epidermidis*, что соответствует общей концепции академика В.Г. Бочоришвили о возможной суперинфекции условно-патогенными микроорганизмами, © *GMN*

преимущественно эпидермальным стафилококком [3-5]. Для уточнения этиологической роли выявленных штаммов гемолитического стрептококка была поставлена реакция аутоагглютинации (РА) по классической методике в модификации В.Г. Бочоришвили с соавт. [5]. При этом было установлено, что из 148 проанализированных культур *Str. pyogenes* в 116 (78,4%) случаях РА была положительной в диагностических титрах, что подтверждало этиологическую роль данного возбудителя в развитии ХС. У 18 пациентов значение РА были сомнительными, однако в этих случаях отмечались высокие значения реакции ингибиции сывороточных антител (РИСА), указывающее на накопление в крови высоких концентраций естественного ингибирующего фактора (ЕИФ), в присутствии которого отмечается ингибиция сывороточных антител класса IgM, что существенно снижает ее информативность [19].

Из числа обследованных были сформированы две группы: основная (34 пациента) и сопоставления (32 больных), рандомизированные по полу, возрасту и характеру ХС. Обе группы больных, страдающих ХС, в периоде обострения инфекционного процесса, получали антибактериальную терапию, исходя из чувствительности выявленного возбудителя [2]. Кроме того, больные основной группы дополнительно получали комбинацию реамберина и циклоферона. Реамберин вводили внутривенно в виде инфузий по 400 мл 1 раз в день, на протяжении 7-10 дней подряд [16]. Циклоферон назначали в виде 12,5% раствора по 2 мл 1 раз в день, внутримышечно, 5 дней подряд, в дальнейшем через день осуществляли еще 10 инъекций препарата [16]. Затем переходили на таблетированный прием циклоферона, назначая его по 150 мг (1 таблетке) внутрь, 2 раза в неделю, на курс 50 таблеток препарата [17]. Длительное назначение циклоферона целесообразно в связи с необходимостью поддержания достаточно высокого уровня сывороточного интерферона [10], снижение которого является характерным патогенетическим моментом ХС [3,4,20].

Кроме общепринятых клинико-лабораторных исследований, всем больным ХС, находившихся под наблюдением, проводили специальное иммунологическое исследование, включающее изучение показателей ЦПК - концентрации провоспалительных ЦК (IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-6) и противовоспалительного ЦК (IL-4) в сыворотке крови. Исследование ЦК осуществлялось методом ИФА на лабораторном оборудовании фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция), в том числе на иммуоферментном анализаторе PR 2100. Концентрацию ЦК (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб) [18].

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600 с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, при этом учитывали принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [21].

Результаты и их обсуждение. Все наблюдавшиеся нами больные госпитализировались в период очередного (как правило, выраженного в клиническом плане) обострения ХС. На момент начала лечения больные ХС, находившиеся под наблюдением, предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, снижение аппетита, повышенную утомляемость, тупые, ноющие головные боли диффузного характера, миалгии, артралгии, снижение как умственной, так и физической работоспособности, повышенную раздражительность, сонливость в дневное время, нередко в сочетании с расстройствами ночного сна (прерывистый, поверхностный сон, кошмарные сновидения). У преимущественного количества больных отмечалось наличие повышения температуры тела до 37,3-37,8 $^{\circ}$ С обычно в вечернее время суток, с последующим снижением до

нормы в утренние часы, на фоне которого периодически – с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц, отмечались кратковременные подъемы температуры до фебрильных цифр (38,2-39,0 $^{\circ}$ С) на протяжении нескольких часов (обычно также в вечернее время) с последующим снижением. Одновременно с повышением температуры или несколько раньше, примерно за 1 час до ее подъема, у больных появлялись (или усиливались) явления астенического или астено-невротического характера, возникали познабливание и чувство зябкости.

При объективном исследовании больных ХС выявлено наличие бледности кожных покровов, увеличение и чувствительность заднешейных лимфатических узлов (положительный симптом Дранника-Фролова), а также умеренно выраженной спленомегалии.

При проведении иммунологического исследования было установлено, что до начала лечения у больных ХС отмечалось достоверное повышение концентрации провоспалительных ЦК в сыворотке крови на фоне незначительного повышения уровня противовоспалительного ЦК IL-4 (таблица 1).

Так, в основной группе концентрация IL-1 β была в этот период в среднем в 2,49 раза выше нормы ($p < 0,001$) и составляла 49,6 \pm 1,8 пг/мл, уровень IL-2 составлял 40,4 \pm 1,5 пг/мл, что было в 1,94 раза выше нормы ($p < 0,01$), содержание TNF α превышало значения нормы в 1,94 раза и достигало значений 73,8 \pm 2,2 пг/мл ($p < 0,001$), концентрация IL-6 в сыворотке крови равнялась 47,3 \pm 1,6 пг/мл, что в 1,94 раза превышало норму ($p < 0,001$). Одновременно наблюдались разнонаправленные изменения концентрации противовоспалительного ЦК - IL-4, при этом у преобладающего количества больных этот показатель умеренно превышал норму, что обусловило незначительное (в 1,21 раза) превышение значений данного показателя относительно нормы ($p < 0,05$), составляя при этом 57,3 \pm 1,7

пг/мл. Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношения ЦК в крови с провоспалительной и противовоспалительной активностью, были достоверно выше нормы: индекс IL-1 β /IL-4 - в среднем в 2,05 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-4 –

1,61 раза ($p < 0,05$), TNF α /IL-4 – в 1,54 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,58 раза ($p < 0,05$). Это свидетельствовало о превалировании в сыворотке крови больных ХС основной группы провоспалительных свойств крови над противовоспалительными.

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХС до начала лечения ($M \pm t$)

Показатели	Норма	Группы больных		p
		основная (n=34)	сопоставления (n=32)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	46,9 \pm 1,8***	46,3 \pm 1,8***	>0,1
IL-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	40,4 \pm 1,5*	40,1 \pm 1,5**	>0,1
TNF α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	73,8 \pm 2,2***	73,2 \pm 2,1***	>0,1
IL-6, пг/мл	24,4 \pm 2,3	47,3 \pm 1,6***	46,8 \pm 1,4***	>0,1
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,8	57,3 \pm 1,7*	57,1 \pm 1,6*	>0,1
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	0,82 \pm 0,04*	0,81 \pm 0,03*	>0,1
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,71 \pm 0,04*	0,70 \pm 0,03*	>0,1
TNF α /IL-4	0,84 \pm 0,04	1,29 \pm 0,05*	1,28 \pm 0,04*	>0,1
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,82 \pm 0,04*	0,82 \pm 0,05*	>0,1

примечания: в таблицах 1 и 2 достоверность разницы относительно нормы:

* - при $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$; столбик p – достоверность расхождений между соответствующими показателями основной группы и группы сопоставления

Аналогичные результаты были получены при обследовании пациентов группы сопоставления. Действительно, концентрация IL-1 β в крови больных группы сопоставления была выше нормы в среднем в 2,46 раза - 46,3 \pm 1,8 пг/мл; $p < 0,001$, IL-2 - в 1,93 раза, 40,1 \pm 1,5 пг/мл; ($p < 0,01$), TNF α - в 1,85 раза, 73,2 \pm 2,3 пг/мл; ($p < 0,001$), IL-6 – в 1,92 раза, 46,8 \pm 1,4 пг/мл; ($p < 0,001$). Уровень IL-4 в сыворотке крови в большинстве случаев был также умеренно повышенным - в среднем в 1,21 раза ($p < 0,05$) и составлял 57,1 \pm 1,1 пг/мл.

Исходя из указанных изменений уровня ЦК в сыворотке крови, коэффициент IL-1 β /IL-4 у больных группы сопоставления был повышен относительно нормы в 2,02 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-4 - в 1,59 раза ($p < 0,05$), TNF α /IL-4 - в 1,52 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 - в 1,58 раза ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о существенном превалировании в сыворотке крови больных группы сопоставления в этот период обследования провоспалительных потенциалов над противовоспалительными. Таким образом, выявленные

изменения ЦК больных ХС в обеих группах в этот период обследования были однотипными. Не установлено существенных различий между уровнем изученных показателей ЦК в основной группе и группе сопоставления ($p > 0,1$).

Установлено, что при применении комбинации циклоферона и реамберина в комплексе лечения больных ХС, в клиническом плане отмечалась более быстрая ликвидация симптоматики обострения заболевания. Так, уменьшалась продолжительность сохранения общей слабости (в среднем, на 9,2 \pm 0,2 дня), недомогания (в среднем, на 8,8 \pm 0,4 дня), снижения аппетита (в среднем, на 10,6 \pm 0,5 дня), наличия субфебрильной температуры тела (в среднем, на 10,8 \pm 0,5 дня), бледности кожных покровов (в среднем, на 11,1 \pm 0,4 дня), проявлений лимфоаденопатии (в среднем, на 9,9 \pm 0,4 дня) и спленомегалии (в среднем, на 8,5 \pm 0,7 дня), снижения трудоспособности (в среднем, на 12,8 \pm 0,3 дня) и состояния повышенной интеллектуальной и физической утомляемости (в среднем, на 13,8 \pm 0,6 дня).

При повторном исследовании показателей ЦПК после завершения лечения было выявлено позитивное влияние комбинации реамберина и циклоферона у больных основной группы на динамику ЦК в сыворотке крови. Действительно,

в основной группе больных, которая получала данную комбинацию препаратов, отмечалась четко выраженная тенденция к нормализации как концентрации ЦК в крови, так и соотношения между ними (таблица 2).

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХС после завершения лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		p
		основная (n=34)	сопоставления (n=32)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	19,9 \pm 1,6	34,8 \pm 1,8**	<0,01
IL-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	21,6 \pm 1,5	36,2 \pm 1,7*	<0,05
TNF α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	40,5 \pm 1,8	57,6 \pm 1,9*	<0,05
IL-6, пг/мл	24,4 \pm 2,3	26,5 \pm 1,5	39,1 \pm 1,7**	<0,01
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,8	48,0 \pm 1,5	55,4 \pm 2,0*	<0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	0,41 \pm 0,03	0,63 \pm 0,02*	<0,05
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,44 \pm 0,02	0,65 \pm 0,03*	<0,05
TNF α /IL-4	0,84 \pm 0,04	0,85 \pm 0,03	1,04 \pm 0,02*	<0,05
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,55 \pm 0,02	0,71 \pm 0,03*	<0,05

Так, в основной группе больных ХС концентрация IL-1 β снизилась относительно исходного уровня в 2,4 раза и составила 19,9 \pm 1,6 пг/мл, что было в пределах верхней границы нормы ($p > 0,1$). Уровень IL-2 уменьшился по сравнению с исходным значением в 1,94 раза и достиг верхней границы нормы – 20,8 \pm 1,5 пг/мл ($p > 0,1$). Содержание TNF α в сыворотке крови больных основной группы также снизилось в среднем в 1,82 раза по отношению к исходному уровню и составило 40,5 \pm 1,8 пг/мл, что достоверно не отличалось от нормы ($p > 0,1$) (таблица 2).

носителем исходных значений и на момент завершения терапии достоверно от нормы не отличались ($p > 0,1$).

Концентрация IL-6 в сыворотке крови снизилась по сравнению с исходной в 1,78 раза и составила (26,5 \pm 1,5) пг/мл, что соответствовало верхней границы нормы ($p > 0,1$). Уровень противовоспалительного ЦК IL-4 также снизился относительно исходного значения в среднем в 1,19 раза и достиг значений нормы – (48,0 \pm 1,5) пг/мл ($p > 0,1$). Исходя из этого, коэффициенты, которые отображают соотношения содержания в крови ЦК с провоспалительными и противовоспалительными свойствами (IL-1 β /IL-4, IL-2/IL-4, TNF α /IL-4, IL-6/IL-4) существенно снижались от-

В группе сопоставления, которая получала только общепринятое лечение, наблюдалась существенно менее выраженная позитивная динамика показателей со стороны ЦПК, поэтому сохранялись достоверные различия концентрации изученных в этот период обследования ЦК по сравнению с нормой. Так, уровень IL-1 β на момент завершения лечения в среднем в 1,85 раза превышал соответствующий показатель нормы ($p < 0,01$), содержание IL-2 было в 1,74 раза выше нормы ($p < 0,05$), TNF α – в 1,45 раза ($p < 0,05$), IL-6 – в 1,6 раза выше нормы ($p < 0,01$), концентрация противовоспалительного IL-4 оставалась в 1,17 раза выше нормы ($p < 0,05$). Исходя из этого, коэффициенты, которые характеризуют соотношение ЦК с провоспалительной и противовоспалительной активностью, у пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения также были достоверно повышенными: IL-1 β /IL-4 – в 1,6 раза ($p < 0,05$), IL-2/IL-4 – в 1,48 раза ($p < 0,05$), TNF/IL-4 – в 1,2 раза ($p < 0,05$), IL-6/IL-4 – в 1,37 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХС до начала лечения выявлен дисбаланс ЦК в сыворотке крови – существенное увеличение провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) и умеренное повышение концентрации противовоспалительного ЦК (IL-4). Использование в комплексе лечения больных ХС комбинации реамберина и циклоферона способствует нормализации уровня изученных показателей ЦПК. Исходя из этого, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение данной комбинации препаратов в комплексной терапии больных хроническим сепсисом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. СПб.: 2005; 44.
2. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюмедиамед; 2007: 654.
3. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Тбилиси: Мецниереба; 1988; 808.
4. Бочоришвили В.Г. Злободневные вопросы сепсисологии. Актуальные вопросы сепсисологии: Тезисы Всесоюзной конференции. Тб.: 1990; 1: 18-30.
5. Бочоришвили В.Г. Узловые моменты патогенеза сепсиса. Тбилиси: Сабчота Сакартвело; 1996: 182-190.
6. Бочоришвили В.Г., Бочоришвили Т.В. Сепсис и сепсисология на рубеже двух тысячелетий: итоги и перспективы. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных работ. Киев; Луганск, Харьков 2000; 5 (31): 19-38.
7. Брико Н.И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 29 – 31 марта 2010 г.). Инфекционные болезни 2010; 8: 47.
8. Венгеров Ю.Я. Сепсис. Анализ современных концепций: материалы IV ежегодного Всерос. конгресса по инф. болезням (Москва, 26-28 марта 2012 г.). Инфекционные болезни. 2012; 10: 84.
9. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2 (3): 20-33.
10. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. М.: Гэотар-Медиа; 2005: 356.
11. Жданов А.В., Сухих Г.Т., Давидова М.П. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2003; 9: 309-311.
12. Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Бабаджан В.Д. Клиническая и лабораторная иммунология. Киев: 2012; 990.
13. Лавлинский А.Д. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.). СПб.: Полисан; 2005: 28.
14. Покровский В.И., Брико Н.И. Стрептококкозы. Стрептококковые инфекции. М.: ГЭОТАР Медицина; 2006; 386.
15. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. [2-е изд]. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; 430-457.
16. Реамберин: инструкция для клинического применения. Утверждена Приказом МЗ Украины № 65 от 09.02.04. Регистрационное удостоверение № UA/0530/01/04.
17. Романцев М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. СПб: 1998; 86.
18. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α), IL4 (ИЛ-2), IL4 (ИЛ-4), IL6 (ИЛ-6) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
19. Фролов В.М. Клиническая иммунология сепсиса: эволюция понятий и представлений в трудах академика В.Г.Бочоришвили. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии: сборник научных работ. *Специальный выпуск, посвященный памяти академика В.Г. Бочоришвили*. Киев; Луганск, Харьков 2003; 2 (48): 139-151.
20. Чхетиани Р.Б. Влияние циклоферона на клинические показатели и состояние клеточ-

ного иммунитета у больных тонзилотоническим хроническим сепсисом. Украинский медицинский альманах 2004; 7 (1): 189-191.

21. Юнкеров В.И. Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА 2005: 292.

22. Remco P.H. Peters, Savelkoul P., Vandenbroucke-Grauls C. Future diagnosis of sepsis. The Lancet 2010; 375: 1779-1780.

SUMMARY

EFFICIENCY OF CYCLOFERON AND REAMBERIN COMBINATION AT THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH CHRONIC SEPSIS

Frolov V., Peresadin N., Chkhetiani R., Kruglova O.

*GS the "Luhansk State Medical University",
Luhansk, Ukraine*

The cytokine profile of blood (CPB) at the patients with chronic sepsis (CS) streptococcus or mixed (by a streptococcus and to staphylococcus etiology) was studied. To beginning of the treatment at intensifying of CS at the patients was detected the substantial increase of maintenance of proinflammatory (IL - 1 β , IL - 2, IL - 6, TNF - α) cytokines (CK) in the blood serum at the moderate increase of antiinflammatory CK (IL-4). Thus, indexes, characterizing correlation pro- and antiinflammatory CK was rate, that testified to predominating of proinflammatory potencies of blood. Application in the complex treatment of the patients with CS combination of modern detoxic preparation reamberin and immunoactive preparation cycloferon promotes normalizations of CK maintenance in the blood and betweenness by them. In a clinical plan the use of the reamberin and cycloferon combination provided acceleration of CS intensifying liquidation. Finding allow to consider pathogenetic reasonable and clinically perspective application of this preparations combination in treatment of the patients with CS.

Keywords: chronic sepsis, cytokines, cycloferon, reamberin, pathogenesis, treatment.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЦИКЛОФЕРОНА И РЕАМБЕРИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИОСЕПСИСОМ

**Фролов В.М., Пересадин Н.А.,
Чхетиани Р.Б., Круглова О.В.**

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина

Изучен цитокиновый профиль крови (ЦПК) у больных хроническим сепсисом стрептококковой или смешанной (стрептококковой и стафилококковой) этиологии. До начала лечения, при обострении хронического сепсиса (ХС), у больных отмечалось существенное увеличение содержания провоспалительных (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) цитокинов (ЦК) в сыворотке крови при умеренном повышении концентрации противовоспалительного ЦК (IL-4). Вследствие этого индексы, характеризующие соотношение про- и противовоспалительных ЦК существенно повышались, что свидетельствует о превалировании провоспалительных потенциалов крови.

