

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (199) Октябрь 2011

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (199) 2011

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. 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, Тенгиз Ахметели,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогияшвили, 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-РЕДАКЦИОННЫЙ 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, Tengiz Akhmeteli, 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:

Киладзе М.А., Гиуашвили Ш.Т. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: НАШ ОПЫТ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
Zimlitski M., Bhokray K.K., Rajan B.M., Nachkebia L., Loria G. TOTAL KNEE ARTHROPLASTY WITH NEXGEN LEGACY POSTERIOR STABILIZED	14
Makaridze T., Mardaleishvili K. COMBINED DEVELOPMENT OF THYROID GLAND AND REPRODUCTIVE SYSTEM BENIGN DISEASES	20
Kipshidze N., Rukhadze I., Archvadze A., Kipiani V., Kipshidze N., Lapiasvili E., Kaloiani V. ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROSPINAL VENOUS INSUFFICIENCY AND MULTIPLE SCLEROSIS	29
Гургенидзе Т.Ш., Мизандари М.Г. ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ С РАДИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЙ МЕДИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА.....	34
Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.И. ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX	43
Mania M., Javashvili L., Kasradze S., Okujava N. FASTING INSULIN AND HOMA-INDEX CHANGES IN PATIENTS TREATED WITH VALPROIC ACID	48
Агаев Ф.Ф., Рзаева Н.М., Мустафаев И.А. ОЦЕНКА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	52
Шалджян А.Л., Небогова К.А., Григорян С.В. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФУТБОЛИСТОВ	57
Герзмава О.Х., Ломтадзе Л.И., Китовани Д.Г., Каджришвили М.А. РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА В ГРУЗИИ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)	64
Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Мгварелидзе З.Г. НЕЙТРОПЕНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	74
Салманов А.И. РОЛЬ ВЗРОСЛЫХ ЖИРОВЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩА. ОСОБЕННОСТИ И КРАТКАЯ ИСТОРИЯ (ОБЗОР).....	81

Домианидзе Т.Р., Матитаишвили Т.Ц., Чичинаде К.Н., Лабадзе И.Дж., Хананашвили М.М. ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОГЕННЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС.....	86
Jokhadze M., Kuchukhidze J., Chincharadze D., Murtazashvili T. BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS FROM GEORGIAN GALANTHUS SHAORICUS	91
Kuchukhidze J., Jokhadze M., Murtazashvili T., Mshvildadze V. ANTIOXIDANT POLYPHENOLS FROM POPULUS ALBA GROWING IN GEORGIA	94

НАУКА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ:
НАШ ОПЫТ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Киладзе М.А., Гиуашвили Ш.Т.

*Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури, департамент хирургии;
Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия*

Одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), распространенность которой в общей популяции колеблется в пределах от 7 до 40% [3,9,12,16,25,48]. Актуальность проблемы ГЭРБ заключается в неуклонном росте заболеваемости, особенно в высокоразвитых странах, что связано с употреблением рафинированных продуктов питания, приемом пищи преимущественно в вечернее время, вредными привычками (курение, злоупотребление кофе, алкогольных и газированных напитков), ожирением и высокой психо-эмоциональной нагрузкой.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь определяется как хроническое заболевание, обусловленное гастроэзофагеальным или дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом и в 80% случаев ассоциировано с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, спо-

собствуя развитию тяжелых осложнений, как-то: рефлюкс-эзофагит, пептическая язва пищевода, пептические стриктуры, пищевод Баррета, кровотечения, аденокарцинома, анемия и экстраэзофагеальные осложнения (хронические заболевания лёгких, бронхиальная астма, рефлекторная стенокардия, некоторые виды аритмий, ларингит и др.), существенно снижающих качество жизни пациентов [1,9,10,15,16,19,20,40,47].

Выделяют «эндоскопически позитивную» и «эндоскопически негативную» гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. При первом варианте течения у больных развивается эзофагит, при втором – признаки воспаления отсутствуют. Гистологическими признаками эзофагита являются гиперплазия базальной зоны, удлинение сосочков, гиперемия, лейкоцитарная инфильтрация эпителия, формирование эрозий или язв [11].

Таблица 1. Классификация рефлюкс-эзофагита по Savary-Miller (1978)

Степень тяжести	Характеристика изменений
I	Единичные эрозии (участки эритемы), занимающие менее 10% окружности слизистой оболочки дистального отдела пищевода
II	Сливные эрозии (участки эритемы), занимающие 10-50% окружности слизистой оболочки дистального отдела пищевода
III	Циркулярные эрозии (участки эритемы)
IV	Пептические язвы, стриктуры, метаплазия эпителия нижней трети пищевода

Таблица 2. Классификация MUSE (Armstrong D. 1991, 1997)

Степень выраженности	Метаплазия	Язва	Стриктура	Эрозия
Отсутствует	M0 отсутствует	U0 отсутствует	S0 отсутствует	E0 отсутствует
Умеренная	M1 одна складка	U1 на уровне Z-линии (Волфа или Савари)	S1 просвет пищевода > 9мм	E1 одна складка
Средняя	M2 более двух складок	U2 язва Баррета	S2 просвет пищев. > 9мм	E2 более двух складок
Тяжелая	M3 циркулярно	U3 комбинация (Савари+Барретта)	S3 стриктура+короткий пищевод	E3 циркулярно

Для описания степени и распространенности рефлюкс-эзофагита предложено много классификаций, из которых наиболее оптимальными и удачными являются классификация по Savary-Miller (таблица 1) и классификация MUSE (таблица 2) [7,12,34].

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни различают: 1) нарушение функции антирефлюксного барьера, которое может возникать вследствие первичного снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), увеличения числа его спонтанных расслаблений и структурных изменений НПС; 2) снижение химического (вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи), объемного (в результате угнетения вторичной перистальтики и ослабления тонуса грудного отдела пищевода) и эзофагеального клиренса, т.е. способности пищевода нейтрализовать и удалять обратно в желудок попавшее в него кислое желудочное содержимое; 3) повреждающие свойства рефлюксата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты); 4) снижение резистентности слизистой оболочки пищевода; 5) нарушение опорожнения желудка; 6) билиарный рефлюкс; 7) желудочная гиперсекреция соляной кислоты; 8) повышение внутрибрюшного давления; 9) грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [4,12,28].

ГПОД – состояние, при котором через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в полость заднего средостения пролабирует абдоминальная часть пищевода, часть желудка или другой орган брюшной полости. В хирургической литературе выделяют следующие типы грыж: I тип – аксиальная (также называется скользящая, т.к. грыжевое содержимое «выскальзывает» в полость средостения через пищеводное отверстие диафрагмы при вдохе, натуживании), II тип – параэзофагеальная, III тип – смешанная и IV тип – параэзофагеальная грыжа, когда грыжевым содержимым являются различные органы брюшной полости [45,46]. Согласно классификации Петровского Б.В. (1967) аксиальные грыжи, в зависимости от характера грыжевого содержимого, подразделяются на 3 степени: I степень (так называемая пищеводная грыжа) – в грудной полости находится абдоминальный отдел пищевода; II степень (кардиальная грыжа) – в средостение пролабирует кардиальная часть желудка; III степень (кардиофундальная

грыжа, субтотально-желудочная грыжа) – пролабирует кардия и часть дна желудка или часть тела желудка и имеется выраженное укорочение пищевода. Согласно этой классификации параэзофагеальные грыжи могут быть: 1) фундальными, 2) антральными, 3) кишечными, 4) кишечнo-желудочными и 5) сальниковыми [12].

Основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются: изжога, отрыжка, загрудинные боли, регургитация, дисфагия, тошнота, рвота, икота, нередко имитирующие стенокардию напряжения. В клинической картине ГЭРБ нередко присутствуют также внепищеводные проявления болезни (сильная боль в груди, бронхиальная астма, охриплость голоса, симптомы ларингита или фарингита, хронический кашель, легочная симптоматика вследствие микроаспираций желудочного содержимого) [11-13,41].

Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни подтверждается эзофагогастроуденоскопией (ЭФГДС), биопсией слизистой оболочки дистального отдела пищевода, суточным пищеводным рН – мониторингом (с расчетом индекса DeMeester), манометрией пищевода, билиметрией, рентгенологическим исследованием желудка в положении Тренделенбурга, которое позволяет диагностировать грыжу пищеводного отверстия диафрагмы или моторно-эвакуаторное нарушение желудка, фармакологическими тестами [9,10,11,13,15,31,41].

В настоящее время наиболее эффективным методом лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы являются хирургические методы, которые выполняются лапаротомными и лапароскопическими доступами [1,3,7,31].

Общепринятыми показаниями к оперативному лечению ГЭРБ являются: 1) тяжелые симптомы ГЭРБ; 2) резистентные к терапии симптомы; 3) осложнения ГЭРБ; 4) грыжи больших размеров; 5) сопутствующие заболевания; 6) атипичные кардиальные симптомы; 7) молодые пациенты с симптомами ГЭРБ; 8) ущемленные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы любого типа и степени, требующие экстренной лапаротомии или лапароскопической операции [12,37].

В соответствии с морфологическими и функциональными изменениями пищеводно-желудочного перехода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыжах пищеводного отверстия диафрагмы, оперативное вмешательство направлено на: 1) устранение грыжи и профилактику её рецидива путем пластики пищеводного отверстия. 2) восстановление замыкательного механизма пищеводно-желудочного перехода путем усиления тонуса нижнего пищеводного сфинктера и восстановления кардиальной складки, что достигается различными вариантами фундопликаций [12].

Первые операции ушивания пищеводного отверстия диафрагмы были выполнены Стояновым (1901) и Дон (1908) [12,15,40]. Позже была разработана техника этих операций [12,15]. Так, S. Harrington (1949) после лапаротомии, извлечения грыжевого содержимого из средостения и иссечения грыжевого мешка смещал пищевод вправо и фиксировал его узловыми швами к краям пищеводного отверстия, после чего с помощью П-образных швов сшивались ножки диафрагмы позади пищевода (задняя крурорафия); L.J. Madden фиксировал пищеводно-диафрагмальную связку над диафрагмой [12,15]. M. Jonsrud фиксировал пищеводно-диафрагмальную связку со стороны брюшной полости через разрез в диафрагме; R. Sweet, S. Humpreys и С.М. Сох гофрирующими или П-образными швами уменьшали размеры пищеводно-диафрагмальной связки и перемещали её под диафрагму, после чего выполняли крурорафию [12,15]. Ch. Maurer и F. Keile, выполняя крурорафию, захватывали в последние швы превертебральную фасцию. С целью препятствия перемещения кардии желудка в полость средостения и для профилактики рецидива грыж пластика пищеводного отверстия дополнялась гастрокардиопексией, т.е. различными вариантами фиксации кардии в брюшной полости при лапаротомных доступах. Воегема фиксировал малую кривизну желудка как можно ниже к передней брюшной стенке [цит. по 12,15]. R. Nissen фиксировал малую кривизну желудка к передней брюшной стенке [цит. по 12,15,23]. Padenilli применял кожный лоскут, взятый из краев раны, который в виде петли охватывал кардию [цит. по 12,15]. Относительно плохие результаты этих операций вынудили отказаться от их широкого применения. Рецидивы ГЭРБ после

этих операций достигали 25%. Рецидивы грыж пищеводного отверстия диафрагмы встречались в 6-22% случаев [6,12,15,24,36,43], а при больших скользящих и параэзофагеальных грыжах – достигали 42% [6,12,24,36,44]. Вышеизложенное диктует необходимость поиска более эффективных способов антирефлюксных операций [2,5,8,15,21,30].

Предложены следующие основные типы вмешательств: тотальная фундопликация (методы Nissen-Rosseti, Collins-Nissen); частичная фундопликация (методы Besley - 270 градусов передняя фундопликация, Toupet -270 градусов задняя фундопликация, Dor -180 градусов передняя фундопликация); восстановление дугообразной связки (операция Hill – фиксация малой кривизны желудка к дугообразной связке) [2,5,11,12,30].

Осложнения антирефлюксных операций подразделяются на интраоперационные и послеоперационные. К интраоперационным относятся: перфорация пищевода, повреждение селезенки, пневмоторакс, кровотечение и др., послеоперационным: дисфагия (стенозирующая манжетка), постоянный рефлюкс (недостаточность манжетки), феномен телескопа ("slippage" синдром - соскальзывание манжетки на желудок), gas-bloat-синдром-невозможность отрыжки воздухом) и др. [11,12,20,40].

В настоящее время при лапаротомном и лапароскопическом доступе чаще всего используется крурорафия с фундопликацией по Nissen или по Toupet. Чаще используется способ Ниссена – фундопликационная манжетка охватывает абдоминальный отдел пищевода циркулярно, а по Тупе - фундопликационная манжетка охватывает абдоминальный отдел пищевода на 270 градусов [8,14,15]. В литературе описаны различные модификации обеих методик фундопликаций [12,24]. Ряд авторов доказывает, что способы Ниссена и Тупе по эффективности лечения ГЭРБ отличаются несущественно [10,18,22,36,42,50]. Другие исследователи, проводя мета-анализ широкомасштабных исследований, отвечающих I и II уровню доказательности, показывают, что после фундопликаций по Ниссену частота рецидивов ГЭРБ меньше, чем после фундопликаций по Тупе: 1,2-8% и 5-20%, соответственно [10,12,22,26,49]. Однако частота дисфагии, связанной со сдавлением пищевода на уровне манжетки, после фундопликаций по Ниссену больше, чем после

фундопликаций по Тупе: 2-10,1% и 1,3-16,8% соответственно.

Метод R. Nissen, модифицированный по А. Черноусову, включает в себя следующие этапы: мобилизация абдоминального отдела пищевода, идентификация блуждающих нервов, экспозиция пищеводного отверстия, пересечение коротких желудочных сосудов, задняя хиатопластика (2-3 шва), формирование фундопликационной манжетки (2-2,5 см) с ее фиксацией к стенке пищевода - верхняя фиксация манжетки к боковым стенкам пищевода, нижняя фиксация - к левой стенке пищевода.

В нашей клинике в течение 2000-2010 гг., “открытая” методика Ниссена в модификации А. Черноусова с задней хиатопластикой (крурорафия) выполнена у 104 больных (67 мужчин и 37 женщин, средний возраст – 42,5 лет).

В 23 случаях при наличии язвы двенадцатиперстной кишки дополнительно была произведена селективная проксимальная ваготомия, в 3 случаях - симультанная холецистэктомия и в одном – спленэктомия по поводу лимфомы селезенки. Летальности и значительных периоперативных осложнений (один случай ятрогенной спленэктомии) не наблюдалось. У 9 больных отмечались преходящие эпизоды легкой дисфагии. Послеоперационная эндоскопия и X-гау выявили свободное прохождение пищи и хороший функциональный статус пищевода и желудка. Хорошие и отличные результаты отмечены в 90% случаев.

С бурным развитием эндоскопической хирургии появилась возможность выполнения лапароскопических антирефлюксных операций. Первую лапароскопическую крурорафию с фундопликацией по Ниссену выполнил В. Dalemagne в 1991 году [цит. по 12]. Необходимость повторных вмешательств после лапароскопических антирефлюксных операций возникает в 0,83-7% случаев, что примерно соответствует результатам открытых операций [6,12,27,32,36]. Однако, вследствие значительно более низкой частоты послеоперационных осложнений (2-9%, в отдельных наблюдениях – до 12,7%, а при больших параэзофагеальных грыжах - до 11%), практически полного отсутствия летальности (0,3-0,8%), хорошей переносимости пациентами, короткого периода временной не-

трудоспособности и прекрасного косметического эффекта, лапароскопические антирефлюксные операции находят все более широкое применение [2,17,18,24,26,27,32,33,38,49]. Весьма важным положительным моментом лапароскопических антирефлюксных операций, позволяющих выполнять их с высокой эффективностью, является удобство манипуляций в левом поддиафрагмальном пространстве, в т.ч. у больных ожирением, что возможно именно с использованием лапароскопических инструментов, имеющих, как известно, длину около 50 см. К настоящему времени число выполненных в США и странах Западной Европы лапароскопических антирефлюксных операций насчитывает несколько десятков тысяч [28,29,35,39]. И если в начале освоения этой методики частота конверсий достигала 20%, то в настоящее время она не превышает 2% [27,32,33,35,38]. Учитывая высокий уровень освоения лапароскопических антирефлюксных операций, единственным специфическим противопоказанием к ней является массивный спаечный процесс в левом поддиафрагмальном пространстве, развивающийся после нескольких открытых операций [12].

Анализ данных литературы и собственные наблюдения позволяют заключить:

1. Основным критерием исхода хирургического лечения ГЭРБ являются своевременная диагностика и рациональное применение современных методов антирефлюксных операций.
2. Модифицированная “открытая” фундопликация - безопасная и эффективная операционная процедура, которая препятствует “скольжению” манжетки (“slippage” синдром), уменьшает частоту послеоперационных осложнений, гарантирует хорошие отдаленные результаты и улучшает результаты антирефлюксной хирургии.
3. Лапароскопические антирефлюксные операции высокоэффективны в лечении ГЭРБ, хорошо переносятся пациентами и характеризуются низким процентом осложнений, что позволяет признать их операциями выбора в лечении данной патологии.
4. У ряда больных, в связи с анатомическими особенностями и сопутствующей гипермоторной дискинезией пищевода традиционная фундопликация по Ниссену может быть заменена фундопликацией по Тупе, которая также является адекватной антирефлюксной процедурой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: монография. К.: Интерфарма; 2000: 175.
2. Багмен Н.Н. Современные возможности хирургического лечения неосложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клиническая перспектива 2002; 2: 30-34.
3. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение. Consilium-medicum 2002; 4: 16-19.
4. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение. Consilium-medicum 2002; 4: 16-19.
5. Лендел Л. Хирургическое лечение ГЭРБ. Клинический эксперт гастроэнтеролог 2004; 5.
6. Матвеев Н.Л., Протасов А.В., Кривцов Г.А., Леликов А.С. Хирургическое лечение гастроэзофагеального рефлюкса. Эндоскоп. хир. 2000; 3: 21-25.
7. Никишаев В.И., Головин С.Г., Лемко И.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии 2003; 3: 3-7.
8. Оскретков В.И., Ганков В.А., Климов А.Г. Видеоэндоскопическая хирургия пищевода: монография. Барнаул: Азбука; 2004: 159.
9. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Изжога, опасно ли это?: монография. Луганск: Луганская областная типография; 2004: 170.
10. Пучков К.В., Филимонов В.В. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: монография. М.: Медпрактика; 2003: 173.
11. Соловьев Г.М., Лукомский Г.И., Шулуто А.Н., Наумов Б.А., Котаев А.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – болезнь 21 века. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2000; 1: 62-65.
12. Фомин П.Д., Грубник В.В., Никишаев В.И., Малиновский А.В. Неопухольевые заболевания пищевода: монография. К.: ООО "Бизнес-интеллект"; 2008: 304.
13. Харченко Н.В. и др. Пути оптимизации ГЭРБ. Сучасна гастроентерологія 2007; 2: 34.
14. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: монография. М.: Медицина; 2000: 352.
15. Шалимов А.А., Саенко В.Ф., Шалимов С.А. Хирургия пищевода: монография. М.: Медицина; 1975; 368.
16. Bowrey D.J., Peters J.H., DeMeester T.R. Gastroesophageal reflux disease in asthma. effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. Ann Surg. 2000; 231(2): 161-172.
17. Bummer T., Hinder R.A., Klaus A. et al. Safety and long-term results outcome of laparoscopic antireflux surgery in patients in their eighties and older. Surgical endoscopy. 2002; 16 (1): 40-42.
18. Catarci M., Gentileshi P., Papi C. et al. Evidence-based appraisal of antireflux fundoplication. Annals of surgery 2004; 239(4): 325-337.
19. Chang J.T., Katzka D.A. Gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. Arch Intern Med. 2004;164:1482-1488.
20. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Vetshev FP. Reflux esophagitis in patients with short esophagus. Khirurgia 2008; 8: 24-31.
21. Chernousov AF, Korchak AM, Stepankin SN. Reoperation following Nissen fundoplication. Langenbecks Arch Chir. 1986; 368(4): 223-31.
22. Chryso E., Tsiaoussis J., Zoras O.J. et al. Laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease in patients with impaired esophageal peristalsis: total or partial fundoplication? J Am Coll Surg 2003; 197: 8-15.
23. Davis R.E., Awad Z.T. et al. Technical factors in the creation of a "floppy" Nissen fundoplication. Am J Surgery 2004; 187: 724-727.
24. Draaisma W.V., Gooszen H.G., Tournioij E. et al. Controversies in paraesophageal hernia repair: a review of literature. Surgical endoscopy 2005; 19 (10): 1300-1308.
25. Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2003; 98(3 suppl):2-7.
26. Ferrando H.C., Luketich J.D., Christie N.A. et al. Outcomes of laparoscopic Toupet compared to laparoscopic Nissen fundoplication. Surgical endoscopy 2003; 17(1): 153-156.
27. Fien M, Bueter M, Thalheimer A, Pachmayr V, Fuchs KH. Ten year outcome of laparoscopic antireflux surgery. J Gastrointest Surg. 2008; 12(11): 1893-9.
28. Finlayson S.R.G., Laycock W.S., Birkmeyer J.D. et al. National trends in utilization and outcomes of antireflux surgery. Surgical endoscopy 2003; 17 (6): 864-867.
29. Fuchs KH, Feussner H, Bonavina L, Collard JM, Coosemans W. Current status and trends in laparoscopic antireflux surgery: results of a consensus meeting. The European Study Group for Antireflux Surgery (ESGARS). Endoscopy 1997;29(4):298-308.
30. Fuchs KH. Endosc Surg Allied Technol. Operative procedures in antireflux surgery. 1993; 1(2):65-71.
31. Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Surgery 1987; 102(4): 575-80.
32. Fuchs K.H. Conventional and minimally invasive

surgical methods for gastroesophageal reflux. *Chirurg*. 2005;76(4):370-8.

33. Fuchs KH, Feussner H. Laparoscopic fundoplication. Indications and results. *Internist (Berl)*. 2003;44(1): 36-42.

34. Genta RM, Spechler SJ, Kielhorn AF. The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagitis: utilization and correlation with histology. *Dis Esophagus*. 2011; 24(1):10-7.

35. Granderath F.A., Kamolz T. et al. Laparoscopic refundoplication with prosthetic hiatal closure for recurrent hiatal hernia after primary failed antireflux surgery. *Arch Surg* 2003; 138.

36. Granderath F.A., Kamolz T., Schweige U.M. et al. Long-term results of laparoscopic antireflux surgery. Surgical outcome and analysis of failure after 500 laparoscopic antireflux procedures. *Surgical endoscopy* 2002; 16(5): 753-757.

37. Guidelines of surgical treatment of GERD: SAGES publication 2006; 22: 5.

38. Hahnloser D. Schumacher M. Cavin R. et al. Risk factors for complications of laparoscopic Nissen fundoplication. *Surgical endoscopy* 2002; 16(1): 43-47.

39. Hunter J.G., Smith C.D. et al. Laparoscopic fundoplication fail-ures: patents of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg* 1999; 230 (4): 595.

40. Hunter J.G., Swanstorm L. et al. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg* 1996; 224: 1: 51-57.

41. Kahrilas PJ. Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3 suppl):15-23.

42. Kanson B.S., Thor K.B.E., Thorell A. et al. Open vs laparoscopic partial posterior fundoplication. A prospective randomized trial. *Surgical endoscopy* 2007; 21 (2): 289-298.

43. Lubezky N., Sagie B., Keider A. et al. Prothetic mesh repair of lurge andcocurrent diaphragmatic hernias. *Surgical endoscopy* 2007; 21(5): 737-741.

44. Matter S.G., Bowers S.P., Galloway K.D. et al. Long-term outcome of laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Surgical endoscopy* 2002; 16(5): 745-749.

45. Schwartz S.I., Shires G.T., Spenser F.C., Daly J.M. et al. Principles of surgery. New-York. Mc Graw – Hill: 1999; 1611.

46. Sivak M.V. Gastroenterologic endoscopy. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 580-597.

47. Thiede A, Fuchs KH. Laparoscopic anti-reflux surgery. *Rozhl Chir*. 2003; 82(11):587-90.

48. Valiati W, Fuchs KH, Valiati L, Freys SM, Fein

M, Maroske J, Tigges H, Thiede A. Laparoscopic fundoplication-short and long-term outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2000; 385(5): 324-8.

49. Zoring C., Strate U., Fibbe C. et al. Nissen versus Toupet laparoscopic fundoplication. A prospective randomized study of 200 patients with and without preoperative esophageal motility disorders. *Surgical endoscopy* 2002; 16(5): 758-766.

50. Zugel N., Jung C. et al. A comparison of laparoscopic Toupet versus Nissen fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 494-498.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DESEASE: OUR EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

Kiladze M., Giuashvili Sh.

O. Gudushauri National Medical Centre, Department of Surgery; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

It is presented our experience and review of literature of pathogenesis, symptomatology, diagnostics and surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD).

A cohort of 104 patients (67 males and 37 females, median age – 42,5) who underwent "open" A. Chernousov modified Nissen fundoplication was evaluated for an follow-up period more than 10 years. In 23 cases with concomitant duodenal ulcer and gastric hypersecretion selective proximal vagotomy additionally was performed, 3 of them also underwent cholecistectomy and in 1 case – splenectomy because of spleen lymphoma.

There were no mortality or major perioperative complication (1 case of iatrogenic splenectomy) in our series. Only 9 patients have transient episodes of mild dysphagia. Postoperative endoscopy an X-Ray revealed a good swallow and functional status of esophagus and stomach. The good and excellent results were achieved in more 90% of cases. No re-interventional surgery was needed.

Keywords: GERD, surgical treatment, complications.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: НАШ ОПЫТ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Киладзе М.А., Гиуашвили Ш.Т.

Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури, департамент хирургии; Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия

В статье представлен ретроспективный и текущий обзор литературы по патогенезу, симптоматике, диагностике и хирургическому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и результаты собственного исследования.

За период времени 2000-2010 гг. «открытая» методика Ниссена в модификации А. Черноусова с задней хиатопластикой (крурорафия) выполнена у 104 больных (67 мужчин и 37 женщин, средний возраст – 42,5 лет).

В 23 случаях при наличии язвы 12-перстной кишки дополнительно была проведена селективная проксимальная ваготомия, в 3 случаях - симуль-танная холецистэктомия и в одном – спленэктомия по поводу лимфомы селезенки.

Летальности и значительных постоперативных осложнений (один случай ятрогенной спленэктомии) не отмечено. У 9 больных отмечались преходящие эпизоды легкой дисфагии. Послеоперационная эндоскопия и Х-гау выявили свободное прохождение пищи и хороший функциональный статус пищевода и желудка. Хорошие и отличные результаты отмечены более чем в 90% случаев.

რეზიუმე

გასტროეზოფაგეალური რეფლუქსური დაავადების ქირურგიული მკურნალობის თანამედროვე ასპექტები: საკუთარი კვლევის შედეგები და ლიტერატურის მიმოხილვა

მ. კილაძე, შ. გიუაშვილი

ო. ღუღუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი, ქირურგიის დეპარტამენტი; ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

სტატიაში გასტროეზოფაგეალური რეფლუქსური დაავადების პათოგენეზის, სიმპტომატიკის, დიაგნოსტიკისა და ქირურგიული მკურნალობის ირგვლივ მიმოხილულია მსოფლიო რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურა, წარმოდგენილია საკუთარი კვლევის შედეგები.

2000-2010 წწ. განმავლობაში 104 პაციენტს (67 მამაკაცი და 37 ქალი, საშუალო ასაკი – 42,5 წელი) გაუკეთდა “ღია” ა. ჩერნოუსოვის მიერ მოდიფიცირებული ფუნდოპლიკაცია. 23 ავადმყოფს, 12-გოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების თანაარსებობის გამო, დაემატა სელექტიური პროქსიმალური ვაგოტომია, 3-ს – ქოლეცისტექტომია, ერთს – სპლენექტომია, ელენთის ლიმფომის გამო.

9 პაციენტს ოპერაციის შემდგომ პერიოდში აღენიშნა მსუბუქი ხარისხის დისფაგია. ოპერაციის შემდგომმა ენდოსკოპიურმა და რენტგენოლოგიურმა კვლევამ აჩვენა საყლაპავში და კუჭში საკვების თავისუფალი გადაადგილება და მათი კარგი ფუნქციური სტატუსი. კარგი და საუკეთესო შორეული შედეგები აღენიშნა 90%-ზე მეტ ავადმყოფს.

TOTAL KNEE ARTHROPLASTY WITH NEXGEN LEGACY POSTERIOR STABILIZED

Zimlitski M., Bhokray K.K., Rajan B.M., Nachkebia L., Loria G.

*O. Gudushuari National Medical Centre,
Department of Orthopaedics and Traumatology, Tbilisi, Georgia*

TKA has become a successful procedure for treating various forms of severe knee arthropathies, with a ten-year survival rate of primary TKA of various designs ranging from 92 to 100% [1-4] reported in the most recent studies. In the 1860s, Fergusson reported performing a resection arthroplasty of the knee for arthritis. The first artificial implants tried in the 1940s for both femoral and tibial components, but both designs had problems with loosening and persistent pain. Combined femoral and tibial articular surface replacements which appeared in the 1950s as simple hinges failed to account for the complexities of knee motion, consequently had high failure rates from aseptic loosening and unacceptably high rates of postoperative infection. Later in 1971, Gunstons' development of polycentric knee replacement for rotation on single axis like a hinge, had early success with its improved kinematics over hinged implants but was ultimately unsuccessful because of inadequate fixation of the prosthesis to bone. Insall designed total condylar prosthesis in 1973. This prosthesis concentrated on mechanics and did not try to reproduce normal knee motion. In 1993, Ranawat et al reported a rate of survivorship of 94% at 15 years of follow-up, which is the most impressive reported to date [5]. The argument as to whether knee ligaments should be preserved or sacrificed continues to this day. Long-term follow-up studies do not show any significant differences, although gait appears to be less abnormal if ligaments are preserved, especially when walking up and down stairs. Cemented TKA will remain the criterion standard for TKA in spite of uncemented models. Both posterior-stabilised or cruciate-retaining TKA show good results, usually failing as result of wear and aging of the material. Factors concerning the polyethylene composition of the implants, secondary osteolysis, and ultimately loosening of the implants are the usual causes of failure after normal use. Late TKA revision (TKAR) in this context has been widely investigated. Total knee replacement in some form has been practiced for over 50 years, but the complexities of the knee joint only began to be understood 30 years ago. However, dramatic advancements in the knowledge of

knee mechanics have led to design modifications that appear to be durable.

Indications.

The primary indication for TKA is to relieve pain caused by severe osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and post traumatic arthritis. Correction of significant deformity is an important indication but is rarely used as the primary indication for surgery. Roentgenographic findings must correlate with a clear clinical impression of knee arthritis. Patients who do not have significant loss of joint space tend to be less satisfied with their clinical result following TKA. Exhaust all conservative treatment measures before considering surgery. TKA has a finite expected survival rate in older patients with more modest activities and in younger patients who have limited function because of systemic arthritis with multiple joint involvement. Young patients requesting knee replacement, especially those with post traumatic arthritis, are not excluded by age but must be significantly disabled and must understand the inherent longevity of TKA. Deformity can sometimes become the principal indication for knee replacement in patients with moderate arthritis when flexion contracture or varus or valgus laxity is significant. In such cases, often a more constrained prosthesis is required, leading to greater technical difficulty in surgery and more uncertain long-term survival.

Type of Implant used in this study.

NexGen legacy Posterior Stabilized (LPS) Knee system is used in all our patients.