Применение в комплексе лечения больных ХС комбинации современного детоксицирующего препарата реамберина и иммуноактивного средства циклоферона способствует как нормализации содержания проанализированных ЦК в крови, так и соотношения между ними. В клиническом плане использование комбинации реамберина и циклоферона способствует ускорению ликвидации симптоматики обострения ХС.

Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение данной комбинации препаратов в лечении больных ХС.

რეზიუმე

ქრონიოსეფსისით დაავადებულთა ციკლოფერონით
და რეამბერინით კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობა

ვ. ფროლოვი, ნ. პერესადინი, რ. ჩხეტიანი, თ. კრუგლოვა

ლუგანსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ლუგანსკი, უკრაინა

სტრუპტოკოკული ან შერეული (სტრუპტოკოკურ-სტაფილოკოკური) ეტიოლოგიის ქრონიოსეფსისით (ქს) დაავადებულ ავადმყოფებში შესწავლილია სისხლის ციტოკინური პროფილი (სცპ). მკურნალობის დაწყებამდე, ქს-ის გამწვავებისას, ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ანთების-საწინააღმდეგო (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) ციტოკინების (ცკ) შემცველობის არსებითი მატება სისხლის შრატში ანთების-საწინააღმდეგო ცკ (IL-4)-ის ზომიერად მომატებული კონცენტრაციის ფონზე, რის გამოც პროანთებითი და ანთების-საწინააღმდეგო ცკ-თვის დამახასიათებელი ინდექსები არსებითად იზრდებოდნენ და რაც სისხლის ანთების-საწინააღმდეგო პოტენციების პრევალირებაზე მოწმობ-

და. ქს-ით დაავადებულთა კომპლექსურ მკურნალობაში თანამედროვე მადეტოქსიცირებული პრეპარატის რეამბერინისა და იმუნურაქტიური საშუალების ციკლოფერონის ჩართვა ხელს უწყობს როგორც სისხლში გაანალიზებული ცკ-ის შემცველობის ნორმალიზებას, ასევე მათი თანაფარდობის აღდგენას. კლინიკური თვალსაზრისით, რეამბერინისა და ციკლოფერონის კომბინირებული გამოყენება ხელს უწყობს ქს გამწვავების სიმპტომების ლიკვიდაციის დაჩქარებას. მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორებს პათოგენეზურად დასაბუთებულად და კლინიკური თვალსაზრისით პერსპექტიულად მიაჩნიათ ამგვარი კომბინაცია ქს-ით დაავადებულთა მკურნალობის მიზნით.

INTERNATIONAL NETWORK ON ENDOCRINE COMPLICATIONS IN THALASSAEMIA (I-CET): AN OPPORTUNITY TO GROW

¹De Sanctis V., ²Soliman A.T., ³Angastiniotis M., ³Eleftheriou A., ⁴Kattamis Ch., ⁵Karimi M.,
⁶El Kholly M., ⁶Elsedfy H., ⁷Mohd Abdel Daem Mohd Yassin, ²El Awwa A., ⁸Stoeva I.,
⁹Skordis N., ¹⁰Raiola G., ¹¹Fiscina B.

¹*Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;*

²*Hamad General Hospital, Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Doha, Qatar;*

³*Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus;*

⁴*University of Athens, Athens, Greece*

⁵*Shiraz University of Medical Sciences, Hematology Research Center, Shiraz, Iran;*

⁶*Ain Shams University, Pediatrics Department, Cairo, Egypt;*

⁷*Alamal Hospital, Hamad Medical Center, Department of Hematology, Doha, Qatar;*

⁸*University Pediatric Hospital, Sofia, Bulgaria;*

⁹*Pediatric Endocrine Unit, Makarios Hospital, Nicosia, Cyprus;*

¹⁰*Department of Paediatrics, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy;*

¹¹*NYU School of Medicine, Department of Pediatrics, New York, USA*

The haemoglobinopathies (thalassaemias and sickle-cell disease) are the most commonly inherited genetic disorders worldwide with some 240 000 infants born annually with major haemoglobinopathies, and at least 190 million carriers [1,3,6].

The basic genetic defect results in the destruction of the thalassaemic red cells as a consequence of the imbalance between the production of the α - and β - globin chains. This results in ineffective erythropoiesis leading to severe anaemia, increased production of erythropoietin, and expansion of the bone marrow by 15 to 30 times the normal. The marrow expansion results in distortion and fragility of the bone and an increased blood volume. The reticuloendothelial cells become congested by these abnormal red cells and consequently, hepatosplenomegaly develops [1,3,6].

Iron is normally stored intracellularly in the form of ferritin. When the storage capacity of ferritin is exceeded, pathological quantities of free, metabolically active iron, are released intracellularly (LPI). This catalyzes the formation of free radicals, which damage membrane lipids and other macromolecules, leading to cell death and eventually organ failure [5,8].

The heart and pituitary are very sensitive to the toxicity of free iron [3,8]. Most of the complications are attributable to iron overload which may be the result of economic circumstances (expense of the chelation therapy), late onset of chelation therapy or poor compliance with the iron chelation therapy [2,5,7]. Compliance is the major problem in Europe and North America [4].

Both long survival and an adequate quality of life depend on good management of these lethal hereditary disorders of haemoglobin. Adherence to an evidence based treatment protocol, early recognition and management of complications as well as strong social support from family and caregivers are essential for the achievement of the desired outcomes. Providing such holistic care to all affected patients equitably requires healthcare planning and support from a central level.

Endocrinological monitoring of growth, pubertal development, reproductive ability and endocrine function in general are essential to achieving a good quality of life as well as controlling the pain which results from the defects of bone structure, all of which increase with the age of patients. Such comprehensive care is best provided by coordinated, multidisciplinary teams working in expert centres. Physical, emotional, educational

and vocational aspects must be addressed. The expert centre must have this holistic approach along with the provision of expert medical care and laboratory support. The characteristics of such centres have been described by the EU Rare Disease Task Force in 2006 with self management as a significant goal.

The multidisciplinary team must include an endocrinologist, preferably someone experienced in the management of hormonal deficiencies caused early in life by transfusion-induced iron overload.

Despite the fact that endocrine complications are very common in multi-transfused thalassaemia patients (De Sanctis V, unpublished data, 2010), a recent survey conducted by TIF for the Enerca (European Rare Anaemias) project revealed that, of 316 regularly transfused patients across Europe, only 177 (56%) had ever been seen by an endocrinologist. Of these, 134 (42%) were seen at least annually, while the rest seemed to be followed occasionally (every 2 years or less).

In a similar survey conducted by TIF in the Middle East (unpublished data, 2009), of 90 health professionals who look after thalassaemia patients from various countries in the region, 86.4% reported a lack of multi-disciplinary support. Of 96 multi-transfused patients from the same region, 62.4% stated that they had never visited an endocrinologist, 3.6% were seen occasionally (every 2 years or less) while 34% were seen at least yearly. All patients who responded were over 10 years of age.

The major difficulties reported by hematologists or pediatric endocrinologists experienced in thalassaemias or thalassaemia syndromes (V De Sanctis, unpublished data, 2006) in following growth disorders and endocrine complications were:

1. Lack of familiarity with medical treatment of endocrine complications (40%).
2. Interpretation of endocrine tests (30%).
3. Cost (65%).
4. Absence of paediatric endocrinologist for

consultation on growth disorders and endocrine complications(27%).

5 Facilities (27%).

6. Other [e.g. lack of collaboration and on-time consultation between thalassaemic Centers supervised by hematologists and endocrinologists] (17%).

Because any progress we make in research into growth disorders and endocrine complications in thalassaemia should be passed on to all those suffering from it, on the 8th of May, 2009 in Ferrara, the International Network on Endocrine Complications in Thalassaemia (I-CET) was founded.

The team of doctors who took the initiative and formed the initial core group include endocrinologists Vincenzo De Sanctis (I-CET Coordinator, Ferrara-Italy), Ashraf Soliman (Doha-Qatar), Nikos Skordis (Nicosia-Cyprus), Mohamed El Kholy (Cairo-Egypt), Heba Elsedfy (Cairo-Egypt), Giuseppe Raiola (Catanzaro-Italy) and Iva Stoeva (Sofia- Bulgaria). In addition, doctors experienced in thalassaemia care are supporting the group. These include Christos Kattamis (Athens-Greece), Meheran Karimi (Shiraz, Iran), Praveen Sobti (Ludhiana-India), Bernadette Fiscina (New York-USA), Duran Canatan and Yurdanur Kilinç (Antalya-Turkey), Androulla Eleftheriou (TIF-Cyprus), Michael Angastiniotis (Nicosia-Cyprus), Maria Concetta Galati (Catanzaro-Italy).

Mission and Aims of I-CET

1. Encourage and guide endocrinological follow up of multi-transfused patients.
2. Educate and train more endocrinologists and other paediatricians/physicians, caring for thalassaemia patients, to prevent and improve management of the growth and endocrine complications in these patients.
3. Promote and help collaborative (epidemiological, clinical and basic) research in this field, particularly since both epidemiological and clinical data are based on relatively small numbers of non-homogeneous groups of patients.

The I-CET group is planning to conduct, in Ferrara in May 2012, a workshop, “MRI and Endocrine Complications in Thalassaemia”, and in Doha (Qatar) in September 2012, a 3-day intensive course entitled, “Growth Disorders and Endocrine Complications in Thalassaemia” (Director of I-CET Endocrine School in Thalassaemia: Prof Ashraf Soliman) to provide interested paediatricians, physicians and hematologists from all over the world with an in-depth approach to the diagnosis and management of growth and endocrine disorders in thalassaemic patients. Expert endocrinologists and hematologists of I-CET will be the speakers and moderators of the course.

The Endocrine Program aims to train paediatricians/physicians and haematologists to:

1. Acquire adequate knowledge of growth and endocrine manifestations in patients with thalassaemias or thalassaemia syndromes and improve their ability to select and interpret data originating from laboratory and radiological investigations to solve these problems.
2. Reach and follow an international acceptable standard on management of these growth disorders and endocrine complications in thalassaemia.
3. Become competent and maintain optimal care of children suffering from endocrine disorders due to thalassaemia.
4. Encourage research in the field of growth disorders and endocrine complications in thalassaemia.

Conclusions

It is important that physicians are aware that endocrine abnormalities may develop especially in patients with iron overload and/or poor compliance to chelation treatment, particularly after the age of 10 years [4,9-11]. The exact mechanism(s) whereby iron overload causes tissue damage is not yet completely understood, despite evidence for mechanism such as enhanced lipid peroxidation and lysosomal membrane damage [5].

Expert management is the key for guaranteeing the same therapeutic benefits and quality of life of these patients.

The practical objectives of I-CET are to encourage and guide endocrinological follow up of multi-transfused patients in developing countries, to promote and support collaborative research in this field, to encourage and guide endocrinological follow up of multi-transfused patients, to educate and train more endocrinologists and other paediatricians/physicians to prevent and improve management of the growth and endocrine complications in these patients. This is in agreement with a fundamental requirement of medical ethics, that any progress we make in research into growth disorders and endocrine complications in thalassaemia should be passed on to all those suffering from it.

REFERENCES

1. Cohen A.R., Galanello R., Pennell D.J., Cunningham M.J., Vichinsky E. Thalassaemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;14-34.
2. Cohen A.R., Galanello R., Pennell D.J., Cunningham M.J., Vichinsky E. Thalassaemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;14-34.
3. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassaemia: from genotype to phenotype. Haematologica. 2011;96:1573-1575.
4. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. Horm Res. 2002;58 (Suppl 1):72-79.
5. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Meth Enzymol 1990; 186:1-85.
6. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011;108:532-40.
7. Noetzli L.J., Papudesi J., Coates T.D., Wood J.C. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassaemia major. Blood. 2009;114:4021-4026.
8. Shah S.V., Fonseca V.A. Iron and diabetes revisited. Diabetes Care. 2011;34:1676-1677.
9. Skordis N., Kyriakou A. The multifactorial origin of growth failure in thalassaemia. Pediatr Endocrinol Rev. 2011 ;8 (Suppl 2) :271-277.

10. Soliman A.T., El Banna N., Ansari B.M. GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with beta-thalassaemia. Eur J Endocrinol. 1998; 138:394-400.

11. Soliman AT, El Zalabany M., Amer M., Ansari B.M. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. J Trop Pediatr. 1999; 45:23-30.

SUMMARY

INTERNATIONAL NETWORK ON ENDOCRINE COMPLICATIONS IN THALASSAEMIA (I-CET): AN OPPORTUNITY TO GROW

¹De Sanctis V., ²Soliman A.T., ³Angastiniotis M., ³Eleftheriou A., ⁴Kattamis Ch., ⁵Karimi M., ⁶El Kholly M., ⁶Elsedfy H., ⁷Mohd Abdel Daem Mohd Yassin, ²El Awwa A., ⁸Stoeva I., ⁹Skordis N., ¹⁰Raiola G., ¹¹Fiscina B.

¹*Pediatric and Adolescent Outpatient Clinic, Quisisana Hospital, Ferrara, Italy;*

²*Hamad General Hospital, Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Doha, Qatar;*

³*Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus;*

⁴*University of Athens, Athens, Greece*

⁵*Shiraz University of Medical Sciences, Hematology Research Center, Shiraz, Iran;*

⁶*Ain Shams University, Pediatrics Department, Cairo, Egypt;*

⁷*Alamal Hospital, Hamad Medical Center, Department of Hematology, Doha, Qatar;*

⁸*University Pediatric Hospital, Sofia, Bulgaria;*

⁹*Pediatric Endocrine Unit, Makarios Hospital, Nicosia, Cyprus;*

¹⁰*Department of Paediatrics, Pugliese-Ciaccio Hospital, Catanzaro, Italy;*

¹¹*NYU School of Medicine, Department of Pediatrics, New York, USA*

Most of the endocrine complications in thalassaemia are attributable to iron overload which may be the result of economic circumstances (expense of the chelation therapy), late onset of chelation therapy or poor compliance with the iron chelation therapy. The major difficulties reported by hematologists or pediatric endocrinologists experienced in thalassaemias or thalassaemia syndromes in following growth disorders and endocrine complications were: lack of familiarity with medical treatment of endocrine complications (40%), interpretation of endocrine tests (30%), costs (65%), absence of paediatric endocrinologist for consultation on growth disorders and endocrine complications (27%), facilities (27%), other (e.g. lack of collaboration and on-time consultation between thalassaemic Centers supervised by hematologists and endocrinologists) (17%).

Because any progress we make in research into growth disorders and endocrine complications in

thalassaemia should be passed on to all those suffering from it, guaranteeing them the same therapeutic benefits and the same quality of life, on the 8th of May, 2009 in Ferrara (Italy), the International Network on Endocrine Complications in Thalassaemia (I-CET) was founded. The I-CET group is planning to conduct, in Ferrara in May 2012, a workshop, "MRI and Endocrine Complications in Thalassaemia", and in Doha (Qatar) in September 2012, a 3-day intensive course entitled, "Growth disorders and Endocrine Complications in Thalassaemia", to provide interested pediatricians, physicians and hematologists from all over the world with an in-depth approach to the diagnosis and management of growth and endocrine disorders in thalassaemic patients.

Keywords: thalassaemia, growth, endocrine complications, iron overload.

РЕЗЮМЕ

МЕЖДУНАРОДНАЯ СЕТЬ ПО ЭНДОКРИННЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ ТАЛАССЕМИИ (I-SET): ВОЗМОЖНОСТИ РОСТА

¹Де Санктис В., ²Солиман А.Т., ³Ангасти-
ниотис М., ³Элефтериу А., ⁴Каттамис К.,
⁵Карими М., ⁶Ель Холи М., ⁶Элседфи Х.,
⁷Мохд Абдел Даем Мохд Йассин,
²Ель Авва А., ⁸Стоева И., ⁹Скордис Н.,
¹⁰Раиола Дж., ¹¹Фисцина Б.

¹Госпиталь Квисисана, Педиатрическая и подростковая амбулаторная клиника, Феррара, Италия; ²Общий госпиталь Хамад, педиатрический департамент, эндокринологическое отделение, Доха, Катар; ³Международная федерация по талассемии, Никозия, Кипр; ⁴Афинский университет, Афины, Греция; ⁵Ширазский университет медицинских наук, Гематологический исследовательский центр, Шираз, Иран; ⁶Университет Аин Шамс, педиатрический департамент, Каир, Египет; ⁷Медицинский центр Хамад, Госпиталь Аламал, гематологический департамент, Доха, Катар; ⁸Университетская педиатрическая клиника, София, Болгария; ⁹Госпиталь Макариоса, педиатрический эндокринный блок, Никозия, Кипр; ¹⁰Госпиталь Пуглиезе-Чиаччио, педиатрический департамент, Катанзаро, Италия; ¹¹Нью-Йоркский университет, медицинская школа, педиатрический департамент, Нью-Йорк, США

Большинство эндокринных осложнений талассемии объясняются перегрузкой железом, что, в свою очередь, может быть результатом экономических обстоятельств (дороговизна хелатотерапии), позднее начало хелатотерапии или недостаточный комплаенс. Основные затруднения при развитии нарушений роста и эндокринных осложнений вследствие талассемии, по мнению гематологов и педиатров-эндокринологов, опытных в этой области, заключается в следующем: недостаточное знакомство с лечением эндокринных нарушений (40%) и интерпретацией

эндокринологических тестов (30%), затраты (65%), отсутствие педиатра-эндокринолога для консультации пациентов с нарушениями роста и эндокринными осложнениями (27%), отсутствие соответствующих средств (27%), разное (например, отсутствие сотрудничества и своевременной консультации между центрами по талассемии, заведываемыми гематологами и эндокринологами) (17%).