The NexGen LPS, a posterior stabilized implant, is intended for patients who have adequate bone stock and whose ligaments provide moderate joint stability or for when the posterior cruciate ligament has been cut or removed. The LPS is frequently used for patients undergoing a "primary" or first time total knee joint replacement surgery. The LPS is designed to accommodate people with the ability and desire to perform activities that require at least 0-125 degrees of flexion such as, walking, sitting, and climbing stairs.

Advantages of NexGen LPS:

Accommodate Safe Flexion to 155°: The implant options of the LPS Knee system offer more freedom to select components based on the patient's willingness and ability to achieve high flexion. Specific design features help to maintain adequate tibiofemoral contact during high flexion and provide greater clearance for the patellar tendon.

Smooth patellar tracking: A deepened patellar groove relieves pressure on the patella, reducing forces that can cause premature wear. At the surgeon's discretion, the patella need not be resurfaced.

Reducing wear: The LPS femoral components feature symmetric medial and lateral femora radii that are matched to size-specific articular surfaces. These components are designed to reduce wear by increasing contact area and distributing stress more evenly.

Resisting edge loading: Optimally proportioned bearing spaces accommodate a large contact area on the loaded condyle and resist edge loading.

Balancing conformity with reduced stress: Increased contact and conformity help reduce polyethylene contact stresses.

Providing stability: An enhanced PS cam/spine mechanism is designed to provide the stability for range of motion up to 155° active flexion. The LPS Knee cam/spine design increases subluxation resistance at deep flexion angles. Proportionally sized anchoring pegs on the femoral component provide additional stability.

Material and methods. Between 2007 to 2011, NexGen Legacy PS total knees were implanted in 94 patients with knee arthritis. The mean patient age of 58 years (range, 38–75 years). Degenerative knee arthritis was the etiology in 95% of cases, whereas rheumatoid arthritic knees with secondary degenerative arthritis, ankylosing spondylitis and post traumatic arthritis accounted for the remainder. Preoperative and postoperative Knee Society scores (6) and clinical scores of the patella-femoral articulation were determined. The Knee Society scoring system rated the knee joint as well as the patient's ability to walk and climb stairs. In addition, any knee crepitus or other complications of patellofemoral articulation, such as subluxation or

dislocation of the extensor mechanism, or patellar fracture were carefully recorded. Radiographic assessment included preoperative and serial postoperative standing radiographs to check the overall tibiofemoral alignment and component positioning. The skyline view was used to detect patellar tilt and subluxation. Other radiographic assessments were performed according to the guidelines of the Knee Society (7). Computed tomography was used only if there was a suspicion of malrotation of either the tibial or femoral component with resultant patellar maltracking (8). All of the patellae were resurfaced in this study, and all implants were cemented. The implants used NexGen Legacy Posterior stability total knee system. We excluded patients who required varus-valgus-constrained implants and hinged prosthesis from bone loss or significant soft tissue ligamentous instabilities. All the knee arthroplasties in this series were primary total knee arthroplasties. The maximum motion ranges were recorded intraoperatively and postoperatively, and any flexion contracture was checked. The 'no thumb' test was used to see whether the patella could track with its medial border in contact with the femoral component throughout the range of motion without the surgeon maintaining it in position manually.

Preparation.

The Surgeries were performed with the patient under spinal or general anesthesia. Selection of regional or general anesthesia is made following preoperative discussion between the anesthetist and the patient. This decision is affected partly by the medical condition of the patient. The patient is set up on the operating table in a supine position following preoperative cleaning of the leg. The patient is set up on the operating table in a supine position following preoperative cleaning of the leg.

All Total knee arthroplasties were performed in a laminar flow operating theater with meticulous attention to detail to prevent contamination of the operation site. A thigh to tourniquet is used to aid surgical exposure. The knee joint is approached anteriorly through a medial parapatellar approach, patella is the everted laterally. Osteophytes and intra-articular soft tissues are then cleared. The proximal tibia is cut perpendicular to the mechanical axis of the tibia using either extramedullary alignment rod. A resection guide of the plateau is attached to front of tibia and the plateau resection

is done using a pneumatic oscillator. Because of preoperative deformity, some ligaments around the knee are contracted in some cases where they were carefully released in a stepwise fashion to balance the soft tissues around the knee and allow optimum knee kinematics. Bone cuts in the distal femur are made perpendicular to the mechanical axis, usually using an intra-medullary alignment system. A reamer is passed through a hole near the center of joint surface of lower end of femur and into femur shaft. A resection guide is attached to lower end of the femur, 8-10 mm Osteo-cartilage surface is removed. Following this, another resection guide is anchored to end of femur, for the anterior and posterior cuts of the femoral condyles. Next, the intra-operative assessment of the size of the femoral component is done and the appropriate resection guide is used for the anterior and posterior chamfer cuts. The mechanical alignment is then rechecked while the limb in extension. Finally the femoral finishing guide is then placed and femur is prepared for the trial implantation. Once the trials are placed in the respective components alignment of the limb and range of motion is checked, the bone is prepared for the application of cement. In osteoporotic patients and patients lacking adequate bone stock, the cement is pushed into the medullary canal, while in others the cement is applied over the tibial plateau and the tibial component and finally the implants are placed. There has been the use of the long tibial stem in a post-traumatic patient where there was deficient diaphyseal bone reserve. A resection guide is attached. Upper end of tibia is resected using a pneumatic oscillator. The resected part of the tibia is then removed, insertion of femoral guide after opening a channel. A reamer is passed through a hole near the center of joint surface of lower end of femur and into femur shaft. A resection guide is attached to lower end of the femur, 8-10 mm Osteo-cartilage surface is removed. Another resection guide is anchored to end of femur, Pieces of femur are cut off the front and back as directed by the miter slots in guide. Then cuts are made to bevel the end of femur to fit implant. The resected bone is then removed. The metal component is then placed over the resected bone surfaces.

Once the definitive components have been selected, they are cemented into place with polymethyl methacrylate cement. The tourniquet was deflated prior to closure to allow accurate hemostasis, and the knee

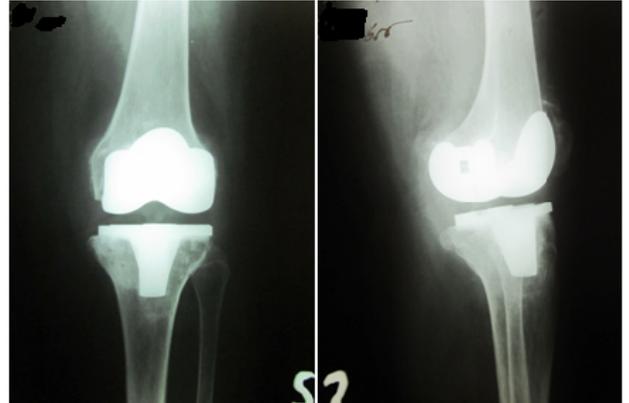
joint is drained and dressed in extension. Foot pulses are checked at the end of the procedure. Standard post operative care was taken. Elastic bandages were applied on both the legs for about 6 weeks. Thromboembolism prophylaxis with clexane 0.4mg SC once a day was advised. Detralax 500mg twice daily for 6 weeks, Inj. Bonviva once in 3 months is given for one year, spray Miacalsic once a day for 1 month. Knee movements were started the day after the surgery, sometimes using a continuous passive motion (CPM) machine and exercises. These were continued under the supervision of a physiotherapist until discharge. Drains were removed after 24 hours, and the patient is encouraged to walk on the second postoperative day. Patients were usually discharged after 7-14 days after the surgery. Knee flexion of 90 degrees has been achieved, the patient is considered to be safe and supported in the home environment, and no complications were present except one patient who developed with pseudomonas infection.

Results and their discussion. The mean follow-up duration was 20 months (range, 16–24 months). Preoperatively, the mean Knee Society score was 60 (range, 41–70), with a mean functional score of 55 (range, 40–65); postoperatively, it was 85 (range, 70–100), with a mean functional score of 70 (range, 55–100). All patients were free of patellofemoral symptoms. No patients had knee crepitus, nor had knee pain. Postoperatively, no patient had patellar clunk syndrome, patellar subluxation, or fracture. The mean range of knee movement preoperatively was 85 degrees (range, 70 degrees–95 degrees) and postoperatively, it was 115 degrees (range, 100 degrees–130 degrees). The patients in our study had preoperative flexion contracture averaging 20 degrees (range, 15 degrees–30 degrees), but no patient had knee flexion contracture post-operatively. 32 patients had extension ranging from 165–170 degrees with extension lag of 10–15 degrees while all others had full extension. Preoperatively 40–42% of patients presented with varus deformity ranging from 10–20 degrees with the mean of 15 degrees while others had no varus deformity. The flexion range postoperatively was 100–130 degrees with full extension and no malalignment was noted.

Antero-posterior and lateral radiographs were taken immediate post op, 6 weeks, 3 months, 6 months and up to 2 years. The femoral and tibial components were observed for any signs of loosening or malposition.



Pic. 1. 65 yrs old female patient with Rheumatoid arthritis



Pic. 2. Post operative X-ray



Pic. 3. 73 yrs. Old male patient with Osteoarthritis of the left knee



Pic. 4. Post operative X-ray



Pic. 5. 38 yrs old male patient with osteoarthritis following MVA with deficient medial tibial plateau



Pic. 6. Reconstruction done with medial augment

The design features in the NexGen Legacy Posterior stabilizes total knee system account for the lack of significant patellofemoral symptoms, lack of patellar clunk syndrome, and attainment of excellent knee flexion range [9]. The relative lack of patellofemoral symptoms may be related to a

redesign of the trochlea articulating surface into a more anatomical and patella-conforming design. This change involved a raised lateral flange of the femoral component and a deepened trochlear groove, thus creating a more anatomical design of the trochlea articulating surface, as evidenced

by the specially designed right and left femoral components, which may help reduce the incidence of postoperative patellofemoral symptoms. The pathogenesis of patellar clunk syndrome is thought to include factors such as the design of the intercondylar box [10], proximity of placement of the patellar button so that the patellar prosthesis impinges on the quadriceps tendon [11,12] and lack of adequate synovial tissue debridement at the junction between the quadriceps tendon and the patellar superior pole. In this study, there was no radiographic evidence of proximal placement of the patellar button in any patient. Furthermore, meticulous care was exercised in every case to clear all the synovium especially between the quadriceps tendon under-surface and the patellar superior pole. We thus believe that the lack of patellar clunk syndrome is mainly caused by changes in design of the intercondylar box and its associated cam-and-post mechanism, as a result of the new, more anatomic trochlea surface, which accommodates the natural patella. The attainment of an increased knee flexion range in the NexGen Legacy's total knee system may also be related to the changes in the new cam and post mechanism. This design increases the knee flexion range and stability, by allowing the femoral cam to ride down the posterior part on extreme flexion. This feature may effectively increase the 'jump distance' and allows greater knee flexion. Very good average knee flexion range (115°) has been reported. In our study, the very good Knee Society scores compared were reported.

The currently expected standard of new total knee implants includes not only excellent durability in the elderly population, but also provision of good survivorship in the younger, more active individuals requiring TKA. With the NexGen Legacy PS prosthesis, there is a redesign of the articulating surfaces with a view to providing less contact stress. This, coupled with a better knee flexion range without sacrificing stability, as well as a more patellar-friendly design, may hold promise for younger middle-aged individuals.

The final clinical results of operative treatment with Nexgen LPS system after 5 years of follow-up of patients corresponding to daily approved International scoring system. We are especially impressed by the lack of patellofemoral symptoms of the patients in our series, together with a total

absence of the patellar clunk syndrome. All of this indicates the advantages of this system comparing to its other daily analogues.

REFERENCES

1. Berger RA, Crossett LS, Jacobs JJ, Rubash HE. Malrotation causing patellofemoral complications after total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1998; 356:144–53.
2. Ewald FC. The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop*. 1989; 248: 9–12.
3. Hozack WJ, Rothman RH, Booth RE Jr, Balderston RA. The patellar clunk syndrome. A complication of posterior stabilized total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1989; 241:203–8.
4. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the knee society clinical rating system. *Clin Orthop*. 1989; 248: 13-4.
5. Khaw FM, Kirk LM, Gregg PJ. Survival analysis of cemented Press-Fit Condylar total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16:161–167.
6. Li PL, Zamora J, Bentley G. The results at ten years of the Insall-Burstein II total knee replacement. Clinical, radiological and survivorship studies. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81:647–653.
7. Ranawat CS, Flynn WF Jr, Saddler S. Long-term results of the total condylar knee arthroplasty. A 15-year survivorship study. *Clin Orthop*. 1993; 286: 94-102.
8. Shoji H, Shimozaeki E. Patellar clunk syndrome in total knee arthroplasty without patellar resurfacing. *J Arthroplasty* 1996;11:198–201.
9. Watanabe H, Akizuki S, Takizawa T. Survival analysis of a cementless, cruciate-retaining total knee arthroplasty. Clinical and radiographic assessment 10 to 13 years after surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86:824–829.
10. Wright RJ, Sledge CB, Poss R, Ewald FC, Walsh ME, Lingard EA Patient-reported outcome and survivorship after Kinemax total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 2464–2470.
11. Wu WC, WL Tsang. IP D Early results of posterior-stabilised NexGen Legacy total knee arthroplasty, Department of Orthopaedics and Traumatology, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2003; 11(1): 38–42.
12. Wu WC, Tsang WL. IP D. Comparison of two total knee prostheses on the incidence of patella clunk syndrome. *Int Orthop* 2002;26:48–51.

SUMMARY

TOTAL KNEE ARTHROPLASTY WITH NEXGEN LEGACY POSTERIOR STABILIZED

Zimlitski M., Bhokray K.K., Rajan B.M., Nachkebia L. Loria G.

*O. Gudushuari National Medical Centre,
Department of Orthopaedics and Traumatology, Tbilisi, Georgia*

Total knee arthroplasty (TKA) has been primarily devised for pain free range of movement near physiological demands and even take part in sports and leisure interests along with day to day activities. Therefore we conducted an assessment on the performance of our patients after 5 years of followup.

Total of 94 patients ranging from an age group of 38 to 75 years with pathologies of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and post traumatic arthritis were subjected to implantation in our institution and included in this retrospective study. All patients were implanted with NexGen Legacy Posterior Stabilised (LPS) system.

The results have been drawn on the basis of the clinical performance and radiographic analysis with

a follow up of upto 5 years. Knee society score increase from Preoperatively 60 to postoperatively 85, Knee functional score increase from preoperatively 55 to postoperatively 100. No cases of patella clunk syndrome or patella dislocation were observed in our patients.

The final clinical results of operative treatment with Nexgen LPS system after 5 years of follow-up of patients corresponding to daily approved International scoring system. All of this indicates the advantages of this system comparing to its other daily analogues.

Keywords: NexGen Legacy Posterior Stabilised system, knee arthroplasty, osteoarthritis.

РЕЗЮМЕ

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА NEXGEN LPS (ЛОКАЛЬНО-ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА)

Землицкий М.Г., Бокрай К.К., Раджан Б.М., Начкебия Л.Л., Лория Г.З.

*Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури,
департамент ортопедии и травматологии, Тбилиси, Грузия*

Тотальное эндопротезирование коленного сустава разработано для безболезненного передвижения с учетом физиологических требований и восстановления возможности участия в спортивной и досуговой деятельности, наряду с повседневной. Исходя из этого, целью исследования явилась оценка состояния пациентов 5 лет спустя после эндопротезирования коленного сустава системой NexGen Legacy Posterior Stabilised (NexGen LPS).

Наблюдались 94 пациента в возрасте от 38 до 75 лет с остеоартрозом, ревматоидным артритом и посттравматическим артритом, которым была произведена имплантация системой NexGen LPS. Пациенты наблюдались после операции в течение 5 лет.

Результаты оценивались на основании динамических клинических и рентгенографических исследований. Общественный подсчет коленного сустава возрос от 60 (до операции) до 85 (после операции), функциональный подсчет коленного сустава - от 55 (до операции) до 100 (после операции). Ни одного случая дислокации или синдрома коленной чашечки у пациентов не наблюдалось.

На основании проведенного исследования следует заключить, что окончательные клинические результаты оперативного лечения больных системой NexGen LPS за период 5-летнего наблюдения соответствуют Международной системе скоринга, что дает нам право установить преимущества данной системы в сравнении с другими аналогами.

რეზიუმე

მუხლის სრული ართროპლასტიკა NexGen Legacy Posterior Stabilised-ის მეთოდით

მ. ზემლიცკი, კ.კ. ბოკრაი, ბ.მ. რაჯანი, ლ. ნაჭყებია, გ. ლორია

ო. ღუღუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი,
ორთოპედისა და ტრავმატოლოგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

მუხლის სრული ართროპლასტიკა თავდაპირველად შემოთავაზებულ იქნა ტკივილის მოხსნისა და თავისუფალი მოძრაობის დიაპაზონისთვის, რაც ახლოს დგას ფიზიოლოგიურ მოთხოვნებთან და მოიცავს სპორტით დაკავებას და თავისუფალი დროის გატარებასთან დაკავშირებულ სხვა ინტერესებს ყოველდღიურ საქმიანობაში. აქედან გამომდინარე, 5-წლიანი დაკვირვების შემდეგ, მოვასდინეთ პაციენტების ქმედითუნარიანობის შეფასება. დაკვირვებას ვაწარმოებდით 94 პაციენტზე 38-დან 75 წლის ასაკში, რომელთაც აღნიშნებოდათ: ოსტეოართრიტი, რევმატიოიდიული ართრიტი, პოსტტრავმული ართრიტი. ყველა პათოლოგია დაექვემდებარა მკურნალობას NexGen Legacy Posterior Stabilised (LPS) სისტემის გამოყენებით. შედეგების შეფასება ხდებოდა კლინიკური ეფექტიანობისა და

რენტგენოგრაფიული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე 5 წლის განმავლობაში. მუხლის ასოციაციის ქულა გაიზარდა პრეოპერაციული 60-დან ოპერაციის შემდგომ 85-მდე, მუხლის ასოციაციის ფუნქციური ქულა - პრეოპერაციული 55-დან ოპერაციის შემდგომ 100-მდე. მცურავი კვირისთავის სინდრომი ან კვირისთავის ავარდნილობის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა. NexGen LPS სისტემით ოპერაციული მკურნალობის საბოლოო კლინიკური შედეგები 5-წლიანი დაკვირვების შემდეგ სავსებით შეესაბამება საერთაშორისო რაოდენობრივ მაჩვენებლებს. ყოველივე ეს უფლებას გვაძლევს ვაღიაროთ აღნიშნული სისტემის უპირატესობა მის სხვა ანალოგებთან შედერებით და რეკომენდაცია გავუწიოთ მას აღნიშნული დაავადებების მკურნალობისათვის.

COMBINED DEVELOPMENT OF THYROID GLAND AND REPRODUCTIVE SYSTEM BENIGN DISEASES

Makaridze T., Mardaleishvili K.

Georgian -German Specialized Oncological Clinic, Tbilisi, Georgia

Nowadays in study of multiple tumors the main attention is paid to coincidence of malignant tumors. It should be mentioned that common problem is synchronic and metachronic development of different benign diseases and dishormonal hyperplasias, because it is considered as a precursor of malignant tumors.

The aim of the study is to establish the role of endo-

crine disturbances in development of malignant tumors in patients with thyroid gland and reproductive system pathology.

Material and methods. From 306 patients with coincidence of thyroid gland and reproductive system diseases, we did analyse data of 207 female patients who had both the thyroid gland and reproductive system tumors. The study group age was 35-58 years.

The patients' health state was assessed with regular and specific laboratory diagnostics, ultrasound, mammography and cytological methods.

During clinical trial of thyroid gland disease patients the following issues were identified: the age of patients; different tumor and their developmental periods; thyroid gland and different benign tumor diseases' clinical course peculiarities; and female reproductive state specificities.

The laboratory studies of the following hormones were performed: thyroliberin, gonadoliberin, dopamine, TSH, T3, T4, thyroglobulin, prolactine, FSH, LH, estradiol, progesterone, CA-15-3 mammary gland tumor markers, CEA-carcinoembryonic antigen.

During clinical study control group was composed with 69 females without history of malignant tumor. Lab trial control group was composed of 44 patients with goiter at age of 24-80 years, average age of -53 ± 1.39 .

The different disease of thyroid gland weren't determined from control groups (Table1). To compare study group patients with newly developed reproductive system benign tumors less commonly had toxic goiter than control groups (accordingly – 20.3% and 17.5%), but had more frequently autoimmune thyroiditis (2.9% and 5.4%) (difference statistically unreliable). In both groups more prevalent was nodular hypothyroid goiter (47.8% and 44.5%).

Table 1. In study group patients' frequency of different forms of goiter

Thyroid Gland Diseases	Number of Cases				P
	Control Group (n=69)		Study Group (n=207)		
	Absolute number	%	Absolute number	%	
Nodular Hypothyroid Goiter	33	47.8	92	44.5	p>0.05
Thyroid Gland Euthyroid Adenoma	20	29.0	68	32.4	p>0.05
Toxic Goiter	14	20.3	36	17.5	p>0.05
Autoimmune Thyroiditis	2	2.9	11	5.4	p>0.05
Total	69	100.0	207	100.0	

There was no relation between proportion of different forms of goiter and localization of newly formed tumors. (Fig. 1) The subgroup of patients' with mammary gland adenomatosis was advantageous in presence of toxic goiter and autoimmune thyroiditis than patients with uterine fibromyoma and ovarian cyst. (Difference is statistically unreliable).

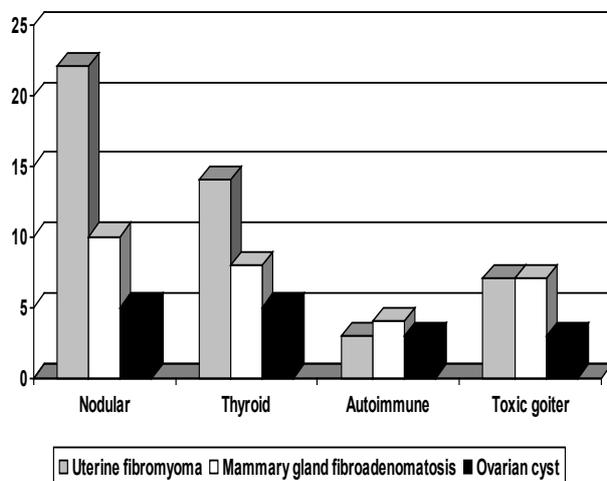


Fig. 1. Different type thyroid gland disease frequency in relation with localization of benign tumors

In thyroid gland benign tumor diseases and reproductive system synchronic and metachronic benign tumor coincidence cases, patient with goiter most commonly had uterine fibromyoma – 129 case 62.4% (Fig. 1). Less common – Mammary fibroadenomatosis – 83 cases (40%), and ovarian cyst was manifested in 46 (22.2%) patients. The benign tumors and cancer precursor diseases were joined in ovarian cyst group.

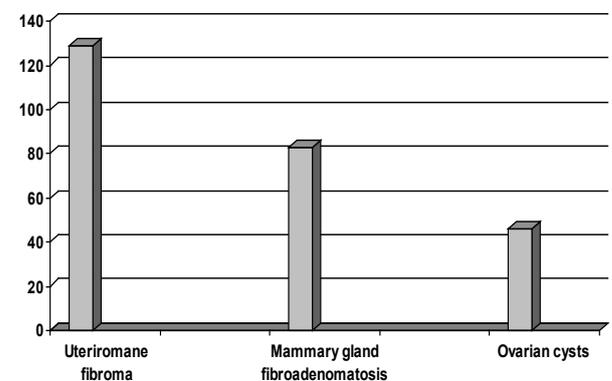


Fig. 2. Different benign tumor frequencies in study group

Note: the disease number exceeds the patients number and the reason for that is that some patients have two or three non-thyroid tumors

55 (26.6%) patients had confluence of two benign tumors. Most commonly goiter confluences with uterine fibromyoma and ovarian cyst (29 patients). Uterine fibromyoma and mammary gland fibroadenomatosis manifested in 24 patients. Confluence of ovarian cyst and mammary gland fibroadenomatosis is rare (2 cases). Above mentioned all three reproductive system tumors were present together only in 5 (0.2%) patients.

27 patients (13.0%) were diagnosed with additional different types of benign tumors, dishormonal hyperplasias and pre-cancer diseases. More detailed information: endometrial glandular-cystic hyperplasia and polyps in 12 patients; endometriosis in 8 patients; cervical erosion in 7 cases.

There have been existing several morphological types of mammary gland fibroadenomatosis, in investigated group the most common was diffuse form of disease (45.9%) (Table 2), which preferentially was present in patient with toxic goiter and autoimmune thyroiditis. According to data given in literature mammary gland fibroadenomatosis is the most prevalent form of mastopathy and is 77.3% [2,5,7] of dishormonal hyperplasia, but in patient with goiter diffuse form of it was lesser - 45.9%. In a given group localized form was 21.4% same as in general population data -14.9-23% [1]. In population mammary gland fibroadenoma in comparison with other forms is rare and its frequency is -7.7-8.4%, but in cases of patients with thyroid pathologies frequency of this form of mastopathy is 32.7%.

Table 2. Frequency of the different type of mammary gland fibroadenomatosis in study group

Clinical-morphological forms of mammary gland fibroadenomatosis	Number of cases	
	Absolute number	%
Diffuse	38	45.9
Localized	18	21.4
Fibroadenoma	27	32.7
Total	83	100.0

Patients with ovarian cysts had same frequency of nodular hypothyroid goiter and thyroid gland euthyroid adenomas. These forms of thyroid pathologies are manifested in 76-77% of cases. Based on literature data

ovarian pre-cancer diseases are 64.5% of newly formed tumors of this organ. Ovarian benign tumors are 45.9% of cases [14]. Among investigated patients with goiter ovarian pre-cancer diseases are manifested in 54.5%.

Table 3. Frequency of different morphologic types of ovarian cysts

Histological Structure of Ovarian Cysts	Number of cases	
	Absolute number	%
Benign Tumor		
Endometrial cystadenoma	7	14.6
2Serous cystadenoma	10	21.8
Mucin cystadenoma	2	3.6
Thecoma	2	3.6
Ripe teratoma	1	1.8
Pre-cancer Diseases		
Follicular cyst	10	23.6
Luteal cyst	6	12.7
Ovarian polycystic diseases	8	18.3
Total	46	100.0

In general patient population among benign ovarian cancer diseases 46% [6] comes on serous cyst adenomas, the same data was present in patients with goiter - 48.0%. Thyroid gland disease patient have high frequency of cystadenoma (32.0%) and thecoma (8.0%). Based on literature in general population the frequency of above mentioned morphological types is different and is 15-20% and 25% [6,14]. In

patients with goiter presence of mucin cystadenomas is less frequent (8.0%) than in general population (15.0-25.3%). Commonly endometrial tumors and thecomas are accompanied with hormonal disturbances like hyperestrogenemia. In serous and mucin cystadenomas hormonal disturbances are less common. In goiter patients high frequency of hormone dependent ovarian benign tumors means that there

is a relationship between hyperestrogenemia and deviation of thyroid homeostasis.

Basic group patients develop thyroid gland diseases at early year of age than control group patient -35.5±1.11 years and 42±1.43 years.

Among reproductive system organ diseases ovarian cyst is characterized by early manifestations of clinical signs (36.5±1.49 years) (Table 4), in general population data for it, is 40-45 years [3]. There is not available information in literature about average age of patients with pre-cancer diseases.

Table 4. Average age of patients with manifested reproductive system organ benign disease in relation with different forms of goiter

Thyroid Gland Disease	Different localization tumors clinical manifestation age (years)		
	Uterine fibroma	Mammary gland fibroadenoma	Ovarian cysts
Nodular hypothyroid goiter	41.5±1.20	39.1±1.90	37.9±1.64
Thyroid gland adenoma	44.8±1.13	43.1±2.62	36.6±1.75
Toxic goiter	42.8±1.74	40.1±1.83	35.7±2.17
Autoimmune goiter	43.5±3.62	44.8±1.51	-
Total index	42.9±0.71	40.6±1.50	36.5±1.49

Uterine and mammary gland newly formed tumors are manifested at age of 40-45 (Table 4). Relative difference in data between forms of thy-

roid disease has not been existing. According to average manifestation age of uterine fibromas is (40.7±10.4 years) [4].

Table 5. Average age of patients with manifested different forms of mammary gland fibroadenomas

Mammary Gland fibroadenomatosis Clinical-morphological forms	Manifestation age (in years)
Diffused	43.7±2.00
Local	42.6±3.04
Fibroadenoma	37.7±2.32
Total Index	40.6±1.50

Among different types of mammary gland fibroadenomatosis in patients with thyroid pathologies at the earliest period develops fibroadenoma (Table 5), diffuse and local forms developed after age of 40. Data given in literature about average age of manifestation of fibroadenomas is totally different - 21.1-41.2 years [8,15]. Most of the authors have marked that this form of fibroadenomatosis manifests at early ages. The same data was achieved

during study of patients with goiter. In a given group of patients disease manifestation age for local forms of mammary gland fibroadenomatosis is (42.6±3.04 years) which is almost the same as in literature 41.2 years [1,11]. Thyroid gland disease patients develop diffuse mammary gland fibroadenomatosis at age – 43.7±2 years. In general population this data is – 23.3 years of age. According to some authors it is 20-40 years [9].

Table 6. Study Group Patients. The development sequence of thyroid gland and other organ benign disease

Sequence of disease Development	Number of Cases						Total	
	Uterine fibromyoma		Fibroadenomatosis of mammary gland		Ovarian cyst			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
First Manifested thyroid gland diseases	57	44.4	49	59.2	34	74.5	140	54.6
First Manifested other disease	32	24.8	14	17.3	4	9.1	50	19.6
Synchronous development	40	30.8	20	23.5	8	16.4	68	25.8
Total	129	100.0	83	100	46	100.0	258	100.0

Note: disease numbers exceed patients' number, because some patients had more than one non-thyroidal benign tumors

54.6% of investigated patients at the beginning stage developed thyroid gland benign tumors (Table 6), coincidence of goiter and reproductive system diseases was $\frac{1}{4}$ (25.8%), also the highest frequency of disease synchronic development was present in non-thyroid benign tumor localized in uterus - 30.8%.

The most prolonged interval was present between manifestations of thyroid gland and reproductive system benign tumors, among them should be pointed ovarian cysts (14.2 ± 1.68 year). Interval between uterine and mammary gland disease was shorter

10.2 ± 1.03 and 13.1 ± 1.7 years) (Fig. 3). The study group patients in comparisons with control group develop menopause later, delivery frequencies are less, and disturbances of menstrual cycle (hyperpolymenorrhea algomenorrhea) (Table 7) are more common. In subgroup of patients with different reproductive system diseases, comparison of medical history showed some differences (Table 7) for ex: goiter and ovarian cyst patients had late onset of menses, also late pregnancies to compare with other subgroups. It should be mentioned that the general population of patients diverge with peculiarities [13].

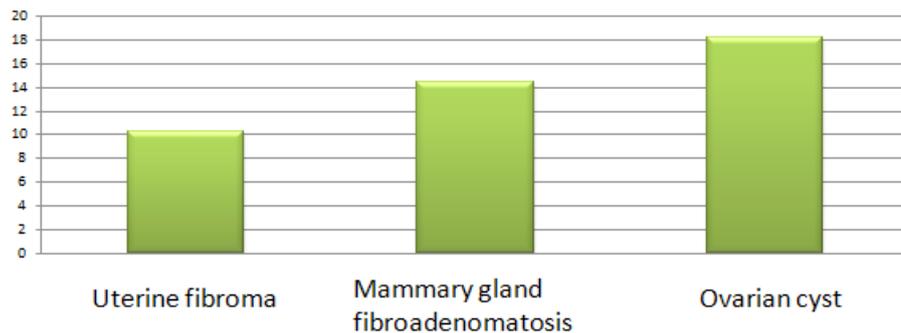


Fig. 3. Free interval during metachronic development of disease in the main group

Table 7. Study group patients' reproductive system state general index

Index	Control Group (n=69)	Main Group (n=207)	I Group (n=52)	P	P*
Onset of menses (years)	14.4±0.27	14.6±0.13	14.8±0.50	>0.05	>0.05
Onset of menopause (years)	49.1±0.70	50.9±0.41	49.5±1.90	<0.05	>0.05
Average number of pregnancies	4	4	4	-	-
Average number of deliveries	2	1	1	>0.05	-
Absence of pregnancy %	7.7	13.7	14.8	>0.05	>0.05
Absence of delivery %	9.2	19.2	18.5	<0.05	>0.05
Average number of abortions	3	3	4	-	>0.05
First pregnancy ended with abortion %	27.2	23.9	28.6	>0.05	>0.05
Menses-without peculiarities %	69.2	50.7	40.7	<0.05	>0.05
Excessive menses %	18.2	28.9	37.0	<0.05	>0.05
Painful menses- %	5.4	20.7	18.5	<0.05	>0.05
Irregular menses %	5.4	10.0	3.7	>0.05	<0.05

Note: P difference reliable index in main (study) and control groups

Patients with merged goiter and uterine fibromyomas had more prolonged reproductive period less frequent artificial abortions. (prolonged reproductive period is characteristic for uterine fibromyoma patients general population) [4,5].

Sterility was manifested in 7.2%, however in literature is given that sterility is greater in patients with uterine fibromyomas 30% [12]. To explain this fact

is difficult, presumably during thyroid gland diseases uterine fibromas are characterized by specific etiopathogenesis.

High frequency of sterility and algodismenorrhea in patients with thyroid gland benign tumors and mammary gland fibroadenomatosis (Table 8), which in this subgroup is associated with deficiency of corpus luteum and comparative hyperestrogenemia. Given

data: 27.2% of mammary gland fibroadenomatosis patients had menstrual disturbances [10,12], this data correspond to data of studied group 28.6%. Menstrual disturbances and sterility is more com-

mon for diffuse forms, conformably 53% and 36.5-41.2% [10], in patients' with thyroid diseases and mastopathies above mentioned disturbances are less common.

Table 8. Some Indexes of Reproductive System in Relation with Localization of Non-thyroidal Tumors

Indexes	Uterine fibroadenoma (n=129)	Mammary gland fibroadenomatosis (n=83)	Ovarian cysts (n=46)	P
Age of first menses (years)	14.1±0.34	14.2±0.33	15.4±0.52	p ¹ <0.05
Age of menopause (years)	52.2±0.74	50.4±0.61	50.2±0.53	p ² <0.05
Absence of pregnancy %	7.2	28.6	5.4	p ³ <0.01
Age of first Pregnancy	22.4±0.44	22.5±0.67	26.4±0.93	p ⁴ <0.01
Painful menses %	18.9	28.6	14.5	p ⁵ <0.05
Irregular menses (%)	13.5	2.0	14.5	p ⁶ <0.01
Extra uterine pregnancies (%)	3.6	4.1	12.7	p>0.05
Still birth (%)	10.8	12.2	20.0	p>0.05

Note: p¹ - Reliability index: difference between uterine fibroma group and mammary gland fibroadenomatosis group. p² - Reliability index: differences between ovarian cysts and mammary gland fibroadenomatosis. p³ - difference between uterine fibromyomas and both groups, p⁴ - difference between ovarian cyst groups and both groups, p⁵ - difference between mammary gland fibroadenomatosis and ovarian cyst group, p⁶ - difference between mammary gland fibroadenomatosis and both groups

Hormonal investigation of patients with reproductive system and thyroid gland benign tumor (38 patients) showed the signs of hidden hypothyroidism, which was manifested in comparative deficiency of triiodothyro-

nine. (Table 9) Statistical data for hormonal decrease in main group to compare with control group was reliable. (P<0.01), also thyrotrophic hormone secretion and average thyroxin level in both group were the same (P<0.05).

Table 9. Average concentration of thyrotrophic and thyroid hormones

Hormones	Control Group n=44	Main Group n=49	P
T ₃ ng/dl	152.29±0.140	8.88±0.09	<0.01
T ₄ µg/dl	5.2±4.70	6.1±4.20	<0.05
TSH µIU/ml	2.10±0.271<	2.2±0.24	<0.05

Note: P- Difference reliable index between main and control groups

Among reproductive system benign tumors diseases highest concentration of TSH is characteristic for patients with ovarian cysts. In sub-group of patients

with mammary gland diseases TSH concentration is lowest and thyroxin level comparatively high (Table 10). This data is statistically unreliable.

Table 10. Average level of thyrotrophic and thyroid hormones in relation with non-thyroidal newly formed tumors

Hormones	Uterine fibromas n=21	Mammary gland fibroadenomatosis n=16	Ovarian cysts n=12
T ₃ ng/d	82.8±0.09	101.1±10.09	101.2±0.13
T ₄ µg/dl	6.2±3.40	9.2±2.33	4.6±0.62
TSH µIU/ml	2.2±0.18	1.9±2.60	2.5±0.57

Notes: Data of patient with toxic goiter are not present in the table

In main group the thymoglobulin index comes close to its index in control groups - (2.44±1.1; and 2.03±1.02 IU/ml).

higher than in controls (Difference is statistically reliable when P<0.05), FSH average concentration was reliably high in main group (P<0.05). Concentration of luteinizing hormone is the same in both main and control groups (Table 11).

In group of patients with goiter prolactin was much

Table 11. Average concentration of gonadotrophic hormone

Hormone	Control group n=44	Main group n=49	P
Prolactin, ng/ml	9.5±2.10	22.1±1.32	<0.05
FSH IU/l	4.31±0.540	8.01±1.72	<0.05
LH IU/L	4.37±0.213	4.33±0.312	>0.05

Note: P- Reliability index in main and control groups

Table 12. Average level of gonadotrophic hormone in relation with localization of non-thyroid newly formed tumors

Hormone	Uterine fibromas n=21	Mammary gland fibroadenomatosis n=16	Ovarian cysts n=12	P
Prolactin ng/ml	20.2±3.2	18.3±3.52	16.7±3.52	p ¹ <0.01
FSH IU/l	8.25±0.2	7.8±0.57	9.75±1.01	p ² <0.05
LH IU/L	5.27±0.313	3.88±0.57	2.28±0.86	p ² >0.05

Note: p¹- Difference is reliable between ovarian cyst group and two other groups;
p²-Difference is reliable between ovarian cyst and mammary gland fibroadenomatosis groups

In patient with uterine fibromas and mammary gland fibroadenomatosis the prolactin level is the same. In ovarian cystadenoma subgroup its level is reliably low p<0.01. FSH level is comparably high in ovarian cyst subgroup, but lower in uterine fibromas and mammary gland disease patients. (The difference is reliable p<0.01). Luteinizing

hormone level was the same in both subgroups (Table 12). The average concentration of tyro- liberin and gonadoliberin in main and control group come close to each other.

Average concentration of dopamine was lower in main groups than in control groups (Table 13).

Table 13. Average concentration of releasing hormone

Hormone	Control group n=42	Main group n=33	P
Tyroliberin, pg/ml	16.7±1.22	15.37±1.01	<0.05
Gonadoliberin, pg/ml	1.02±0.23	1.44±1.02	<0.01
Dopamine ng/ml	42.0±3.02	20.1±2.02	>0.05

Note: 1. P – Difference reliable index between main and control groups.

2. Number of diagnostic tests is lesser than the number of patients because all patients weren't tested

Estrogen and progesterone average concentration in main group comes close to its concentration in control groups. Correspondingly- Estradiol (In main group – 67.02±8.98pg/ml, in control group (66±10.22pg/ml); Progesterone (In main group - 1.77±1.38ng/ml, in control group – 1.6±1.01ng/ml)

(The difference is statistically unreliable). To compare with both groups in subgroup of patients with mammary gland fibroadenomatosis the average level of estradiol is high, progesterone concentration is nearly the same in all three groups (Table 14).

Table 14. Average concentration of sex hormones in relation with non-thyroid newly formed tumors localization

Hormones	Uterine Fibroma n=21	Mammary Gland Fibroadenomatosis n=16	Ovarian cyst n=12	P
Estradiol pg/ml	63.0±12.22	70.2±10.33	62.0±14.52	p ¹ <0.05
Progesterone ng/ml	1.77±2.1	1.68±1.98	2.01±1.33	p<0.05

p¹ – Difference between group of mammy gland and uterine fibromyoma subgroup is reliable.
The level of tumor marker in main group comes close to control group data

Table 15. Level of tumor markers in study group

Markers	Control group n=44	Main group n=49	P
CA-15-3 U/ml	8.0±6.22	7.02±3.43	p<0.05
CEA ng/ml	1.01±10.52	152±10.95	p>0.05
CA-125ng/ml	5.0±4.35	2.38±1.72	p<0.05

Note: P – Difference reliable index between main and control groups

In this way, patients with coincidence of goiter, reproductive system benign tumors and dishormonal hyperplasias had disturbances in central circle of neuroendocrine regulation. This is manifested with increased concentration of gonadoliberin – prolactin and follicular stimulation hormone.

So pathogenetic relationship between thyroid gland and female reproductive system pre-cancer disease can be imagined as following: increase secretion of thyrotrophic hormone causes strengthening of prolactin secretion, itself hyperprolactinemia depresses release of luteinizing hormone and increases production of follicular stimulation hormone. In etiology of uterine fibromyomas a big attention is paid to absolute hyperestrogenemia which develops during hypersecretion of follicular stimulating hormone (FSH). Gonadoliberin hypersecretion, especially follicular stimulating hormone (FSH) and corpus luteum deficiency plays important role in development of ovarian pre-cancer disease and cancer disease development.

REFERENCE

1. Алефиров А.Н. Мастопатия: доброкачественные опухоли молочной железы. СПб: Весь; 2003: 90.
2. Березин С.А., Лисьева С.Д., Демидов С.М. Возможности ультразвукового исследования в выявлении предопухолевых и опухолевых заболеваний молочной железы. Рос. онкол. Журнал 2002; 2: 46-47.
3. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез. Вопр. онкол. 2001; 47 (2): 148-155.
4. Берштейн Л.М., Ходжинба А.В. Особенности клинического течения рецептор-негативного рака эндометрия. Российский биомедицинский журнал 2002; 41: 247-256.
5. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. Питер: СПб; 2005: 368.
6. Винокуров В.Л., Колосов А.Е., Юркова Л.Е. Клинико-морфологические особенности пограничных эпителиальных опухолей яичников. Вопр. онкол. 1983; 9: 73-78.
7. Гринева Е.Н. Узловые образования щитовидной

- железы: диагностика и врачебная тактика. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: 2004; 41.
8. Демидов В.П., Островцев Л.Д. Рак щитовидной и молочной железы и первично-множественные опухоли. Межгосударственный симпозиум: "Рак щитовидной железы (профилактика заболеваемости)". Тез. докл. М.: СПб; 1994: 37-39.
9. Лелягин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. М.: 2004; 331.
10. Кузьмин И.А. Состояние тиреоидной и репродуктивной функции у больных доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Саранск: 1991.
11. Тарутинов В.И. Доброкачественные и редкие формы заболеваний молочной железы. В кн.: «Молочная железа: рак и предраковые заболевания». 2006; 79-81.
12. de Matos P.S., Tsakalagos N., Grab-Duntas B. et al. The use of recombinant human thyrotropin (Thyrogen) in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. Hormones (Athens): 2003; 2(3): 169-174.
13. Dos-Santos-Silva L., Swerdlow A. Sex differences in the risk of hormone dependent cancers. Am. J. Epidemiol. 1993; 138(1): 10-28.
14. Kataoka A., Nishida T., Yakuhihi M. et al. Are thyroid neoplasms associated with ovarian cancer? Kurume Med. J. 1994; 42(1): 51-53.
15. Rossing M.A., Voigt L.F., Daling J.R. Multiple primary breast and thyroid cancers of age of diagnosis and cancers treatment (United States). Cancer Causes control. 2000; 11: 805-811.

SUMMARY

COMBINED DEVELOPMENT OF THYROID GLAND AND REPRODUCTIVE SYSTEM BENIGN DISEASES

Makaridze T., Mardaleishvili K.

Georgian-German Specialized Oncological Clinic, Tbilisi, Georgia

The aim of the study is to establish the role of endocrine disturbances in development of malignant tu-

mors in patients with thyroid gland and reproductive system pathology.

We studied 207 patients with synchronic and metachronic development of thyroid gland and reproductive system benign tumors. The patients' average age was 35-58 years.

According to study the following aspects were determined: clinical and hormonal aspect of thyroid gland and reproductive system benign tumor disease coincidence, analyses of thyroid gland and reproductive system pre-cancer disease pathogenesis, neuroendocrine relations-like increased thyrotrophic hormone secretion causes strengthening of prolactin secretion, which depresses luteinizing hormone release and increases production of follicular stimulating hormone.

It has been proved that fibromyomas absolute hyperestrogenemia which develops during hypersecretion of follicular stimulating hormone (FSH) plays a role in etiology of uterine Gonadoliberin hypersecretion, especially follicular stimulating hormone FSH and corpus luteum deficiency is very important in development of ovarian pre-cancer and cancer diseases.

Keywords: thyroid gland, benign diseases, reproductive system, dishormonal hyperplasia, pathogenesis.

РЕЗЮМЕ

СОЧЕТАНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Макаридзе Т.Г., Мардалеишвили К.М.

Грузино-немецкая специализированная онкологическая клиника, Тбилиси, Грузия

При исследовании случаев множественных опухолей различных органов основное внимание обычно уделяется сочетанию злокачественных новообразований. Значимой проблемой является также синхронное и метакронное возникновение доброкачественных заболеваний и дисгормональных гиперплазий гормонозависимых органов с точки зрения возможного их участия в онкогенезе.

Целью нашего исследования явилось определение роли эндокринных нарушений в развитии опухолевых процессов при патологии тиреоидной и репродуктивной систем.

Исследованы 207 больных, у которых отмечалось синхронное и метакронное развитие доброкачественных опухолей щитовидной железы и органов репродуктивной системы. Возраст пациентов колебался в пределах от 35 до 58 лет.

При исследовании определены клинические и гормональные аспекты, способствующие сочетанию синхронных и метакронных доброкачественных опухолей щитовидной железы и органов репродуктивной системы; проанализированы патогенетическая и нейроэндокринологическая взаимосвязь предраковых заболеваний тиреоидной и репродуктивных систем. Установлено, что повышение секреции тиреотропного гормона вызывает усиление секреции пролактина; гиперпролактинемия, в свою очередь, угнетает выделение лютеинизирующего гормона и увеличивает концентрацию фолликулостимулирующего гормона.

Результаты проведенного исследования еще раз подтвердили, что в возникновении фибромиомы матки большое значение имеет абсолютная гиперэстрогения, возникающая на фоне гиперсекреции фолликулостимулирующего гормона; развитию же предраковых и опухолевых заболеваний яичников способствуют гиперсекреция гонадотропинов, в частности, фолликулостимулирующего гормона и недостаточность желтого тела.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლისა და რეპროდუქციული სისტემის კეთილთვისებიანი დაავადებების ერთობლივი განვითარება

თ. მაკარიძე, კ. მარდალეიშვილი

ქართულ-გერმანული სპეციალიზირებული ონკოლოგიური კლინიკა, თბილისი, საქართველო

მრავლობითი სიმსივნეების საკითხის კვლევისას, ძირითადად ყურადღება ეთმობა ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების თანხვედრას. სხვადასხვა კეთილთვისებიანი დაავადებისა

და დისკორმონული ჰიპერპლაზიის სინქრონული და მეტაქრონული განვითარება ბევრად უფრო ხშირია და არანაკლებ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს, რადგან განიხილება ავთვისებიანი სიმსივნეების წინაპირობად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს თირეოიდული და რეპროდუქციული კეთილთვისებიანი პათოლოგიების დროს ენდოკრინულ დარღვევათა თანმიმდევრობის დადგენა, მათი როლის განსაზღვრა ავთვისებიანი სიმსივნური პროცესის განვითარებასა და პრევენციაში. ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა 207 პაციენტი, რომელთაც აღენიშნებოდათ ფარისებრი ჯირკვლისა და რეპროდუქციული სისტემის კეთილთვისებიანი სიმსივნეების სინქრონული და მეტაქრონული განვითარება. პაციენტთა ასაკი მერყეობდა 35-58 წლების ფარგლებში.

კვლევის შედეგად განისაზღვრა ფარისებრი ჯირკვლისა და რეპროდუქციული სისტემის კეთილთვისებიანი დაავადებების ერთობლივი

განვითარების კლინიკური და ჰორმონული ასპექტები, გაანალიზდა თირეოიდული და რეპროდუქციული სისტემების კიბოსწინარე დაავადებების პათოგენეზური, ნეიროენდოკრინული კავშირი, დადგინდა, რომ თირეოტროპული ჰორმონის სეკრეციის მატება განაპირობებს პროლაქტინის სეკრეციის გაძლიერებას; თავის მხრივ, ჰიპერპროლაქტინემია თრეუნავს მალუთენინიზებული ჰორმონის გამოყოფას და ზრდის ფოლიკულმასტიმულაციური ჰორმონის გამომუშავებას.

კიდევ ერთხელ დადასტურდა, რომ საშვილოსნოს ფიბრომიომის ეტიოლოგიაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ფოლიკულმასტიმულაციური ჰორმონის ჰიპერსეკრეციის ფონზე განვითარებულ აბსოლუტურ ჰიპერესტროგენიას. საკვრცხის კიბოსწინარე დაავადებებისა და ავთვისებიანი სიმსივნეების ჩამოყალიბების ხელშემწყობ ფაქტორად კი განიხილება გონადოტროპინების ჰიპერსეკრეცია - კერძოდ, ფოლიკულმასტიმულაციური ჰორმონისა და ყვითელი სხეულის ნაკლოვანება.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROSPINAL VENOUS INSUFFICIENCY AND MULTIPLE SCLEROSIS

^{1,3}Kipshidze N., ¹Rukhadze I., ¹Archvadze A., ¹Kipiani V., ²Kipshidze N., ¹Lapiashvili E., ¹Kaloiani V.

¹N. Kipshidze Central University Hospital, Tbilisi, Georgia; ²Franklin and Marshall College, Lancaster, PA, USA; ³Lenox Hill Heart and Vascular Institute, New York, NY, USA

Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) is a syndrome characterized by stenosis of the Internal Jugular Vein(s) (IJV) and azigos (AZ) venous system followed by insufficient drainage and an opening of the collaterals [4,8]. This was proved by an increased average in the transit time through an MRI perfusion study [16]. Additionally, venous flow deviates into the collaterals to bypass an obstacle via the vicarious shunt (an anatomical bypass) [9,11,17].

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) by an unknown pathogenesis [11,18]. MR venography [10,12,17,19] and postmortem studies [6] have demonstrated a topographic correspondence between multiple sclerosis (MS) plaques and the cerebral venous system pathology. In recent observational studies performed on patients from distinctive gene pools, the prevalence of chronic

cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in MS ranged from 56% to 100%.

Chronic cerebrospinal deficiency of veins, in the patients with MS, plays an important role in the development and the course of the disease. It was therefore believed in hindsight that vein angiography with consequent angioplasty should be an essential and safe tool for treatment on patients with multiple sclerosis [5,7]. Proper angiography allows early detection of CCSVI, what will allow patients to undergo PBA in a timely manner. Ultimately the patient can evade any possible, if not imminent intensification of vein deficiency and the possible worsening of clinical symptoms of MS.

Material and methods. The protocol of the study was approved by the N. Kipshidze Central University

Hospital ethics committee and all patients gave written informed consent.

From January to June 2011 4 consecutive patients with various forms of multiple sclerosis were under clinical observation: 1 patient with MS relapsing-remitting, 2 patients with MS-secondary progressive and 1 patient with MS-primary progressive. All subjects underwent a cerebrospinal venous angiography and stenosis of the proximal part of the jugular vein was observed in all of them (3 cases of the right IJV, 1 case of the left IJV) (Fig. 1). All four patients underwent PTA. Assessments of the patients' condition were made according to both clinical status and MRI indexes. Clinical parameters were assessed using Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in addition to the MRT indexes.

Table 1. Parameters according to executed vein angiographies, percentages before and after PTA

Subject	Orientation of proximal part	Percent stenosis (%)	
		Baseline	After PTA
MS-relapsing-remitting	Right jugular vein	68	48
MS-secondary progressive	Left jugular vein	63	38
MS-secondary progressive	Right jugular vein	56	33
MS-primary progressive	Right jugular vein	52	28



Fig. 1. An angiography of the jugular vein of an MS patient before (on the left) and after PTA (on the right)

Results and their discussion. Clinical results following PTA were positive in all four subjects. Patients with primary progressive MS showed significant improvement of clinical symptoms, evident by MRI indexes. In MS relapsing remitting patients there

was an unchangeable dynamic according to clinical and MRT indexes (Fig. 2). The remaining two patients showed no worsening in MRI indexing at the final stages of observation.

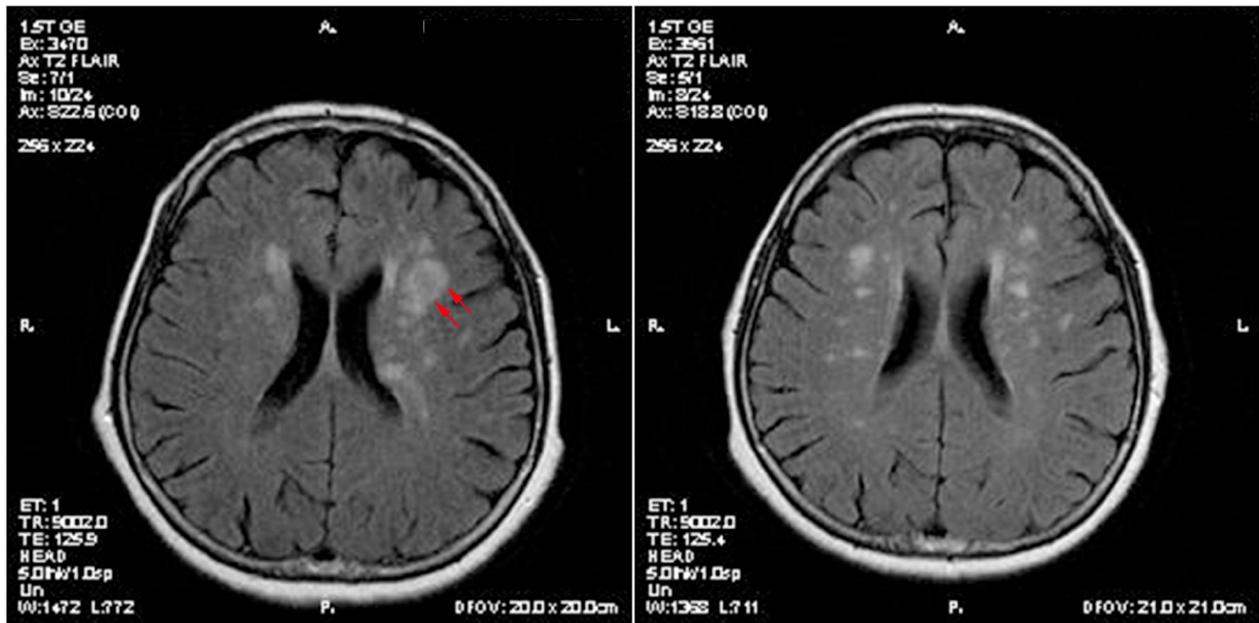


Fig. 2. MRI indexes of the brain before (on the left) and after (on the right) PTA

The CCSVI syndrome shows four main patterns of distribution of the venous stenosis [2]:

1. Type A pattern (30%) is characterized by significant stenosis either of the proximal azygous or of one of the two IJVs, with a compensatory contralateral IJV that appears with an ample cross-sectional area;
2. Type B pattern (38%) is characterized by significant stenosis of both IJVs and the proximal azygos;
3. Type C pattern (14%) is characterized by bilateral stenosis in both IJVs, with a normal azygos system;
4. Type D pattern (18%) is characterized by the multilevel involvement of the azygos and lumbar systems. Association with the IJVs was observed in approximately 50% of cases, causing an additional obstruction in these patients.

Closely examining chronic venous disorders (CVDs) of the leg, it is well established that the same altered venous hemodynamic conditions negatively affect tissue drainage, with development of chronic inflammation, iron deposition and various degrees of tissue injury. At the microcirculatory level, erythrocytes facilitate the transmigration of said cells and subsequent extravascular hemolysis, leading to increased pericapillary iron deposition [15]. Histological studies have demonstrated the peculiar disposition of iron deposits in MS, described as constantly encircling the venous wall [1-3]. Iron accumulates in hemosiderin deposits as well as in a ferritin-like structure within macrophage, curiously resembling perivenous iron deposits commonly observed in subjects with peripheral venous disease [15].

Histological studies demonstrated significant parallel between the inflammatory processes that are activated in the course of CVD. Similar studies have been conducted on MS [6]. Interestingly, pericapillary fibrin cuffs, a familiar marker of venous hypertension, have also been demonstrated in CCSVI and hence associated with MS [1-3,15]. Pressures sustained in the AZ and IJV measured significantly higher in CCSVI-MS in comparison to control groups, demonstrating the hemodynamic significance of venous obstruction [11]. These findings are consistent with a role of venous hypertension in the complex pathogenesis of MS - a hypothesis in its infancy [13,14,18]. Raised venous pressure can stretch vein walls sufficiently to separate the tight junctions between endothelial cells forming the blood-brain barrier [20]. Colloids and erythrocytes could then pass through the exposed porous basement membranes thus adding to the inflammatory process.

Venous haemodynamics insufficiency severity score (VHISS) has also been found to be strongly associated with a parallel impairment to the dynamics of cerebrospinal fluid (CSF) measured through the means of advanced MR techniques. The CCSVI-MS patients showed a significantly lower net CSF flow ($P=0.038$), which was highly associated with the VHISS ($r=0.77$, $r^2=0.60$, $P<0.0007$). These findings are consistent with increased venous pressure in the superior sagittal sinus. This study demonstrates that venous outflow disturbances in the form of CCSVI significantly impact the CSF physiology in subjects with MS [13].

Conclusion:

PTA seems to be an effective treatment for patients with CCVI and MS. However, randomized studies are warranted to establish the efficacy of this new treatment for MS.

REFERENCES

1. Adams CW. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:260–5.
2. Adams CW, Poston RN, Buk SJ. Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1989;92:291–306.
3. Adams CW. Vascular aspects of multiple sclerosis. In: *A Colour Atlas of Multiple Sclerosis and Other Myelin Disorders*. London: Wolfe Medical Publication; 1989:184–7.
4. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl* 1965; 15:1–161.
5. Franceschi C. The unsolved puzzle of multiple sclerosis and venous function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 358.
6. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942–55.
7. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging. New vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65:812–16.
8. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, et al. Breakdown of the blood–brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain* 1990;113:1477–89.
9. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*, 1999; 122: 17-26.
10. Law M, Saindane AM, Ge Y. et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology* 2004;231:645–52.
11. Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, et al. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. *Int. Angiol.* 2010;29:176-82.
12. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938-52.
13. Schelling F. Damaging venous reflux into the skull or spine: relevance to multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 1986;21:141–8.

14. Talbert DG. Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 2008;70:1112–7.
15. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ. MR venography of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1039–42.
16. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2009;50:1348-58.
17. Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, et al. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res.* 2009; 3: 204–12.
18. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392–9.
19. Zamboni P. Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006; 99:589–93.
20. West JB, Tsukimoto K, Matheu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol.* 1991;70:1731–42.

SUMMARY

ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROSPINAL VENOUS INSUFFICIENCY AND MULTIPLE SCLEROSIS

^{1,3}Kipshidze N., ¹Rukhadze I., ¹Archvadze A., ¹Kipiani V., ²Kipshidze N., ¹Lapiashvili E., ¹Kaloiani V.

¹N. Kipshidze Central University Hospital, Tbilisi, Georgia; ²Franklin and Marshall College, Lancaster, PA, USA; ³Lenox Hill Heart and Vascular Institute, New York, NY, USA

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) by an unknown pathogenesis. MR venography and postmortem studies have demonstrated a topographic correspondence between multiple sclerosis (MS) plaques and the cerebral venous system pathology. In recent observational studies performed on patients from distinctive gene pools, the prevalence of chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in MS ranged from 56% to 100%. Endovascular treatment (percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with or without stenting) of CCSVI was reported to be feasible with a minor complication rate.

In 4 patients with different forms of multiple sclerosis venography was performed that revealed stenosis of the proximal region of the jugular vein (right or left). Percutaneous transluminal balloon angioplasty (PTA) was performed in all patients. There were no complications and mean stenosis was reduced after PTA from 59,75% to 36,75%.

Follow-up included clinical observations and magnetic resonance imaging (MRI). In all the cases we observed positive remission of the disease, the first ever documented case of MRI index improvement. PTA seems to be an effective treatment for patients with CCVI and multiple sclerosis, However, randomized studies are warranted to establish the efficacy of this new treatment for MS.

Keywords: chronic cerebrospinal venous insufficiency, multiple sclerosis, venous PTA.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТОТОЧНОСТЬЮ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

^{1,3}Кипшидзе Н.Н., ¹Рухадзе И.И., ¹Арчвадзе А.Т., ¹Кипиани В.К., ²Кипшидзе Н.Н., ¹Лапишвили Э.М., ¹Калоიანი В.П.

¹Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси, Грузия; ²Колледж им. Франклина и Маршала, Ланкастер, США; ³Институт сердца и сосудов им. Леноса Гилля, Нью-Йорк, США

Рассеянный склероз (РС) является воспалительным демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы неизвестного патогенеза. МР венография и посмертные наблюдения показали топографическое соотношение между бляшками рассеянного склероза и церебральной венозной системой. Распространенность хронической спинномозговой венозной недостаточности (ХСВН) при РС колеблется в пределах от 56 до 100%. Под нашим наблюдением находились больные различными клиническими формами РС. Всем пациентам проводилась венозная ангиография, которая выявила стеноз проксимальной области внутренней яремной вены различной степени. Во всех случаях была выполнена венозная

баллонная ангиопластика. В динамике проводилось наблюдение клинических и МРТ показателей. Мониторинг показал позитивное течение заболевания. Эндоваскулярная ангиопластика, по всей вероятности, является эффективным методом лечения пациентов с РС и ХСВН. Тем не менее, считаем целесообразным оценить эффективность указанного метода лечения рандомизированным исследованием.