Любой прогресс, достигнутый в научных исследованиях по нарушениям роста и эндокринным осложнениям по талассемии, должен быть внедрен в практику с целью предоставления пациентам равных возможностей лечения и сохранения качества жизни. С этой целью 8 мая 2009 года в Ферраре (Италия) была основана Международная сеть по эндокринным осложнениям талассемии (I-SET). Группа I-SET планирует провести в Ферраре в мае 2012 года семинар «MRI и эндокринные осложнения талассемии», а в Дохе (Катар) в сентябре 2012 года – 3-дневный интенсивный курс «Нарушения роста и эндокринные осложнения при талассемии», что позволит заинтересованным педиатрам, врачам и гематологам со всего мира ознакомиться с современными подходами к диагностике и лечению нарушений роста и эндокринных осложнений у больных талассемией.

რეზიუმე

თალასემიის დროს ენდოკრინული გართულებების საერთაშორისო ქსელი (I-SET): ზრდის შესაძლებლობა

¹ვ. დე სანქტისი, ²ა. სალიმანი,
³მ. ანგასტინიოტის, ³ა. ელეფტერიუ,
⁴ქ. კატამისი, ⁶მ. ქარიმი, ⁶მ. ელ ჰოლი,
⁶ვ. ელსედფი, ⁷მოჰდ აბდელ დაემ მოჰდ
იასენი, ²ა. ელ ავა, ⁸ი. სტოევა, ⁹ნ. სკორდისი,
¹⁰ჯ. რაიოლა, ¹¹ბ. ფისცინა

¹ქვისისანას საავადმყოფო, ბავშვთა და მოზარდთა ამბულატორული საავადმყოფო, ფერარა, იტალია; ²ჰამადის ზოგადი

კლინიკა, პედიატრიის დეპარტამენტი, ენდოკრინოლოგიის განყოფილება, დოჰა, კატარი; ³თალასემიის საერთაშორისო ფედერაცია, ნიქოზია, კვიპროსი; ⁴ათენის უნივერსიტეტი, ათენი საბერძნეთი; ⁵შირაზის სამედიცინო მეცნიერებათა უნივერსიტეტი, ჰემატოლოგიის კვლევითი ცენტრი, შირაზი, ირანი; ⁶აინ შამის უნივერსიტეტი, პედიატრიის დეპარტამენტი, ქაირო, ეგვიპტე; ⁷ჰამადის სამედიცინო ცენტრი, ალამაღის ჰოსპიტალი, ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, დოჰა, კატარი; ⁸საუნივერსიტეტო პედიატრიული კლინიკა, სოფია, ბულგარეთი; ⁹მაკარიოსის საავადმყოფო, პედიატრიული ენდოკრინოლოგიური ბლოკი, ნიქოზია, კვიპროსი; ¹⁰პუგლიეზე-ჩიაციოს საავადმყოფო, პედიატრიის დეპარტამენტი, კატანზარო, იტალია; ¹¹ნიუ-იორკის უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა, პედიატრიის დეპარტამენტი, ნიუ-იორკი, აშშ

თალასემიის ენდოკრინული გართულებების უმრავლესობა მიეწერება რკინით გადატვირთვას. ის შეიძლება იყოს ეკონომიური გარემოებების (ხელაციური თერაპიის სიძვირე), ხელაციური მკურნალობის გვიანი დაწყება და არასრულყოფილი კომპლენსის შედეგი. ამ დარგში მომუშავე ჰემატოლოგების და პედიატრ-ენდოკრინოლოგების აზრით, თალასემიისა და თალასემიური სინდრომების მომყოლი ზრდის დარღვევებისა და ენდოკრინული გართულებების ძირითადი მიზეზებია: ენდოკრინული გართულებების

სამედიცინო მკურნალობის არასაკმარისი ცოდნა (40%), ენდოკრინული ტესტების არასრულყოფილი ინტერპრეტაცია (30%), ხარჯები (65%), ზრდის დარღვევებისა და ენდოკრინული გართულებების დროს პედიატრ-ენდოკრინოლოგის კონსულტაციის (27%), შესაბამისი საშუალებების არარსებობა (27%).

ყოველგვარი პროგრესი, რომელიც მიიღწევა თალასემიის დროს ზრდის დარღვევებისა და ენდოკრინული გართულებების კვლევაში, დროულად დანერგილი უნდა იყოს პრაქტიკაში. ეს განაპირობებს პაციენტების თანაბარ სამედიცინო დახმარებას და სიცოცხლის ხარისხს. ამ მიზნით 2009 წელს 8 მაისს ფერარაში (იტალია) დაფუძნდა თალასემიის დროს ენდოკრინული გართულებების საერთაშორისო ქსელი (I-CET). I-CET ჯგუფი გეგმავს 2012 წელს მაისში ფერარაში ჩატაროს სემინარი თემაზე “MRI და თალასემიის ენდოკრინული გართულებები”, ხოლო დოჰაში (კატარი) 2012 წლის სექტემბერში 3-დღიან ინტენსიურ კურსს “თალასემიის დროს ზრდის დარღვევები და ენდოკრინული გართულებები”. გამიზნულია, რომ ამ ღონისძიებებში მონაწილეებს მთელი მსოფლიოდან მიეცემა შესაძლებლობა სიდრმისეულად გაეცნონ თალასემიის დროს ზრდის დარღვევებისა და ენდოკრინული გართულებების დიაგნოსტიკისა და მართვის თანამედროვე მიდგომებს.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОНА - ГЛЮКОЗАМИН СУЛЬФАТ (САШЕ) В КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ЛЕГГ-КАЛЬВЕ-ПЕРТЕСА

Маисурадзе Т.Г.

Грузинский фонд редких генетических заболеваний, Тбилиси, Грузия

Остеохондропатия головки бедренной кости - болезнь Легга-Кальве-Пертеса (б. Пертеса), является не только одним из тяжелейших заболеваний в детской артрологии, но и большой социальной проблемой, так как при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении заканчивается инвалидностью. Взгляды разных исследователей на этиологию и патогенез заболевания до настоящего времени расходятся. Наиболее распространенными теориями являются: наследственная, диспластическая, обменно-гормональная, инфекционная, трофическая и травматическая [2,15]. Не вызывает сомнений, что обязательным условием развития болезни Пертеса является наличие у ребёнка определённых предрасполагающих (врожденных) и приобретенных факторов. На наш взгляд, предрасполагающим фактором возникновения болезни Пертеса является комплекс нарушений в эмбриональном и постнатальном периодах, влияющих на процессы становления и формирования костно-суставной системы (соединительнотканная диспластичность), а так же, следующие вслед за этим, в раннем детском периоде нейротрофические, трофические нарушения в области пояснично-крестцового отдела позвоночника (миелодисплазия позвоночника) и тазобедренного сустава [2,10]. В связи с этим болезнь Пертеса рассматривается нами как мультифакториальное, комплексное заболевание опорно-двигательного аппарата с односторонней или двухсторонней формами проявления. Причиной начала или пусковым фактором деструктивных процессов в тазобедренном суставе, асептического некроза головки бедренной кости является адаптационно-компенсаторный срыв, наступающий в результате травмы или ушиба в

области бедра, или длительной физической перегрузки неполноценного тазобедренного сустава [12]. Как показывают исследования, немаловажную роль в этих процессах играет транзиторный синовит [2,7,8,20]. При этом деструктивные процессы наступают не только в проксимальном отделе бедренной кости, но и в синовиальной среде сустава с вовлечением мягкотканых околоуставных структур. Более чем 40-летний опыт консервативного лечения б. Пертеса в ортопедическом отделении детского санатория „Газапхули“, позволил нам создать специфическую схему комплексной консервативной терапии заболевания, учитывающую патогенетическую картину начала и развития заболевания. Основу этой схемы составляет: своевременная разгрузка пораженного тазобедренного сустава + лечебная физкультура + диета + рациональная медикаментозная терапия + физиотерапия. Анализ деятельности 10-15 лет ортопедического отделения детского санатория „Газапхули“ выявил тенденцию роста в Грузии числа больных детей с дегенеративно-деструктивными заболеваниями костно-суставного аппарата, в том числе с остеохондропатией головки бедренной кости - б. Пертеса.

Одной из основных причин того, что на сегодняшний день во многих детских ортопедических центрах мира предпочтение отдается хирургическим методам лечения б.Пертеса является не только распространение процессов деструкции на весь эпифиз бедренной кости, синовиальную среду тазобедренного сустава, но и закономерно следующие друг за другом фазы, разных по продолжительности стадий развития заболевания. В течении болезни Пертеса

различают 5 стадий развития заболевания которые отличаются друг от друга своеобразием анатомической и рентгенологической картины:

I стадия – асептический некроз (продолжительность от 3 до 6 месяцев);

II стадия – импрессионный перелом (от 3 до 5 месяцев);

III стадия – фрагментация, рассасывание (от 18 до 30 месяцев);

IV стадия – репарация (от 12 до 24 месяцев);

V стадия – исход заболевания (продолжительность зависит от адекватно проводимого лечения) [8].

Длительность и положительный исход лечения заболевания чаще зависит от возможности прекращения или ускорения стадийного развития заболевания. Лечение заболевания хирургическими методами при сохраненной конгруэнтности суставных поверхностей, не оправдывает себя ввиду многообразия причин возникновения и начала заболевания. В большинстве случаев оперативное вмешательство заканчивается вторичными деформациями и особо травматичны для растущего детского организма, обладающего огромными компенсаторными возможностями [2,4,12]. В связи с этим неоспоримы преимущества консервативной терапии, занимающей почти столько же времени (1-1,5 г.), что и послеоперационный реабилитационный период, который тем длительнее и сложнее, чем меньше возраст больного ребёнка, особенно при двухстороннем течении заболевания.

Одной из причин, способствующих развитию патологических процессов в тазобедренном суставе, создающих предпосылки адаптационно-компенсаторного срыва, являются биохимические, метаболические нарушения, приводящие к дезорганизации костной и хрящевой тканей [11,17]. Причиной этому является гипо- или авитаминоз, снижение качественного или количественного состава ферментов, а также уменьшение содержа-

ния гликозамингликанов и сиалопротеидов [9]. Недостаток указанных компонентов на фоне трофических изменений ведет к нарушению физико-химических свойств костной и хрящевой тканей, что под воздействием стресс-фактора, травмы или длительной нагрузки является предпосылкой развития некротических процессов в головке бедренной кости [11,12].

Как известно значимой функцией основной хрящевой клетки – хондроцита является выработка коллагенового белка и кислых гликозамингликанов (хондроитин – 4 – сульфат, хондроитин – 6 – сульфат, гиалуроновая кислота, кератансульфат), поступающих в межклеточный хрящевой матрикс. Образование кости происходит в результате синтеза органической основы, формирования коллагеновых волокон и их минерализации; во всех этих процессах важнейшую роль играют костные клетки – остеобласты, являющиеся производителями кислых гликозамингликанов (ГАГ) и коллагена [9,13]. ГАГ являются одним из основных компонентов соединительной ткани, т.е. биополимерами, входящими в состав углеводно-белковых комплексов – протеогликанов, играющих важную роль в вязкоэластических свойствах суставов и других анатомических структур, подвергающихся механической деформации. Протеогликаны представляют собой полианионы, состоящие из полисахаридных (95%) и белковых (5%) единиц. Полианионы образуют основное вещество соединительной ткани [3]. Являясь важнейшей составной частью костной и хрящевой тканей, ГАГ имеют большое физиологическое значение, принимая участие в защитной и механической функциях в регуляции водного и электролитного обменов, в процессах кальцификации, морфогенеза и стабилизации коллагеновых волокон. ГАГ являются сложными высокомолекулярными соединениями, состоящими из моносахаридов. Обязательный компонент ГАГ - гексозамин, представлен либо глюкозамином, либо га-

лактозамином. Второй мономер – уроновая кислота. В норме глюкозаминсодержащих ГАГ больше чем галактозаминсодержащих ГАГ (хондроитинсульфаты). Это соотношение весьма стабильно и не меняется с возрастом. Для нормального течения процессов минерализации необходимо оптимальное соотношение этих компонентов [9]. При недостатке ГАГ больше всего страдает хрящевая ткань, так как по сравнению с костной тканью, хрящевой матрикс характеризуется особенностью своей ультраструктуры, которая определяет не только его механическую прочность, но и возможности транспортировки питательных веществ внутри хряща. В опытах *in vitro* показано, что удаление из срезов хряща ГАГ предотвращает кальцификацию. ГАГ участвуют в образовании кристаллов гидро-ксиапатита, так как избирательно связывают ионы Са и PO_4 (в дальнейшем минеральный компонент взаимодействует с коллагеном) [9].

Глюкозамин как физиологический компонент присутствует во всех тканях человеческого организма. Это аминомоносахарид, используемый организмом для синтеза ГАГ и протеогликанов. Он активирует синтез хондроцитами протеогликанов с нормальной химической структурой и снижает активность катаболических ферментов в хряще, в том числе матриксных металлопротеаз, обеспечивая нормальный метаболизм хряща [19,21]. Необходимо отметить активное участие в синтезе ГАГ и метаболизме хряща - сульфатов. Сульфатные эфиры боковых цепей ГАГ в составе протеогликанов имеют большое значение для поддержания эластичности и способности удерживать воду матрикса хряща. Сульфаты являются основным субстратом синтеза протеогликанов хряща, скорость образования протеогликанов зависит от содержания сульфатов в хондроцитах. Сульфатированные ГАГ в наибольшей степени способны связывать ионы кальция. Соотношение сульфатированных и несulfатированных ГАГ в норме

примерно одинаково [9]. Установлено, что синтез полноценных элементов хрящевой ткани происходит только при сочетанном действии глюкозамина и сульфатов [9,19].

Проведенные исследования [5,9] показали, что наибольшее содержание ГАГ – 210 мг%, характерно для самого раннего периода эмбриогенеза в 2,5-3-месячном эмбрионе. А у детей в возрасте до 12 месяцев содержание ГАГ составляет, в среднем, 136 мг%, что лишь незначительно отличается от величин, характерных для второй половины беременности. Вышеизложенное свидетельствует о повышенной потребности организма в этих компонентах в период становления и организации соединительнотканых структур, в том числе костно-суставной системы. С возрастом содержание ГАГ постепенно уменьшается. В возрасте 5 лет общий уровень ГАГ составляет 121мг%, а с 6-летнего возраста содержание ГАГ в норме примерно достигает значений, характерных для взрослого организма [9]. Исследования показали, что содержание ГАГ в лейкоцитах периферической крови и средний цитохимический коэффициент у здоровых людей не зависит от возраста [5]. Максимальное увеличение содержания сиалопротеидов и ГАГ отмечается в период интенсивного роста организма в возраст 10-18 лет [9].

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что одним из важнейших факторов необходимых для течения нормальных биохимических, метаболических процессов в детском организме, способствующих воссозданию, развитию и сохранению полноценного костно-суставного аппарата, наряду с другими компонентами является относительно стабильное содержание в организме гликозамингликанов. Всякие нарушения этой стабильности, вызванные различными факторами, в том числе биохимическими, трофическими или биомеханическими, являются одной из причин, наряду с другими, приводящих к адаптационно-компенсаторному срыву,

развитию деструктивных процессов в костной и хрящевой ткани тазобедренного сустава, некрозу головки бедренной кости в детском возрасте при б. Пертеса [12]. В связи с тем, что роль этих веществ в структурной организации соединительной ткани в норме и патологии несомненна, большое значение имеет определение экскреции ГАГ с мочой. Проведенные исследования мочи у детей с б. Пертеса (90 больных) показали снижение уровня ГАГ по сравнению с контрольной группой (30 детей) [20]. Гистохимический анализ суставного хряща на ранней стадии болезни Пертеса показал нормальный уровень коллагена и ГАГ, но с началом синовита в суставе наблюдается относительная, а затем и абсолютная картина потери протеогликанов [18].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности применения препарата дона - глюкозамина сульфат (саше) в консервативной терапии болезни Легга-Кальве-Пертеса.

Материал и методы. Наше внимание привлек появившийся в стране в 1998 г. препарат дона - глюкозамина сульфат (саше)

фирмы Rottapharm (Италия). Глюкозамина сульфат представляет собой естественный компонент суставного хряща физиологически присутствующий в организме человека. По химической структуре это аминмоносахарид с низкой молекулярной массой, тщательно очищенный от макромолекулярных компонентов. Учитывая химические свойства, спектр действия препарата, роль компонентов, содержащихся в препарате (глюкозамин, сульфатная группа) при метаболических процессах, происходящих в костной и хрящевой ткани, а также опыт по применению препарата, сочли возможным применить препарат дона в схеме комплексной консервативной терапии остеохондропатии головки бедренной кости (б. Пертеса) в детском возрасте [7,9,19,21,23].

Препарат дона - глюкозамина сульфат (саше), 1500 мг, используется нами в схеме комплексной консервативной терапии б. Пертеса с 1998 года по 2008 год (Сакпатент №230, 19.09.2002г.) За это время в отделении проведено лечение 300 б. детей с б. Пертеса в различных стадиях заболевания, из них 118 лечились амбулаторно (таблица 1).

Таблица 1. Контингент больных детей, получавших препарат дона (n=300)

Форма течения б. Пертеса	мальчики	девочки	Всего
б. Пертеса - головки правой бедренной кости	102	40	142
б. Пертеса - головки левой бедренной кости	83	27	110
б. Пертеса - обоих головок бедренных костей	30	14	48

Так как основная схема комплексной консервативной терапии б. Пертеса, применяемая в отделении, не менялась контрольную группу

составили 100 больных детей с б. Пертеса в различных стадиях заболевания, не получавших препарат дона (до 1998 г.).