რეზიუმე

გაფანტული სკლეროზი და ქრონიკული ცერებროსპინური ვენური უკმარისობის მქონე პაციენტების ენდოვასკულური მკურნალობა

ნ.ყიფშიძე^{1,3}, ი.რუხადე¹, ა.არჩვაძე¹, ვ.ყიფიანი¹, ნ.ყიფშიძე², ე.ლაპიაშვილი¹, ვ.კალოიანი¹

¹აკად. ნ.ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო; ²ფრანკლინის და მარშალის კოლეჯი, ლანკასტერი, აშშ; ³ლენოს ჰილის გულისა და სისხლძარღვების ინსტიტუტი, ნიუ-იორკი, აშშ

გაფანტული სკლეროზი წარმოადგენს ცენტრალური ნერვული სისტემის უცნობი პათოგენეზის ანთებით დემიელინისაციას. მაგნიტურ-რეზონანსულმა ვენოგრაფიამ და პოსტმორტე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა გარკვეული ტოპოგრაფიული შესაბამისობა სკლეროზულ ფოლაქებსა და ცერებროსპინურ ვენურ მიმოქცევას შორის. ქრონიკული ცერებროსპინური ვენური უკმარისობა გაფანტულ სკლეროზიან პაციენტებში ვლინდება 56-100%. ჩვენი დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა გაფანტული სკლეროზის სხვადასხვა ფორმით დაავადებული პაციენტები. ვენური ანგიოგრაფიით ყველა შემთხვევაში გამოვლინდა შიგნითა საუღლე ვენის სხვადასხვა ხარისხის სტენოზი. ყველა მათგანს ჩაუტარდა ვენური ბალონური ანგიოპლასტიკა. პაციენტების შეფასება დინამიკაში ხდებოდა კურცკეს შკალისა და ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული მონაცემების მიხედვით. კვლევის ამ ეტაპზე არც ერთ შემთხვევაში დაავადების უარყოფითი დინამიკა არ დაფიქსირდა; ერთ შემთხვევაში გამოვლინდა გაუმჯობესება რადიოლოგიურ მანევრებლებშიც. ამრიგად, გაფანტული სკლეროზის ინტერვენციული მკურნალობა წაროადგენს

ინოვაციას. ენდოვასკულურ ანგიოპლასტიკას შესაძლოა ჰქონდეს პოზიტიური ეფექტი გაფანტული სკლეროზის მიმდინარეობაში და სახავდეს ახალ პერსპექტივებს ამ დაავადე-

ბის ეფექტური მკურნალობის საქმეში. მართებულია მკურნალობის აღნიშნული მეთოდის ეფექტურობის განსაზღვრა რანდომიზებული კვლევებით.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ С РАДИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЙ МЕДИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА

Гургенидзе Т.Ш., Мизандари М.Г.

Центр высоких медицинских технологий, Университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Медиальная область голеностопного сустава является одной из анатомически сложных. Диагностика ее, в основном, осуществляется ультразвуковым исследованием (УЗИ). Рентгенологические методы целесообразны лишь для исключения костных патологий [3]. Компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются дорогостоящими методами и по сравнению с УЗИ, не имеют преимуществ. Уникальным достоинством ультрасонографического исследования является исследование в режиме реального времени [1,4,7,9,15], что дает возможность дифференцировать патологии суставной, сосудистой и периферической нервной систем. Это особенно актуально для данной области, т.к. медиальная область голеностопного сустава богата кровеносными и нервными структурами (рис. 1).

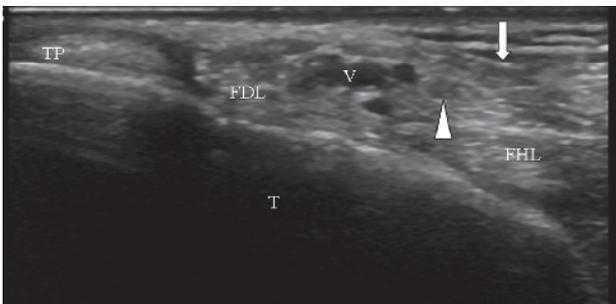


Рис. 1. TP-заднее большеберцовое сухожилие: длинные сгибающие сухожилия FDL - пальцев и FHL- большого пальца: стрелка – поддерживающая связка сгибателей: головка стрелки – задний большеберцовый нерв: V – кровеносные сосуды

Целью исследования явилось уточнение носимеотики патологий медиальной области голеностопного сустава для оптимизации диагностического процесса и подбора тактики адекватного лечения, снижения объема оперативного вмешательства, сокращения продолжительности лечения и предупреждения ожидаемых осложнений.

Материал и методы. Нами обследованы 130 пациентов в возрасте от 5 до 70 лет. Из них 39 пациентов (30%) страдали дегенеративно-дистрофической патологией: 7 (5,4%) - с тендинопатией заднего большеберцового сухожилия, с частичным (10 пациентов – 7,6%) и полным разрывом (5 пациентов - 4%) в результате дегенерации этого сухожилия, 14 (10,7%) пациентов - с тенозитом и тендинопатией одновременно, 3 (2,3%) пациента – с кальцифицированной тендинопатией; 21 (16,2%) пациент – с воспалительной патологией, в основном, в виде острого тенозитом; 20 (15,2%) пациентов с травматическими поражениями: поражение поддерживающей связки сгибателей различной степени с дислокацией сухожилий - 5 (3,8%) пациентов, поражение дельтовидной связки различной степени - 8 (6,1%) пациентов, передний импинджмент-синдром - 2 (1,5%) больных, поражение большеберцового нерва в виде невром - 5 больных (3,8%). У 26 (20%) пациентов отмечалась патология кровеносных сосудов этой области: тромбоз задней большеберцовой вены - 7 (5,4%) больных, варикоз вен - 6 (4,6%) паци-

ентов, варикоз с тромбозом – 3 (2,3%) пациента, атеросклероз задней большеберцовой артерии -10 (7,7%) пациентов. Нейрогенная патология в виде синдрома тарзального канала - 7 (5,4%) больных; 5 (3,8%) больных - с опухолевой патологией мягких тканей; один (0,8%) пациент - с ганглией; 2 (1,5%) пациента - с миксоидной липосаркомой; 2 (1,5%) пациента – с нейрогенной опухолью - шваномой.

7 (5,4%) случаев - с врожденными аномалиями: дополнительная внутрисухожильная ладьевидная кость - 3 (2,4%) пациента, треугольная кость – при т.н. заднем импинджмент-синдроме - 4 (3%) больных; 5 (4%) случаев - с вертебральной патологией. Анамнез болезни от 1-2 дней до 2 лет. Односторонняя патология - 80%, двусторонняя – 20% (таблица).

Таблица. Распределение пациентов по типу патологий

Патология	Количество пациентов
Дегенеративно-дистрофическая (всего):	39 (30%)
локальная тендинопатия заднего большеберцового сухожилия	7 (5,4%)
частичный разрыв заднего большеберцового сухожилия	10 (7,6%)
полный разрыв	5 (4%)
теносиновит с тендинопатией	14 (10,7%)
кальцифицированная тендинопатия	3 (2,3%)
Воспалительная: острый теносиновит	21 (16,2%)
Травматическая (всего):	20 (15,2%)
поражение поддерживающей связки сгибателей с дислокацией сухожилия	5 (3,8%)
поражение (полное, частичное) дельтовидной связки	8 (6,1%) [2 (1,5%); 6 (4,5%)]
переднемедиальный импинджмент-синдром	2 (1,5%)
поражение (полное, частичное) большеберцового нерва	5 (3,8%) [3 (2,3%); 2 (1,5%)]
Сосудистая (всего):	26 (20%)
тромбоз заднего большеберцового нерва	7 (5,4%)
варикоз большой скрытой вены	6 (4,6%)
варикоз с тромбозом	3 (2,3%)
атеросклероз задней большеберцовой артерии	10 (7,7%)
Нейрогенная: синдром тарзального канала	7 (5,4%)
Аномалии (всего):	7 (5,4%)
внутрисухожильная дополнительная ладьевидная кость	3 (2,4%)
дополнительная треугольная кость – задний импинджмент-синдром	4 (3%)
Опухолевая (всего):	5 (3,8%)
ганглия	1 (0,8%)
миксоидная липосаркома	2 (1,5%)
шванома	2 (1,5%)
Вертебральная: синдром корешковой компрессии	5 (4%)

Ультразвуковое исследование было проведено всем пациентам аппаратом цифровой ультразвукографической системы с применением линейного датчика высокой частоты (7,5-12 мг.гц.). Однако, при подозрении на костную патологию в 6 (4,5%) случаях было проведено рентгенологическое исследование. При подозрении на различные патологии при УЗИ голеностопного сустава с целью уточнения диагноза выполнено магнитно-резонансное исследование в 13 случаях (10%). С этой же целью в 2 (1,5%) случаях была применена компьютерная томография, 2 (1,5%) пациентам проведена биопсия.

Результаты и их обсуждение. Самыми частыми патологиями у обследованных больных были различные поражения заднего большеберцового сухожилия, в большинстве случаев без каких-либо травм на фоне системных и ревматологических заболеваний в результате длительной дегенерации.

У 7 (5,4%) больных отмечалась локальная тендинопатия заднего большеберцового сухожилия, которая сонографически была зафиксирована на гипозоногенных участках на фоне нормальной фибрильной структуры, что позволяет предупредить ожидаемое серьезное поражение сухожилия.

Посредством динамического исследования был установлен частичный разрыв сухожилия в 10 (7,6%) и полный - в 5 (4%) случаях (рис. 2-4).

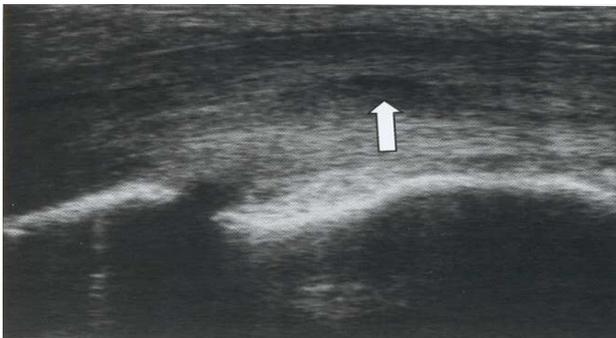


Рис. 2. Локальная тендинопатия заднего большеберцового сухожилия

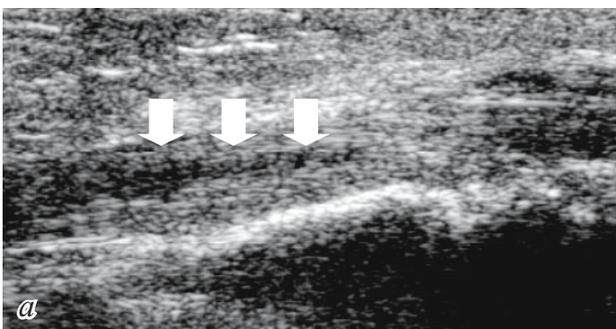


Рис. 3. Частичный разрыв заднего большеберцового сухожилия - сплит-синдром в продольном (а) и поперечном (б) сечениях

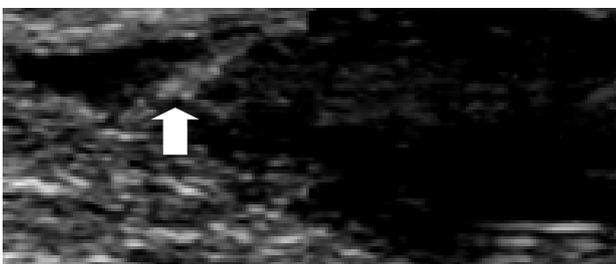


Рис. 4. Полный разрыв заднего большеберцового сухожилия

Указанное сухожилие часто воспаляется [8]. У 21 (16,2%) пациента при ревматоидном артрите отмечался теносиновит без изменения структуры су-

хожилия, а сонографически в синовиальной сумке сухожилия отмечался экссудат, доплерографией же выявлялась гиперваскуляризация, что является показателем остроты процесса (рис. 5).



Рис. 5. Теносиновит заднего большеберцового сухожилия без изменения структуры

В 14 (10,7%) случаях теносиновит сопровождался утолщением сухожилия и снижением эхогенности, что является характерными сонографическими признаками для тендинопатии и указывает на хронические дегенеративные процессы (рис. 6).

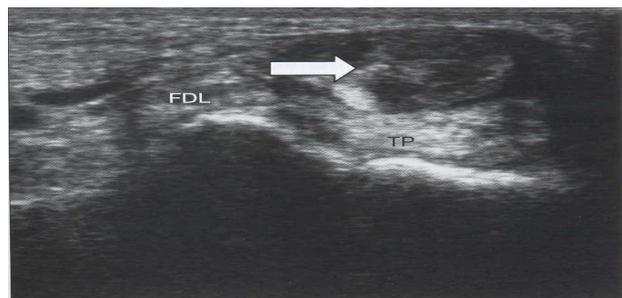


Рис. 6. Тендинопатия сухожилия задней большеберцовой мышцы с теносиновитом

В 3 (2,3%) случаях на переднем медиальном крае большеберцовой кости отмечался образованный в результате частой микротравматизации остеофит, который обуславливает кальцифицированную тендинопатию заднего большеберцового сухожилия (рис. 7).

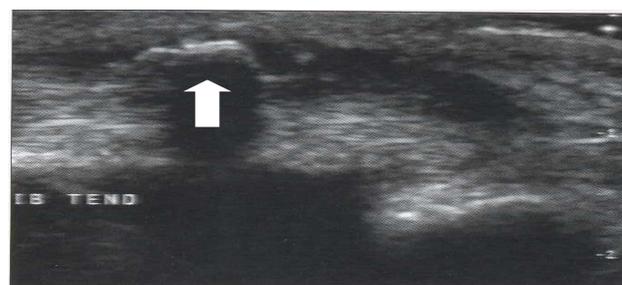


Рис. 7. Кальцифицированная тендинопатия заднего большеберцового сухожилия

В 3 (2,3%) анамнезах не отмечалось никакой серьезной травмы: сонографически на месте дистального прикрепления заднего большеберцового сухожилия визуализировался внутрисухожильный остеофит, что указывает на наличие дополнительной (сесамоидной) ладьевидной кости - т.н. os tibiale externum [12]. Наши сомнения подтвердились RO-графией (рис. 8).

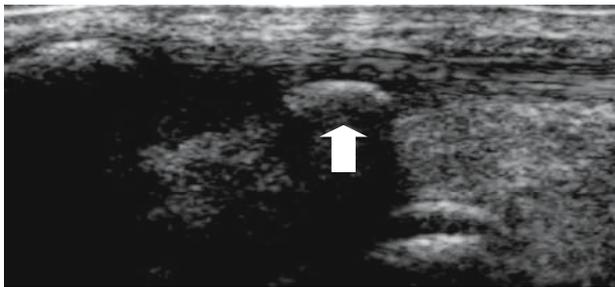


Рис. 8. Сесамоид ладьевидной кости в области заднего большеберцового сухожилия

У 4 (3%) пациентов отмечалась дислокация длинного сгибателя сухожилия интактного большого пальца перед медиальной лодыжкой, что указывает на повреждение сгибателей поддерживающих связок. Выявлен один случай (0,75%) дислокации заднего большеберцового сухожилия при полном разрыве поддерживающей связки.

Повреждение дельтовидной связки встречается редко, что объясняется ее твердостью [13,14]. У 6 (4,6%) пациентов зафиксировано локальное поражение при сильных травмах. При частичных поражениях на фоне утолщенной гипохэогенной связки отражались линейные интрасубстантивные дефекты. В 2 (1,5%) случаях зафиксирован полный разрыв связки путем визуализации гематомы на месте нарушенного контура. Ввиду того, что сонографически полная визуализация связки бывает сложной, то для уточнения качества поражения во всех случаях была применена МРТ (рис. 9).

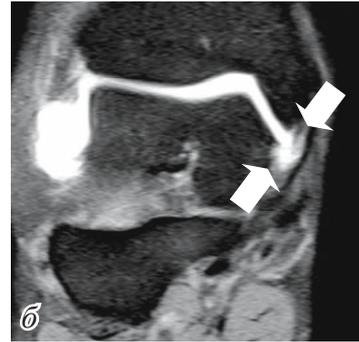
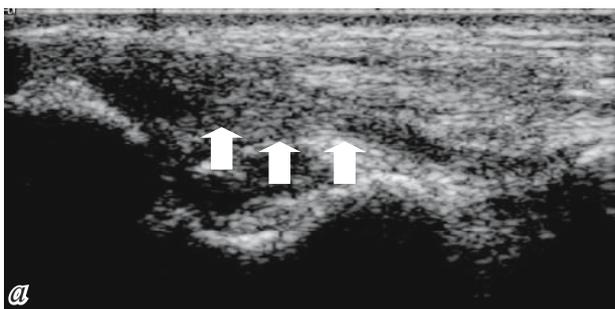


Рис. 9. Частичное поражение большеберцово-пяточной части (а), МРТ (б)

Синдром заднего импинджмента или синдром треугольной кости обусловлен наличием дополнительной кости заднего отростка лодыжки (обнаруживается лишь у 10% населения) и при плантарной флексии развивается в результате компрессии мягких тканей [5,6,10]. Патология проявляется у лиц, которые имеют нагрузку лишь на носки ног (футболисты, танцоры). Вышеуказанное состояние сонографически весьма сложно выявить до тех пор, пока в патологический процесс не включается длинное сгибательное сухожилие большого пальца в виде стенозирующего теносиновита (3 случая - 2,3%), а это дает право судить об импинджмент-синдроме. Для подтверждения данного процесса, мы применяли МРТ - 2 пациента, или боковую RO-графию - один пациент (рис. 10).

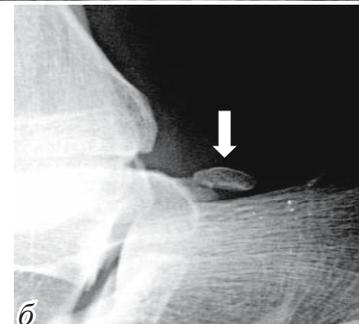
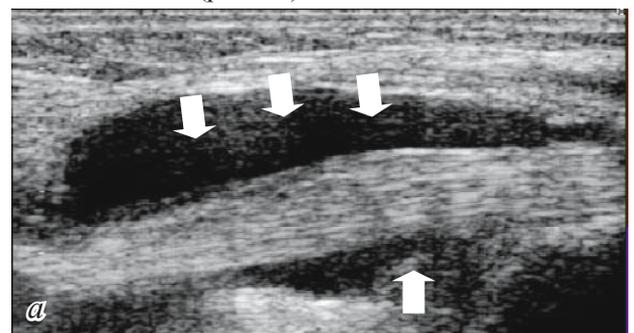
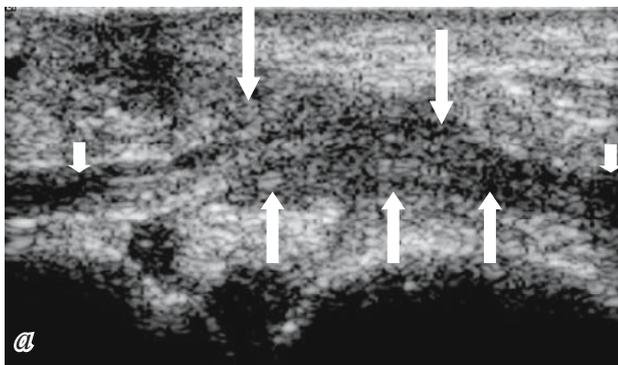


Рис. 10. Постеромедиальный участок: стенозирующий теносиновит длинного сгибающего сухожилия большого пальца (а); боковая RO-графия (б)

При подозрении на переднемедиальный импинджмент-синдром, в 2 (1,5%) случаях в переднемедиальной суставной борозде была зафиксирована сомнительная мягкотканевая и хрящевидная структура. Для окончательного подтверждения диагноза применили МРТ.

При синдроме тарзального канала компрессию претерпевает большеберцовый нерв или/и его разветвления, особенно медиоплантарный нерв, который на начальном этапе болезни сопровождается болью в стопе или в суставе и парестезиями на подошве [10]. Электромиография при этом синдроме не всегда информативна. В зависимости от уровня компрессии у больных (7-5,4%) отмечались различные клинические проявления - проксимальные и дистальные синдромы.



При проксимальном синдроме (5 пациентов) компрессия приходилась на основной ствол большеберцового нерва в ретромалеолярной области, а во время дистального синдрома (2 пациента) - на большеберцовые разветвления. В большинстве случаев сонографически мы фиксировали компрессию какой-либо массой: при теносиновите сгибательных сухожилий, ганглии, опухолевых образованиях.

В 3 (2,3%) случаях в результате травмы разорванного большеберцового нерва, мы зафиксировали терминальную неврому на противоположном крае данного нерва, а в двух (1,5%) случаях во время частичного поражения визуализацией мы зафиксировали веретенообразную неврому (рис. 11).

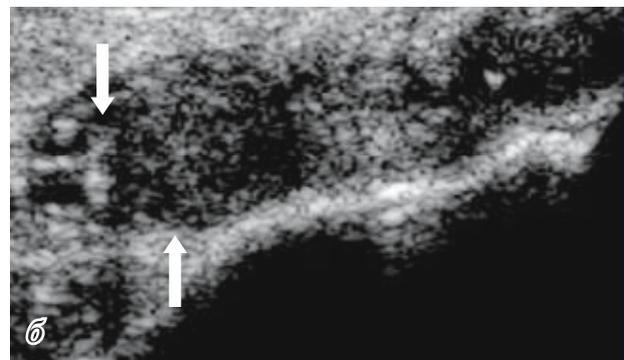


Рис. 11. Частичный разрыв большеберцового нерва при ране в продольном (а) и поперечном (б) сечениях: стрелки - утолщение пораженного веретенообразного нерва – неврома

Среди опухолевых образований этой области в 3 (2,3%) случаях мы зафиксировали большую и глубокую мягкотканную гипervasкулярную неоплазму - миксоидную липосаркому, что под-

твердилось биопсией. Это образование вызвало компрессию большеберцового нерва (рис.12). У одного (0,75%) пациента в указанной области была выявлена ганглиозная киста (рис.13).

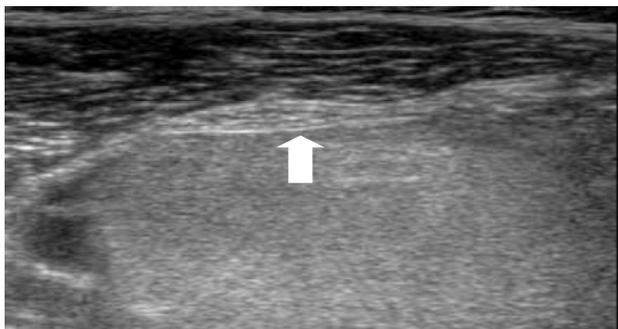


Рис. 12. Миксоидная липосаркома, компрессия большеберцового нерва

У двух (1,5%) больных выявлено эксцентрически четко дифференцированное гипозоногенное образование большеберцового нерва с задним псевдоусилением, которое представляло собой



Рис. 13. Ганглия (гигрома), стрелка - нога, которая связывается с суставной полостью

нейрогенную опухоль - шваному, что было подтверждено биопсией. В одном случае образование было аваскулярным, а во втором - отмечалась периферическая васкуляризация (рис.14).

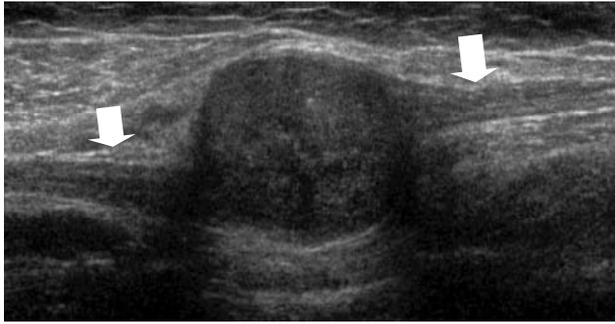


Рис. 14. Шваннома большеберцового нерва в тарзальном канале: стрелки - связь с нервным стволом

В медиальной области голеностопного сустава часто встречаются сосудистые патологии, которые требуют дифференциации с суставными патологиями [1].

У 7 (5,4%) пациентов сонографически был выявлен тромбоз задних большеберцовых вен, из них в одном случае тромбы были на обеих венах (рис.15).

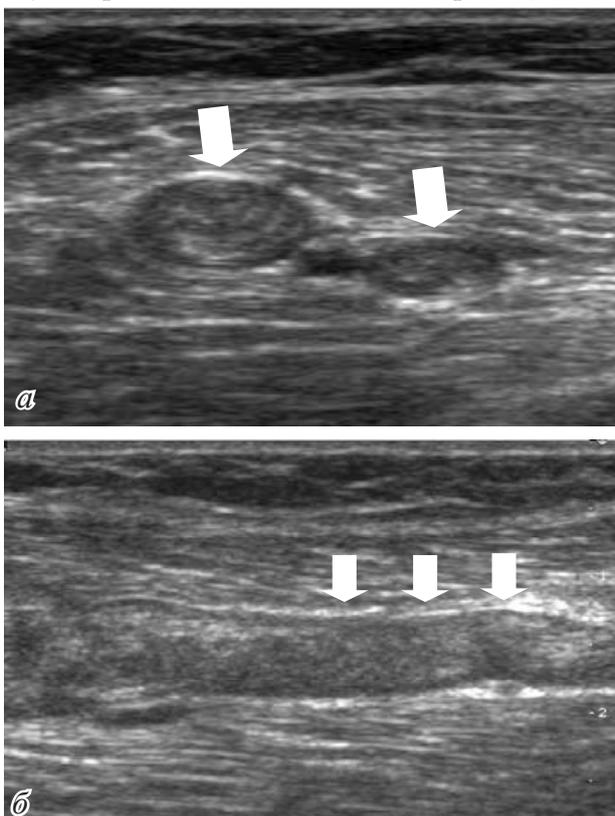


Рис. 15. Поперечная сонограмма (а): тромбоз обеих задних большеберцовых вен, интактная артерия; продольная сонограмма (б): тромбоз задней большеберцовой вены

Варикозно измененная большая скрытая вена и ее ветви были выявлены в 6 (4,6%) случаях; из них у трех (2,3%) больных был установлен и тромбоз (рис.16).

© GMN

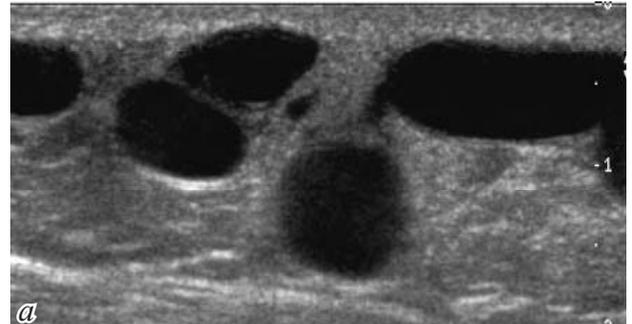


Рис. 16. Поверхностный варикоз венозной системы, вены компрессируются (а); варикоз указанных вен с тромбозом, вены не компрессируются (б)

Обращает на себя внимание атеросклеротическое уплотнение-утолщение стенки большеберцовой артерии, что, в основном, выявлено у пожилых больных (10 пациентов - 7,6%) (рис. 17).

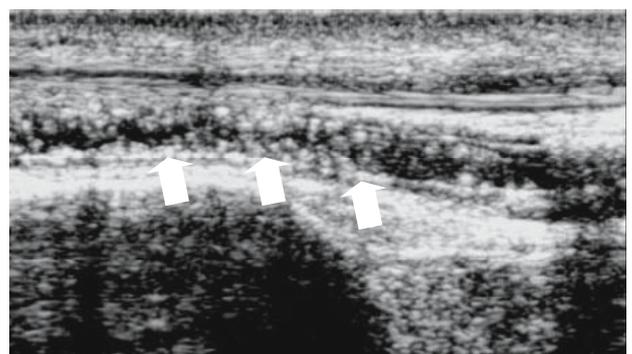


Рис. 17. Атеросклероз задней большеберцовой артерии

Несмотря на четко выраженную клинику (острая боль, сопровождающаяся парестезией или гиперестезией), в 5 (4%) случаях суставно-сосудистая патология не обнаружена, возникло подозрение на вертебральную патологию, в частности, на

синдром корешковой компрессии на уровне L4 [2]. В двух случаях была проведена компьютерная томография поясничных позвонков, одному пациенту была сделана магнитно-резонансная томография; двум подросткам с подозрением на спондилолистез была выполнена функциональная нагрузочная РО-графия. Корешковая компрессия подтвердилась.

Таким образом, 108 (84%) пациентам из 130 диагноз был поставлен ультразвуковым исследованием. В 22 (16%) случаях возникла необходимость в проведении рентгенологического исследования, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, биопсии. Вышеизложенное дает нам право считать ультрасонографию методом выбора для диагностики патологий, сопровождающихся болью и отеком в голеностопном суставе, поскольку УЗИ предоставляет возможность для динамического исследования в реальном режиме времени с доплерографией. К методам лучевого комплекса в диагностике патологий этой области необходимо прибегать при подозрениях на костную патологию (рентгенография) или в случае невозможности установления причины боли ультразвуковым исследованием. В подобных случаях рекомендуем проводить дополнительные исследования - МРТ, КТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еськин Н.А. Комплексная диагностика заболеваний и повреждений мягких тканей и суставов опорно-двигательного аппарата. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2005; 87-97.
2. Лиминский Ю.П., Мачерет Е.А., Ващенко Е.А. Неврологические синдромы остеохондроза. Киев. 2003; 100-107.

3. Семизоров А.Н., Романов С.В. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование при заболеваниях суставов. Видар. 2006; 29-43.
4. Bianchi S., Martinoli C., Baert A.L. Ultrasound of the musculoskeletal system. 2007; 101-105.
5. Bureau NJ, Cardinal E, Hobden H et al. Posterior ankle impingement syndrome: MR imaging findings in seven patients. Radiology 2000; 215:497-503.
6. Chen YJ, Hsu RW, Laing SC. Degeneration of the accessory navicular synchondrosis presenting as rupture of the posterior tibial tendon. J Bone Joint Surg Am 2007; 79:1791-1798.
7. Eugene G. MacNally FRCR FRCPI. Practical musculoskeletal Ultrasound 2007; 207-218.
8. Galluzzo E, Lischi DM, Tagione E, Lombardini F, Pasero G, Perri G. Sonographic analysis of the ankle in patients With psoriatic arthritis. scand J Reum 2000; 29 (1):52-5.
9. Martino F., Silvestri E., Grassi W. Musculoskeletal Sonography. Glakomo Garlashi: 2007; 80-82, 140-141.
10. Martinoli C, Bianchi S, Gandolfo N et al. Ultrasound of nerve entrapments in osteofibrous tunnels. RadioGraphics 2000; 20:199-217.
11. Miller SD, van Holsbeek M, Boruta PM et al. Ultrasound in the diagnosis of posterior tibial tendon pathology. Foot Ankle Int 2006; 17:555-558.
12. Nallamshetty L, Nazarian LN, Schweitzer ME et al. Evaluation of posterior tibial pathology: comparison of sonography and MR imaging. Skeletal Radiol 2005; 34: 375-380.
13. Oloff LM, Schulhofer SD. Flexor hallucis longus dysfunction. J Foot Ankle Surg 2008; 37:101-109.
14. Peetrons P, Creteur V, Bacq C. Sonography of Ankle Ligaments. J Clin Ultrasound 2004; 32:491-499.
15. Pham H, Fessell DP, Femino JA. et al. Sonography and MR imaging of selected benign masses in the ankle and foot. Am J Roentgenol 2003; 180:99-107.

SUMMARY

ULTRASOUND IN COMPLEX OF RADIOLOGICAL STUDIES IN DIAGNOSIS OF ANKLE JOINT MEDIAL ASPECT PATHOLOGIES

Gurgenidze T., Mizandari M.

High Technology Medical Center, University Clinic, Tbilisi, Georgia

The aim of the research is to study sonosemiotics of ankle joint pathology by means of ultrasound in order to optimize the diagnostic process and im-

prove the treatment. 130 patients (age ranges from 5 to 70 years) underwent the radiological study of ankle joint medial aspect. Pathology types: degen-

erative-dystrophic diseases – 39 (30%), inflammatory pathology – 21 (16.2%), traumatic injuries – 20 (15.2%), vascular pathologies – 26 (20%), neurogenic problems – 7 (5.4%), soft tissue neoplasms – 5 (3.8%), congenital anomalies – 7 (5.4%) and vertebral pathology – 5 (4.0%).

The diagnostic studies include: a) Ultrasound, performed on digital ultrasound system using high frequency (7,5-12.0 MHz) linear probe with Doppler capability (all patients); b) X-Ray filming in antero-posterior and lateral projections (6 patients- 4.5%); c) MRI - T1 and T2 weighted images in sagittal and transverse planes 10 patients (10.0%) and d) CT – 2

patients(1.5%); To 2 (1,5%) patient biopsy has been performed.