Таблица 2. Распределение детей в зависимости от стадии заболевания и пола

Стадии б. Пертеса	Основная группа (n=300)			Контрольная группа (n=100)		
	мальчики	девочки	всего	мальчики	девочки	всего
стадия асептического некроза	80	13	93	28	4	32
стадия импрессионного перелома	53	8	61	12	3	15
стадия фрагментации	86	60	146	46	7	53

Возраст детей основной группы, получавших препарат дона, варьировал в пределах от 5 до 14 лет, из них: 5-8 лет – 86, 9-11 лет – 120, 12-14 лет – 94 детей.

Возраст детей контрольной группы, не получавших препарат дона, составил: 5-8 лет – 40, 9-11 лет – 38, 12-14 лет – 22 больных детей.

Препарат дона - глюкозамина сульфат (саше), 1500,0 назначается один раз в день перед едой, растворенный в 100,0 воды комнатной температуры в дозе: 5-10 лет – 0,5 пакета, 11-14 лет – 1 пакет. Курс лечения составил 2 месяца, с 2-месячным перерывом между курсами. За время лечения дети получали от 4 до 6 курсов лечения препаратом. Продолжительность одного курса комплексной консервативной терапии составила 3 месяца.

Контроль во время лечения: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография тазобедренных суставов в 2-х проекциях (прямой, позиция Лауэнштейна) - один раз в 3 месяца, наблюдение ортопеда, педиатра, консультация кардиолога. Результаты исследования обработаны общепринятым статистическим методом.

Результаты и их обсуждение. В течение первого курса лечения препаратом дона у больных детей отмечалось исчезновение болевых симптомов, скованности в пораженном суставе. У двух амбулаторных детей 5-6 лет на 2-3 день после начала приема препарата появились

жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта - чувство тошноты, диарея. После проведенного дополнительного обследования, установлен диагноз – гельминтоз (аскаридоз). После проведения соответствующего лечения, прием препарата был продолжен. 6 детей с диагнозом – гастрит, дискинезия желчевыводящих путей получали препарат после еды. Изменений со стороны крови, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем в период и после окончания курсового лечения не наблюдалось. После первого курса лечения на рентгенограммах при всех стадиях заболевания отмечалось прекращение стадийности развития заболевания в отличие от контрольной группы; после второго курса - развитие обратных процессов, ускорение репаративных процессов как в костной, так и в хрящевой тканях пораженного тазобедренного сустава. Следует особо отметить положительный эффект применения препарата при распространенной форме тотального и субтотального варианта течения заболевания, с кистовидной перестройкой в метафизарной зоне шейки бедренной кости. Во всех случаях наблюдается тенденция ускорения восстановления ростковой зоны шейки бедра и головки бедренной кости (18-24 мес.). За время лечения гиперчувствительности и побочных явлений у больных детей, принимавших препарат, не наблюдалось.

Клиническое наблюдение 1: больной К., 6 лет. Диагноз - двухсторонняя б. Пертеса, слева – стадия асептического некроза, справа – стадия фрагментаций (распространенная форма, тотальный вариант течения заболевания, рис. 1).

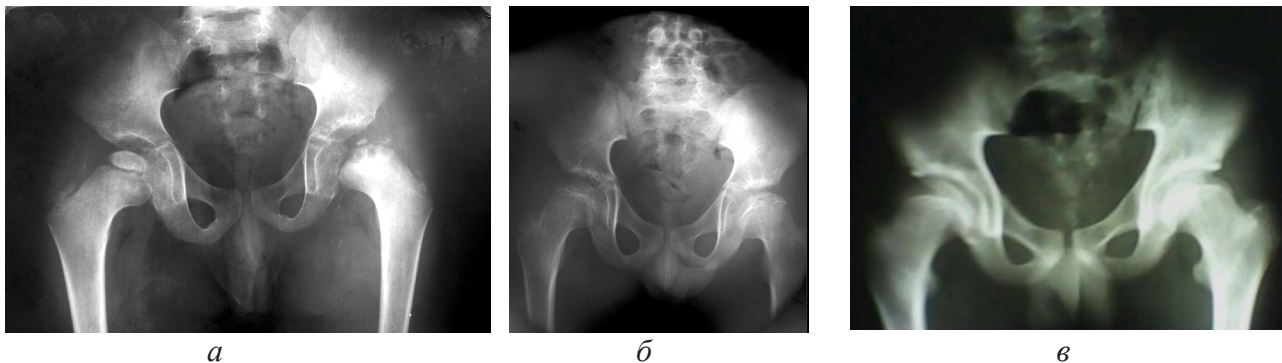


Рис. 1. Больной К., 6 лет. До начала лечения (а); 18 мес. спустя после начала лечения (б); 6 лет спустя после окончания лечения (в)

Клиническое наблюдение 2: больной Б., 6 лет.
Диагноз - остеохондропатия головки левой
бедренной кости с кистовидной перестройкой

в метафизарной зоне шейки бедренной кости
(рис. 2).

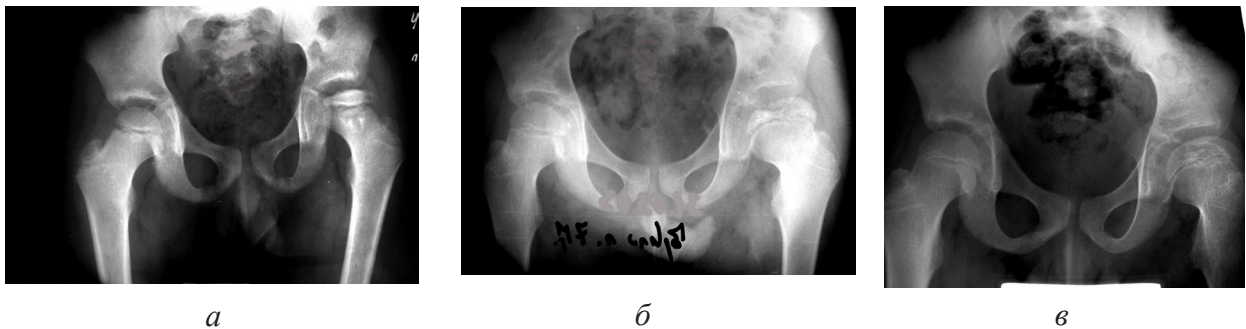


Рис. 2. Больной Б., 6 лет. До начала лечения (а); 18 мес. спустя после начала лечения (б); 5 лет спустя после окончания лечения

Оценка результатов комплексной консервативной терапии б. Пертеса с применением препарата дона, происходила по установленным в отделении критериям:

- хороший – полное структурное восстановление головки бедренной кости, метафизарной зоны шейки бедренной кости с сохраненной конгруэнтностью суставных поверхностей, отсутствие скованности, болей, хромоты;
- удовлетворительный – полное восстановление головки бедренной кости, метафизарной

- зоны бедренной кости с незначительной деформацией головки и шейки бедренной кости, укорочением пораженной конечности <1,0 см, отсутствие скованности, болей, хромоты;
- плохой – структурное восстановление головки бедренной кости, ростковой зоны шейки бедренной кости, инконгруэнтность суставных поверхностей, протрузия головки бедренной кости, укорочение пораженной конечности более чем на >1,0 см, перемежающаяся хромота коксартроз (таблица 3).

Таблица 3. Исход б. Пертеса в основной и контрольной группах

Стадия заболевания	Основная группа (n=300)			Контрольная группа (n=100)		
	Исход заболевания			Исход заболевания		
	Хороший	Удовлетворительный	Плохой	Хороший	Удовлетворительный	Плохой
стадия асептического некроза	82 (27,3%)	5 (1,6%)	2 (0,6%)	14 (14%)	12 (12%)	6 (6%)
стадия импрессионного перелома	48 (16,0%)	13 (4,3%)	4 (1,3%)	8 (8%)	4 (4%)	3 (3%)
стадия фрагментации	96 (32,0%)	33 (11%)	17 (5,6%)	25 (25%)	20 (20%)	8 (8%)
Всего	226 (75%)	31 (17%)	23 (7,6%)	47 (47%)	36 (36%)	17 (17%)

Проведенный анализ результатов применения препарата дона - глюкозамина сульфат (саше) в схеме комплексной консервативной терапии б. Пертеса 300 б. детей в различных стадиях заболевания выявил положительный результат у 92,0±1,56% больных детей. Продолжительность лечения 1,5-2,0 года (в среднем, 1,6±0,2 года). В контрольной

группе положительный результат в лечении составил 83,0±3,75% с продолжительностью курсового лечения 2,5-3,0 года (в среднем, 2,8±0,3 года). Разница статистически достоверна.

Причиной неудовлетворительных исходов заболевания является:

1. Несвоевременная диагностика заболевания - в связи с чем больные дети поступают в отделение со значительной деформацией шейки и головки бедренной кости, поражением ростковой зоны шейки бедренной кости (клиническое наблюдение 2., рис. 2).

2. Неадекватное лечение - до поступления в отделение (клиническое наблюдение 1, рис 1).

Учитывая десятилетний опыт применения препарата дона - глюкозамина сульфат (саше) в комплексной консервативной терапии болезни Пертеса можно сделать следующие выводы:

1. Препарат дона хорошо переносится детским контингентом больных в связи с отсутствием гиперчувствительности, побочных явлений при приеме препарата.

2. Препарат дона способствует нормализации метаболических процессов в костной и хрящевой тканях тазобедренного сустава при б. Пертеса. Способствует ускорению репаративных процессов в костной и хрящевой тканях сустава при всех стадиях б. Пертеса - 18-24 месяца, контрольная группа – 30-36 месяцев.

3. Учитывая рентгенологически подтвержденные результаты положительного влияния на течение заболевания, ускорение репаративных процессов как в костной, так и в хрящевой тканях пораженного тазобедренного сустава, в отличие от контрольной группы, учитывая отдаленные результаты наблюдений (5-6 лет) за больными детьми, получавшими длительное курсовое лечение препаратом, отсутствие боли, скованности в области сустава, хромоты у больных детей после окончания лечения (92,0%), свидетельствует о возможности применения препарата дона, в детской артрологии в возрасте 5-14 лет как структурномодифицирующего препарата, в комплексной терапии болезни Легга-Калве-Пертеса (клиническое наблюдение 1,2).

4. Применение препарата дона - глюкозамина сульфат (саше) способствует сокращению сроков лечения заболевания, усовершенствованию комплексной консервативной терапии б. Пертеса, снятию комплекса неполноценности у больных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. “Биологическая химия”. М.: Медицина; 1990: 230.

2. Борсуков Д.Б. Болезнь Пертеса. Остеохондропатия головки бедренной кости. Детский ортопедический институт Г.И. Турнера. 2009. http://www.turner.ru/tzb_perf.html

3. Биохимия костной и соединительной ткани. Реферат. Вятская государственная сельскохозяйственная академия, Киров 2008. <http://gendocs.ru/v13404/>

4. Волков М.В. Болезни костей у детей. 2 изд. М.: Медицина; 1985: 504.

5. Волков М.В., Меерсон Е.М. Наследственные системные заболевания костей. АМН СССР. М.: Медицина; 1982: 29-43.

6. Джордано Н. и др. Эффективность и переносимость ГС при лечении остеоартроза колена. Сиенский мед. университет, Италия. Клиническая терапия 1996; 147 (3): 99-105.

7. Дольницкий О.В., Радомский А.А. Синовиальная среда сустава при болезни Пертеса (эхнографическое исследование). Кафедра хирургии и ортопедии детского возраста. Киевский мед. институт. Ортопедия, травматология 1988; 10: 1-6.

8. Зедгенидзе Г.А. Клиническая рентгенорадиология. М.: Медицина; 1984: 449.

9. Касавкина Б.С., Торбенко В.П. Жизнь костной ткани. Изд.: Наука; 1979: 173.

10. Корж А.А., Семенач Б.И. Дисплазия сустава – диспластический артроз. Харьк. институт ортоп. и травм. им. М.И. Ситенко. Ортопедия и травматология 1987; 6: 1-6.

11. Климовицкий В.Г., Усикова Т.Я. К вопросу о генезе клинических симптомов болезни Пертеса у детей в зависимости от уровня остеотропных минеральных элементов. НИИ-ТО, Дон. ГМУ, Украина. Здоровье ребенка 2006; 2(2):

12. Сулова О.Я., Крисюк А.П. Адаптационно-компенсаторные изменения при врожденных нарушениях развития опорно-двигательной системы. Киевский институт ортопедии. Ортопедия и травматология 1991; 7: 55-62.

13. Хмельницкий О.К., Некачалов В.В. Общая патоморфология костно-суставного аппарата.

Новосибирск: Наука; 1983: 193.

14. Царфис П.Г., Френкель Н.Д. Биохимические основы физической терапии. М.: Высшая школа; 1991; 156.

15. Шумада И.В., Стецула В.И. Современная концепция по этиологии и патогенезу асептического некроза головки бедренной кости (обзор литературы). Киевский институт ортопедии. Ортопедия и травматология 1991; 3: 66-69.

16. EULAR Recommendations. Annals of the Rheumatic Diseases 2003; 117-42.

17. Hangens A.R. Трофика и жизнеспособность тканей. Tissue nutrition and Viability. Verlag: Springer; 1996.

18. Hernigou Ph., Goutallier D. Pathohistological Processes In Onfh. Osteonecrose, Necrose Asseptica ou Avascular” 2008; <http://jcgama1.sites.uol.com.br/>

19. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Применение кристаллического глюкозамина сульфата при остеоартрите. Future Rheumatol. 2006; 1(4): 397-414.

20. Orfanos I, Magkou C, Anastasopoulos I, Karanikas E, Sitaras NM. Urine glycosaminoglycans in children with transient hip synovitis and Perthes disease. J Pediatr Orthop B. 2005; 14(2):92-6.

21. Persiani S, Roda E, Rovati LC. Glucosamine oral bioavailability and plasmapharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage 2005; 13(12): 1041-49.

22. Reqnster J. Bone Cartilage Metabolizm Research Unit. University of Liege, Lancet 2001: 357(9252): 251-256.

23. Towheed T.E. Arthritis Care, Research. Cochrane review 2003; 49; 601-604.

SUMMARY

COMPLEX CONSERVATIVE TREATMENT OF LEGG-CALVE-PERTHES DISEASE WITH DONA - GLUCOSAMINE SULFATE (SACHET)

Maisuradze T.

Georgian Fund for Rare Genetic Disease, Tbilisi, Georgia

The experience of 10 year application of the preparation dona - glucosamine sulphate (Sachet) Rottapharm, Italy among the children age group during the conservative treatment of thighbone head osteochondropathy (Perthes disease) at the Tbilisi, Children's Sanatorium "Gazapkhuli" orthopedic department is described in the article. In the article, it is mentioned the great importance of glicosaminglycans (GAG) in the matter of formation and existence of connective tissue, their greatest role in the metabolism of bone and cartilaginoid tissue, the considerable importance of preparation dona components (glucosamine, sulphate group) in biochemical processes that proceeds in cartilaginoid tissue – in the gialuroni acid and glicosaminglycans synthesis (the substances that the proteoglycans are composed of). The experience that the Department has in the application of polysulphate glicosaminglycan –

preparation rumalon (Russia), during the conservative treatment of Pertes disease, is mentioned. Taking into account the afore-mentioned, the preparation dona was introduced into the scheme of conservative treatment of 300 child patients within 5-14 age group having different stages of Pertes disease. During 5-6 years after the treatment cessation, observation on children patients showed that during the lasting treatment period with the preparation, the hypersensitivity, negative circumstances and complications were not observed. The positive results of the treatments (90-92%), structural restoration processes both in bone and cartilaginoid tissue after the intake of roentgenologically approved preparation, gives the basis for the author of the article to express its opinion on the possibility of application of preparation dona - glucosamine sulphate (Sachet)-1500, as a structural-modified prepara-

tion, during the complex conservative treatment of Perthes disease among children within 5-14 age group.

Keywords: Perthes disease, osteochondropathy, glycosaminoglycans, proteoglycans, glucosamine, sulphate, sachet.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДОНА - ГЛЮКОЗАМИН СУЛЬФАТ (САШЕ) В КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ЛЕГГ-КАЛЬВЕ-ПЕРТЕСА

Маисурадзе Т.Г.

Грузинский фонд редких генетических заболеваний, Тбилиси, Грузия

В статье приведены результаты десятилетнего опыта применения препарата дона - глюкозамин сульфат (саше), фирмы “Rottapharm” (Италия) в комплексной консервативной терапии остеохондропатии головки бедренной кости – б. Пертеса в ортопедическом отделении детского санатория “Газапхули” Тбилиси.

Принимая во внимание большое значение гликозамингликанов (ГАГ) в организации соединительнотканых структур, в метаболических процессах костной и хрящевой тканей и основываясь на данных исследований о роли компонентов, содержащихся в препарате дона (глюкозамин, сульфатные ионы) в биохимических процессах, происходящих в хряще, в синтезе ГАГ и геалуроновой кислоты, веществ, из которых состоят протеогликаны, а также учитывая опыт применения в отделении препарата румалон (Россия), полисульфатированного гликозамингликана, препарат дона был подключен в схему комплексной консервативной терапии 300 детей с б. Пертеса в возрасте 5-14 лет при различных стадиях заболевания. Учитывая отсутствие гиперчувствительности, побочных явлений в процессе и после окончания лечения, а также отдаленные результа-

ты лечения детей, получавших длительные курсы препарата, 90-92% положительный результат в лечении заболевания, рентгенологически подтвержденные данные об ускорении репаративных процессов в костной и хрящевой тканях пораженного тазобедренного сустава, считаем обоснованным рекомендовать препарат дона - глюкозамин сульфат (саше)-1500 для применения в лечении остеохондропатии головки бедренной кости – б. Пертеса в детском возрасте с 5 до 14 лет, как структурно-модифицирующего препарата мягкого действия.

რეზიუმე

პრეპარატი დონა – გლუკოზამინ სულფატის (საშე) გამოყენება ლეგ-კალვე-პერტესის დაავადების კონსერვატიულ თერაპიაში

თ. მაისურაძე

საქართველოს იშვიათი გენეტიკური დაავადებების ფონდი, თბილისი, საქართველო

სტატიაში განხილულია ფირმა “Rottapharm”-ის (იტალია) პრეპარატის დონა – გლუკოზამინ სულფატის (საშე) ლეგ-კალვე-პერტესის დაავადების კომპლექსურ კონსერვატიულ მკურნალობაში ქ. თბილისის ბავშვთა სანატორიუმ “გაზაფხულის” ორთოპედიულ განყოფილებაში გამოყენების ათწლიანი გამოცდილების შედეგები. აღნიშნულია გლიკოზამინ-გლიკანების (გაგ) მნიშვნელოვანი ადგილი შემაერთებელი ქსოვილის სტრუქტურულ ორგანიზაციაში, ძვლის და ხრტილოვანი ქსოვილების მეტაბოლურ პროცესებში. ჩატარებულ გამოკვლევებზე დაყრდნობით, აღნიშნულია პრეპარატის შემადგენელი კომპონენტების (გლუკოზამინი, სულფატის იონები) როლი ძვლისა და ხრტილოვან ქსოვილების ბიოქიმიურ პროცესებში, გაგის და გიალურონის მუავის სინთეზში. წარმოდგენილია პრეპარატ რუმალონის

– პოლისულფატირებული გაგ-ის განყოფილებაში მკურნალობის პროცესში გამოყენების გამოცდილება. ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე პრეპარატი დონა ჩართული იქნა პერტესის დაავადების კომპლექსური კონსერვატიული თერაპიის სქემაში, რომლის მიხედვითაც მკურნალობა ჩატარდა პერტესის დაავადებით სხვადასხვა სტადიაში მყოფ 5-დან 14 წლამდე 300 ბავშვს. მკურნალობის პროცესში და მისი დამთავრების შემდგომ (5-6 წელი) დაკვირვების შედეგად არ გამოვლინდა ჰიპერმგრძობელობისა და გვერდითი მოვლენების არც ერთი შემთხვევა. 90-92%

აღნიშნა მკურნალობის დადებითი შედეგი. რენტგენოლოგიურად დადასტურებულია დაზიანებული ბარძაყის ძვლის ყელისა და თავის ძვლოვანი და ხრტილოვანი ქსოვილების რეპარაციული პროცესების დაჩქარება, აღდგენა, რაც ავტორს საფუძველს აძლევს რეკომენდაცია გაუწიოს პრეპარატ დონა - გლუკოზამინ სულფატს (საშე) -1500, რათა იგი გამოყენებულ იქნეს ლეგ-კალვე-პერტესის დაავადების კომპლექსურ კონსერვატიულ მკურნალობაში 5-დან 14 წლამდე ასაკის ბავშვებში, როგორც სტრუქტურულ-მოდულირებული, რბილი მოქმედების პრეპარატი.

INTRAFOLLICULAR PRESSURE OF COLLOID THYROID GLAND DETERMINATE THE TYPE OF FOLLICULOGENESIS

¹Moskalenko R., ¹Romanyuk A., ²Logvin A.

¹Sumy State University, Medical institute, Department of Pathomorphology;

²Sumy State University, Department of Processes and Equipment
of Chemical and Petroleum-Refineries, Ukraine

The problem of morphogenesis influence of pressure of colloid on thyroid gland is not researched enough in the scientific literature. In 1982 C. Garbi et al demonstrated the fact of the follicular colloid pressure in following way: after puncture of the follicles by the needle lumen compressed and follicular cells became cuboids [4]. On absence of polarity (basal differentiation) in thyrocytes culture which could't form follicles was also established [6]. Recent studies have found that vigorous expression of thyroperoxydase, natrium-iodium simpoter in follicles begin only after the appearance of colloid [5].

The aim: research mechanism of folliculogenesis in the thyroid gland under the influence of heavy metals salts.

Matherial and methods. The research of the intraluminal pressure influence of the colloids on folliculogenesis was conducted on 24 white Wistar line rats (6 months age, 200-250 g weight). During the experiment, laboratory animals were maintained in accordance with regulations adopted by the European Convention for the Protection of vertebrate animals, which we used for experiment and research tasks (Strasbourg,

1986), “General ethical rules of experimentation on animals”, and approved by the Congress of Bioethics (Kyiv, 2001) and the Law of Ukraine “On protection of animals from cruelty» № 3477-IV dated 21.02.2006.

6 animals in each group were taken for the experiments, access to water was free. To break thyroid morphofunctional state of equilibrium the experimental rats received a combination of heavy metals salts (increased amount of zinc, copper, iron, manganese, lead, chromium).

Experimental animals of both series are divided into groups according to the derived set of xenobiotics. 1-first group were the control rats receiving distilled water. Animals of group 2 received distilled water with a combination of heavy metals salts: zinc ($ZnSO_4 \times 7H_2O$) - 5mg/l, copper ($CuSO_4 \times 5H_2O$) - 1 mg/l, iron ($FeSO_4$) - 10 mg/l, manganese ($MnSO_4 \times 5H_2O$) - 0,1 mg/l lead ($Pb(NO_3)_2$) - 0,1 mg/l, chromium ($K_2Cr_2O_7$) - 0,1 mg/l. To study the dynamics of morphological changes animals were removed from experiments on 30 and 60 days.

After the experiment, animals were decapitated under ether anesthesia, thyroid was received, and then weighed on analytical scales “VLA-200” (Ukraine) to within 1 mg. Organometry of thyroid consisted of measuring the length, width and thickness of right lobe by using caliper, measuring thyroid volume by a dial test tubes – according to the volume of liquid forced out. Morpho-functional state of thyroid gland was studied using histological, histochemical, morphometric methods.

Histological and histochemical methods. For histological examination the right lobe of thyroid was taken and fixed it in 10% neutral formalin solution or Bouins Solution within 24 hours. Making paraffin blocks was performed by the standard technique. By microtomes paraffin serial sections 7-9 mm thick were performed, which passed through the center, and subcapsular minor glands, painted with hematoxylin-eosin stain.

Dyeing methods of van Gizon, Gomorry, PAS-reaction were also used.

Morphometric method. Suitable histological preparations were studied and photographed using a digital image output system «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394” (Ukraine). In an environment of morphometric computer program «SEO Image Lab 2,0» the analysis of micropreparation image was performed the average values of morphometric parameters were determined: bigger and smaller diameters of follicles, height of thyrocytes, determined optical density of the colloid follicles.

Mathematical methods. The modeling of influence salts of heavy metals on tension distribution in the follicle wall was carried out with the help of «Cosmos Works». To calculate the tension value in the follicle wall, the mathematical algorithm was used, which was borrowed from thin-walled shell theory [3]. The tension in a spherical shell which is under the internal pressure P is determined by the formula:

$$\sigma = \frac{PR}{2h} \quad (1)$$

where P – pressure in a follicle, Pa; R – follicle radius, m; h – thickness of a follicle wall, m. There is an expression for the spherical calotte in the case of homogeneous deformation:

$$2\pi RHh = 2\pi R_0 H_0 h_0 \quad (2)$$

where H – altitude of a segment layer, m;

$$\sigma = \frac{PR^2 H}{2R_0 H_0 h_0} \quad (3)$$

where $H=kR$, $H_0=kR_0$, where k – constant.

In the case of biaxial tension ($\varepsilon_1=\varepsilon_2=\varepsilon$) the material stands the shearing stress:

$$\sigma = \frac{E\varepsilon}{1-\mu} \quad (4)$$

where ε - material unit elongation; E – material elastic modulus, Pa; μ - Poisson's ratio.

Under the condition:

$$\varepsilon = R/R_0 - 1, \quad (5)$$

The formula can be rewritten:

$$\sigma = \frac{ER - R_0}{1 - \mu R_0} \quad (6)$$

So we get the formula of dependence of P and R:

$$P = \frac{2ER_0h_0}{1 - \mu} \left(\frac{1}{R^2} - \frac{R_0}{R^3} \right) \quad (7)$$

While researching function P(R) at maximum we get formulae to evaluate critical parameters:

$$R_{\sigma} = \frac{3R_0}{2}, \quad P_{cr} = \frac{8Eh_0}{27(1 - \mu R_0)} \quad (8)$$

The obtained data were processed statistically on a personal computer using application package. The discrepancy validity between experimental and test data were estimated with the help of Student's t test. The admissible error is less than 5% ($p < 0,05$)

Results and their discussion. Based on the theory of thin shells and the results of morphometric study of intact groups of mature rats, which were influenced by a combination of heavy metals salts, the mathematical model to determine the level of tension in the wall of follicles was deduced. The value of the vascular skeleton of microvasculature perifocal blood capillary for mechanical strength of thyroid parenchyma is extremely important, as they closely braid all follicles, forming a single extended structure. The interfollicular connective tissue contains many layers of textures capillaries. Each follicle is surrounded by a capillary net. Mono-layer capillary network consist of anastomosing blood microvessels. Capillaries diameter is uniform. Each capillary loop contacts with 4-5 neighbor-

ing loops around each follicle and on each side there are 5-6 capillaries. Therefore, in subsequent calculations Poisson ratio typical of vessels was used.

During the study of a maximum tension in the wall of follicles of rats of the control group, where the rupture might happen, it has been found that the importance index of 30 day observation period was 0.051546 MPa, and after 60 days - 0.047705 MPa. After 30 days of the salts of heavy metals influence the critical stress in the wall of follicles decreased to 24.37% after 60 days of the experiment - 25.65%.

Thus, the maximum tension that can withstand the wall depends on the size of the follicle diameter and height of follicular endocrinocytes (wall thickness) - the larger follicle size and smaller follicular endocrinocytes height, the less stress can the follicle wall with stand.

Experimental results showed that with increasing follicle size tension in their side is also increased, but after reaching the critical value its gradual decline occurs. We can assume that, to prevent the rupture of the follicle membrane physiological or compensation-adaptive mechanisms are used. To simulate the influence of internal pressure on its wall the following methods simplification were selected: follicle has correct elliptical shape and uniform hydrostatic pressure affects the entire surface of the follicle. Polyethylene was taken as this materials is most highly similar to the studied biological tissue. Pressure $P = 1$ atm was selected for the simulation. Using computer simulation of stress and strain of thin membrane of thyroid follicle by "Cosmos Works" it was established that the elliptical form of follicle wall tension in the follicle was this: more tension appears on the longitudinal section of the ellipse - to $0,4 \text{ Nm/m}^2$, and in cross section the tension is 0.3 N/m^2 (Fig.).

As a result of the influence of combinations of heavy metals salts on the follicular apparatus thyroid hypoactivity developed, which manifested in accumulating colloid and changing its tinctorial,

physical and chemical properties, reducing the height of follicular epithelium, follicles increase

in diameter, which also reflected the increasing tension in the wall of the follicle.

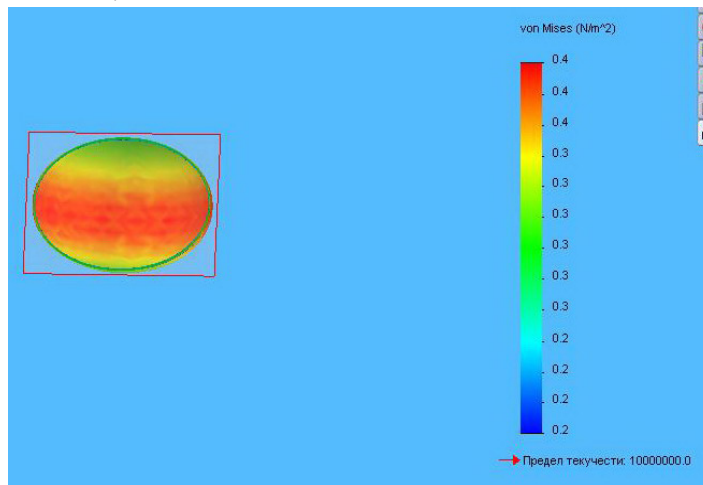


Fig. Stress distribution curve in the ellipsoid shell. When considering the cross-section shell red tint shows that more tension occurs on the longitudinal section of the ellipse, and in cross-section the tension decreases

Lots of colloid with greater optical density have greater physical and chemical density and viscosity, areas with lower optical density – have density and viscosity lower. Research of the colloid using morphometric software «SEO Image Lab 2,0» automatic mode selection confirmed that areas with different density may indicate uneven distribution of colloid density. Uneven colloid concentrations are easily visible on mounts stained by histochemical PAS-reaction. When retained in the cavity of the follicle colloid increases its condense, saturated hydrocarbon component. PAS - reagent paints concentrated colloid in purple-pink color. Uneven distribution of pressure inside the follicle may be a significant factor for the division the follicles.

Based on the opinion under which folds and follicle epithelial buds or bands are immersed in the follicle lumen in the direction of least resistance, it is clear active participation of intrafollicular pressure in the process of folliculogenesis becomes clear. The work of N.P. Fedchenko covers the mechanism of folliculogenesis in the central areas of the thyroid gland in conditions of prolonged hypercalcemia fragmentation follicles by ingrowed strands of connective tissue as vectors of force was described [1]. In our opinion, the

direction of division and fragmentation follicles is specified by the different gradients of pressure inside the follicles. We can assume a direct relationship between functional activity of follicular epithelium and the predominant type of folliculogenesis, as it is known that in particles of peripheral areas of thyroid the morphofunctional activity of thyrocytes are lower.

Based on the results of our research, we can speak about the important role of mechanical factors, physical and chemical processes of colloid in the central and peripheral folliculogenesis. We can assume a direct relationship between functional activity of follicular epithelium and the predominant type of folliculogenesis. It is known that in particles of the peripheral areas of thyroid the morphofunctional activity of thyrocytes are lower and intrafollicular pressure, respectively, higher than in central areas, and that makes a difference in the directions of vectors of folds of follicular epithelium [2]. Thus, in peripheral areas because of greater pressure and resistance of intrafollicular colloid fragmentation occurs at acute angles and it leads to separation of smaller follicles, even to microfolliculies formation in the same parent follicle wall. In the central areas of the parenchyma of thyroid follicular epithelium

functional activity is higher, more rarefied and colloid, respectively follicles are fragmenting more even - in the course of the central folliculogenesis 2-3 flattened follicles are formed.

Thus, the results allow to conclude that there is a significant role of intrafollicular colloidal pressure in the process of folliculogenesis. It is determined that in the wall of the follicle of elliptic form higher tension arises in longitudinal section of the ellipse, and in cross-section the tension decreases. Analyzing the research results, we can assume that the difference between peripheral and central folliculogenesis occurs because of different amounts of intrafollicular pressure, which again are derived from different functional activity of the follicular epithelium.

REFERENCES

1. Федченко М.П., Федченко М.М., Шпонька І.С. Теоретичні та патоморфологічні аспекти канцеро- і антиканцерогенезу в щитоподібній залозі. *Морфологія* 2007; 1(1): 25-28.
2. Федченко Н.П., Бондаренко А.А., Гарец В.И. Современные аспекты структурно-функциональной организации щитовидной железы. *Український морфологічний альманах* 2008; 6(1): 161-164.
3. Стороженко В.Я. Розрахунок тонкостінних апаратів (теорія і практика). Суми: Вид-во Алан-прес; 2002: 210.
4. Garbi C., Wollman S.H. Ultrastructure and some other properties of inverted thyroid follicles in suspension culture. *Exp Cell Res.* 1982; 138(2): 343–353.
5. Szinnai G., Lacroix L., Carre A. et al. Sodium/iodine symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 70-76.
6. Wollman S.H., Nitsch L., Gabri C. and Tacchetti C. Aspects of control of polarity of thyroid epithelial cells in follicles in suspension culture. In: *Thyroglobulin – the prothyroid hormone*. Ed. by Eggo M.C., Burrow G.N. New York: Raven Press; 1985: 235-241.

SUMMARY

INTRAFOLLICULAR PRESSURE OF COLLOID THYROID GLAND DETERMINATE THE TYPE OF FOLLICULOGENESIS

¹Moskalenko R., ¹Romanyuk A., ²Logvin A.

¹Sumy State University, Medical Institute, Department of Pathomorphology; ²Sumy State University, Department of Processes and Equipment of Chemical and Petroleum-Refineries, Ukraine

The problem of colloid pressure of influence on the thyroid gland folliculogenesis is not clear enough in the scientific literature. The purpose of this study was to investigate the mechanism of folliculogenesis in the thyroid gland under the influence of salts of heavy metals combinations on the organism. The research was conducted on 24 white adult rats. To study the dynamics of morphological changes animals were removed from experiments on 30 and 60 days.

Based on the theory of thin shells and the results of morphometric study of both groups of adult rats, which were influenced by a combination of heavy metal salts, the mathematical model to determine the level of tension in the wall of follicles was deduced. As a result of the influence of combinations of heavy metal salts on the follicular apparatus thyroid hypoactivity developed, which manifested in accumulating colloid and changing its tinctorial, physical and chemical properties, reducing the height of follicular epithelium, follicles increase in diameter, which also reflected the increasing tension in the wall of the follicle.

Thus, the results allow to conclude that there is a significant role of intrafollicular colloidal pressure on the process of folliculogenesis. It is determined that in the wall of the elliptic form follicle higher tension arises in longitudinal section of the ellipse, and in cross-section the tension decreases. Analyzing the research

results, we can assume that the difference between peripheral and central folliculogenesis occurs because of different amounts of intrafollicular pressure, which again are derived from different functional activity of the follicular epithelium.

Keywords: thyroid gland, folliculogenesis, intrafollicular pressure, colloid, heavy metal salts.

РЕЗЮМЕ

ВНУТРИФОЛЛИКУЛЯРНОЕ ДАВЛЕНИЕ КОЛЛОИДА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОПРЕДЕЛЯЕТ ТИП ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА

¹Москаленко Р.А., ¹Романюк А.М.,

²Логвин А.В.