This study showed that ultrasound was successful in ankle joint medial aspect pathology diagnosis in 108 cases (84.0%); It was ineffective in osseous pathology definition. In final diagnosis of impingement syndrom MRI was required in 4 (3.6%) cases. It is concluded that ultrasound should be used as a Gold Standard in diagnosis of localized pain and swelling in the ankle joint.

Keywords: ankle joint pathology, ultrasound, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ С РАДИОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИЙ МЕДИАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА

Гургенидзе Т.Ш., Мизандари М.Г.

Центр высоких медицинских технологий, Университетская клиника, Тбилиси, Грузия

Целью исследования является уточнение нососемиотики патологий медиальной области голеностопного сустава для оптимизации диагностического процесса и подбора тактики адекватного лечения, снижения объема оперативного вмешательства, сокращения продолжительности лечения и предупреждения ожидаемых осложнений.

Радиологическое исследование проведено 130 пациентам с различными патологиями медиальной области голеностопного сустава, в возрасте от 5 до 70 лет. Выявлены следующие типы патологий: дегенеративно-дистрофические -39 (30%), воспалительные -21 (16,2%), травматические - 20 (15,2%), сосудистые - 26 (20%), нейрогенные - 7 (5,4%), мягкотканево-опухолевые - 5 (3,8%), врожденные аномалии - 7 (5,4%), вертебральные - 5 (4%).

Диагностический процесс включал: а) ультразвуковое исследование посредством аппарата цифровой ультрасонографической системы третьего поколения с применением линейного датчика высокой частотности (7,5-12 мг.гц.) для динамического исследования в режиме реального времени и доплерографии (проведено всем пациентам); б) рентгенологическое

исследование в прямых и боковых проекциях (6 пациентов - 4,5%); в) магнитно-резонансное исследование в режимах T1, T2 в сагиттальных и трансверсальных срезах (13 пациентов - 10%), г) компьютерная томография (2 пациента - 1,5%); двум (1,5%) пациентам проведена биопсия.

Ультразвуковым исследованием поставлен окончательный диагноз медиальной области голеностопного сустава в 108 (84%) случаях. Неэффективным метод оказался в случаях костных патологий. При диагностике импинджмент-синдромов возникла необходимость применения МРТ (4 случая -3,6%).

Ультрасонографический метод представляет собой золотой стандарт при диагностике патологий с локализованной болью и отеком в голеностопном суставе. Его преимуществом является динамическое исследование в реальном режиме времени одновременно с доплерографией. При подозрениях на костную патологию возникает необходимость применения рентгенологического исследования или компьютерной томографии. При невозможности выявления причины боли ультразвуковым исследованием, самым информативными методами следует признать МРТ, КТ.

რეზიუმე

ულტრაბგერითი კვლევის შესაძლებლობები რადიოლოგიური კვლევის კომპლექსში კოჭ-წვივის სახსრის მედიალური მიდამოს პათოლოგიათა დიაგნოსტიკაში

თ. გურგენიძე, მ. მიზანდარი

მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი,
საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა კოჭ-წვივის სახსრის მედიალური მიდამოს ნორმალური სონოანატომიის შესწავლა და პათოლოგიათა ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკის შესაძლებლობების დაზუსტება, ოპტიმიზაციის, სწორი სამკურნალო ტაქტიკის შერჩევისა და მოსალოდნელი გართულებების თავიდან აცილების მიზნით.

რადიოლოგიური გამოკვლევა ჩატარდა 130 პაციენტს 5-დან 70 წლამდე კოჭ-წვივის სახსრის მედიალური მიდამოს სხვადასხვა პათოლოგიით: დეგენერაციულ-დისტროფიული - 39 (30%); ანთებითი - 21 (16,2%); ტრავმული - 20 (15,2%); სისხლძარღვოვანი - 26 (20%); ნეიროგენული - 7 (5,4%); რბილქსოვილოვან-სიმსივნური - 5 (3,8%); თანდაყოლილი ანომალიები - 7 (5,4%); ვერტებრული - 5 (4%).

დიაგნოსტიკურ კომპლექსს შეადგენდა: ა) ულტრაბგერითი კვლევა, მესამე თაობის ციფრული ულტრასონოგრაფიული სისტემის აპარატების საშუალებით, მაღალი სიხშირის (7,5–12 მგჰც) ხაზოვანი გადამწოდებით და დოპლეროგრაფიით (ჩატარდა ყველა პაციენტს); ბ) რენტგენოლოგიური კვლევა პირდაპირ და გვერდით პროექციებში (6 პაციენტი - 4,5%); გ) მაგნიტურ-რეზონანსული გამოკვლევა T1, T2 რეჟიმებში, საგიტალურ

და ტრანსვერსალურ ჭრილებში (13 პაციენტი - 10%); დ) კომპიუტერული ტომოგრაფია (2 პაციენტი - 1,5%). 2 (1,5%) პაციენტთან გამოყენებული იქნა ბიოფსია.

კოჭ-წვივის სახსრის მედიალური მიდამოს სხვადასხვა პათოლოგიის დროს ულტრაბგერითი კვლევით საბოლოო დიაგნოზი დასმული იქნა 108 (84%) შემთხვევაში. ულტრასონოგრაფია არაეფექტური აღმოჩნდა ძვლოვანი პათოლოგიების დროს. მრტ გადამწვეტი აღმოჩნდა იმპინჯემენტ-სინდრომების დროს - 4 (3,6%) შემთხვევა.

ჩატარებული კვლევა უფლებას გვაძლევს დასკვნისათვის, რომ ულტრასონოგრაფია კოჭ-წვივის სახსარში ლოკალიზებული ტკივილით და შესივებით მიმდინარე პათოლოგიათა დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს. მისი უპირატესობაა დროის რეალურ რეჟიმში დინამიური კვლევის და ამავდროულად დოპლეროგრაფიის შესაძლებლობა. რენტგენოლოგიური კვლევა ან კტ გამოიყენება ძვლოვან პათოლოგიაზე ეჭვის შემთხვევაში; როდესაც ტკივილის ზუსტი მიზეზის დადგენა ულტრაბგერითი კვლევით ვერ ხერხდება, მიზანშეწონილია მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის გამოიყენება.

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX

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

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент дерматовенерологии, Грузия*

Псориаз является наиболее распространенным дерматозом, который характеризуется рецидивирующим, часто тяжелым течением, резистентным к проводимой терапии. Одним из проявлений псориаза, наряду с высыпаниями на коже туловища и волосистой части головы, служат поражения ногтей - псориазная ониходистрофия (ПО). Проблема поражения ногтей при псориазе известна давно. R. Sabourand отмечал, что нет темы более трудной и темной, мало изученной, чем псориаз ногтей [цит. по 1]. По данным различных авторов [1,2,4,6] псориазная ониходистрофия диагностируется у 15-78% больных псориазом. В настоящее время не подлежит сомнению, что ПО может быть не только первым проявлением псориаза у пациента, но и оставаться единственным маркером этого заболевания на протяжении долгих лет. ПО кистей наблюдается чаще, чем поражение ногтей стоп. Дистрофические изменения ногтей отмечаются, в основном, в возрасте старше 40 лет, редко - до 20 лет. При псориазе с поражением ногтей артропатия наблюдается чаще, чем при псориазе с неизменными ногтевыми пластинками [6,9] Доказана связь поражения дистальных межфаланговых суставов с псориазическими изменениями соответствующего ногтя. Псориазическое поражение ногтей, как и открытых участков кожи (лицо, кисти), вызывающее физические страдания и наносящее психологическую травму пациенту, нередко заставляет стыдиться своего заболевания, что является серьезной причиной снижения качества жизни больного. Известно, что лечение поражения ногтей при псориазе не всегда эффективно [5,7-9]. В этих условиях чрезвычайно важным представляется проблема «комплаентности» или «приверженности лечению». Если комплаентность предполагает простое подчинение больного лечебным рекомендациям врача, то под приверженностью лечению понимают степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача. Исходя из вышесказанного, чем доступнее, проще и эффективнее препарат,

предложенный для лечения больных ПО, тем выше приверженность лечению пациентов с псориазическим поражением ногтей. Всем этим требованиям отвечает препарат онипсо, предложенный французской дермато-косметологической фармацевтической компанией "PIERRE FABRE" (форма выпуска - лак для ногтей).

Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности препарата онипсо в комплексном лечении больных псориазической ониходистрофией с использованием количественного способа оценки псориазического поражения ногтей Nail Psoriasis Severity Index.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 39 больных псориазом: мужчин - 20, женщин - 19, в возрасте от 19 до 65 лет с давностью заболевания от одного года до 25 лет.

В 2003 г. американские дерматологи P. Rich и R. Sherg для объективной оценки поражения ногтей при псориазе предложили индекс площади псориазических поражений ногтей и тяжести процесса - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) [3,10,11]. NAPSI является простым, количественным способом оценки псориазического поражения ногтей. NAPSI рассчитывают следующим образом: ноготь мысленно делят на четыре квадранта двумя перпендикулярными линиями - горизонтальной и вертикальной: а) оценку поражения матрикса, т.е. любое изменение ногтя (наперстковидная истыканность, лейконихия, красные пятна на лунуле, разрушение ногтевой пластины) проводят по 4-балльной шкале: 0 - изменений нет ни в одном квадранте; 1 - изменения в одном квадранте (поражена 1/4 ногтя); 2 - изменения в двух квадрантах (поражены 2/4 ногтя); 3 - изменения в трех квадрантах (поражены 3/4 ногтя); 4 - изменения во всех четырех квадрантах (поражены 4/4 ногтя); б) оценку поражения ногтевого ложа, включающую наличие любого изменения ногтя (онихолизис, геморрагии по типу «занозы», изменение окраски по типу «мас-

ляного пятна», подногтевой гиперкератоз), проводят также по 4-балльной шкале: 0 - изменений нет ни в одном квадранте; 1 - изменения в одном квадранте (поражена 1/4 ногтя), 2 - изменения в двух квадрантах (поражены 2/4 ногтя); 3 - изменения в трех квадрантах (поражены 3/4 ногтя); 4 - изменения во всех четырех квадрантах (поражены 4/4 ногтя). Затем суммируются полученные оценки (а+б). Для одного ногтя величина NAPSI, включающая суммарную балльную оценку поражения матрикса (а) и поражения ногтевого ложа (б) может составлять от 0 до 8 баллов. Для одного ногтя величина NAPSI, включающая суммарную балльную оценку поражения матрикса (а) и поражения ногтевого ложа (б), может составить от 0 до 8 баллов. Для всех ногтей обеих кистей рук NAPSI может составлять от 0 до 80 баллов. Для всех ногтей (кисти и стопы) NAPSI может составить от 0 до 160 баллов.

Препарат онипсо представляет прозрачный лак для лечения псориаза ногтей кистей и стоп объемом 3 мл, содержащий 15% мочевины. Как известно, в норме ногтевая пластинка представлена рядом кератиноцитов, которые образуют кератин; процесс отторжения и обновления кератиноцитов происходит на протяжении всего жизненного цикла. Псориатическое поражение ногтей характеризуется подногтевым гиперкератозом; этот процесс связан с пролиферацией и замедлением отторжения кератиноцитов, находящихся под ногтевой пластинкой. Онипсо обладает механическим кератолитическим эффектом, что обеспечивает уменьшение как гиперкератоза, так и интенсивности утолщения ногтя. Препарат применяется только наружно для лечения пораженных ногтей. Перед нанесением лака следует помыть руки и ноги; лак наносится 1 раз в день в течение 6 месяцев. На пораженный ноготь наносится количество лака, покрывающее всю ногтевую пластину, затем следует в течение 1-2 минут дождаться высыхания лака. Ввиду того, что мочевина водорастворима, лак следует наносить перед сном. Это обеспечивает длительный контакт препарата с ногтем. В конце недели остаток лака убирается ацетоном, тем самым предупреждая нежелательную пенетрацию активного вещества в здоровые ткани.

Препарат не следует употреблять при повышенной чувствительности к одному из компонентов, входящих в состав лака. Не рекомендуется одновременное сочетанное применение локально дей-

ствующих других лекарственных средств, а также его применение у беременных и детей. Препарат характеризуется хорошей переносимостью. Краснота, жжение, сухость или десквамация, которые могут возникнуть на околоногтевых тканях, носят транзиторный характер. При проведении общего лечения нами использован цитостатик метотрексат в дозе 25 мг парентерально, 1 раз в неделю. Лечение цитостатиком проводилось под контролем состояния периферической крови, прежде всего тромбоцитов и лейкоцитов, и функции печени. При возникновении побочных явлений (тромбоцитопении, лейкопении) лечение немедленно прекращается и назначается фолиевая кислота по 0,02 г 3 раза в сутки. После исчезновения побочных явлений лечение возобновляется 7-10 дней спустя. На курс больной получает всего 90-120 мг препарата. Выбор средств для наружной терапии всецело зависит от стадии и формы заболевания, при этом применяются кератолитические и кератопластические средства.

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием *t* - критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. С целью определения тяжести течения дерматоза нами использован Psoriasis Area Severity Index (PASI). Как показали результаты исследования, средняя тяжесть псориаза диагностирована в 27% случаев, тяжелая - в 53%; артропатический псориаз наблюдался у 20% больных (PASI \geq 10). У большинства (31 больной - 79%) были поражены ногтевые пластинки кистей, у 8 (21%) больных ПО охватывала ногти кистей и стоп. Матрикс ногтя был поражен в 25%, ногтевое ложе - в 35%, у 39% отмечалась смешанная форма с поражением как матрикса так и ногтевого ложа. Число ногтевых пластинок, вовлеченных в патологический процесс, составило 290. Клинические проявления ПО распределялись следующим образом: точечные вдавления - симптом наперстка - 150 случаев, поражение кистей и стоп (клинически дистрофия выражалась в появлении на поверхности ногтя мелких точечных вдавлений - ямок диаметром 0,5-2 мм). Ногтевые ямки располагались в произвольном порядке или группами вдоль продольных линий, а иногда крест-накрест, напоминая наружную поверхность наперстка (*onychia psoriatica punctata* или *psoriasis unguium punctata*). В 50 случаях (поражение кистей) наблюдалась картина онихолизиса (*onycholysis psoriatica*), при

этом пациенты отмечали, что ногтевая пластинка отделялась от ногтевого ложа безболезненно и постепенно, без предшествующих воспалительных явлений. В одном случае отделение ногтя начиналось с дистального края, в 2 случаях отмечалось латеральное и центральное отделение ногтевой пластинки. В подногтевом пространстве отмечался отшелушивающийся эпидермис и пузырьки воздуха, придающие ногтю серовато – белый цвет. Во всех случаях вокруг зоны онихолизиса отмечалась кайма, имеющая желтоватую или бурую окраску. У этих пациентов на стопах наблюдались явления гиперкератоза. Таким образом, при псориатическом поражении ногтей чаще отмечалось точечное поражение и картина онихолизиса.

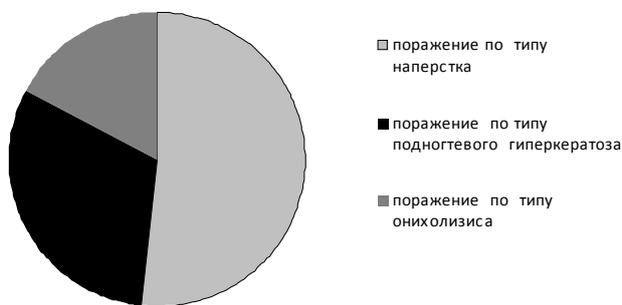


Рис. 1. Распределение типа поражения ногтей у наблюдаемых больных до начала лечения

В одном случае ПО имела вид подногтевой гемморрагии (поражение кистей). При этом в толще ногтевой пластинки наблюдались розовые или красные пятна различной величины, неправильных очертаний, просвечивающие сквозь ногтевую пластинку. Во всех остальных случаях доминировал подногтевой гиперкератоз различной степени выраженности с поражением кистей и стоп (90 случаев). Во всех наблюдаемых нами случаях с целью исключения онихомикоза было проведено микроскопическое исследование пораженного ногтя на наличие грибка-паразита.

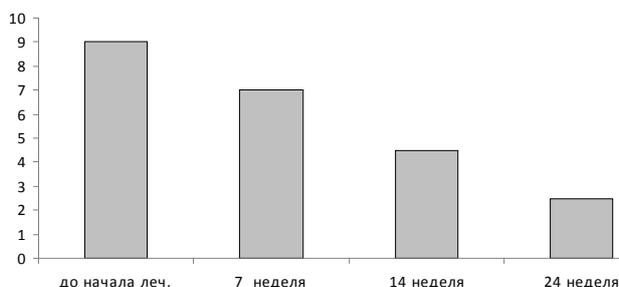


Рис. 2. Динамика изменения NAPSI в процессе лечения у наблюдаемых больных

Длительность лечения ПО препаратом онипсо составила 6 месяцев. Оценка терапевтической эффективности комплексного лечения больных с использованием препарата для местного лечения онипсо происходила на 7, 14, 24 неделе от начала лечения. Степень улучшения рассчитывалась по следующим показателям: незначительное улучшение NAPSI - 25 (уменьшение индекса на 25% от изначального показателя), NAPSI – 50 (уменьшение индекса на 50% от изначального показателя NAPSI) и NAPSI – 75 (уменьшение индекса на 75% от изначального NAPSI). До начала лечения средняя величина индекса составляла $47,56 \pm 25,67$, на 7 неделе величина индекса соответствовала $36,45 \pm 7,56$; на 14 неделе - $24,56 \pm 4,65$; в дальнейшем показатель снизился до $14,21 \pm 4,67$. Следует отметить, что разрешение кожного патологического процесса происходило значительно быстрее, чем улучшение состояния пораженных ногтевых пластин. Таким образом, предложенный метод оценки степени поражения и эффективности проводимой терапии псориатической ониходистрофии позволяет объективно оценить клиническую динамику псориатического поражения ногтей, направленность патологического процесса, эффективность проводимой терапии и индивидуализировать лечение. Вычисление данного индекса не представляет трудности и может регулярно осуществляться средним медицинским персоналом и клиническим ординатором. Исходя из вышеизложенного, препарат онипсо, предложенный для лечения ПО, прост, доступен, комплаентен и высокоэффективен для специфического лечения псориатического поражения ногтей в комплексном лечении больных псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ариевич А.М., Шецирули Л.Т. Патология ногтей. Тб.: 1976; 136.
2. Кондрашов Г.В., Потекаев Н.Н. Псориатическое поражение ногтей: клинические аспекты. Клин. дерматол. и венерол 2008; 5; 95-100.
3. Суколина О.Г. Оценка тяжести поражения ногтей при псориазе с использованием NAPSI. Росс. журн. кож и вен. бол. 2007; 5: 83-85.
4. Antoni C., Dechant C., Yans-Martin Lorenz P et al. Nail disorders. Arthritis Rheum. 2002; 47(5): 506-512.
5. Baran R., Barth J., Dawber R. Nail disorders. London: 1991; 140.
6. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L., et al. Psoriasis and nails. Lancet 2001; 357: 1842-1847.

7. Fabroni C, Gori A, Troiano M, Prignano, Lotti T. Infliximab efficacy in nail psoriasis. A retrospective study in 48 patients. JEADV 2011; 25: 549-553.
8. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. Dermatol Ther. 2007; 20: 60-67.
9. McGonagle D. Enthesitis an autoinflammatory lesion linking nail joint involvement in psoriatic disease. JEADV 2009; 23: 9-13.
10. Rich P, Griffiths C, Reich K et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 224-231.
11. Rich P., Scher B.K. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am. Acad Dermatol 2003; 49: 206-212.

SUMMARY

ASSESSMENT OF PSORIATIC NAIL LESIONS THERAPY BY MEANS OF NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX

Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A.G., Tsiskarishvili N.I.

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

The problem of psoriatic nail lesions is known for a long time. According to various authors, psoriatic onychodystrophy has been diagnosed in 15-78% of patients with psoriasis. At the same time, we know that the treatment of psoriatic nail lesions is not always successful.

The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of the drug onypso in the complex treatment of patients with psoriasis by means of NAPSII index.

We observed 39 patients with psoriasis (20 men and 19 women at the age of 19 to 65 years with disease duration of 1 year to 25 years). The distribution of clinical manifestations of psoriatic onychodystrophy was as follow: thimble symptom - 150 plates, subungual hyperkeratosis lesion type - 90 plates, onycholysis lesion type was observed in 50 plates.

As a systemic treatment we used the cytostatic agent methotrexate - parenteral administration of 25 mg (once a week). In duration of total treatment course the patient received 90 -120 mg. Local treatment was provided by means of varnish onypso (once a day for 6 months).

The survey revealed that at 7 weeks of treatment there was a 25 % reduction of initial value of NAPSII index, at the end of 14 weeks of therapy the above mentioned index was reduced for 50 % and at the 24 weeks for 75% respectively. It should be noted, that resolution of the cutaneous pathology was much faster than improvement of the structure of affected nail plates. Thus, drug onypso proposed for the specific treatment of nail lesions used in the complex therapy of patients with psoriasis is simple in use, accessible, compliant and highly effective.

As a conclusion, we can say that NAPSII method, used to determine the extent of lesions and the effectiveness of the therapy, can objectively evaluate the dynamics of clinical pathology of the nails and adequacy of used treatment.

Keywords: psoriatic nail lesions, psoriatic onychodystrophy, psoriasis, therapy, NAPSII method.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НОГТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NAIL PSORIASIS SEVERITY INDEX

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

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дерматовенерологии, Грузия

Проблема поражения ногтей при псориазе известна с давних пор. По данным различных авторов, псориатическая ониходистрофия (ПО) диагностируется у 15-78% больных псориазом. Известно также, что лечение поражения ногтей при псориазе не всегда успешно. Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности препарата онипсо, предложенного французской дермато-косметологической фармацевтической компанией "PIERRE FABRE" (форма выпуска – лак для ногтей), в комплексном лечении больных псориазом с использованием индекса псориатического поражения ногтей - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSII).

Под наблюдением находилось 39 больных псориазом, мужчин - 20 и женщин - 19, в возрасте от 19 до 65 лет, с давностью заболевания от 1

года до 25 лет. Клинические проявления ПО распределялись следующим образом: симптом наперстка - 150 пластин, 90 пластин с поражением по типу подногтевого гиперкератоза; поражение по типу онихолизиса наблюдалось при оценке поражения 50 пластин. При общем лечении нами использован цитостатик метотрексат, парентерально в дозе 25 мг, 1 раз в неделю. На курс больной получал 90-120 мг препарата. Местное лечение предусматривало использование лака онипсо 1 раз в день в течение 6 месяцев. Результаты исследования показали, что на 7 неделе от начала лечения наблюдалось уменьшение индекса NAPSI на 25% от изначального показателя, к концу 14 недели от начала терапии этот показатель уменьшился на 50% от изначального, а на 24 неделе - на 75% от исходного показателя. Следует отметить, что разрешение кожного патологического процесса происходило значительно быстрее, чем улучшение структуры пораженных ногтевых пластин. Таким образом, препарат онипсо, предложенный для специфического лечения поражения ногтей, в комплексной терапии больных псориазом прост, доступен, комплаентен и высокоэффективен, а метод NAPSI, используемый для определения степени поражения и эффективности проводимой терапии, позволяет объективно оценить клиническую динамику патологии ногтей, адекватность и эффективность лечения.

რეზიუმე

ფრჩხილების ფსორიაზული დაზიანების მკურნალობის შეფასება NAPSI-ს გამოყენებით

ნ. ვ. ცისკარიშვილი, ა. გ. კაციტაძე,
ნ. ი. ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა დეპარტამენტი, საქართველო

ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტებში ფრჩხილების დაზიანება სადღეისოდაც აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით ფსორიაზული ონიხოდისტროფია დიაგნოსტირდება აღნიშნული დერმატოზით დაავადებულ პაციენტების დაახლოებით 15-78%. აღსანიშნავია, რომ ფსორიაზის დროს ფრჩხილების მკურნალობა ხშირად არაეფექტურია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ ონიფსოს ("PIERRE FABRE", საფრანგეთი, გამოშვების ფორმა - ფრჩხილების ლაქი) თერაპიული ეფექტის შეფასება ფსორიაზით დაავადებული პაციენტების კომპლექსურ მკურნალობაში ფრჩხილების ფსორიაზული დაზიანების ინდექსის - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) გამოყენებით.

ჩვენი დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ფსორიაზით დაავადებული 39 პაციენტი, 20 მამაკაცი და 19 ქალი, რომელთა ასაკი ვარირებდა 19-დან 65 წლამდე ფარგლებში, ხოლო დაავადების მიმდინარეობის ხანგრძლივობა მერყეობდა ერთიდან - 25 წლამდე. ფსორიაზული ონიხოდისტროფიის კლინიკური გამოვლინებანი გადანაწილდა შემდეგნაირად: სათითურას სიმპტომი გამოვლინდა 150 ფრჩხილის ფირფიტაზე, 90 ფირფიტაზე აღინიშნებოდა ფრჩხილქვეშა ჰიპერკერატოზული ტიპის დაზიანება, ხოლო ონიქოლიზური პროცესი გამოვლინდა 50 ფირფიტაზე. ზოგადი მკურნალობა ტარდებოდა ციტოსტატიკური პრეპარატის მეტოტრექსატის გამოყენებით, რომელიც ინიშნებოდა 25 მგ დოზით, პარენტერალურად, კვირაში ერთჯერადად. მეტოტრექსატის მიღების სრული კურსი მოიცავდა 90-120 მგ. ადგილობრივი მკურნალობა ითვალისწინებდა ონიფსოს ლაქის გამოყენებას ერთხელ დღეში 6 თვის განმავლობაში.

კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა მკურნალობის მეშვიდე კვირაზე NAPSI-ს საწყის მაჩვენებელთან შედარებით 25% შემცირება, მკურნალობის 14 კვირაზე აღნიშნული მაჩვენებელი 50% შემცირდა, ხოლო 24 კვირაზე გამოვლინდა ინდექსის 75% შემცირება. აღსანიშნავია, რომ კანზე არსებული პათოლოგიური პროცესის უკუგანვითარება გაცილებით სწრაფად ხდებოდა, ვიდრე ფრჩხილების დაზიანებული ფირფიტების სტრუქტურის აღდგენა.

აქედან გამომდინარე, ფრჩხილების ფსორიაზული დაზიანების სპეციფიკური მკურნალობის მიზნით ჩვენს მიერ შემოთავაზებული პრეპარატ ონიფსოს გამოყენება ფსორიაზის კომპლექსურ მკურნალობაში მარტივ, ხელმისაწვდომ, კომპლავენტურ და მაღალეფექტურ მეთოდს წარმოადგენს, ხოლო NAPSI ფრჩხილებზე არსებული პათოლოგიური პროცესის კლინიკური მიმდინარეობის დინამიკისა და მკურნალობის ობიექტური შეფასების საშუალებას იძლევა.

FASTING INSULIN AND HOMA-INDEX CHANGES IN PATIENTS TREATED WITH VALPROIC ACID

¹Mania M., ²Javashvili L., ³Kasradze S., ¹Okujava N.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine; ²“Clinic Cortex” LTD, Tbilisi;

³Institute of Neurology and Neuropsychology, Tbilisi, Georgia

Valproic acid (VPA) is widely used for treatment of various disorders like epilepsy, migraine, bipolar disorders and etc, with a great amount of side effects. Our interest refers to VPA induced metabolic changes. Previously we studied relationship between VPA monotherapy and metabolic syndrome. We found that metabolic syndrome was more frequent among VPA treated patients (45,5%) compared with CBZ treated patients (15,4%) and healthy subjects (27,3%) [10].

Metabolic syndrome is a collection of clinical features including arterial hypertension, dyslipidemia, visceral obesity and impaired glucose tolerance. Insulin resistance plays major role in the development of metabolic syndrome. Insulin is an anabolic hormone with a meaningful influence on glucose uptake and lipid metabolism. It is secreted by islets of Langerhans in the form of proinsulin which is cleaved to insulin and C-peptide. C-peptide test is a marker of insulin secretion rate [3,6,11,19].

VPA induced hyperinsulinemia and weight gain has been revealed by many authors [5,8,13,14,16-19]. Till now it is not known whether hyperinsulinemia causes weight gain, or weight gain leads to hyperinsulinemia during VPA therapy. Our previous study showed no BMI difference between VPA group, CBZ group and controls [10]. Verrotti et al found that VPA-induced weight gain was accompanied by hyperinsulinemia and hyperleptinemia, whereas hyperinsulinemia and hyperleptinemia without weight gain was not seen [17,18]. In opposite, Pylvanen et al showed, that both obese and lean patients developed hyperinsulinemia during VPA therapy [13]. Luef et al demonstrate on multiorgan donors that VPA can directly increase insulin secretion [9]. Another mechanism explaining VPA induced hyperinsulinemia was suggested by Pylvanen et al. He found that VPA treated patients had hyperinsulinemia, although proinsulin and C-peptide levels were not significantly high. Thus VPA may interfere with insulin degradation in the liver resulting in hyperinsulinemia [14].

Our study was carried out to ascertain the role of valproic acid for inducing metabolic disorders like hyperinsulinemia, insulin resistance and metabolic syndrome.

Material and Methods. Overall 79 subjects were included into the study: 54 patients with epilepsy and 25 healthy voluntaries of similar age and sex distribution as 54 patients with epilepsy. Patients were further divided into VPA and CBZ monotherapy groups. Eligible subjects were aged from 20 to 50 years without any established endocrine disorders (diabetes mellitus and others). VPA group comprised of 26 patients; CBZ group consisted of 28 patients. Treatment lasted at least 4 months.

We took blood samples for fasting insulin, glucose, C-peptide, TG and HDL. Diagnosis of epilepsy was established on background of clinical and EEG data. T/A, height and waist circumference were measured as well, in order to calculate BMI and to define metabolic syndrome. Insulin resistance was estimated by HOMA-IR index using HOMA2 computer model. We calculated the specific threshold for our study population - the lower level of the control subjects upper quartile (1,12,15). The C-peptide (ng/ml) to insulin (μ U/ml) ratio also was calculated. Low C-peptide/insulin ratio indicates diminished hepatic insulin extraction [2].

Collected data were analyzed using statistical software SPSS. Chi square test was used for categorical variables. Descriptive data are presented as mean \pm standard deviation. *P*-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.

Results and their discussion. Average age of study participants was 29 ± 9 years for VPA group, 33 ± 11 for CBZ group and 32 ± 10 for controls. The sex distribution was as following: 11 males (42,3%) and 15 females (57,7%) in VPA group, 16 males (57,1%) and 12 females (42,9%) in CBZ group and 10 males (40%) and 15 females (60%) among controls. HOMA-IR cut-off was calculated to be 1,9. Table summarizes the characteristics of three study groups.