¹Сумский государственный университет, Медицинский институт, кафедра патоморфологии; ²Сумский государственный университет, кафедра оборудования химических и нефтегазовых производств, Украина

Проблема влияния давления коллоида на фолликулогенез в щитовидной железе является малоизученной. Целью настоящего исследования явилось изучение механизма фолликулогенеза в щитовидной железе в условиях влияния на организм комбинации солей тяжелых металлов. Исследование было проведено на 24 белых крысах-самцах репродуктивного возраста. Для исследования динамики морфологических изменений животных выводили из эксперимента на 30 и 60 сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Основываясь на теории тонкостенных оболочек и результатах морфометрического исследования щитовидной железы животных контрольной и подопытной групп, была построена математическая модель для определения напряжения в стенке фолликула. В результате влияния комбинации солей тяжелых металлов на фолликулярный аппарат в щитовидной железе развивается гипо-

функциональное состояние, которое проявляется в накоплении коллоида и изменении его тинкториальных и физико-химических свойств, уменьшении высоты фолликулярного эпителия, увеличении диаметра фолликулов, что также отображает повышение напряжения в стенке фолликула. Полученные результаты позволяют сделать вывод о значительной роли внутрифолликулярного давления коллоида в процессах фолликулогенеза. Установлено, что в стенке фолликула эллипсоидной формы более высокое напряжение возникает по продольному разрезу эллипса, а в поперечном разрезе напряжение уменьшается. Анализируя результаты исследования, можно допустить, что разница между периферическим и центральным фолликулогенезом возникает вследствие разных значений внутрифолликулярного давления, что, в свою очередь, является производным от различной функциональной активности фолликулярного эпителия.

რეზიუმე

ფოლიკულისშიდა კოლოიდური წნევა განსაზღვრავს ფოლიკულოგენეზის ტიპს ფარისებრ ჯირკვალში

¹რ. რომანენკო, ¹ა. რომანიუკი,

²ა. ლოგვინი

¹სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, პათომორფოლოგიის კათედრა; ²სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ნავთობის წარმოებისა და ქიმიური აღჭურვილობის კათედრა, სუმი, უკრაინა

ფარისებრი ჯირკვლის მორფოგენეზში კოლოიდური წნევით გამოწვეული ცვლილებები ნაკლებადაა შესწავლილი. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულოგენეზის მექანიზმის გამოკვლევა ორგანიზმზე მიძემე ლითონების მარილების ზემოქმედების პირობებში. გამოკვლევა ჩატარდა

24 რეპროდუქციული ასაკის Wistar-ის ხაზის მამრ-ვირთავვაზე. მორფოლოგიური ცვლილებების გამოკვლევისათვის ცხოველები გამოგვყავდა ცდიდან დეკაპიტაციით ეთერის ნარკოზის ქვეშ, მასალას ვიღებდით 30-ე და მე-60 დღეს.

თხელკედლიანი სტრუქტურის თეორიაზე დაყრდნობით და ფარისებრი ჯირკვლის გამოკვლევის შედეგად საკონტროლო და საცდელ ჯგუფებში შეიქმნა მათემატიკური მოდელი ფოლიკულის კედლის დაძაბულობის განსაზღვრისათვის.

მძიმე ლითონების მარილების კომბინაციის ზემოქმედების შედეგად ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულურ სტრუქტურაში დაფიქსირდა ჰიპოფუნქციური მდგომარეობა კოლოიდების დაგროვებით, მისი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების ცვლილების, ფოლიკულის ეპითელიუმის სიმაღლის შემცირების და ფოლიკულთა

დიამეტრის გაზრდით, რაც გამოვლინდა ფოლიკულის კედლის დაძაბულობის მომატებით. ამ ფაქტზე დაყრდნობით შესაძლებელია დასკვნის გამოტანა იმის შესახებ, რომ ფოლიკულის სანათურში კოლოიდის წნევა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ფოლიკულოგენეზში. დადგენილია, რომ ელიფსური ფორმის ფოლიკულის კედლის სიგრძივ ჭრილზე ვითარდება მეტი დაძაბულობა, ვიდრე განივზე, სადაც ეს მაჩვენებელი იკლებს.

კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე, ავტორები შესაძლებლად მიიჩნევენ ივარაუდონ, რომ სხვაობა პერიფერიული და ცენტრალური ფოლიკულოგენეზის მექანიზმებში წარმოიქმნა ფოლიკულშიდა წნევის განსხვავებული მახასიათებლების გამო, რაც, თავის მხრივ, დამოკიდებულია ფოლიკულური ეპითელიუმის ფუნქციური აქტივობის განსხვავებული მაჩვენებლებით.

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF LYMPHOMYOSOT DURING CHRONIC DISEASES

^{1,2}Ratiani L., ²Terunashvili G., ^{1,2}Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²LTD Clinic "Healthy Women", Tbilisi, Georgia

Cells inside the living multicellular organism keep constantly interconnected through various signals (including electrical, chemical, mechanical, heat etc.), thus building up organized and balanced system. Under conditions of any pathological process (backgrounder by hypoxia and ischemia, which, in turn, develop as a consequence to the influence laid by toxic metabolites of the cell), intercellular links may disrupt, or adaptive compensative reactions may ensue. The latter support

to non-controlled hyperactivation of cellular metabolism, which leads to accumulation of the toxic metabolites, intoxication and further derangement inside the cell, ultimately resulting in deepening of the pathological process. Functional failure of the tissues grow deeper simultaneously with increasing number of disturbed cells, which makes pathological process irreversible, thus providing the development of chronic inflammatory pathological process in the body. Inflammation is

now recognized as a type of nonspecific immune response of the body to injury [1].

Pathology may be considered as an inadequate response to the influence of endo- and exotoxins, which is carried out via natural compensative and protective pathways of the body. Homotoxins released and accumulated as the product of these reactions lead to dysregulation of different inter-mediator transmissions, blockage of enzymatic pathways, intoxication of the cell and derangement of different systems in the body, including immune system homeostasis [2].

Today chronic diseases (such as complications of metabolic syndrome-atherosclerosis, coronary heart disease, Diabetes mellitus as well as cancer, and neurological disorders) have been associated with the chronic inflammation, which is developing with activation of immune response and expression of free radicals of oxygen (superoxide anion (O_2^-), hydroxyl radical ($O\cdot$), hydrogen peroxide (H_2O_2) and singlet oxygen), which can be generated *in vivo* and *in vitro* [3].

Reactive oxygen species are normal intermediants of biochemical and immune metabolism; they produced in respiratory chain of mitochondria and detoxicatory system, are result of immune cells activity, involve in immune attack toward different pathogens.

The intensive production of reactive oxygen species may eventually detrimentally affect the human body. Hence, correction of oxidative stress, as well as immune balance, is very essential in the treatment of various diseases. The balance of lymphocyte proliferation and death is crucial in lymphocyte homeostasis. The proper functioning of the immune system depends on the programmed cell death at virtually every stage of lymphocyte development. The program of apoptosis operates in both positive and negative selection of T and B-lymphocytes. Apoptosis occurs in functionally active cells (T and B lymphocytes) at the last stages of infectious processes when there is no more need to antibody production in the body; apoptosis occurs also in the mutant cells which

are potentially dangerous to the organism – in this case cytotoxic T lymphocytes (T killers) trigger the apoptotic program. Non-specific immune response of the body develops as the logical consequence of cytokine hyperexpression and different oxidative stress pathways. Therefore, the use of immunomodulating drugs is targeted on modulation of this response towards direction favorable to the body, in general [4].

Scientific conception of bioregulative therapy and homotoxicology implies treatment by modulation of own protective mechanisms and neutralization of already existing toxins. The goals of proficient homotoxicologic therapy involve good drainage, detoxication, immunomodulation and restoring of normal homeostasis in the patient. By this respect immune system is considered in bioregulative therapy like a bridge between bioregulative therapy and modern medicine.

Lymphomyosot is a complex natural detoxifier drug, providing the effective drainage (detoxication) of extracellular matrix via lymphatic system (by activating lymphatic system it facilitates the transport of homotoxins from cellular matrix to circulation).

We have studied dose-dependent activity of Lymphomyosot on experimental model of T lymphocytes under conditions of the influence of oxidative stress and mitogen. Determination of dose-dependent immunomodulating activity of Lymphomyosot on T lymphocytes model system is useful for knowledge existing in anti-homotoxic medicine regarding its effectiveness and abilities, broaden the area of its use, enable to make precise the treatment doses of a drug and increase its treatment effectiveness.

Aim of the investigation - determining of dose-dependent immunomodulating activity of Lymphomyosot on T lymphocytes model system of Jurkat cells

Our research was conducted on intensively proliferating leukemic T cell derived Jurkat cell line (The human lymphoblastoid T-cell line Jurkat).

Jurkat cell line has been extensively applied to scientific and therapeutic researches as human T lymphocyte model [1,3,5,6].

Material and methods. We studied the dose-dependent immunomodulating activity of Lymphomyosot on the model systems of Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions and stimulated simultaneously with mytogen Phytohemaglutinine (PHA). Effectiveness of Lymphomyosot was examined according its regulatory capacity of the cells immunological activity (cytokine expression, respiratory burst) and apoptosis intensity.

Cell culture. The research involved human leukemic mature T cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germania)). Cells were proliferated in bioactive medium RPMI 1640 (GIBSO), inactivated embryonic bovine serum (Sigma), L-glutamine (4mM), penicillin (100un/ml) and streptomycin (100un/ml) containing suspension at 37°C, moist 5% CO₂ containing medium. Experiments will be carried out on cell concentration 0,3 – 0,6 x 10⁶ cells in 1 ml of medium.

Modeling of oxidative stress. For modeling of the oxidative stress inherent to chronic inflammation processes 30% hydrogen peroxide (H₂O₂) (Sigma) (25 µl) was added to Jurkat cell incubation suspension with subsequent incubation for 24 h [2]. Control group included intact Jurkat cells [2].

Modeling of mytogen (phytohaemaglutinin (PHA))-induced activation. Jurkat cells prestimulated with PHA (50 µg/ml) at 37° for 5 min, then removed by brief centrifugation, washed three times with RPMI-1640, resuspended in complete medium, seeded into flat-bottom 96-well plates (25000 cells/well) and cultured for 24 hours alone or mixed with non-stimulated Jurkat cells (40%Jurkat(PHA) + 60% Jurkat(intact)). Time-course analysis revealed that PHA-stimulated Jurkat cells quickly release toxic molecules to the medium with biphasic pattern, with maximal cytotoxic activity.

© GMN

On the experimental models in our study we observed the effect of therapeutic (0,004 µl) and 100 fold (0,4 µl) doses of Lymphomyosot. Therapeutic dose is calculated by multiplying the recommended treatment dose (1,1 ml) by the average human weight (70 kg) and dividing the result by the mass of cell suspension used in the study.

MTT test for assessing the proliferation activity (viability) of the cells. We incubated cell suspension (2x10⁶ cell/ml) in growth medium (PRMI-1640+10% calf embryonic serum (sigma) +1% penicillin+streptomycin) (together with hydrogen peroxide and Lymphomiozot) for 37°C in 5% CO₂ atmosphere. After the incubation period suspension was centrifugated at 1500 G for 5 minutes. MTT (3-(4,5-dimethyliazol -2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) (Sigma) solution was added to sediment cells (30µl for 100 µl suspension; MMT was diluted in buffer (140 mM NaCl, 5mM HEPES, pH 7,4) in dose of 2.5 mg for MTT 300 µl buffer) and incubated for 4 hours at 37°C under 5% CO₂ conditions. After incubation we were taking supernatant carefully and adding to it the dilutant 100% 100 µl dimethyl sulfoxide (DMSO).

Absorption was measured with spectrophotometer at 570 nm wave-length. For study suspension, we determined average rate of measuring, subtract average rate of control (separately for soil). We calculated the coefficient of proliferation through the formula below:

$$K = A_{\text{trial}} / A_{\text{control}}$$

In cytotoxicity tests using the MTT detection method, target cell death was calculated as follows [4]:

$$\% \text{ of target cell death} = (A_{550(\text{effectors} + \text{targets})} - A_{550(\text{effectors})}) / A_{550(\text{targets})} \times 100$$

The absorbance at 550 nm (A₅₅₀) of effectors or target cells was determined in separate cultures containing either effectors or target cells alone.

Determining the antioxidant enzyme activity. Jurkat cell extract is prepared by homogenization of cellular precipitate acquired after centrifugation of cell suspension on 500g. The buffer of the lysis (1.5mM MgCl₂, 10mM KCl, 1 mM DTT, leupeptine, aprotinin, 10mM HEPES, pH 7.9) with twice a volume is added to precipitate. Lysing of the cells is performed by passing 10 times into 27 gauge needle. Acquired homogenate is centrifuged for 20 minutes on 10000g. The supernatant is used for determining the enzyme (Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione Reductase, Catalase) activity by standart methods.

Electron paramagnetic resonance (EPR). Registration of cell culture EPR spectra was performed on radiospectrometer PЭ-1307 (Russia), which operates on super high frequency of 9.77 Hz, with modulating frequency of 50 kHz, at the temperature of liquid nitrogen (-196⁰). For determining free oxide radicals (superoxide radicals) we were using the spin-trap 5.5 dimethyl-1-pyrolyne-IV-

oxide (DMPO) (Sigma), (with the dose of 50 m 0.6 x 10⁶ cells on 0.5 ml area). EPR spectra of superoxide radicals are determined at the room temperature, on microwave power 20 mVt.

Determining IL-2 and IL-10. Determining of IL-2 and IL-10 was performed via immuno-enzyme method. The cells were preliminarily subjected to homogenization under the ultrasound influence.

Statistic processing of the obtained results was conducted according to SPSS 11.0 program. Student's t-test was used for analysis of differences between means and a change with a p value <0,05 was considered statistically significant.

Results and their discussion. Table 1 demonstrate the data of the viability of Jurkat cells incubated under moderate oxidative stress inherent to chronic inflammation processes during 24 hours or stimulated by PHA with and without Lymphomyosot (MTT test results).

Table 1. Viability of Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions for 24 hours (MTT test results)

Series	Jurkat		Jurkat + Lymphomyosot			
	I	K	Therapeutic dose (0,004 µl)		x100 dose (0,4 µl)	
			I	K	I	K
Area	0,152±0,030					
Jurkat	0,615±0,021	1	0,645±0,032	1,1	0,649±0,031*	1,1
Jurkat+H ₂ O ₂ (25 µl)	0,563±0,023*	0,89	0,534±0,023*	0,82	0,612±0,020* **	0,99
Jurkat + PHA	0,273±0,065*	0,41	0,252±0,026*	0,36	285±0,068*	0,44

*- statistically significant changes have been demonstrated, compared to control (intact Jurkat cells) (p<0,01); ** - statistically confident effect of the drug "Lymphomyosot" has been demonstrated (p<0,01)

Table 2. Superoxide radical (O₂⁻) content in Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions

Series	O ₂ ⁻ I (mm/mg)		
	Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot	
		Therapeutic dose (0,004 µl)	x100 dose (0,4 µl)
Jurkat	-	-	-
Jurkat+H ₂ O ₂ (25 µl)	3,5±1,5	1,8±0,9**	1,6±1,2**

** - statistically confident effect of the drug "Lymphomyosot" has been demonstrated (p<0,001)

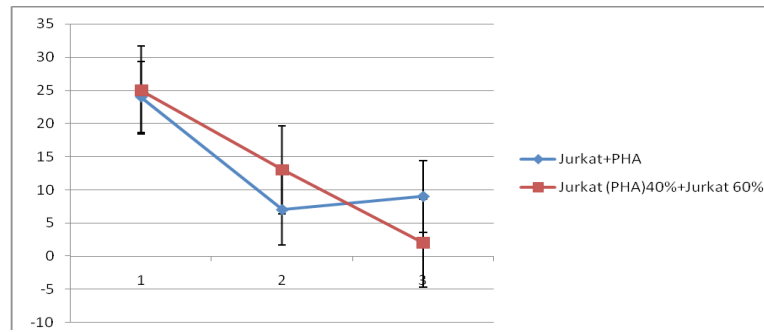


Fig.1. Superoxide radical (O_2^-) content in PHA-stimulated Jurkat cells
1 – Jurkat +PHA; 2 – Jurkat +PHA+ L (0,004 mkl); 3 – Jurkat +PHA+ L (0,4 mkl)

Table 2 show the data depicting the superoxide radicals content in Jurkat cells culture, incubated under moderate oxidative stress (25 μ l) conditions during 24 hours with and without Lymphomyosot. On the Figure 1 is shown the data on superoxide radical content in intact, PHA-stimulated and intact+PHA-stimulated Jurkat cells co incubated during 24 hours with and without Lymphomyosot (EPR spectroscopy results).

Table 3 demonstrate data about antioxidant enzyme (Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Reductase) activity in Jurkat cells culture incubated

under moderate oxidative stress regimens (25 μ l) in presence and without Lymphomyosot. The result analysis shows that antioxidant enzyme activity increases under severe oxidative stress (50 μ l) (Superoxide Dismutase – 2.8, Catalase – 7.8 and Glutathione Reductase – 1.71 times). Antioxidant enzyme activation is observed under oxidative stress of moderate intensity as well (Superoxide Dismutase – 3.4, Catalase – 6.15 and Glutathione Reductase – 1.32 times). Specifically should be noted that Catalase and Glutathione Reductase activity increases proportionally with the increment of hydrogen peroxide (H_2O_2) dose.

Table 3. Antioxidant enzyme activity in Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions

Series	SOD			Catalase			GR		
	Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot		Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot		Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot	
		Therapeutic dose (0,004 μ l)	x100 dose (0,4 μ l)		Therapeutic dose (0,004 μ l)	x100 dose (0,4 μ l)		Therapeutic dose (0,004 μ l)	x100 dose (0,4 μ l)
Jurkat	46,3 \pm 13,4	99,6 \pm 16,5***	113,3 \pm 28,1***	3,3 \pm 0,4	4,2 \pm 2,1	4,5 \pm 1,5	130,5 \pm 18,2	209,7 \pm 30,1***	153,9 \pm 23,8
Jurkat + H_2O_2 (25 μ l)	159,1 \pm 46,3*	68,3 \pm 20,1**	165,5 \pm 31,2*	20,3 \pm 5,2*	8,0 \pm 3,5***	7,9 \pm 2,7***	172,5 \pm 34,8*	107,6 \pm 18,9**	125 \pm 32,0**

* - statistically confident changes with respect to control have been demonstrated (intact Jurkat cells) ($p < 0,001$); ** - statistically confident effect of the drug "Lymphomyosot" has been demonstrated ($p < 0,001$)

Table 4 demonstrates data about antioxidant enzymes activity in intact, PHA-stimulated and intact+PHA-stimulated Jurkat cells co incubated during 24 hours in presence and without Lym-

phomyosot. Data analysis shows marked activation of antioxidant enzymes in PHA-stimulated Jurkat cells alone as well as under conditions of 24 hours incubation in mixture with intact Jurkat cells (Su-

peroxide Dismutase – 1.3 and 1.6 times; Glutathione Reductase – 1.25 and 1.64 times, respectively).

Catalase activity does not show meaningful alteration when compared to control.

Table 4. Antioxidant enzyme activity in Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions

	SOD			catalase			GR		
	Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot		Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot		Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot	
		Therapeutic dose (0,004 µl)	x100 dose (0,4 µl)		Therapeutic dose (0,004 µl)	x100 dose (0,4 µl)		Therapeutic dose (0,004 µl)	x100 dose (0,4 µl)
Jurkat	57±12,0	91.6±16,9**	109.0±20,9**	3.5±0,6	2.4±0,5	5.4±0,9**	166.9±10,0	192.9±12,0	180.7±15,0
Jurkat +PHA	89.7±13,0*	64.7±12,0**	39.2±11,0**	2.4±0,5	1.9±0,3	4.9±0,6**	208.1±12,0*	201.5±25,6	94.5±21,8**
Jurkat (PHA) 40% + Jurkat 60%	109.0±20,9**	89.8±19,2	153.3±17,0**	2.5±0,9	3.3±0,6	5.2±0,9**	273.9±20,0*	217.4±18,0**	150±22,3**

* - statistically confident changes with respect to control have been demonstrated (intact Jurkat cells) ($p < 0,001$); ** - statistically confident effect of the drug "Lymphomyosot" has been demonstrated ($p < 0,001$)

Table 5. Intensity of IL-2, IL-10 expression in Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions

Series	IL – 2			IL 10		
	Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot		Jurkat	Jurkat + Lymphomyosot	
		Therapeutic dose (0,004 µl)	x100 dose (0,4 µl)		Therapeutic dose (0,004 µl)	x100 dose (0,4 µl)
Jurkat	10±1,1	29,3±3,1	6±1,3	20.5±1,17	85,3±10,4	130±13,3
Jurkat+H ₂ O ₂ (20 µl)	31,3±1,1	74,3±4,2**	21±3,3**	61,7±9,2	75,7±3,2	8,3±1,1**

** - statistically confident effect of the drug "Lymphomyosot" has been demonstrated ($p < 0,01$)

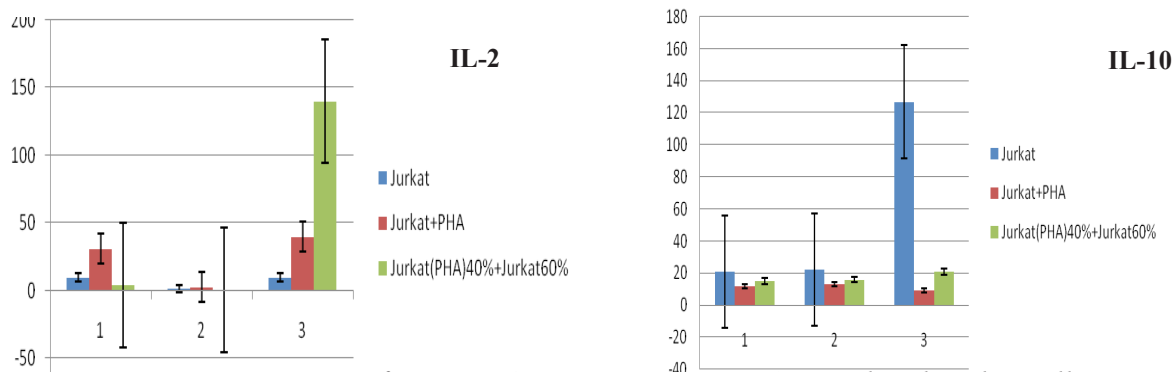


Fig. 2. Intensity of IL-2, IL-10 expression in PHA-stimulated Jurkat cells
1 – Jurkat +PHA; 2 - Jurkat +PHA+ L (0,004 mkl); 3 - Jurkat +PHA+ L (0,4 mkl)

Table 5 show data about the pro- and anti-inflammatory interleukins (IL-2 and IL-10) expression in Jurkat cells incubated under oxidative stress conditions (25 μ l) during 24 hours. Figure 2 demonstrate data about production of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-2 and IL-10) in intact and intact and PHA-stimulated Jurkat cells.

Figure 3 demonstrate data on apoptosis intensity in intact, PHA-stimulated and intact+PHA-stimulated Jurkat cells incubated for 24 hours with and without Lymphomyosote.

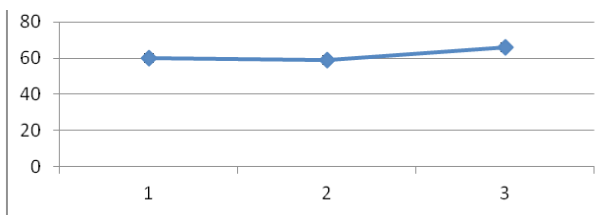


Fig. 3. Apoptosis intensity in PHA-stimulated Jurkat cells

1 - Jurkat +PHA; 2 - Jurkat +PHA+ L (0,004 mkl); 3 - Jurkat +PHA+ L (0,4 mkl)

Thus, we can make a conclusion, that Lymphomyosot provides the recovery of viability of Jurkat cells incubated under conditions of oxidative stress, but does not affect the viability of mitogen-stimulated (PHA) Jurkat cells.

Oxidative stress induces activation of antioxidant enzymes. Catalase and Glutathion Reductase, in Jurkat cells due to the direct effect of hydrogenous peroxide, which freely diffuses from incubatory area into cell cytoplasm via cell membrane. There are some evidences upon the participation of hydrogenous peroxide in regulation genes expression (including genes of antioxidative enzymes) [6]. In moderate oxidative stress conditions Lymphomyosot dose-independently causes the reduction in the activity of Catalase, Glutathion Reductase and Superoxid Dismutase decrease in content of superoxidradicals. Lymphomyosot, as an detoxifying drug provides the detoxication of reactive compounds of oxygen and thus ensures regulation of oxidative balance of cell and contributes to normalization of the activity

of antioxidative enzymes. Under conditions of moderate oxidative stress, the enhancement of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-2, IL-10 expression by Jurkat cells indicates on the activation of immune response of cells. Due to the influence of Lymphomyosot (therapeutic as well as 100-fold dose) cytokines balance tend to anti-inflammatory (decrease IL-2 and increase IL-10 expression), suggesting the anti-inflammatory activity of a drug.

In mitogen (PHA)-activated Jurkat cells the development of inflammatory response is revealed by the intensification of oxidative stress (increase in the activity of Superoxid Dismutase and Glutathion Reductase (the activity of Catalase is not changed in comparison with control), increased production of superoxidradicals)), increase the expression of pro-inflammatory cytokine (IL-2) and inhibition of anti-inflammatory cytokine (IL-10).

In mitogen (PHA)-activated Jurkat cells Lymphomyosot dose-dependently causes modulation of the activity of antioxidant enzymes. Lymphomyosot does not effect upon the degree of expression of anti-inflammatory cytokine IL-10; its therapeutic dose shows anti-inflammatory effect, drug causes inhibition of hyper expression of IL-2 (up to lower level than basal), while 100-fold dose contributes to to the stimulation of cytotoxicity of the cells and increase in expression of IL-2.

It should be noted, that in simultaneous incubation of intact Jurkat cells with mitogen (PHA)-stimulated Jurkat cells Lymphomyosot does not significantly influence on the intensity of cell apoptosis.

Conclusion

On basis of the analyses of the results of the above-given studies it was revealed that Lymphomyosot as a detoxifying drug shows antioxidant effect and therefore provides normalization of oxidative metabolism, redox-balance recovery, and normalization of the activity of antioxidant enzymes. Therapeutic dose of Lymphomyosot

shows anti-inflammatory immunosuppressive activity; its 100-fold dose of an agent under conditions of moderate intensity oxidative stress shows anti-inflammatory immunosuppressive activity, while under conditions of mitogen (PHA) effect, it contributes to the increase in cytotoxic immune response.

Thus we can recommend:

1. To use Lymphomyosot as an anti-inflammatory, recovering agent for preventive aims.
2. To use therapeutic doses of Lymphomyosot in the treatment of chronic pathologies.

REFERENCES

1. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm. Res.* 2005; 54(7):273-80.
2. Kim H, Kim YN, Kim H, Kim CW. Oxidative stress attenuates Fas-mediated apoptosis in Jurkat T cell line through Bfl-1 induction. *Oncogene.* 2005; 24(7):1252-61.
3. Liu H, Fu RY, Liao QK, Li FY, Zhu YP, Gao J, Mao YQ. Valproic acid induced intracellular GSH-redox imbalance and apoptosis of leukemic cells resistant to dexamethasone and doxorubicin. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2009; 40(1):133-7.
4. Martinez-Lorenzo M.J, Alava M.A., Anel A., Pineiro A., Naval J. Release of preformed Fas ligand in soluble form is the major factor for activation-induced death of Jurkat T cells. *Immunology* 1996; 89: 511-517.
5. Wang Y, Chen Y, Chen Z, Wu Q, Ke WJ, Wu QL. Gambogic acid induces death inducer-obliterator 1-mediated apoptosis in Jurkat T cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2008; 29(3): 349-54.
6. Xiao-Yue Chen, Xiao Ding, Sheng Xu, Ren Wang, Wei Xuan, Ze-Yu Cao, Jian Chen, Hong-Hong Wu1, Mao-Bing Ye and Wen-Biao Shen. Endogenous hydrogen peroxide plays a positive role in the upregulation of heme oxygenase and acclimation to oxidative stress in wheat seedling. *Leaves Journal of Integrative Plant Biology* 2009; 51(10): 951-960.

SUMMARY

ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF LYMPHOMYOSOT DURING CHRONIC DISEASES

^{1,2}Ratiani L., ²Terunashvili G., ^{1,2}Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²LTD Clinic "Healthy Women", Tbilisi, Georgia

Every pathology generally refers to an inadequate response to the influence brought by endo- and exotoxins, which is carried out via natural compensative and protective pathways of the body. Scientific conception of bioregulative therapy and homotoxicology implies treatment by modulation of own protective mechanisms and neutralization of already existing toxins. This endo- and exogenic homotoxins influence on the development of various immune responses of immunocompetent cells. Lymphomyosot, a complex natural detoxifier drug, providing the effective detoxication of extracellular matrix via lymphatic system. As a huge amount of immunocompetent cells are located in the lymphatic system are, regulation of their immune responses by Lymphomyosot is very the essence of the treatment applicable to different chronic pathologies.

Aim: determining of dose-dependent immunomodulating activity of Lymphomyosot on T lymphocytes modelled system of Jurkat cells.

The modelled systems of Jurkat cells, incubated under moderate oxidative stress conditions inherent chronic inflammatory processes, and stimulated with mytogene Phytohemaglutinine (PHA) was used. Effectiveness of Lymphomyosot was studied by regulatory capacity of the cells bioviability (MTT test) immunological activity (cytokine expression, respiratory burst) and of mytogene-induced apoptosis intensity of Jurkat cells. Lymphomyosot shows antioxidant effect and dose-dependent immunomodulatory activity.

Lymphomyosot, as anti-inflammatory, recovering agent is effective for profilactic aims. Low (thera-

peutic) doses of lymphomyosot are effective for the treatment of.

Keywords: Lymphomyosot, antioxidant effect, immunomodulatory activity, chronic pathologies.

РЕЗЮМЕ

АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОМИОЗОТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ

^{1,2}Ратиани Л.Р., ²Терунашвили Г.Т.,
^{1,2}Саникидзе Т.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²ООО Клиника «Здоровая женщина», Тбилиси, Грузия

Для любого патологического процесса в организме характерно развитие неадекватных ответных компенсаторных реакций на эндо- и экзотоксины. Согласно научной концепции биорегуляционной терапии и гомотоксикологии лечение должно быть направлено на нейтрализацию эндо- и экзогенных гомотоксинов и модуляцию собственных защитных механизмов организма, развивающихся с участием иммунных клеток. Лимфомиозот - комплекс натуральных детоксицирующих соединений, обеспечивающих эффективную детоксикацию внеклеточного матрикса через лимфатическую систему. Поскольку в лимфатической системе находится огромное количество иммунокомпетентных клеток, регуляция их иммунного ответа посредством лимфомиозота имеет важное значение, в особенности при развитии хронических процессов.

Целью исследования явилось определение дозозависимой иммуномодулирующей активности лимфомиозота на модельной системе Т-лимфоцитов, клетках Jurkat.

Клетки Jurkat, инкубировали в условиях умеренного окислительного стресса, характерного для хронических воспалительных

процессов. а также стимулировали митогеном фитогемаггулинином (РНА). Эффективность лимфомиозота оценивалась посредством его влияния на жизнеспособность клеток Jurkat.

Установлено, что лимфомиозот проявил дозозависимую антиоксидантную и иммуномодулирующую активность. Сделано заключение, что лимфомиозот, как противовоспалительный, восстанавливающий агент весьма эффективен для профилактических целей и для лечения хронических патологий.

რეზიუმე

ლიმფომიოზოტის ანტიანთებითი აქტივობა ქრონიკული პროცესების დროს

^{1,2}ლ. რატიანი, ²გ. თერუნაშვილი,
^{1,2}თ. სანიკიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²შპს კლინიკა “ჯანმრთელი ქალი”, თბილისი, საქართველო

სხვადასხვა ტიპის პათოლოგიური პროცესებისათვის დამახასიათებელია ორგანიზმში ენდოგენური არაადეკვატური კომპენსატორული რეაქციების განვითარება ენდო- და ეგზოტოქსინების ზემოქმედების საპასუხოდ. ბიორეგულაციური თერაპიისა და ჰომოტოქსიკოლოგიის სამეცნიერო კონცეპცია გულისხმობს მკურნალობას არსებული ენდო- და ეგზოტოქსინების განეიტრალებისა და ორგანიზმის იმუნური სისტემის მონაწილეობით მიმდინარე დაცვითი რეაქციების მოდულაციის საშუალებით.

ლიმფომიოზოტი წარმოადგენს ბუნებრივი დეტოქსიკაციური ნაერთების რთულ კომპლექსს, რომელიც უზრუნველყოფს ექსტრაუჯრედული მატრიქსის ეფექტურ დეტოქსიკაციას ლიმფური სისტემის მეშვეობით. ვინაიდან ლიმფური სისტემა მოიცავს დიდი რაოდენობით იმუნურ უჯრედებს, მათი პასუხის რეგულაცია

ლიმფომიოზოტის საშუალებით მეტად მნიშვნელოვანია სხვადასხვა პათოლოგიების დროს.

კვლევის მიზანის წარმოადგენდა ლიმფომიოზოტის დოზადამოკიდებული აქტივობის დადგენა T-ლიმფოციტების მოდელურ სისტემაში, Jurkat უჯრედებზე.

Jurkat უჯრედების ინკუბაცია ხორციელდებოდა ქრონიკული ანთებისათვის დამახასიათებელი ზომიერი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში და ასევე მოტოგენის, ფიტოჰემატოგლუტინინის (PHA),

ზემოქმედების ფონზე. ლიმფომიოზოტის ეფექტურობის შეფასება ხდებოდა მისი უნარით არეგულიროს Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ლიმფომიოზოტმა გამოავლინა დოზადამოკიდებული ანტიოქსიდანტური და იმუნომოდულატორული აქტივობა. გაკეთებულია დასკვნა ანთებითი პროცესების განვითარების პრევენციისა და ქრონიკული დაავადებების მკურნალობის მიზნით ლიმფომიოზოტის ეფექტური გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ.

CHARACTERIZATION OF ORAL ULCER AND PATHOLOGICAL SCAR IN NUDE MICE MODEL

Sukhitashvili N., Imnadze I., Tabaghua G., Gogilashvili Q., Amiranashvili I.

Ilia State University, Institute of Medical Research, Tbilisi, Georgia

Ulceration of mouth mucosa is frequently occurs after injuries in oral cavity. Most frequent etiologies of local ulceration are physical trauma, chemical or thermal injuries, infections, neoplastic conditions etc. [4]. Oral ulcers are relatively common and these lesions cause strong pain and discomfort. Pathological process is characterized by a loss of the mucosal layer within the mouth. This may be acute or chronic, localized or diffuse. Oral mucosa ulcers are probably the most common oral problem presenting in the primary care setting and can arise as a result of number of disorders [7]. When left untreated mucosa ulcer can develop severe complications including malignization of the lesion [9].

Frequently, injury of the oral tissues followed by abnormal fibroblast activation and keloid formation [5]. This pathological scar formation is often associates with pain and malfunction of the “healed” organ, requiring further treatment including surgery.

To understand specific mechanisms behind these phenomena and develop effective treatment regimens for blocking/preventing these pathophysiological processes, reproducible disease imitating animal models have to be introduced.

In this study we have characterized animal model of oral mucosa ulcer and pathological scar devel-

opment in athymic nude mice. We have explored clinical and functional picture of these lesions in laboratory animals as well as analyzed morphology and expression of several molecules in damaged tissues.