Table. Clinical, anthropometric and laboratory data of study participants
(values are expressed as mean \pm SD)

Group	Age (yr)	Sex	BMI (kg/m ²)	Waist circumfer. (cm)	CP/I ratio	Insulin (μ U/ml)	CP (ng/ml)	Glucose (mmol/l)	HDL (mmol/l)	TG (mmol/l)
VPA	29 \pm 9	11m/15f	25,9 \pm 6,2	88,0 \pm 15,7	0,24 \pm 0,11	10,5 \pm 6,6	2,2 \pm 1,1	5,0 \pm 0,8	1.2 \pm 0.3	1.6 \pm 1.2
CBZ	33 \pm 11	16m/12f	25,4 \pm 5,3	86,0 \pm 15,0	0,21 \pm 0,08	9,3 \pm 5,4	1,7 \pm 0,7	4,9 \pm 0,5	1.4 \pm 0.4	1.3 \pm 0.8
Contr.	32 \pm 10	10m/15f	24,0 \pm 4,0	83,1 \pm 15,7	0,25 \pm 0,07	10,0 \pm 4,5	2,1 \pm 0,6	4.8 \pm 0.5	1.3 \pm 0.4	1.3 \pm 0.7

CP - C-peptide; CP/I ratio - C-peptide/insulin ratio

According to HOMA-IR results 8 VPA patients (30,8%) demonstrated insulin resistance compared to 2 CBZ patients (7,1%) and 3 controls (12%). Although hyperinsulinemia was highest in VPA group, the difference was not statistically significant. Similarly, elevated C peptide was most frequent in VPA group, but without any statistical significance. Three VPA patients (11,5%) were diagnosed to have impaired fasting glucose (>6,1 mmol/l) compared to 1 CBZ patient (3,6%). All controls had normal fasting glucose level. Low HDL and high triglycerides was most frequent in VPA treated patients group but with no statistical significance. Although BMI-index did not differ between groups, number of patients with central obesity was significantly higher in VPA group (n=9, 43,9%), compared to CBZ group (n=6, 21,4%) and controls (n=3, 12%). Metabolic syndrome existed in 9 cases (34,6%), 4 cases (14,3%) and 3 cases (12%) among VPA, CBZ and control groups, respectively.

Mean level of C-peptide/insulin ratio was 0.23 \pm 0.09 (range from 0.10 to 0.68). There was no difference in C peptide/insulin ratio between study groups.

Additional analyses was performed based on the sex and obesity of the study groups.

Eleven (30%) and 23 (62%) males overall demonstrated high BMI and central obesity compared to 3 (7%) and 6 (14%) females, respectively. Metabolic and hormonal changes showed male predominance, but without statistical significance.

We investigated the influence of high BMI and central obesity on metabolic and hormonal changes in study groups. Insulin resistance, hyperinsulinemia and metabolic syndrome was slightly more common among VPA patients with high BMI compared to CBZ patients and controls with high BMI, but the difference was very small and it was not statistically significant. Furthermore comparing VPA patients, CBZ patients and controls with central obesity we found

that metabolic syndrome was more frequent among controls than other groups and hyperinsulinemia was equal in all groups although without statistical significance. Analyzing results of lean patients (BMI < 25kg/m²) we found that 4 (26,7%) out of 15 VPA patients had insulin resistance compared to non out of 14 CBZ patients and none out of 16 controls. As well metabolic syndrome was diagnosed in 2 VPA cases (13,3%) compared to non among CBZ group and controls.

Our findings revealed that VPA in opposite to CBZ is associated with insulin resistance, although hyperinsulinemia was not significantly high in the former group. Recently we reported preliminary results with increased frequency of metabolic syndrome among VPA patients compared to CBZ patients and controls but the data were not statistically significant. Increased number of study subjects confirmed our preliminary results with *p*-value < 0.05. Although BMI did not differ between groups according to our preliminary and final result, we found that central obesity was most frequent among VPA group followed with CBZ group and controls. Lean patients in VPA group showed high frequency of insulin resistance and metabolic syndrome compared to CBZ group and controls, pointing out that VPA induced metabolic disturbances may exist without obesity. There was no difference in C peptide/insulin ratio between study groups indicating equal hepatic insulin extraction in VPA group, CBZ group and controls.

VPA treatment is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. This metabolic disorders were not connected with diminished hepatic insulin extraction. Although predominance of central obesity in VPA treated patients is evident, in significant number of patients aforementioned metabolic disorders developed without overweight, suggesting that VPA can induce such metabolic and endocrine changes without obesity.

REFERENCES

1. Bonora E., Zavaroni I., Coscelli C., Butturini U. Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance. *Metabolism* 1983; 32(5): 438-46.
2. Esteghamati A., Ashraf H., Esteghamati A-R., Meysamie A., Khalilzadeh O., Nakhjavani M., Abbasi M. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009; 84(3):279-287.
3. Gallagher E.J., LeRoith D., Karnieli E., The Metabolic Syndrome - from Insulin Resistance to Obesity and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 559–579.
4. Haag M., Dippenaar N.G. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit* 2005; 11: 359–367.
5. Isojarvi J.T., Laatikainen T.J., Knip M., Pakarinen A.J., Juntunen K.T.S., Myllyla V.V. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-584.
6. Lann D., LeRoith D., Insulin Resistance as the Underlying Cause for the Metabolic Syndrome. *Med Clin N Am* 2007; 91:1063–1077.
7. Luef G., Abraham I., Hoppichler F., Trinka E., Unterberger I., Bauer G., Lechleitner M. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002; 51: 1274–1278.
8. Luef G., Abraham I., Trinka E., Alge A., Windisch J., Daxenbichler G., Unterberger I., Seppi K. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a crosssectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48:91–102.
9. Luef G.J., Lechleitner M., Bauer G., Trinka E., Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 55: 53–58.
10. Mania M., Kasradze S., Okujava N. Valproic Acid Related Metabolic Syndrome in Patients with Epilepsy. *Georgian Medical News* 2011; 5(194):43-47.
11. Matthews D.R. Insulin resistance and beta-cell function – a clinical perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001; 3 (Suppl. 1): 28-33.
12. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412–419.
13. Pylvanen V., Knip M., Pakarinen A., Kotila M., Turkka J., Isojarvi J.I. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002; 43: 514–517.
14. Pylvanen V., Pakarinen A., Knip M., Isojarvi J.T. Characterization of insulin secretion in valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1460–1464.
15. Qu H-Q., Li Q., Rentfro A.R., Fisher-Hoch S.P., McCormick J.B. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS One* 2011; 6(6): 21-41.
16. Stephen L.J., Kwan P., Shapiro D., Dominiczak M., Brodie M.J. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002–1006.
17. Verrotti A., Basciani F., Morresi S., de Martino M., Morgese G., Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53: 230–232.
18. Verrotti A., Ia Torre R., Trotta D., Mohn A., Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res*. 2009; 71(3): 125-3.
19. Westphal S.A. Obesity, Abdominal Obesity, and Insulin Resistance. *Clinical Cornerstone* 2008; 9(1): 23–31.

SUMMARY

FASTING INSULIN AND HOMA-INDEX CHANGES IN PATIENTS TREATED WITH VALPROIC ACID

¹Mania M., ²Javashvili L., ³Kasradze S., ¹Okujava N.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Neuromedicine; ²“Clinic Cortex” LTD, Tbilisi; ³Institute of Neurology and Neuropsychology, Tbilisi, Georgia

Our study was carried out to ascertain the role of valproic acid for inducing metabolic disorders like hyperinsulinemia, insulin resistance and metabolic syndrome.

Seventy-nine subjects were enrolled into the study. They were divided in 3 groups: 26 patients with epilepsy on VPA monotherapy and 28 patients with epilepsy on CBZ monotherapy and 25 healthy controls. Blood samples for fasting insulin, glucose, C-peptide, TG and HDL were collected. We compared insulin, C-peptide, C-peptide/insulin ratio, HOMA-IR, BMI, central obesity and metabolic syndrome in patients treated with VPA, patients treated with CBZ and in healthy controls.

VPA treatment was associated with insulin resistance (30.8%) in opposite to CBZ treatment (7.1%). Metabolic syndrome existed in 34,6%, 14,3% and 12% among VPA, CBZ and control groups, respectively. There was no difference in C peptide/insulin ratio between study groups. Interestingly lean VPA treated patients showed high frequency of insulin resistance and metabolic syndrome compared to lean CBZ treated patients and controls. Therefore we suppose that obesity should not be an obligatory factor for VPA induced metabolic disturbances.

VPA treatment is associated with insulin resistance and metabolic syndrome. This metabolic disorders were not connected with diminished hepatic insulin extraction. Although VPA treated patients showed central obesity predominance, we suggest that VPA can induce such metabolic and endocrine changes without obesity.

Keywords: valproic acid, obesity, metabolic disorders, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ИНСУЛИНА И НОМА-IR ИНДЕКСА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАЮЩИХ ВАЛЬПРОЕВУЮ КИСЛОТУ

¹Мания М.Н., ²Джавашвили Л.В., ³Касрадзе С.В.,
¹Окуджава Н.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нейромедицины; ²ООО «Клиника Кортекс», Тбилиси; ³Институт неврологии и нейропсихологии, Тбилиси, Грузия

Целью данного исследования являлось установление роли вальпроевой кислоты в развитии таких метаболических нарушений, как гиперинсулинемия, инсулинрезистентность и метаболический синдром.

Наблюдались 54 больных эпилепсией, которые были разделены на 2 группы: 26 больных эпилепсией, принимающих вальпроевую кислоту (VPA) в виде монотерапии и 28 больных, находящихся на монотерапии карбамазепином (CBZ). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц. Изучались показатели инсулина, С-пептида, глюкозы, триглицеридов и липопротеинов высокой плотности в плазме крови. Сравнивались показатели концентрации инсулина, С-пептида, соотношения С-пептид/инсулина, НОМА-IR, индекса массы

тела, центрального ожирения и метаболического синдрома у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, карбамазепин с показателями у здоровых лиц, не принимающих каких-либо медикаментов.

Исследование выявило, что VPA терапия, в отличие от CBZ терапии (7,1%), ассоциирована с инсулинорезистентностью (30,8%). Метаболический синдром выявлен в 34,6%, 14,3% и 12% случаев у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, карбамазепин и у лиц контрольной группы, соответственно. Соотношение С-пептид/инсулина между группами различий не выявило. Следует отметить, что инсулинорезистентность наблюдалась как у полных, так и худых пациентов, принимающих VPA, в отличие от худых пациентов, принимающих CBZ и здоровых лиц, среди которых инсулинорезистентности не обнаружено.

Установлено, что лечение вальпроатом вызывает развитие инсулинорезистентности и метаболического синдрома, что связано с понижением печеночной экстракции инсулина. Несмотря на то, что у больных, принимающих VPA, отмечается центральное ожирение, в значительной части случаев вышеотмеченные метаболические нарушения наблюдались и при нормальной массе тела. Эти данные позволяют предположить, что ожирение не является безусловной причиной развития эндокринных и метаболических изменений, вызванных применением вальпроевой кислоты.

რეზიუმე

ინსულინისა და НОМА-IR ინდექსის ცვლილებები ვალპროის მჟავათი მკურნალობის დროს

¹მ. მანია, ²ლ. ჯავაშვილი, ³ს. კასრაძე,
¹ნ. ოკუჯავა

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნეირომედიცინის დეპარტამენტი; ²შპს. "კლინიკა კორტექსი", თბილისი; ³ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვალპროის მჟავას როლის დადგენა ისეთი მეტაბოლური დარღვევების განვითარებაში, როგორცაა ჰიპერინსულინემია, ინსულინრეზისტენტობა და მეტაბოლური სინდრომი.

კვლევაში ჩართული იყო 79 პირი. გამოიყო 3 საკვლევი ჯგუფი: 26 პაციენტი ეპილეფსიით, რომელთაც დანიშნული ჰქონდათ ვალპროის მუავა (VPA) მონოთერაპიის სახით, 28 პაციენტი ეპილეფსიით, რომლებიც იმყოფებოდნენ კარბამაზეპინით (CBZ) მონოთერაპიაზე და საკონტროლო ჯგუფი - 25 ჯანმრთელი პირი (C). განისაზღვრა ინსულინის, C-პეპტიდის, გლუკოზის, ტრიგლიცერიდებისა და მაღალი სიმკვრივის ქოლესტერინის მაჩვენებლები. ერთმანეთს შევადარეთ ინსულინისა და C-პეპტიდის კონცენტრაციები, C-პეპტიდისა და ინსულინის თანაფარდობა, HOMA-IR, ასევე სხეულის მასის ინდექსი, ცენტრალური სიმსუქნე და მეტაბოლური სინდრომი VPA, CBZ და C ჯგუფებში. VPA ჯგუფში აღინიშნა ინსულინრეზისტენტობის მაღალი მაჩვენებელი (30.8%) CBZ ჯგუფთან (7.1%) შედარებით. მეტაბოლური სინდრომიც მნიშვნელოვნად უფრო ხშირი იყო VPA ჯგუფში (34.6%) CBZ (14.3%) და C (12%) ჯგუფებთან შედარებით.

C-პეპტიდისა და ინსულინის თანაფარდობა ჯგუფებს შორის არ განსხვავდებოდა. VPA ჯგუფის გამხდარ პაციენტებს, CBZ და C ჯგუფებისაგან განსხვავებით, აღინიშნებოდათ ინსულინრეზისტენტობის მაღალი მაჩვენებელი.

VPA-თი მკურნალობა ასოცირებულია ინსულინრეზისტენტობასთან და მეტაბოლურ სინდრომთან. აღნიშნული დარღვევები არ არის ასოცირებული ღვიძლიდან ინსულინის ექსტრაქციის შემცირებასთან. თუმცა ვალპროის მუავით ნამკურნალებ პაციენტებში მკაფიოდ იყო გამოხატული ცენტრალური სიმსუქნე; შემთხვევათა მნიშვნელოვან რაოდენობაში ზემოხსენებული მეტაბოლური დარღვევები ვითარდებოდა წონის მატების გარეშე, რაც მიუთითებს, რომ სიმსუქნე არ წარმოადგენს ვალპროის მუავით ინდუცირებული მეტაბოლური და ენდოკრინული ცვლილებების განვითარების აუცილებელ წინაპირობას.

ОЦЕНКА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Агаев Ф.Ф., Рзаева Н.М., Мустафаев И.А.

*Научно-исследовательский институт легочных заболеваний
МЗ Азербайджанской Республики, клиника им. Н. Туси, Баку*

Увеличение числа больных саркоидозом органов дыхания создает особые трудности в диагностике этого заболевания [1,2,3]. В связи с этим все большее значение приобретает комплексное бронхологическое исследование, позволяющее получить объективную и исчерпывающую информацию о состоянии бронхо-легочной системы [4,6]. Учитывая пути распространения саркоидного процесса органов дыхания, следует полагать о более частом поражении слизистых оболочек крупных бронхов [5,7,8]. Именно поэтому, в настоящее время, в диагностике саркоидоза органов дыхания необходимо особое внимание уделять патологическим изменениям

слизистой оболочки бронхов. Широкое применение различных биопсийных вмешательств и использование новейших эндоскопических аппаратов диктует необходимость всестороннего и комплексного изучения вопроса о состоянии слизистых оболочек бронхов при различных вариантах течения этого заболевания.

Целью исследования явилась оценка эндоскопических изменений у больных саркоидозом органов дыхания.

Материал и методы. Нами был проведен тщательный анализ данных эндоскопического

обследования 57 больных саркоидозом органов дыхания: с изолированным поражением внутригрудных лимфатических узлов (медиастинально-железистая форма) - 22 пациента; с одновременным поражением внутригрудных лимфатических узлов и ткани легкого (медиастинально-легочная форма) – 24 пациента; с изолированным поражением паренхимы легких с явлениями фиброзной трансформации (легочно-фиброзная форма) – 11 больных. Бронхологический метод в сочетании с эндобронхиальными микрохирургическими вмешательствами биопсийного характера применялся нами у всех обследуемых больных.

Результаты эндоскопического обследования 57 больных саркоидозом органов дыхания показали, что неизменная слизистая оболочка бронхов без каких-либо воспалительных или других патологических изменений и косвенных признаков сдавления бронхов увеличенными лимфатическими узлами извне наблюдалась у 7 (12,3%), из них у 2 (9,1%) среди 22 больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и у 5 (4,3%) из 35 больных с медиастинально-легочной и легочно-фиброзной формами заболевания.

При оценке эндоскопической картины поражения слизистых оболочек бронхов и косвенных признаков, указывающих на сдавление бронхов гиперплазированными лимфатическими узлами средостения, особое внимание уделялось выявлению их наиболее характерных изменений в каждом конкретном случае. Результаты наших исследований указывают на то, что необходимо учитывать следующие изменения:

- 1) синдром сдавления бронхов гиперплазированными внутригрудными лимфатическими узлами извне в виде: расширения угла бифуркации трахеи и шпор долевого бронхов; ригидности стенки трахеи и стенок главных бронхов; сужения устьев бронхов за счет компрессии извне;
- 2) саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки бронхов;
- 3) саркоидные «бляшки»;
- 4) пролиферативные бугорковые высыпания на слизистой оболочке бронхов;
- 5) фиброзное перерождение слизистой оболочки в виде так называемых «ишемических пятен».

Результаты и их обсуждение. Эндоскопические признаки поражения бронхов, связанные с их сдавлением извне увеличенными лимфатическими узлами средостения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Эндоскопический синдром сдавления бронхов извне у больных саркоидозом органов дыхания

Эндоскопическая картина	Формы саркоидоза органов дыхания					
	Медиастинально-железистая (n=22)		Медиастинально-легочная (n=24)		Легочно-фиброзная (n=11)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Расширение угла бифуркации трахеи	16	72,2	18	75,0	-	-
Повышенная упругость (ригидность) трахеи и стенок главных бронхов	12	54,5	14	58,3	-	-
Сглаженность шпор долевого бронхов	7	31,8	8	33,3	1	9,1
Сужение просвета устьев крупных бронхов за счет компрессии извне	14	63,6	15	62,5	1	9,1

Как видно из таблицы 1, у более чем половины больных как с медиастинально-железистой, так и с медиастинально-легочной формами саркоидоза органов дыхания – соответственно 14 (63,6%) из 22 и 15 (62,5%) из 24 пациентов – отмечались сужения просвета устьев крупных бронхов за счет

компрессии извне, а также повышенная упругость (ригидность) трахеи и стенок главных бронхов – соответственно 12 (54,5%) из 22 и 14 (58,3%) из 24 пациентов. Несколько реже при этих же формах саркоидоза органов дыхания – 7 (31,8%) из 22 и 8 (33,3%) из 24 пациентов – имели место сглаженность

шпор долевых бронхов. У подавляющего большинства больных – соответственно 16 (72,2%) из 22 и 18 (75,0%) из 24 – были выявлены расширение (уплощение) угла бифуркации трахеи. Среди 11 пациентов с легочно-фиброзной формой саркоидоза органов дыхания лишь у одного отмечалась сглаженность шпор долевых бронхов и еще у одного – сужение просвета устьев крупных бронхов за счет компрессии извне. Во всех случаях при изменениях трахеобронхиального дерева, связанного с гиперплазией внутригрудных лимфатических узлов средостения, внутренние стенки трахеи, главных, долевых и сегментарных бронхов были мягкие, податливые, а сами бронхи при дыхании легко смещались, т.е. нарушений респираторной подвижности крупных бронхов не отмечалось.

Анализ эндоскопически выявленных патогномичных признаков изменений слизистых оболочек бронхов у больных саркоидозом органов дыхания представлен в таблице 2.

Следует подчеркнуть, что у 50 из 57 пациентов при всех формах саркоидоза органов дыхания имело место сочетание различных видов вышперечисленных в таблицах 1 и 2 изменений трахеобронхиального дерева. У подавляющего большинства больных - 32 (64,0%) пациентов из 50, отмечалось

сочетание всех характерных видов эндоскопических изменений при саркоидозе органов дыхания (саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки – 3 пациента, пролиферативные бугорковые высыпания на слизистой оболочке – 2 пациента, «ишемические пятна» - 3 пациента, саркоидные «бляшки» - 3 пациента, синдром сдавления – 21 пациент). У 17 (34,0%) больных выявлено сочетание 4 видов эндоскопических изменений: саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки – 5 пациентов, пролиферативные бугорковые высыпания слизистой оболочки бронхов – 3 пациента, «ишемические пятна» - 4 пациента, саркоидные «бляшки» - 5 пациентов. У одинакового количества больных – по 11 (22,0%) – отмечались 2 (саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки – 5 пациентов, пролиферативные бугорковые высыпания слизистой оболочки бронхов – 6 пациентов) и 3 вида (саркоидная эктазия слизистой оболочки бронхов – 4 пациента, пролиферативные бугорковые высыпания слизистой оболочки бронхов – 3 пациента, «ишемические пятна» – 4 пациента) саркоидных изменений трахеобронхиального дерева. Следует отметить, что у всех 50 (87,7%) пациентов из 57 отмечалось сочетание саркоидной эктазии сосудов слизистой оболочки бронхов и пролиферативные бугорковые высыпания.

Таблица 2. Эндоскопическая характеристика изменений слизистой оболочки крупных бронхов при саркоидозе

Эндоскопические изменения	Формы саркоидоза органов дыхания						Всего	
	Медиастиально-железистая (n=22)		Медиастиально-легочная (n=24)		Легочно-фиброзная (n=11)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки бронхов	9	52,9	4	23,5	4	23,5	17	100
Саркоидные «бляшки»	3	37,5	3	37,5	2	25,0	8	100
Пролиферативные бугорковые высыпания слизистой оболочки бронхов	4	28,6	6	42,9	4	28,6	14	100
Фиброзное перерождение слизистой оболочки в виде т.н. «ишемических пятен»	4	36,4	4	36,4	3	27,2	11	100

Из таблицы 2 явствует, что чаще наблюдаются сосудистые изменения на слизистой оболочке крупных бронхов. Эти изменения отмечались у 17 (34,0%)

из 50 больных саркоидозом органов дыхания. Они классифицированы нами как «саркоидная эктазия» сосудов слизистой оболочки бронхов. Изменения

сосудов на слизистой оболочке по типу саркоидной эктазии имели довольно характерный вид: располагаясь, как правило, вокруг устьев долевых бронхов, сосуды были расширенными и по ходу несколько извитыми. Иногда веерообразно расходились, исходя, как бы из устья идущие параллельно друг другу с отдельными утолщениями в виде редкой сети, или же образуя беспорядочное сплетение, напоминая сосуды глазного дна. Следует отметить, что у 9 (52,9%) пациентов из 17 саркоидная эктазия сосудов слизистой оболочки бронхов отмечалась в случаях медиастинально-железистой формы саркоидоза органов дыхания. Гораздо реже эти изменения были обнаружены у больных с медиастинально-легочной и легочно-фиброзной формами саркоидоза органов дыхания - по 4 (23,5%), соответственно.

Как следует из таблицы 2, пролиферативные изменения в виде бугорковых высыпаний на слизистой оболочке бронхов наблюдались у 14 (28,0%) из 50 обследованных. Они представляли собой мелкобугристые высыпания или бугорковые утолщения слизистой оболочки бронхов от бледного до ярко-красного цвета. Выступая над поверхностью слизистой оболочки бронхов, они по величине напоминали зерна просо или чечевицы, размеры которых не превышали 0,2 см - как по диаметру, так и по высоте. Поражение слизистой оболочки бугорковыми высыпаниями чаще наблюдались в пределах одного долевого или сегментарного бронха. Следует отметить, что при медиастинально-железистой и легочно-фиброзной формах саркоидоза органов дыхания пролиферативные бугорковые высыпания слизистой оболочки бронхов мы наблюдали одинаково часто - по 4 (28,6%) пациента соответственно. Несколько чаще - 6 (42,9%) больных - эти изменения были выявлены при медиастинально-легочной форме заболевания.

Как следует из таблицы 2, «саркоидные бляшки» нами были обнаружены у 8 пациентов. Несмотря на малое количество наблюдений, нами было установлено, что при всех формах саркоидоза органов дыхания эти изменения встречались одинаково часто. Следует отметить, что за «саркоидные бляшки» мы принимали выступающие над поверхностью слизистой оболочки белесоватые образования, обычно уплощенные и неровные по краям. Величина их не превышала 0,3x0,4 см. Слизистая оболочка при этом была резко гиперемированной,

для них были характерны локальные изменения, однако в 2 случаях имело место тотальное поражение слизистой как справа, так и слева.

Из таблицы 2 видно, что эндоскопически нами были обнаружены изменения слизистых оболочек крупных бронхов в виде, т.н. «ишемических пятен». Как и у больных эндоскопически осложненными изменениями слизистых оболочек крупных бронхов в виде «саркоидных бляшек», «ишемические пятна» были обнаружены одинаково часто как при медиастинально-железистой и медиастинально-легочной, так и при легочно-фиброзной формах саркоидоза органов дыхания. «Ишемические пятна» имели вид неправильной формы белых и белесоватых пятен, лишенных сосудистого компонента, что особенно четко выражалось на фоне диффузно-гиперемированной слизистой оболочки крупных бронхов. Вышеописанные «ишемические пятна», как правило, не выступали над поверхностью слизистой оболочки крупных бронхов и одинаково часто поражали как симметричные, так и отдельные участки трахеобронхиального дерева. Необходимо отметить, что выраженные изменения слизистой оболочки крупных бронхов, расцениваемые нами как «ишемические пятна» чаще обнаруживались, чем диагностировались.

Считаем необходимым отметить, что у 50 пациентов из 57 нами выявлено сочетание различных эндобронхиальных изменений слизистой оболочки крупных бронхов, характерных для саркоидоза органов. Сочетание различных эндобронхиальных изменений слизистых оболочек бронхов значительно облегчало трудную, непростую и дифференциальную диагностику этого заболевания и ставило нас перед необходимостью уточнения фазы и стадии заболевания с целью определения тактики лечения и прогноза болезни. Наибольшие трудности представляют случаи (7 пациентов), когда отсутствуют те или иные характерные эндоскопические признаки саркоидоза. Во всех случаях, наряду с тщательным изучением клинико-anamnestических данных, полипозиционного рентгенологического обследования, а также лабораторных показателей, весьма необходимым является тщательное цитоморфологическое изучение биопсийных материалов, а также проведение анализа и сопоставления результатов каждого вида

эндобронхиальных биопсий. На наш взгляд, большое значение имеет выбор сочетаний различных видов эндобронхиальных биопсий. Мы предпочитаем сочетание двух видов биопсий: бронхоальвелярного лаважа и внутрилегочной щипцовой биопсии. Эффективность сочетания этих видов биопсий достаточно высока: у 6 пациентов из 7, при отсутствии визуальных эндоскопических изменений, нами с помощью этих видов эндобронхиальных биопсийных вмешательств удалось установить саркоидную природу заболевания.

Таким образом, комплексное бронхологическое исследование больных саркоидозом органов дыхания, включающее в себя забор биопсийных материалов, позволило выявить не только различные эндобронхиальные проявления этого заболевания и цитоморфологически подтвердить их, но и в зависимости от количества (сочетания) этих изменений определить клинко-рентгенологическое течение и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С.Е., Соловьева И.П. и соавт. Диагностика и лечение саркоидоза органов дыхания (пособие для фтизиатров и пульмонологов). Проблемы туберкулеза и болезней легких. М.: 2003; 6: 51-64.
2. Визель А.А. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: Издательство «ФЭН», Академия наук РТ; 2004: 348.
3. Илькович М.М., Кокосов А.Н. Саркоидоз органов дыхания. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей. Санкт-Петербург: 2005; 288-328.
4. Падерин В.Ф., Теряева М.В. Эндоскопия саркоидоза органов дыхания. Пульмонология 2008; 13(53): 56-63.
5. Buck A.A. Epidemiologic investigations of sarcoidosis. Am. J. Hyg. 1961; 74: 137-151.
6. Chapman I.T., Menta A.C. Bronchoscopy at sarcoidosis. Curr. Opin. Pulmonare Medical. 2003; 9(5): 402-407.
7. Hunninghake J.W., Costabel U., Ando M., et al. ATS/ERS/WaSoJ statement on sarcoidosis. Sarcoidosis. Vasc. Diff. Lung Disease. 1999; 16: 149-173.
8. Rybicki B.A., Malinarik M.J., Major M. et al. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. Semin. Respir. Infect. 1998; 13(3):166-173.

SUMMARY

EVALUATION OF ENDOSCOPIC CHANGES IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS OF RESPIRATORY ORGANS

Agaev F., Rzaeva N., Mustafaev I.

Scientific Research Institute of Respiratory Diseases Ministry of Health of Azerbaijan, N. Tusy Clinic, Baku

The aim of the study was to reveal endoscopic changes of a bronchial tree in patients with sarcoidosis of respiratory organs with apply endobronchial microsurgical biopsy interventions.

Under our supervision there were 57 patients with various forms intrathoracic sarcoidosis.

The character of endobronchial displays of disease and changes of mucous bronchial tubes are depicted

Keywords: intrathoracic sarcoidosis, endoscopy.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Агаев Ф.Ф., Рзаева Н.М., Мустафаев И.А.

Научно-исследовательский институт легочных заболеваний МЗ Азербайджанской Республики, клиника им. Н. Туси, Баку

Изучены эндоскопические изменения бронхиального дерева у больных саркоидозом органов дыхания с применением эндобронхиальных микрохирургических вмешательств биопсийного характера. Наблюдались 57 больных различными формами интраторакального саркоидоза.

Исследование позволило уточнить характер эндобронхиальных проявлений саркоидоза и цитоморфологически подтвердить их. Изучена также зависимость сочетания различных эндоскопических изменений слизистой бронхов от клинко-рентгенологического течения и прогноза заболевания.

რეზიუმე

ენდოსკოპიური ცვლილებები სასუნთქი ორგანოების სარკოიდოზით დაავადებულ პირებში

ფ. აგაევი, ნ. რზაევა, ი. მუსტაფაევი

აზერბაიჯანის ჯანდაცვის სამინისტროს ფილტვის დაავადებათა სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, ნ. ტუსის სახ. კლინიკა, ბაქო

განხილულია ბრონქული ხის ენდოსკოპიური ცვლილებები სასუნთქი ორგანოე-

ბის სარკოიდოზით დაავადებულ პირებში ბიოფსიური ხასიათის მიკროქირურგიული ჩარევების დროს. დაკვირვება წარმოებდა ინტრათორაკალური სარკოიდოზის სხვადასხვა ფორმით დასნეულებულ 57 ავადმყოფზე. ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა ამ დაავადების დამახასიათებელი ენდობრონქული გამოვლინებანი და მათი ციტომორფოლოგიური მახასიათებლები. შესწავლილია ურთიერთდამოკიდებულება ბრონქების ლორწოვანას ენდოსკოპიურ ცვლილებებსა და დაავადების კლინიკურ-რენტგენოლოგიური მიმდინარეობას შორის.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФУТБОЛИСТОВ

Шалджян А.Л., Небогова К.А., Григорян С.В.

*Армянский государственный институт физической культуры, Ереван;
Ереванский государственный медицинский университет им М. Гераци, Армения*

Занятия спортом и физической культурой, как и любыми иными видами физической деятельности, являются осознанным поведенческим актом. При изучении возможностей совершенствования спортивного мастерства необходимо рассматривать спортивную деятельность как с точки зрения целостных поведенческих, так и адаптивных реакций организма в ответ на регулярную и тяжелую физическую нагрузку.

Определение функционального состояния лиц, занимающихся спортом, имеет огромное значение для исследования общих вопросов спортивной тренировки и подготовки спортсменов высокого класса. Умение правильно интерпретировать полученные при врачебном обследовании данные позволяют тренеру и спортсмену совместно с врачом определить пути совершенствования спортивного мастерства. Анализ и оценка функционального состояния спортсмена играют решающую роль

при планировании тренировочного процесса и его строгой индивидуализации, определении оптимальной нагрузки, без чего невозможно достижение высоких спортивных показателей [3,5,6].

Строгого определения термина «функциональная готовность», по крайней мере как его понимают в футболе, не существует. Это понятие можно интерпретировать как в широком, так и в более узком смысле. Широкое понимание термина «функциональная готовность» подразумевает как биологические составляющие (физическая готовность, восполнение энергоресурсов и др.), так и технико-тактическую оснащенность спортсмена.

В узком понимании «функциональная готовность» означает уровень биологических потенциалов игрока для выполнения специфической работы на поле [7].

Спортсмены высокого класса характеризуются как морфологическими, так и функциональными особенностями, которые обусловлены специфическими требованиями спортивной подготовки определенной направленности, приобретающими по мере развития спорта все большее значение [4,8,11,13,15,16].