Materials and methods. *Mouse models.* Mouse oral mucosa ulcer model was carried out in 5 athymic Crl: NU-Foxn1nu (NU/NU) nude mice. Shortly, under general anesthesia, 20 μ l of 1% HCl

was injected into the buccal submucosal layer of the oral cavity of athymic nude mice using a 26-gauge needle (Fig. 1A). Next three days animals were treated with painkiller (Novalgine 2-3 drops 3x a day). Control mice received NaCl injection (n=2). Mice were kept under daily observation and all animals sacrificed after 2 weeks from injection. Following the visual examination lesions were surgically resected and preserved in formaldehyde for further analyses.

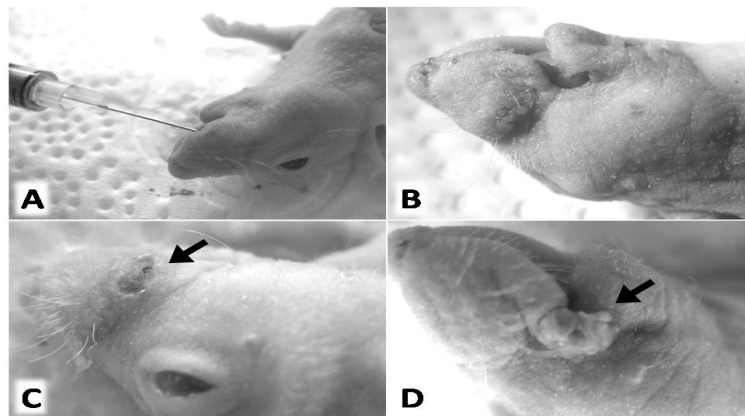


Fig. 1. Modeling of the oral ulcer (A, C) and pathologic scar (B, D) in nude mice

Mouse oral wound keloid model was carried out in 5 athymic Crl: NU-Foxn1nu (NU/NU) nude mice. Shortly, under general anesthesia and sterile conditions, 2 to 3 mm of the oral commissure region tissue (including skin, mucosa and subdermal structures) was surgically resected and hemostasized (Fig. 1B). Next three days animals were treated with painkiller (Novalgine 2-3 drops 3x a day). Mice were kept under daily observation and all animals sacrificed after 3 weeks from the injury. On site developed scar tissues were surgically resected and preserved in formaldehyde for further analyses. All animal studies were performed according to the ethical rules [1,2,8].

Monitoring of animal body mass. For characterization of animal body mass change, all the animals have been weighted before and after of the each experiment.

Immunohistochemistry. Paraffin-embedded tissue sections (2-3 μ m thick) were deparaffinized and rehydrated. Thereafter, slides were placed in washing buffer. Antigen retrieval was performed by micro-

waving the tissue sections in 10 mM citrate buffer for 10 min. Sections were incubated with normal goat serum (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) for 45 min. to block the nonspecific binding sites, and then incubated with mouse monoclonal antibodies (anti-CD45, anti-Ki67, anti-Human Epithelial Cell Antigen). After washing, slides were incubated with secondary HRP antibodies for 45 min. at room temperature. Thereafter, tissue sections were incubated with 100 μ l of the DAB Chromogen (DAKO Corp.) [1,3,6].

Results and their discussion. *Ulceration of the oral mucosa and skin of the mice.* After few days of HCl injection, reddish spots have appeared on the skin at the chemical introduction site. This has developed to the ulcer of the skin by the time. Surface of the ulcerated skin was creating “crater” with the necrotized tissue in the center (Fig. 1C). After the sacrifice we examined oral mucosa of the animals, where we found ulceration as well. Interestingly all animals displayed development of comparably similar dimension ulcers on the skin and/or on the mucosa of mouse oral cavity.

Keloid of the injured mouse oral tissue. After three weeks of the mice oral tissue (skin, mucosa) surgical injury, on the place of the lesion 4 from 5 animals (80%) developed grayish scar tissue. This bulb of hard consistence was located between upper and lower jaw of the animal and internally appeared as a continuation of mucosa and from outside was merging with the skin (Fig. 1D).

Body mass of the animals. Considering that injury of mouth tissues can be associated with the hindering of food intake, we can assume that

this obstacle will lead to weight loss of such animals. To characterize functional relevance of our models, we tried to determine changes of the body weight in laboratory animals during the experiment. This study revealed significant increase of the body mass in control animals (n=2) after two weeks (Table). Mice in which we induced pathological processes of the oral tissues, did not gain body weight. Moreover their mass had tendency to decrease during the two and three weeks of the study (Table) (Weight is expressed in grams).

Table. Indicators of the body mass of the animals (gr)

№	Ulcer		Surgical injury		Control	
	start	end	start	end	start	end
1	15,5	15,9	14,8	14,8	16,2	21,2
2	15,7	15,1	15	15,3	15,7	20
3	14,8	13,2	16,2	16,5		
4	16	14,5	15,7	14,9		
5	16,7	14,2	15,8	14,5		
mean	15,74	14,58	15,5	15,2	15,95	20,6

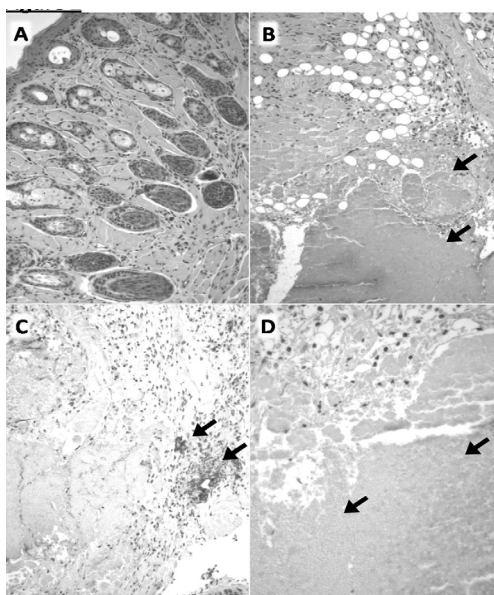


Fig. 2. Morphology of the oral ulcer. Hematoxylin & Eosin staining of the normal (A) and ulcerated (B) oral mucosa of the mouse. Infiltration of the inflammatory cells (C) and absence of the proliferative cells (D) in ulcerated oral mucosa analyzed by immunohistochemistry, as discussed in materials and methods

Morphology of the ulcerated tissue. First we pictured morphology of the healthy oral cavity tissues of the mice (control group), which was composed by normally arranged different tissue layers, with well-structured keratin nests and squamous cell islets (Fig. 2A). Hematoxylin-eosin staining of the formalin fixed ulcerated mice tissues revealed extended coagulation necrosis which was covering all tissue layers of the oral cavity (Fig. 2B) (arrows indicate necrotized tissue) [10].

For characterization of the local inflammatory status of these tissues, we performed immunohistochemistry analysis using anti-CD45 specific antibodies, which represents the marker for inflammatory cells. As was expected, experiment revealed strong local inflammatory cell infiltration in these tissues (Fig. 2C) (arrows indicate tissue infiltrated stained inflammatory cells).

To evaluate cell viability of the injured and surrounding tissues, immunohistochemistry was carried out using anti-Ki67 monoclonal antibodies, which is the specific marker for proliferating cells. We have identified that injured and adjacent

oral tissues did not demonstrate expression of Ki67 protein in their cells (Fig. 2D) (arrows indicate necrotic area).

Morphology of the pathologic scar (keloid) tissue. For morphological analysis of the scar tissue we used hematoxylin-eosin staining which demonstrated existence of the fibrosis in these tissues (Fig. 3A). Muscle and mucosa structures were forming “islands” among connective tissue mass of homogenous architecture.

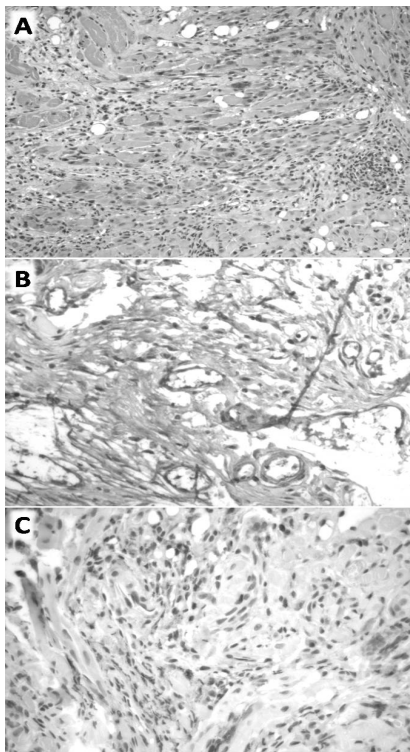


Fig. 3. Morphology of the pathologic scar. Hematoxylin & Eosin staining of keloid tissue (A). Fibrosis (B) and inflammation (C) of the scar tissue analyzed by immunohistochemistry as discussed in materials and methods

To identify origin of the connective tissue we performed immunohistochemistry analysis of these tissues using anti alpha-smooth muscle actin antibody. As expected, the tissue which was developed in the place of surgical wound of the animals displayed strong alpha-smooth muscle actin expression (Fig. 3B). These results indicate fibrotic hypertrophy of the injured tissues in these animals.

To analyze the local inflammatory status of these tissues, we performed immunohistochemistry

analysis using anti-CD45 specific antibodies. This study identified infiltration of the inflammatory cells into the fibrotic tissue (Fig. 3C).

In terms of technical feasibility, nude mice oral ulcer and keloid models are easily reproducible and acceptable animal models in this research field. These models give opportunity to monitor and manipulate pathologic processes of oral cavity/skin in dynamic. Our animal models not only reflect morphology of the specific injury but functionally imitate the disease.

Acknowledgments: We would like to thank Dr. Ivane Abiatar for reviewing the manuscript.

REFERENCES

1. Abiatar I. et al. Moesin-dependent cytoskeleton remodelling is associated with an anaplastic phenotype of pancreatic cancer. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(5): 1166-79.
2. Abiatar I. et al. Hsulf-1 regulates growth and invasion of pancreatic cancer cells. *J Clin. Pathol.* 2006; 59(10): 1052-8.
3. Erkan M. et al. The activated stroma index is a novel and independent prognostic marker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(10): 1155-61.
4. Herlofson B.B., Barkvoll P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand.* 1996; 54(3): 150-3.
5. Iqbal S.A., Sidgwick G.P., Bayat A. Identification of fibrocytes from mesenchymal stem cells in keloid tissue: a potential source of abnormal fibroblasts in keloid scarring. *Arch Dermatol Res.* 2012.
6. Jiang X. et al. Pancreatic islet and stellate cells are the main sources of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 in pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2009; 9(1-2): 165-72.
7. Leao J.C., Gomes V.B., Porter S. Ulcerative lesions of the mouth: an update for the general medical practitioner. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62(6): 769-80.
8. Li J. et al. Enhanced levels of Hsulf-1 interfere with heparin-binding growth factor signaling in pancreatic cancer. *Mol. Cancer* 2005; 4(1) 14.

9. Scully C., Shotts R. ABC of oral health. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *BMJ* 2000; 321(7254): 162-5.

10. Suzuki M. et al. Correlative magnetic resonance imaging and autopsy findings in a patient with coagulation necrosis treated with tissue plasminogen activator. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 (Oct 12); [Epub ahead of print].

SUMMARY

CHARACTERIZATION OF ORAL ULCER AND PATHOLOGICAL SCAR IN NUDE MICE MODEL

Sukhitashvili N., Imnadze I., Tabaghua G., Gogilashvili Q., Amiranashvili I.

Ilia State University, Institute of Medical Research, Tbilisi, Georgia

Ulceration of mouth mucosa is frequently occurs after injuries in oral cavity. Oral ulcers are relatively common and these lesions cause strong pain and discomfort. Frequently, injury of the oral tissues results in abnormal fibroblast activation and keloid formation. This pathological scar formation is often associates with pain and malfunction of the organ. To understand these phenomena and develop effective treatment, reproducible animal models have to be introduced.

Athymic nude mice where used to create animal models. 1% HCl acid solution was used for chemical damage of the mucosa tissue. Surgical operation was performed to create traumatic injury in the mouse oral cavity. Tissues were analyzed using immunohistochemistry methods.

All of the HCl treated animals developed ulcers on the skin and mucosa of the oral cavity. Most of the mice on the place of surgical wound developed keloid tissue. Mice in which we induced pathological processes of the oral tissue, did not gain body weight. Moreover their mass had tendency to decrease. Hematoxilyn-eosin staining of the ulcerated mice tissues revealed extended coagulation necrosis - covering all tissue layers

of the oral cavity. Strong local inflammatory cell infiltration and absence of proliferative cells has been demonstrated in these ulcerated and adjusted oral tissues. Morphological analysis of scar tissue revealed fibrotic hypertrophy of the injured oral tissues in these animals with the expressed infiltration of inflammatory cells

Our animal models reflect morphology of the specific injury and functionally imitate the disease.

Key words: mouth mucosa, oral ulcers, keloid tissue, animal model.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЗВЫ ПОЛОСТИ РТА И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ШРАМА В МОДЕЛИ МЫШЕЙ NUDE

Сухиташвили Н.Д., Имнадзе И.М., Табагуа Г.В., Гогилашвили К.Т., Амиранашвили И.Дж.

Государственный университет Ильи, Научно-исследовательский институт медицины, Тбилиси, Грузия

Язвы слизистой оболочки рта часто возникают в результате травмы и инфекционных повреждений ротовой полости, проявляясь болью и создавая дискомфорт у пациентов. Часто травмы тканей полости рта вызывают активацию фибробластов и способствуют формированию келоидных образований. Эти патологические рубцовые формирования ассоциируются с болью и снижением функции органа. С целью изучения этих явлений и разработки схемы эффективного лечения следует воспроизвести модель заболевания на животных.

Для создания моделей были использованы мыши линии Nude. Для химического повреждения тканей слизистой оболочки использовали 1% раствор HCl кислоты. Хирургическая операция была проведена для создания травматического повреждения в полости рта мышей. Ткани были исследованы с помощью иммуногистохимических методов.

У мышей после химического повреждения развились язвы на коже и слизистой оболочке полости рта. У большинства из них на месте хирургических ран развились келоидные ткани. У мышей, у которых были вызваны патологические процессы ткани полости рта, наблюдалась тенденция к снижению массы тела. Окраска язвенных тканей гематоксилин-эозином показала расширенный коагуляционный некроз, охватывающий все слои ткани полости рта. Сильная локальная инфильтрация воспалительных и отсутствие пролиферативных клеток выявлена как в пораженных, так и в соседних тканях полости рта мышей. Морфологический анализ рубцов выявил фиброзную гипертрофию тканей полости рта с хорошо выраженной инфильтрацией воспалительных клеток.

Созданные нами модели животных отражают морфологию конкретного повреждения и функционально имитируют заболевание.

რეზიუმე

პირის ღრუს ლორწოვანის წყლულისა და პათოლოგიური ნაწიბურის (კელოიდის) თავისებურება უდგე თავგების მოდელში

ნ. სუხიტაშვილი, ი. იმნაძე, გ. ტაბაღუა,
ქ. გოგილაშვილი, ი. ამირანაშვილი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

პირის ღრუს ლორწოვანი ხშირად წყლულდება სხვადასხვა ტრავმული თუ ინფექციური დაზიანებების შედეგად. რაც პაციენტებში გამოხატულია დისკომფორტით და ტკივილის შეგრძნებით. რიგ შემთხვევებში პირის ღრუს დაზიანებული ქსოვილი იწვევს ფიბრობლასტების გააქტიურებას და კელოიდური ქსოვილის ფორმირებას. ასეთი პათოლოგიური

ნაწიბურის წარმოქმნა ხშირად ასოცირდება ტკივილთან და ორგანოს ფუნქციის დაქვეითებასთან. ამ ფენომენტა ასახსნელად და ეფექტური სამკურნალო საშუალებების შესაქმნელად, საჭიროა დაავადების მოდელის შემუშავება ლაბორატორიულ ცხოველებში.

მოდელი შემუშავდა ათიმურ ნუდ-ხაზის ლაბორატორიულ თავგებში. 1% მარილმჟავას ხსნარი გამოყენებული იქნა ქსოვილის ქიმიური დაზიანების მისაღებად. ქირურგიული წესით შეიქმნა ტრავმული დეფექტი თავგის პირის ღრუში. ქსოვილების ანალიზი ჩატარდა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდით.

ყველა თავგეს ქიმიური დაზიანების შემდეგ პირის ღრუში განუვითარდა წყლული კანსა და ლორწოვანის საფარველზე. ცხოველების უმრავლესობას ქირურგიული ტრავმის ადგილზე განუვითარდა კელოიდური ქსოვილი. იმ თავგებს, რომლებშიც გამოწვეულ იქნა პათოლოგიური პროცესები არათუ აღენიშნათ სხეულის მასის მომატება, არამედ გამოიხატა სხეულის მასის კლების ტენდენცია. დაწყლულებული ქსოვილის ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებვისას აღმოჩნდა გაფართოებული კოაგულაციური ნეკროზი, რომელიც მოიცავდა პირის ღრუს ქსოვილის ყველა შრეს. ანთებითი უჯრედების ძლიერი ლოკალური ინფილტრაცია და პროლიფერაციული უჯრედების არარსებობა აღინიშნა როგორც უშუალოდ დაზიანებულ, ასევე მომიჯნავე ქსოვილებში. ნაწიბურის მორფოლოგიური ანალიზის შედეგად დადგინდა მისი ფიბროზული ჰიპერტროფიული წარმომავლობა, კარგად გამოხატული ანთებითი უჯრედების ინფილტრაციით.

ჩვენს მიერ შემუშავებული მოდელები ლაბორატორიულ თავგებში ასახავს სპეციფიური დაზიანების მორფოლოგიურ სურათს და ქმნის დაავადების ფუნქციურ იმიტაციას.