Вегетативное обеспечение двигательной деятельности регулируется, в основном, безусловными рефлексам. Однако, наряду с врожденными реакциями на мышечную работу при образовании двигательного навыка, формируются вегетативные его компоненты, свойственные не вообще мышечной работе, а именно данному виду двигательной активности [8,11]. Эти особенности функций вегетативных органов, приобретенные в процессе адаптации к данному виду спортивной деятельности при формировании определенных навыков, составляют условнорефлекторные вегетативные компоненты произвольного двигательного акта.

Задачей нашего исследования явилось определение тех физиологических особенностей, которые характерны для организма высококвалифицированного спортсмена, с достаточно большим стажем тренировочной и соревновательной деятельности. Мы попытались проанализировать весьма важный вопрос: какой «физиологической ценой» (в плане соматовегетативного обеспечения) каждый спортсмен достигает этапных и конечных результатов и таким образом построить реальный «вегетативный портрет» спортсмена. На этом этапе исследований мы задались целью выяснить, существуют ли вегетативные корреляты высокого уровня тренированности спортсмена и какова динамика функциональных показателей организма по мере приобретения им мастерства. В конечном счете, нас интересует возможность воздействия на эти показатели для ускорения процесса обучения и приобретения необходимой спортивной формы.

На всех этапах формирования поведенческой реакции, начиная от афферентного синетеза и кончая достижением необходимого результата, данные о функциональном состоянии центральной гемодинамики и внешнего дыхания являются теми интегральными показателями, по которым можно судить об адекватности вегетативного обеспечения двигательной деятельности спортсмена.

При физических нагрузках усиливаются процессы перекисного окисления липидов и накапливаются продукты этих процессов, что является одним из факторов, лимитирующим физическую работоспособность [12]. Поэтому при биохимическом контроле реакции организма на физическую нагрузку для оценки специальной подготовленности спортсмена и выявления глубины биодеструктивных процессов проводился анализ содержания продуктов перекисного окисления в крови: малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, а также активности ферментов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы.

Целью исследования явилось установление тех физиологических особенностей, которые характерны для организма высококвалифицированного спортсмена с достаточно большим стажем тренировочной и соревновательной деятельности.

Материал и методы. Анализ реализован при обследовании 344 футболистов на протяжении двух игровых сезонов, в 4 возрастных группах: I группа – спортсмены 15-17 лет, n=83; II группа – спортсмены 18-22 лет, n=102; III группа – спортсмены 23-27 лет; n=91, IV группа – спортсмены 28 лет и старше, n=68.

Исследование проводилось на компьютеризированном аппаратно-программном комплексе «Диамант-РКСМ» для исследования кардиореспираторной системы человека методом регистрации интегральной реографии тела (ИРГТ).

Биоэлектрический импедансный анализ является недорогим, надежным, простым, безопасным и неинвазивным методом для многоцелевого исследования в клинической кардиологии, пульмонологии, для определения состава тела и жидкостей организма у взрослых и детей [14]. Преимущество обследования состояний по значениям ряда параллельно регистрируемых показателей в наших исследованиях были реализованы в разной степени - в зависимости от способа и выбора их использования. Число выбираемых показателей в общем виде определялось принципом необходимости и достаточности для представительного выражения данной функциональной системы в конкретном ее состоянии.

В схему обследования избирались важнейшие переменные, значимо (по величине и значению для

организма) изменяющиеся у данного контингента в конкретных условиях обследования.

У испытуемых футболистов проводилось определение ряда показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и сердечно-сосудистой системы, часть из которых определялась непосредственно в ходе экспериментального исследования, а часть относилась к расчетным показателям. Непосредственно измеряемыми показателями являются: частота дыхательных движений за 1 минуту (ЧД); дыхательный объем (ДО), мл; жизненная емкость легких (ЖЕЛ), л; минутный объем дыхания (МОД), л; форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), л; объем форсированного выдоха (ОФВ₁), л; максимальные объемные скорости (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), л; максимальная вентиляция легких (МВЛ), л; частота сердечных сокращений (ЧСС), за 1 мин; систолическое артериальное давление (САД), мм рт ст; диастолическое артериальное давление (ДАД), мм рт ст; пульсовое давление (ПД), мм рт ст; ударный объем (УО), мл; минутный объем кровотока (МОК), л/мин.

Расчетными показателями являются: жизненный показатель (ЖиП = МОД/МВЛ); ударный индекс (УИ), мл/м²; сердечный индекс (СИ), л/м²; коэффициент резерва (КР) - отношение фактического (измененного) минутного объема кровообращения к должной величине этого показателя для условий покоя (%); коэффициент дыхательных изменений ударного объема (КДИ) - отношение максимального УО к минимальному УО в рамках каждого дыхательного цикла (усл.ед); коэффициент интегральной тоничности (КИТ) - характеризует состояние тонуса артериальной системы и рассчитывается как 100, деленное на отношение систолы к диастоле: 100/(С/Д) (усл.ед); показатель напряженности дыхания (ПНД) - связывает дыхательные изменения УОК, обусловленные изменениями величины венозного возврата при дыхании, с частотой дыхания (усл.ед); показатель гемодинамической обеспеченности (ПГО) - связывает уровень кровообращения с напряженностью функции дыхания, ПГО=КР/ПНДx5,16x100% [3].

Получаемые методом интегральной реографии данные, а также разработанные на его основе показатели и система их оценок позволяют не только проанализировать изменения в деятельности системы кровообращения и аппарата дыхания, но и количественно охарактеризовать степень взаимодействия

между ними, что, по нашему мнению, более полно отражает актуальное состояние спортсмена, чем отдельные показатели по системам.

Результаты и их обсуждение. Нашими исследованиями, а также исследованиями ряда авторов [1,3,9] показано, что изучение реакции той или иной функциональной системы на внешние или внутренние воздействия путем регистрации отдельных показателей (даже самых чувствительных) не так информативно, как суждение о системе путем регистрации интегральных показателей, изначально отражающих корреляционные связи между простейшими параметрами. В связи с этим, проведенное нами исследование динамики таких показателей, как коэффициент интегральной тоничности (КИТ), показатель гемодинамической обеспеченности дыхания (ПГО), коэффициент резерва (КР), коэффициент дыхательных изменений ударного объема (КДИ) и др., представляется нам своевременным и актуальным.

Особого внимания заслуживает рассмотрение показателя КДИ, обязанного своим происхождением ИРГТ. КДИ представляет собой отношение максимального ударного объема к минимальному за дыхательный цикл, в норме являющийся весьма стабильной индивидуальной величиной. У здоровых лиц этот показатель колеблется в пределах 1,14-1,24 и не повышается более 1,3, то есть, в норме дыхательные изменения ударного объема - не больше 30%.

У высококвалифицированных футболистов, по сравнению с новичками, при малой и средней интенсивности нагрузки величина КДИ мало отличалась от таковой в состоянии покоя. Между тем при выполнении нагрузки высокой интенсивности и «до отказа» КДИ неизменно возрастает и в отдельных случаях достигает 1,5.

Последнее свидетельствует о высоких резервных возможностях организма. Тот же показатель у новичков достигает индивидуального максимума уже при нагрузке средней интенсивности.

В оценке данных, получаемых методом ИРГТ, большую ценность представляет также показатель напряженности дыхания (ПНД), представляющий собой произведение частоты дыхания на КДИ и фактически связывающий дыхательные изменения систолического объема, обусловленные из-

менениями величины венозного возврата при дыхании, с частотой дыхания (усл. ед.). У здоровых лиц значение ПНД стандартно, очень устойчиво и составляет $19,33 \pm 0,64$. Повышение ПНД более полно, чем КДИ, хотя и косвенно, характеризует увеличение энергозатрат на работу дыхания. Чем выше уровень вентиляции, тем жестче требования к энергетической оптимизации режима дыхания.

У спортсменов с высоким уровнем тренированности в покое и при разных режимах двигательной активности величина ПНД меняется в незначительных пределах, причем она тем стабильнее, чем выше мастерство футболиста. У новичков и у спортсменов после длительного

перерыва в тренировках величина ПНД значительно вариабельна.

Нами был проведен сравнительный анализ всех показателей ФВД в конце сезона в покое у спортсменов различных возрастных групп (т.е. по мере увеличения игрового стажа). Такой анализ, на наш взгляд, дает ясное представление о том, изменение каких именно показателей свидетельствует о приобретении мастерства. Основываясь на таком анализе, становится возможным выявить вегетативные дыхательные корреляты высокого уровня тренированности и мастерства.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Средние величины ($M \pm m$) показателей ФВД у футболистов различных возрастных групп и в конце сезона (обследование в покое)

Показатель	Группы				$\Delta_1(\%)$	$\Delta_2(\%)$	$\Delta_3(\%)$
	I	II	III	IV			
ЗЧД	$19 \pm 1,3$	$17 \pm 2,5$	$13,2 \pm 3,3$	$12 \pm 3,2$	-11,76	-28,78	-10
ДО	$422 \pm 186,2$	$594 \pm 184,2$	$676 \pm 155,1$	$785 \pm 78,2$	28,95	12,13	13,88
МОД	$8,01 \pm 0,94$	$10,1 \pm 1,93$	$8,92 \pm 2,4$	$9,42 \pm 3,7$	20,69	-13,22	5,3
ЖЕЛ	$3,9 \pm 0,34$	$4,87 \pm 0,24$	$5,33 \pm 0,31$	$5,8 \pm 0,47$	19,92	8,63	8,1
ФЖЕЛ	$3,85 \pm 0,13$	$4,73 \pm 0,15$	$5,08 \pm 0,08$	$5,6 \pm 0,16$	18,6	6,89	9,28
ОФВ ₁	$3,91 \pm 0,14$	$4,24 \pm 0,17$	$4,53 \pm 0,14$	$4,58 \pm 0,09$	7,78	6,4	1,09
МОС ₂₅	$6,96 \pm 0,15$	$7,98 \pm 0,12$	$8,81 \pm 0,16$	$8,72 \pm 0,08$	12,78	9,42	-1,03
МОС ₅₀	$5,06 \pm 0,18$	$5,68 \pm 0,78$	$6,02 \pm 0,2$	$5,96 \pm 0,22$	10,91	5,64	-1
МОС ₇₅	$2,36 \pm 0,14$	$2,62 \pm 0,74$	$2,65 \pm 0,38$	$2,96 \pm 0,14$	9,92	1,13	10,47
МВЛ	$115 \pm 36,1$	$140 \pm 29,6$	$168 \pm 16,7$	$147 \pm 19,6$	17,85	16,66	-14,28

$\Delta_1\%$ – разница в % между I и II возрастными группами;
 $\Delta_2\%$ – разница в % между II и III возрастными группами;
 $\Delta_3\%$ – разница в % между III и IV возрастными группами

По результатам исследований было выявлено, что адаптация аппарата вентиляции к физической нагрузке по итогам игрового сезона сопровождается повышением показателей, характеризующих как легочные объемы (ФЖЕЛ), так и бронхиальную проходимость (ОФВ₁, МОС₂₅ и МОС₅₀), что является отображением повышения эластических свойств легких и улучшения способности легких и грудной клетки к растяжению. Объем форсированного выдоха повышается хотя и достоверно, но заметно меньше, чем ЖЕЛ.

По результатам исследований установлено также, что после выполнения стандартной физической нагрузки выявляется лабиальная обструкция дыхательных путей (ДП), которая подтверждается сочетанием небольших сдвигов показателей ма-

невра ФЖЕЛ и снижением МОС₅₀ и МОС₇₅ при нормальном ОФВ₁, что указывает на поражение мелких ДП. Изменение этих показателей характеризует снижение устойчивости стенок мелких ДП к физической нагрузке у спортсменов.

Наиболее существенным и высокодостоверным критерием тренированности является увеличение ЖЕЛ. За счет этого во всех группах обследуемых повышается МВЛ. В конечном итоге, показателем высокого уровня функционирования дыхательного аппарата является его способность развивать адекватный физической нагрузке уровень МВЛ.

Для объективного суждения о дительной адаптации системы кровообращения и формировании

структурного следа у футболистов в процессе приобретения опыта и совершенствования спортивного мастерства нами был проведен сравнительный анализ динамики (в процентах) всех показателей кровообращения между различными возрастными группами (т.е. по мере взросления игроков) в конце сезона в покое. Такой анализ, на наш взгляд, дает

ясное представление о том, динамика каких именно показателей свидетельствует о приобретении мастерства. Основываясь на этом анализе, можно будет выявить вегетативные сердечно-сосудистые корреляты высокого уровня тренированности и мастерства спортсменов.

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Средние величины ($M \pm m$) показателей гемодинамики у футболистов различных возрастных групп в конце сезона (обследование в покое)

Показатель	Группы				$\Delta_1(\%)$	$\Delta_2(\%)$	$\Delta_3(\%)$
	I	II	III	IV			
ЧСС	63,7 \pm 5,5	60,8 \pm 4,49	68,1 \pm 2,33	76,30 \pm 3,95	-4,77	10,72	10,75
САД	115,4 \pm 7,56	105,6 \pm 7,54	110,4 \pm 5,12	115,40 \pm 7,28	-9,28	4,35	4,33
ДАД	70,4 \pm 4,87	70,5 \pm 5,38	70,4 \pm 4,85	70,60 \pm 3,59	0,14	-0,14	0,28
ПД	45,1 \pm 2,31	35,72 \pm 6,22	40 \pm 4,98	44,80 \pm 5,43	-26,26	10,7	10,7
УО	69,2 \pm 2,39	65,7 \pm 1,58	60,2 \pm 2,04	46,80 \pm 2,54	-5,33	-9,14	-28,63
МОК	4,45 \pm 0,17	3,5 \pm 0,43	4,19 \pm 0,16	2,98 \pm 0,12	-27,14	16,47	-40,6
УИ	39,9 \pm 2,99	35,5 \pm 1,41	34,2 \pm 3,87	25,80 \pm 2,15	-12,39	-3,8	-32,56
СИ	2,38 \pm 0,32	2,13 \pm 0,21	2,21 \pm 0,12	1,59 \pm 0,11	-11,74	3,62	-38,99
КР (%)	99,2 \pm 2,27	93,3 \pm 6,55	91,2 \pm 2,12	87,50 \pm 1,17	-6,32	-2,3	-4,23
КИТ	77,6 \pm 4,61	70,6 \pm 2,33	70,3 \pm 2,13	80,60 \pm 2,28	-9,91	-0,43	12,78
КДИ	1,11 \pm 0,04	1,1 \pm 0,07	1,1 \pm 0,87	1,14 \pm 0,19	-0,99	0	3,5
ПНД	21,09 \pm 2,88	18,7 \pm 4,51	14,52 \pm 4,22	13,68 \pm 6,47	-12,78	-28,79	-6,14
ПГО(%)	91,16 \pm 2,11	96,69 \pm 2,56	121,7 \pm 0,86	123,9 \pm 1,13	5,72	20,55	1,78

$\Delta_1\%$ – разница в % между I и II возрастными группами;

$\Delta_2\%$ – разница в % между II и III возрастными группами;

$\Delta_3\%$ – разница в % между III и IV возрастными группами

Из приведенных данных становится ясно, что по мере совершенствования спортивного мастерства практически все показатели гемодинамики за исключением ДАД и ПГО при переходе игрока из I возрастной группы во II – снижаются. Это указывает на то, что в этом возрастном отрезке происходят основные адаптационные перестройки в организме футболиста и именно в этом возрасте закладываются функциональные основы будущего спортивного мастерства. При сравнении показателей I и II групп футболистов сколько-нибудь значимая динамика в сторону снижения обнаруживается в показателях УО ЧСС, ПД и МОК.

ше (т.е. у футболистов с наибольшим опытом и мастерством) наблюдается значительное уменьшение УО и МОК, соответственно УИ и СИ.

Необходимо отметить, что из всех приведенных показателей лишь три величины проявляют стабильную тенденцию к снижению от I до IV группы – УО, УИ, КР и ПНД.

Резюмируя все приведенные данные и прослеживая динамику показателей сердечно-сосудистой системы на протяжении всего периода наблюдений по всем возрастным группам, приходим к выводу, что свидетельством приобретения высокого уровня спортивного мастерства, по нашим данным, является некоторое понижение функционального состояния организма спортсмена. Высокое спортивное мастерство, которое предполагает наличие всех признаков долговременной адаптации, выражающееся в экономизации функционирования системы кровообращения, проявляется в кажущейся детренированности и дезадаптации, а на самом деле является отражением системного структурного следа адаптации.

При переходе в возрастную группу 28 лет и стар-

При исследовании любой интегральной функции организма спортсмена, обеспечивающей адекватную переносимость физической нагрузки можно обнаружить, что одинаковая эффективность деятельности может быть достигнута за счет различной степени вовлечения составляющих ее компонентов. Это показано в наших исследованиях на примере исследования деятельности сердца и внешнего дыхания при мышечной работе. Одинаковое увеличение МОК регистрируется в различных возрастных группах и на разных этапах подготовки и выступлений, но при различном сочетании ЧСС и УО. Одинаковое увеличение объема легочной вентиляции наблюдается при разных сочетаниях частоты и глубины дыхания. Следовательно, программирование одной и той же производительности работы и один и тот же эффект достигаются неодинаковой вегетативной поддержкой и разным сочетанием отдельных составляющих общей вегетативной реакции. Определение и должная оценка этих промежуточных показателей в условиях покоя и при физической нагрузке дает возможность объективного суждения о функциональном состоянии спортсмена, о слабых звеньях в системе поддержания гомеостаза организма и путях совершенствования функций основных эффикторов.

Отмеченные положения позволяют поставить вопрос о необходимости развития нового, чрезвычайно важного направления системных исследований результативной спортивной деятельности действующих спортсменов – системной спортивной физиологии и прогностической функциональной диагностики, в основе которых должны лежать автоматизированные обследования состояния навыков, умений, обучаемости, состояния физиологических функций и выявление «физиологической цены» достижения конкретных результатов, имеющей важное прогностическое значение. Все это позволит разработать и применить научно обоснованные индивидуальные программы развития психофизических показателей спортсмена и в результате - в короткие сроки достичь значительных успехов в развитии определенных навыков и умений. Целью прогностической диагностики в спорте должно быть выявление индивидуальных механизмов успешного освоения и выполнения деятельности, в данном случае, тренируемости и обучаемости, и как следствие - решение основного вопроса пригодности к ней индивида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Ю.Н., Большов В.М., Сингаевский С.Б., Земцовский Э.В., Гуссейнов Б.А. Комплексная оценка функционального состояния систем кровообращения и дыхания методом интегральной реографии тела. Метод. рекомен. МЗ РСФСР. М.: 1989; 21.
2. Григорян С.В. Оценка динамики показателей сопряжения внешнего дыхания и кровообращения у футболистов. Вестник МАНЭБ, Санкт-Петербург. Армянское отделение МАНЭБ (региональный выпуск) 2004; 9(3): 185-187.
3. Дембо А.Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины. М.: ФиС; 1980: 295.
4. Кучкин С.Н., Солопов И.Н., Шамардин А.А., Дубровский С.В. Влияние физической тренировки с дополнительным эластическим сопротивлением дыханию на физическую работоспособность и состояние дыхательной системы футболистов. Актуальные проблемы физической культуры и спорта: Тезисы докл. областной научно-практической конференции. Волгоград: 1996; 221-223.
5. Макарова Г.А., Алексанянц Г.Д., Локтев С.А. и др. Методологические принципы оценки функционального состояния организма спортсменов. Краснодар: 1991; 20.
6. Мотылянская Р.Е. Роль медико-биологических исследований при управлении тренировочным процессом юных спортсменов. Теор. и практ. физ. культ. 1978; 6: 31-34.
7. Орджоникидзе З.Г., Павлов В.И. Физиология футбола. М.: «Человек»; 2008: 240.
8. Опарина О.Н. Изменение показателей внешнего дыхания при адаптации к физической нагрузке. Теория и практика физической культуры 2003; 3: 56-57.
9. Пинчук В.М., Фролов Б.А. Варианты морфологических изменений сердец белых крыс, подвергнутых физическим нагрузкам разного характера. Архив анатомии, гистологии, эмбриологии 1980; 2: 12-15.
10. Эмануэль В.Л., Генкин А.А., Носкин Л.А. и др. Интегральные технологии оценки саногенеза. Лабораторная медицина 2000; 3: 3-8.
11. Bangsbo J, Mizuno M. Morphological and metabolic alterations in soccer players with detraining and retraining and their relation to performance. In: Reilly T., Lees A., Davids K., Murphy W.J., editors. Science and Football. London: E & FN Spon; 1988: 114-124.
12. Camila S. C. da Costa, Márcio A. Barbosa, Juliano Spinetti, Cristiana M. Pedrosa, Anna Paola T.

R. Pierucci Oxidative Stress Biomarkers Response to Exercise in Brazilian Junior Soccer Players. *Food and Nutrition Sciences* 2011; 2: 5.

13. Casajus J.A. Seasonal variation variables in professional soccer players. *J. Sports Med. Phys Fitness* 2001; 41: 463-469.

14. Khan M, O'Hara R, Pohlman RL, Goldstein DG, Guha SK. Multi-Dimension Applications of Bioelectrical Impedance Analysis. *J. Online* 2005;8(1):56-71.

15. Ostojic S. Anthropometric, physiological and biochemical characteristics of elite Yugoslav soccer players. Doctoral thesis, Medical faculty, University of Belgrade. Belgrade; 2002: 1-182.

16. Ruff C.B. Body mass prediction from skeletal frame size in elite athletes. *Am. Journ. of Physical Anthropology* 2000; 113(I.4): 507-517.

SUMMARY

PHYSIOLOGICAL BASICS OF SPORT ACTIVITY OF PROFESSIONAL FOOTBALL PLAYERS

Shaljyan A., Nebogova K., Grigoryan S.

Armenian State Institute of Physical Culture, Yerevan; Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia

Maintenance of motor activity by autonomic nervous system is adjusted, mainly, by congenital reflexes. But alongside with inborn reactions to muscular work at formation of motor skill the specific vegetative components are formed to the given kind of sport activity.

The aim of our research was revealing those physiological features which are characteristic for an organism of the high skilled sportsmen, with large experience of training and competitive activity.

At tested football players have been measured some parameters of external respiration and cardiovascular system.

In our investigation it is shown, that programming of the same productivity of work and the same effect are achieved by unequal vegetative support and a different combination of separate components of the general vegetative reaction. Definition and a due estimation of these intermediate parameters in conditions of rest and at physical loading enables objective

judgement about a functional condition of the sportsman, about weak parts in system of maintenance of a homeostasis of an organism and directions of accomplish the functioning of the basic effectors.

Keywords: high skilled football players, external respiration, cardiovascular system.

РЕЗЮМЕ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СПОРТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФУТБОЛИСТОВ

Шалджян А.Л., Небогова К.А., Григорян С.В.

Армянский государственный институт физической культуры, Ереван; Ереванский государственный медицинский университет им М. Гераци, Армения

Вегетативное обеспечение двигательной деятельности, в основном, регулируется безусловными рефлексами. Однако, наряду с врожденными реакциями на мышечную работу при образовании двигательного навыка, формируются вегетативные его компоненты, свойственные не вообще мышечной работе, а именно данному виду двигательной активности.

Целью данного исследования явилось установление физиологических особенностей, которые характерны для организма высококвалифицированного спортсмена с достаточно большим стажем тренировочной и соревновательной деятельности.

У испытуемых футболистов проводилось определение ряда показателей функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Установлено, что программирование одной и той же производительности работы и один и тот же эффект достигаются неодинаковой вегетативной поддержкой и разным сочетанием отдельных составляющих общей вегетативной реакции. Определение и должная оценка этих промежуточных показателей в условиях покоя и при физической нагрузке дают возможность объективного суждения о функциональном состоянии спортсмена, о слабых звеньях в системе поддержания гомеостаза организма и путях совершенствования функций основных эффекторов.

რეზიუმე

ფეხბურთელთა პროფესიული სპორტული მოღვაწეობის ფიზიოლოგიური საფუძვლები

ა. შალჯიანი, კ. ნებოგოვა, ს. გრიგორიანი

ფიზიკური კულტურის სახელმწიფო ინსტიტუტი; მ. გერაცის სახ. ერევანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი

მოძრაობითი მოღვაწეობის ვეგეტატიური უზრუნველყოფა რეგულირდება უპირობო რეფლექსებით. ამავ დროს, კუნთის მუშაობაზე თანდაყოლილ რეაქციასთან ერთად, მოძრაობითი ჩვევების ჩამოყალიბებისას, ხდება იმ ვეგეტატიური კომპონენტების ფორმირება, რომლებიც დამახასიათებელია არა საერთოდ კუნთების მუშაობისათვის, არამედ მოძრაობითი აქტივობის მოცემული სახეობისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმ ფიზიოლოგიური თავისებურებების გამოვლენა, რომლებიც დამახასიათებელია დიდი სტაჟის მქონე, მაღალკვალიფიციური სპორტსმენის საწვრთნო-საშეჯიბრო მოღვაწეობისათვის. დაკვირვების ქვეშ მყოფ სპორტსმენებში შესწავლილია გარეგანი სუნთქვისა და გულის სისხლ-ძარღვთა სისტემის ფუნქციური მანევრებლები.

გამოკვლევებმა ცხადყო, რომ შრომის ერთი და იგივე ნაყოფიერებისა და ეფექტის მიღწევა შესაძლებელია მხოლოდ არაერთგვაროვანი ვეგეტატიური თანხლებითა და ვეგეტატიური რეაქციის ცალკეული კომპონენტების შერწყმით. მოსვენებისა და დატვირთვის პირობებში ზემოაღნიშნული მანევრებლების განსაზღვრა და სათანადო შეფასება საშუალებას იძლევა განისაზღვროს სპორტსმენის ფუნქციური მდგომარეობა, ორგანიზმის ჰომეოსტაზის სისტემის სუსტი რგოლები და ძირითადი ეფექტების სრულყოფის გზები.

РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА В ГРУЗИИ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

Герзмава О.Х., Ломтадзе Л.И., Китовани Д.Г., Каджришвили М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Университет им. Г. Робакидзе, Тбилиси, Грузия*

Несмотря на серьезные проблемы, возникшие за последние годы в системе здравоохранения Грузии в связи с недостаточным государственным финансированием, следует указать и на относительно новые положительные тенденции, связанные с интенсивно развивающимся рынком частных медицинских услуг. Это обусловило сравнительно новую ситуацию, когда наряду с многочисленными, плохо оборудованными и нередко пустующими бюджетными поликлиниками и стационарами,

функционирующими в системе общественного здравоохранения, вводятся в строй медицинские учреждения, которые по уровню оснащенности, укомплектованности специалистами высокой квалификации, развитию целого ряда новых направлений не уступают лучшим западным образцам, однако, из-за ценового барьера, доступны лишь небольшой части пациентов.

Безусловно, возникшая ситуация диктует необ-

ходимость поиска адекватных решений, направленных на обеспечение принципа социальной справедливости в деле охраны здоровья всех граждан Грузии, требует серьезного роста государственных и частных инвестиций в отрасль, однако не менее важным представляется сохранение уже достигнутого. В этой связи серьезный интерес представляет развитие медицинского туризма, не только как средства привлечения в сферу здравоохранения новых финансовых средств, но и фактора, влияющего на повышение стандартов медицинских услуг в целом по отрасли.

Под термином «Медицинский и оздоровительный туризм» подразумевается, как пребывание физических лиц за пределами постоянного их места проживания в течение срока, не превышающего 12 месяцев подряд, с целью получения медицинских и санаторно-курортных услуг, так и профессиональная деятельность юридических и физических лиц по организации основных и сопутствующих услуг в данном путешествии. В контексте хозяйственной деятельности такое медицинское обслуживание должно осуществляться постоянно, а основными потребителями медицинских услуг являются именно иностранные граждане.

Еще одной отличительной особенностью медицинского туризма является возможность совмещения высококвалифицированных медицинских услуг и отдыха в странах с уникальным климатом.

Медицинский туризм ни в коем случае не следует путать с обычными оздоровительно-лечебными поездками, даже если они включают отдельные медицинские услуги в оздоровительных центрах или отелях. Понятие «медицинский туризм» подразумевает, прежде всего, медицинское обслуживание - лечение за границей, а не дополнительные процедуры. Организацией медицинских туров занимаются специальные компании, которые учитывают все аспекты поездки – готовят полный пакет документов, подбирают медицинское или оздоровительное учреждение, выдают визу, при необходимости обеспечивают сопровождение пациента, а также предоставляют множество других услуг.

На сегодняшний день в мире уже сформировался глобальный рынок медицинских услуг со своей специфической структурой – медицинским менеджментом, аккредитирующими органами,

агентствами медицинского туризма, туроператорами, юристами, специализирующимися в этой сфере и т.д. Медицинский туризм побудил не только пациентов, но и врачей по-новому подойти к организации системы медобслуживания. Девиз современной медицины – «Пациенты без границ!» – поистине оправдывает себя. Ведь не имея возможности по тем или иным причинам решить проблему со здоровьем, пациент выбирает по своему усмотрению страну, медицинское или оздоровительное учреждение и даже конкретного специалиста, который может предложить необходимое обследование, лечение или оздоровление.

Медицинскими и оздоровительными услугами за границей чаще всего пользуются пациенты из тех стран, где медицина еще недостаточно развита или необходимые медицинские технологии недоступны или малодоступны по другим, в том числе и финансовым причинам.

Еще одной причиной можно считать то, что в некоторых странах проведение отдельных медицинских вмешательств запрещено или ограничено законодательством (например, репродуктивные программы (ЭКО с суррогатным материнством и/или донорством), применение стволовых клеток, трансплантация органов, искусственное прерывание беременности и др.).

Кроме того, некоторые пациенты заинтересованы в сверхконфиденциальности, чему способствует их выезд и лечение в зарубежной клинике.

Главными преимуществами медицинских учреждений, предоставляющих услуги пациентам из-за рубежа, наряду с доступной ценой, являются индивидуальное обслуживание, использование современных технологий и аппаратуры, которые позволяют провести самую точную диагностику для определения программы лечения, а также первоклассный высококвалифицированный персонал, для которого здоровье и комфорт пациента – на первом месте. Поэтому сегодня медицинский туризм охватывает практически все виды лечения и оздоровления, которые предлагает современная медицина, а число людей, желающих совместить отдых с качественным лечением, с каждым днем стремительно растет.

Интенсивное развитие индустрии туризма во многих развивающихся странах обусловило по-

явление соответствующей инфраструктуры, в том числе и ультрасовременных медицинских центров. Очевидно, что доступ в эти учреждения для малообеспеченного населения развивающихся стран на первых этапах был ограничен, хотя со временем произошла диссеминация новых медицинских технологий и в общую сеть учреждений здравоохранения, ставших более доступными и для местного населения.

Сложившаяся ситуация обусловила существенное изменение традиционного потока пациентов, направляющихся из азиатских, латиноамериканских и африканских стран в Европу и США для получения современного, нередко чрезвычайно дорогостоящего лечения. В настоящее время имеет место обратная тенденция, когда пациенты из западных стран направляются в развивающиеся страны. Безусловно, это происходит с учетом того обстоятельства, что пациент ожидает получить медицинское обслуживание по привычному стандарту, принятому у него в стране, но со значительной скидкой.

Следует подчеркнуть тот немаловажный факт, что если первоначально пациенты затрачивали, в основном, собственные средства, за последние годы часть, а иногда и полную стоимость поездки оплачивают страховые компании, которые по понятным причинам заинтересованы в экономии средств. Достаточно отметить, что только в 2009 году по данным Всемирного банка приблизительно 750 000 американцев выехали для диагностики, лечения и реабилитации в Индию, Израиль, Сингапур, Таиланд и ряд других стран. Они получили медицинские услуги в среднем на семьдесят процентов дешевле, чем в США. Вместе с тем, за тот же период в США прибыло 417 000 иностранных пациентов, получивших лечение в крупных НИИ и университетских клиниках США, что обуславливает интерес к развитию медицинского туризма и у американских врачей. Например, доход от приема иностранных пациентов только в больнице им. Джона Хопкинса, в Кливлендском Медицинском центре и клинике Гарвардского Университета возрос с 60 млн. долларов в 2006 году до 100 млн. в 2010 [3].

Безусловно, развитие туристической индустрии, и, тем более, такого ее архисложного для развития направления, как медицинский туризм, доступно для достаточно ограниченного числа

стран. Очевидно, что в случае отсутствия политической и экономической стабильности в стране, наличия условий, обеспечивающих безопасное пребывание иностранных граждан, а также достаточно развитой инфраструктуры, приемлемых для пребывания санитарно-гигиенических и климато-географических условий, квалифицированного персонала, транспорта, связи и т.д. судить о серьезном развитии отрасли не приходится. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что конкуренция на международном рынке туризма, в том числе и медицинского туризма, становится все более жесткой, что требует принятия срочных и эффективных решений.

Представленная работа является одной из первых попыток оценить рынок медицинских услуг, предоставляемых в нашей стране с точки зрения активного его включения в международную сферу организации медицинского туризма. Очевидно, что в перспективе это позволит не только привлечь дополнительные средства в сферу здравоохранения Грузии, но, что не менее важно, даст толчок к более активному внедрению современных медицинских технологий в лечебно-профилактические учреждения страны.

Следует отметить, что в настоящее время в Грузии уже функционирует целый ряд медицинских учреждений, которые по укомплектованности квалифицированными кадрами, оснащенности, уровню лабораторной и инструментальной диагностики и лечения не уступают ведущим западным образцам. Наряду с этим, имеется немало поликлинических и стационарных учреждений, обеспечивающих определенные виды медицинских услуг, также серьезно востребованных за рубежом. Часть таких учреждений требует дооснащения, улучшения условий пребывания пациентов, однако очевидно, что в случае увеличения их доходности за счет привлечения дополнительных доходов эти проблемы вполне устранимы. Проведенная экспертная оценка позволяет заключить, что на сегодняшний день в нашей стране возможно предоставление на достаточно высоком уровне медицинских услуг, которые остро востребованы за рубежом. Ранжирование проведено с учетом таких индикаторов, как наличие двух и более центров, которые могут осуществлять данный сервис, инструментальное и лабораторное обеспечение, наличие более 3 и более высококвалифицированных врачей по данной специальности и др. (таблица 1).

Таблица 1. Перечень некоторых сервисов, которые могут быть предоставлены Грузией на международном рынке медицинских услуг

Вид сервиса Медицинское направление	Комплексная диагностика	Комплексное лечение	Предоставление отдельных сервисов (в том числе проведение операций)
Кардиохирургия	+	+	+
Онкохирургия	+		+
Нейрохирургия	+	+	+
Общая хирургия	+		+
Урология	+		+
Пластическая хирургия	+		+
Стоматология (в т.ч. хирургическая).	+	+	+
Протезирование зубов	+	+	+
Офтальмология	+	+	+
Гинекология	+	+	+
Андрология	+		+
Неврология	+	+	+
Педиатрия	+	+	+
Отоларингология	+		+
Репродуктология	+	+	+

Следует подчеркнуть, что по приблизительным расчетам в медицинские учреждения страны (в основном, в крупных городах), помимо иностранных граждан, проживающих в Грузии, обращается за получением медицинской помощи до 6 тыс. жителей Азербайджана, Армении, Турции, Украины, ряда западных стран (главным образом, с целью проведения клинично-инструментального обследования, хирургического лечения, протезирования зубов и др.). Вместе с тем, в стране имеются достаточно широкие возможности для привлечения пациентов из арабских стран, Средней Азии, Украины с целью получения необходимых медицинских услуг.

Безусловно, активное подключение Грузии к числу стран, развивающих медицинский туризм, требует осуществления целого ряда государственных мероприятий, направленных не только на повышение стандартов медицинских услуг, оказываемых населению, но и подписание ряда международных соглашений, членство в международных организациях и др.

За несколько десятилетий существования медицинского туризма возникло около десятка международных организаций, которые объединили профессионалов в данном направлении деятельности. Причем с каждым годом их количество постоянно увеличивается, появляются региональные объеди-

нения и организации по отдельным медицинским направлениям. Среди наиболее авторитетных организаций следует выделить такие, как:

- Ассоциация медицинского туризма (Medical Tourism Association). Данная организация базируется в США. В неё входят как компании, предоставляющие медицинские услуги, так и посредники, в т.ч. страховые компании. Организация имеет международный статус и является некоммерческой.

- Европейский Альянс медицинского туризма (European Medical Tourism Alliance, EEMTA). Цели данной организации – предоставлять наиболее исчерпывающую информацию о компаниях, действующих на рынке медицинского туризма, защита интересов и оптимизация деятельности медицинских организаций, вовлеченных в данную сферу. Альянс является некоммерческой организацией и базируется в Венгрии.

- Международная Ассоциация медицинского туризма (International Medical Travel Association, IMTA). Членами данной организации со штаб-квартирой в Сингапуре являются различные международные организации, так или иначе связанные с отраслью медицинского туризма – от пациентов до поставщиков медицинских услуг.

- Международная Ассоциация медицинской помощи путешественникам (International Association for Medical Assistance to Travelers, IAMAT). Более 50 лет организация следит за тем, чтобы

любой турист, который отправляется в какую-либо страну, имел полноценное представление о реальных угрозах для его здоровья, возможных ограничениях, связанных с эпидемиологическими ситуациями и способами защиты, особенностями лечения (в случае такой необходимости). Данная организация не является коммерческой.

- Совет мировой интеграции здравоохранения (Council on the Global System of Healthcare, CGIH). Данная организация, в первую очередь, ставит своей целью предоставление и постоянное обновление специализированной информации о здравоохранении и медицинском туризме для общественного доступа; не занимается вопросами интеграции организаций, занимающихся вопросами медицинского туризма в системе здравоохранения каждой страны. Цели данной организации не являются коммерческими.

В этой связи следует отметить значительный прогресс в деле организации медицинского туризма в соседней Турции, которая по данным Всемирного банка только в прошедшем году получила более 2 млрд. долларов в процессе обслуживания иностранных пациентов.

Ниже приводятся отдельные статистические данные, демонстрирующие нынешнее положение Турции в мировой медицине:

- самая большая в мире сеть офтальмологических клиник - Турецкая группа клиник «World Eye Centers» (Dunya Goz). Сеть включает в себя 16 клиник в Турции и Европе;
- один из крупнейших в мире медицинских холдингов - Турецкая медицинская группа «Medical Park»;
- медицинская группа «Memorial» в последней своей аккредитации Joint Commission International (JCI) получила 99 баллов из 100, показав этим значительно более высокий результат, чем большинство медицинских учреждений Европы [2];
- центр IVF (искусственного оплодотворения и генетики) клиники «Memorial» является одним из ведущих в Европе, благодаря использованию микроинъекционного метода (ICSI) и других уникальных методик, и входит в тройку лучших клиник Европы по результативности лечения. В комплексе «Memorial» создан Международный консолидирующий центр, в котором осуществляются пересадки различных органов (Multi Organ Transplant Center). Успешность центра трансплантации клиники «Memorial» в области пересадки печени составляет 98% [5];

- операции коронарного шунтирования в клиниках Турции поставлены на поток; процент смертельных исходов отделения сердечной хирургии больниц «Memorial» и «Medical Park» ниже 1% (данный процент в развитых странах мира составляет 1-3%); процент инфекционных осложнений находится ниже мирового стандарта;

- медицинская корпорация «Acibadem» является партнёром одной из ведущих организаций здравоохранения США – Гарвардского медицинского центра. Корпорация «Acibadem», впервые в мире, внедрила интраоперационную МРТ диагностики, а результаты использования аппаратов с мощностью 3 ТЕСЛА стали технологическим прорывом.

Благодаря этому к 2015 году Турция рассчитывает привлечь более 1 миллиона иностранных пациентов, в основном, из стран Центральной и Западной Европы, где из-за нехватки кадров и мощностей пациенты, включенные в листы ожидания, не получают своевременно необходимые медицинские процедуры. Все более растёт поток пациентов и из стран Восточной Европы, где уровень развития медицины значительно ниже возможностей здравоохранения Турции.

Безусловно, учитывая хотя и очень непродолжительный, но чрезвычайно продуктивный путь Турции в области развития медицинского туризма, следует активно искать пути кооперации в этом направлении. Тем более, что многие крупные компании - операторы медицинского и оздоровительного туризма Турции, чрезвычайно заинтересованы в сотрудничестве с грузинскими бизнесменами и медиками. Вместе с тем, следует особо заострить внимание на тех проблемах, без решения которых невозможно наладить серьёзное сотрудничество в этом направлении и, которые на первый взгляд, казалось бы напрямую не связаны с лечебно-диагностическим процессом.

В первую очередь - возможность предоставления пациентам следующего вида услуг;

- объективный подбор медицинских или оздоровительных учреждений, а возможно и конкретных специалистов в соответствии с диагнозом и индивидуальными пожеланиями клиента;
- резервирование места и даты госпитализации (размещения) или амбулаторного приема потенциального пациента;
- оформление и предоставление приглашения на лечение (если это необходимо, в частности для получения визы);

- осуществление визовой поддержки;
- заказ авиа- или других билетов;
- бронирование отеля для сопровождающих лиц и/или самого пациента (при амбулаторном медицинском обслуживании);
- транспортные услуги в период пребывания потенциального пациента за рубежом, включая трансферт по прибытии и отъезде;
- перевод (и при необходимости услуги по легализации перевода) медицинских документов пациента на иностранный язык;
- сопровождение пациента переводчиком для обеспечения контакта с медицинским персоналом за рубежом;
- организация транспортировки пациента специальным транспортом;
- организация дополнительной программы (досуг, экскурсии, шопинг);
- курация всей программы сотрудником (-ми) провайдера.

В настоящее время в Грузии зарегистрировано более 200 компаний, занимающихся организацией туризма, часть которых в случае заинтересованности, по-видимому, смогут профессионально заниматься решением вышеперечисленных проблем. Однако, серьезную озабоченность вызывает вопрос, решение которого особенно актуально в плане включения медицинских учреждений страны в систему международного медицинского туризма.

Это тем более важно, так как многим экономическим показателям на нынешнем этапе медицинские учреждения Грузии могут предоставить целый ряд услуг иностранным гражданам - при том же уровне качества и безопасности (что является обязательным компонентом уже на этапе предварительного согласования пунктов будущего сотрудничества между оператором туристической компании и учреждением здравоохранения).

Таблица 2. Сравнительный уровень цен за медицинские услуги в США и за ее пределами (в долл. США)

Процедура	Средняя стоимость для амбулаторных больных в США	Средняя стоимость для стационарных больных в США	Средняя стоимость в странах, куда выезжают пациенты из США (Коста-Рика, Индия, Израиль, Турция и др.)
Ринопластика	3,866	5,713	2,156
Гистерэктомия	6,132	6,542	2,114
Хирургическое лечение геморроя	2,354	5,594	884
Комплексное лечение глаукомы	2,593	4,392	1,151
Хирургия варикозных вен нижних конечностей	2,685	7,993	1,576
Экстракция катаракты	2,630	4,067	1,282
Грыжесечение	3,903	5,377	1,819
Тонзиллэктомия у взрослых	2,185	3,844	1,143

Данный список постоянно расширяется, однако следует подчеркнуть особое внимание международных операторов медицинского туризма к вопросам безопасности пациентов, учитывая тот факт, что привлекательность низких цен за услуги не сможет перевесить потери, которые в случае неудачи могут понести организаторы поездки; тем более, что многие из них связаны не только с особенностями медицинского процесса, но также с организационными и юридическими вопросами.

Прежде всего, это касается соответствия международным стандартам системы медицинского обслуживания в стране. В процессе проведения данного исследования было выявлено, что до настоящего времени из более чем 200 крупных (в том числе и недавно введенных в строй) стационарных и поликлинических учреждений и диагностических центров, аккредитованных в Грузии, лишь в единичных случаях принимались меры к получению международной аккредитации. Вместе с тем, сегодня одним из основных критериев оценки ка-

чества работы любого медицинского учреждения является международная аккредитация.

Уровень аккредитации медицинского учреждения – это прямой показатель уровня предоставляемых им услуг. Более просто аккредитацию можно определить как экспертную оценку организации, используемую для оценки уровня функционирования относительно установленных нормативов и определения пути непрерывного совершенствования качества услуг.

Существует несколько международных организаций, занимающихся аккредитацией:

- Международное общество по качеству в здравоохранении (The International Society for Quality in Health)
 - Общество Международной Аккредитации Систем Здравоохранения (SOFIHA (The Society for International Healthcare Accreditation)).
- Указанные организации создали несколько общепризнанных систем аккредитации:
- Trent Accreditation Scheme;
 - Joint Commission International, или JCI;
 - Australian Council for Healthcare Standards International, или ACHSI;
 - Canadian Council on Health Services Regulation, или CCHSA.

Аккредитационные системы разработаны таким образом, чтобы дать объективные показатели для внешней независимой оценки качества, а также показать, как менеджмент данного учреждения регулирует вопросы качества медицинского обслуживания [4,7].

Идеальная схема управления качеством в каждой организации должна провести пациента по всем этапам получения им медицинской помощи, начиная от наблюдения здорового пациента на участке, через амбулаторное и стационарное лечение до врачебного наблюдения после выписки из больницы. В центре этой идеальной схемы находится перечень профессиональных стандартов, которые систематически и всесторонне оценивают деятельность больницы. Данные стандарты включают в себя не только непосредственный контакт сотрудников больницы с пациентами, но также подготовку и обучение персонала, распределение служебных полномочий, принципы управления клиникой и аудит, исследовательскую деятельность, этические стандарты и т.д. [8,9].

Рассмотрим процесс аккредитации на примере JCI, которая в настоящее время считается наиболее объективным и престижным методом оценки качества и организации медицинского обслуживания на международном уровне, в т.ч. и в сфере медицинского туризма [2,10,11].

Аккредитация JCI является свидетельством наивысшего качества медицинского обслуживания, безопасности пациентов, применения правильных методов лечения и управления в медицинском учреждении. Получение данной аккредитации весьма престижно и автоматически дает возможность выхода на международный уровень и привлекает сотни пациентов из-за рубежа.

Joint Commission International (JCI) – это некоммерческая организация со штаб-квартирой в США, ведущей деятельность вот уже 75 лет в направлении улучшения качества и безопасности в области медицины. В 1951 году организация получила название «Joint Commission on Accreditation of Health care Organization» (ЖАНО). Первоначально аккредитация по системе, разработанной Joint Commission, применялась только для медицинских учреждений в США. Учитывая большую заинтересованность в аккредитации со стороны медицинских учреждений других стран, в 1998 году ЖАНО было принято решение создать JCI как дочернее учреждение, которое должно было осуществлять деятельность по выдаче аккредитационных сертификатов медучреждениям за пределами США [2].

В начале 2007 года ЖАНО была преобразована в The Joint Commission, в частности, изменилась структура, функции и даже логотип организации. Однако в JCI изменения коснулись только логотипа.

Сегодня Joint Commission является самой крупной и авторитетной аккредитационной организацией не только в США, но и во всем мире. В США Joint Commission аккредитовано около 20000 медицинских учреждений. Свыше 250 медицинских учреждений в 40 странах мира аккредитовано JCI. К сожалению, среди них пока нет ни одного медицинского учреждения из стран постсоветского пространства.

Процедура аккредитации занимает несколько лет и стоит значительных денег. Одним из первых условий

для получения международной аккредитации JCI является наличие национальной аккредитации.

Система оценивания JCI включает 197 основных стандартов, 368 общих стандартов и 1032 дополнительных показателей. Среди этих стандартов:

- стандарты управленческой деятельности медучреждения;
- организация процессов самосовершенствования: (как учреждение работает со своими ошибками с тем, чтобы они не повторялись);
- общие и медицинские этические стандарты, действующие в данном учреждении:
- как высший менеджмент и рядовые сотрудники больницы применяют индивидуальные и коллективные этические стандарты по отношению к отдельному пациенту и к группам пациентов;
- качество и профессионализм клинического персонала, включая уровень образования и профессиональной подготовки (сотрудники должны предъявить доказательства своего непрерывного профессионального обучения и роста);
- организация документооборота в медучреждении (как фиксируются медицинские записи в истории болезни, как они анализируются);
- профилактика и регистрация инфекционных осложнений;
- контроль санитарного благополучия;
- свидетельства надежной, справедливой и честной системы рассмотрения жалоб пациентов (время от времени они неизбежны), а также механизмы разумной и справедливой компенсации потерь пациентов, если их претензии обоснованы.

Приведенный выше перечень не является исчерпывающим. Аккредитация JCI также учитывает правовые, религиозные и/или культурные факторы каждой страны. Особое внимание при аккредитации уделяется таким показателям деятельности медицинского учреждения, как профессиональный уровень персонала (оценивается образование, полученное врачами, курсы повышения квалификации, стажировка за границей), этические стандарты (оценивается личное отношение к пациентам со стороны медицинского и административного персонала) и статистика удачных операций и др. [6].

Кроме этого оценивается качество работы в плане контрольных механизмов деятельности в области исследовательских и научных работ, в области связи и коммуникаций с коллегами. Медицинские учреждения проверяются также по критериям надежности обслуживания, безопасности пациентов и сопровождающих их лиц, технологической инфраструктуры, системы управления, безопасности деятельности для окружающей среды и др.

В последнее время с целью обеспечения максимальной объективности, JCI значительно ужесточила правила и критерии оценки. Были введены дополнительные параметры безопасности, качества обслуживания пациентов и образования врачей, технологическая инфраструктура и система управления. Кроме всего, в системе JCI существует постоянный мониторинг контроля качества медицинского обслуживания, который проводят ежегодно эксперты Joint Commission International.

Таблица 3. Некоторые развивающиеся страны, имеющие jci-аккредитацию

Страна	Число госпиталей, имеющих JCI-аккредитацию
Индия	10
Таиланд	4
Сингапур	13
Малайзия	1
Бразилия	12
Коста-Рика	1
Мексика	3
Объединенные Арабские эмираты	25
Саудовская Аравия	29
Филиппины	2
Турция	35

На наш взгляд, особый интерес представляет тот факт, что Турция, которая начала активно развивать сферу здравоохранения, лишь за последние десятилетия достигла огромных успехов не только

в области развития первичного здравоохранения, но и в деле развития стационарных учреждений, значительная часть которых вводится в строй с расчетом на достижение самых высоких между-

народных стандартов. Это же подтверждается и данными, представленными в таблице 3. По числу аккредитованных медицинских организаций Турция уже обогнала многие страны, занимающиеся туристическим бизнесом многие десятилетия и имеющие высокие стандарты обслуживания.

Учитывая вышеуказанное, становится понятным, что наличие у медицинского учреждения сертификата JCI-аккредитации безусловно свидетельствует о высоком стандарте качества услуг, комфорта и безопасности для пациента. Однако, несмотря на большой интерес и реальные возможности, меры, направленные на получение такой аккредитации медицинскими учреждениями Грузии, явно недостаточны.

Наше исследование еще раз подтверждает тот факт, что, несмотря на серьезные трудности, здравоохранение Грузии при соответствующей государственной поддержке, может достаточно активно развивать медицинский туризм. Это позволит не только привлечь дополнительные инвестиции в отрасль, но, что особенно важно, даст толчок к повышению стандартов медицинского обслуживания в целом по стране. Безусловно, дело развития медицинского туризма не должно представляться, как частный интерес отдельных производителей медицинских услуг – только включенность государства, серьезные меры, которые должны быть приняты в этом направлении Министерством труда, здравоохранения и социальной поддержки позволят наладить необходимое международное сотрудничество, привлечь зарубежных инвесторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Standards Organizations (ISO). Retrieved November 15, 2009; www.iso.org.
2. Joint Commission International (JCI). Retrieved November 15, 2009; <http://www.jointcommission-international.org/>
3. Keckley P., Underwood H. Medical Tourism: Consumers In Search of Value. Washington, DC: 2007: Deloitte Center for Health Solutions.
4. Kelley E., Hurst J. Health Care Quality Indicators Project Conceptual Framework Paper. OCED. Retrieved November 15, 2009; <http://www.oecd.org/dataoecd>
5. Memorial Sloan Kettering. International Patients. Memorial Sloan Kettering. Retrieved 2/1/10.

6. Schroth L. Globalization of Healthcare. *Frontiers of Health Services Management* 2007; 24 (2): 19-30.
7. Turner L. First World Health Care at Third World Prices: Globalization, Bioethics and Medical Tourism. *Biosocieties* 2007; 2: 303-325.
8. United Healthcare. Retrieved November 15, 2009; <http://www.uhc.com/>.
9. The World Bank. Data-Country Classification. The World Bank. Retrieved November 15, 2009; <http://web.worldbank.org>
10. World Health Organization (WHO). Retrieved November 15, 2009; <http://www.who.int/en/>
11. World Medical Association (WMA). Retrieved November 15, 2009; <http://www.wma.net/en/10home/index.html>.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF MEDICAL TOURISM IN GEORGIA. PROBLEMS AND PROSPECTIV (REVIEW)

Gerzmava O., Lomtadze L., Kitovani D., Kadji-shvili M.

Tbilisi State Medical University; G. Robakidze University, Tbilisi, Georgia

Medical tourism is the movement of patients through a global network of health services. Medical tourists seek affordable healthcare on a timely basis in a variety of destination nations. The expansion of global medical services has sparked immense economic growth in developing nations and has created a new market for advertising access to care. Beyond offering a unique untapped market of services, medical tourism has invited a host of liability, malpractice and ethical concerns. The explosion of off-shore “mini-surgical” vacations will surely incite global unification and increased access, quality and affordability of care.

Medical tourism is a dynamic subset of global health care that incorporates a variety of services, procedures and venues of care. Health insurance coverage, the impact on domestic and global markets, and the use of international standards of care will be examined in combination with quality, access and cost parameters. The global nature of medical tourism invites a variety of legal and ethical issues and calls for an organizational body to monitor this new phenomenon. Finally, the future implications of the globalization of health services and systems will be discussed.

Keywords: Medical tourism, health services, in Georgia (Caucasus).

РЕЗЮМЕ

РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА В ГРУЗИИ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

Герзмава О.Х., Ломтадзе Л.И., Китовани Д.Г., Каджришвили М.А.

Тбилисский государственный медицинский университет; Университет им. Г. Робакидзе, Тбилиси, Грузия

Несмотря на серьезные проблемы, возникшие за последние годы в системе здравоохранения Грузии в связи с недостаточным государственным финансированием, следует указать и на относительно новые положительные тенденции, связанные с интенсивно развивающимся рынком частных медицинских услуг. Это обусловило сравнительно новую ситуацию, когда, наряду с многочисленными, плохо оборудованными и нередко пустующими бюджетными поликлиниками и стационарами, функционирующими в системе общественного здравоохранения, вводятся в строй медицинские учреждения, которые по уровню оснащенности, укомплектованности специалистами высокой квалификации, развитию целого ряда новых направлений не уступают лучшим западным образцам, однако из-за ценового барьера доступны лишь небольшой части пациентов.

Авторы статьи обосновывают необходимость развития в Грузии медицинского туризма, что позволит не только привлечь дополнительные инвестиции в отрасль, но, что особенно важно, даст толчок к повышению стандартов медицинского обслуживания в целом по стране. Безусловно, дело развития медицинского туризма не должно представляться, как частный интерес отдельных производителей медицинских услуг – только включенность государства, серьезные меры, которые должны быть приняты в этом направлении Министерством труда, здравоохранения и социальной поддержки позволят наладить необходимое международное сотрудничество, привлечь зарубежных инвесторов.

რეზიუმე

საქართველოში სამედიცინო ტურიზმის განვითარების პრობლემები (მიმოხილვა)

ო. გერზმავა, ლ. ლომთაძე, დ. კიტოვანი, მ. ყაჯრიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; გ. რობაქიძის სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

საქართველოში ტურისტული ბიზნესის სწრაფი განვითარება ქვეყნის სოციალურ-ეკონომიკური სტაბილურობის პრიორიტეტულ მიმართულებას წარმოადგენს. სერიოზულ ყურადღებას მოითხოვს სამედიცინო ტურიზმის განვითარების პრობლემები.

მიუხედავად იმისა, რომ ქვეყანაში არსებობს სამედიცინო დაწესებულებათა, კუროტების, ტურისტულ ორგანიზაციათა ფართო ქსელი, რომელთა ნაწილი აკმაყოფილებს საერთაშორისო სტანდარტებს, უცხოელი პაციენტების მოზიდვა და მათი რიცხვის გაფართოება ჩვენს ქვეყანაში სამედიცინო და საკურორტო მომსახურების მისაღებად ვერ ხერხდება.

სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ სამთავრობო დონეზე დღემდე არ არის ჩამოყალიბებული საქართველოში სამედიცინო ტურიზმის განვითარების კონცეფცია, არ არის მეცნიერულად გაანალიზებული მონაცემები, რომელიც შეეხება ამ დარგის განვითარებისათვის საჭირო რესურსების მოზიდვას.

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით გასაგებია, რომ JCI-აკრედიტაციის მოპოვება გადაწყვეტ მნიშვნელობას იძენს სამედიცინო დაწესებულებების საერთაშორისო აქტივობებში ჩართვისთვის, რადგან ადასტურებს სამედიცინო დახმარების გაწევის მაღალ სტანდარტს, პაციენტებისათვის სათანადო კომფორტისა და უსაფრთხოების უზრუნველყოფის შესაძლებლობებს. მიუხედავად ამისა, ზომები, მიმართული JCI-აკრედიტაციის მიღებისათვის, საქართველოში მოქმედი სამედიცინო დაწესებულებების მიერ აშკარად არასაკმარისია.

ჩატარებული კვლევის შედეგები კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ, მიუხედავად საქართველოს ჯანდაცვის სისტემაში არსებული სერიოზული სიძნელებისა, სათანადო სახელმწიფო ხელშეწყობის შემთხვევაში, შესაძლებელია სამედიცინო ტურიზმის აქტიური განვითარება. ეს ხელს შეუწყობს როგორც დამატებითი უცხოური ინვესტიციების მოზიდვას, ასევე ქვეყანაში მიღებული სამედიცინო სტანდარტების დონის ზრდასაც. აშკარაა, რომ სამედიცინო ტურიზმის განვითარება არა მხოლოდ

ცალკეული ორგანიზაციების კერძო ინტერესს წარმოადგენს, არამედ სახელმწიფოებრივ მნიშვნელობასაც იძენს. აქედან გამომდინარე, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, რომ საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრომ დროულად განახორციელოს დამატებითი ღონისძიებები, მიმართული სამედიცინო ტურიზმის განვითარების მიზნით საერთაშორისო ურთიერთობების დამყარებასა და უცხოელი ინვესტორების უფრო ფართოდ მოზიდვაზე.

НЕЙТРОПЕНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹Квезерели-Копадзе М.А., ²Квезерели-Копадзе А.Н., ²Мтварелидзе З.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии;

²Научно-исследовательский институт педиатрии им. И.К. Пагава, Тбилиси, Грузия

Лейкопения – это уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови, а нейтропения – уменьшение абсолютного количества циркулирующих нейтрофилов в крови [1,4]. В клинической практике основное значение имеет определение абсолютного, а не относительного (процентного) количества нейтрофилов.

Согласно современным данным, для детей в возрасте от 1-2 месяцев до 10 лет, нижней границей нормы абсолютного количества нейтрофилов считают $1 \times 10^9/\text{л}$, старше 10 лет – $1,5 \times 10^9/\text{л}$ [3,5]. Оценка тяжести нейтропении представлена в таблице 1.

Таблица 1. Оценка тяжести нейтропении (по М.М. Hsieh и Н.Л. Malech, 2005) [4]

Уровень нейтропении и абсолютное количество нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	Резерв нейтрофилов	Длительность нейтропении
кол-во нейтрофилов $> 1,5$	нормален, если нет необходимости цитотоксической терапии	периодическая или эпизодическая хроническая
лёгкая: 1,0 – 1,5 средняя: 0,5 – 1,0 (риск инфекции ↑)	абсолютное количество нейтрофилов повышается в ответ на инфекцию или стресс	
тяжёлая: $< 0,5$ (риск инфекции ↑↑)	биоптат костного мозга нормальный	

Нейтропения может развиваться вследствие уменьшения продукции клеток, неэффективно-

го нейтрофилопоза, повышенной утилизации, кругооборота нейтрофилов, перемещения этих

клеток из циркулирующих в маргинальный пул, а чаще – в результате комбинации различных причин [1,3,4].

Нейтропения может быть острой и хронической, селективной и частью панцитопении.

Таблица 2. Причины нейтропений (по Н. и Д. Proven, et.al. 2006)

Селективная нейтропения	
Врождённые нейтропенические синдромы: - Костмана, Швахмана-Дайемонда, Чедиака-Хигаси; - циклическая; - смешанная; - семейная или расовая	Приобретённые нейтропении, обусловленные: - инфекциями (вирусные, бактериальные, риккетсиозные и др.); - лекарствами (противовоспалительные, антиконвульсанты, анти тиреоидные, антидепрессанты и психотропные, против гипогликемии и др.); - иммунные: - аутоиммунные; - ало-, изо-, трансиммунные неонатальные; при системной красной волчанке, синдроме Фелти
Часть генерализованной панцитопении недостаточность костного мозга (лейкемия, лимфома, нутриционный дефицит фолатов, вит. В12, меди и др.)	

В детском возрасте наиболее частой причиной нейтропении является инфекция. Механизм снижения количества клеток заключается в деструкции, маргинализации, секвестрации или депрессии костного мозга. Транзиторная нейтропения от вирусной инфекции развивается 24-48 часов спустя от начала болезни и персистирует на протяжении вирусемии 3-6 дней. Обычно она лёгкая, однако при инфицировании вирусами Эпштейна-Бара (EBV), гепатитов (HBV, HCV) и СПИДа (HIV) протекает тяжело и продолжительно. Грамотрицательные бактериальные инфекции истощают нейтрофильный резерв костного мозга (чаще у новорожденных). Протозойная и риккетсиозная инфекции вызывают панцитопению [4,6].

Частой причиной нейтропений у детей является прием лекарств [3,5]. Обычно они действуют в двух направлениях: 1) цитотоксический эффект на пролиферирующие клетки костного мозга; 2) как гаптены, вызывающие иммуноопосредованную деструкцию клеток предшественников миелопоэза.

Иммунная нейтропения ассоциируется с появлением специфических антител против антигена нейтрофилов. Она обычно сопряжена с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото и др.), однако может протекать и самостоятельно. В неонатальном периоде часто наблюдается ало-, изо- или трансиммунная нейтропения [4,6].

Семейная доброкачественная хроническая нейтропения впервые описана Н. Huber (1939) и

М. Ganssben (1941), наследуется по аутосомно-доминантному типу; обычно выявляется случайно, в раннем детстве и в 90% случаев исчезает к 14-летнему возрасту [7].

У евреев Йемена, Эфиопии и чернокожих Африки наблюдается доброкачественная нейтропения ($<1,5 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопения ($<5 \times 10^9/\text{л}$). Содержание других клеток крови – в норме [6].

Циклическая нейтропения чаще встречается на первом году жизни. У 25-33% больных имеется отягощённый семейный анамнез. Это - редкое аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, которое характеризуется циклическим колебанием количества нейтрофилов в периферической крови - с периодичностью раз в 3-4 недели и длительностью 3-6 дней. Периодичность постоянна у каждого больного [2].

Неэффективный гранулопоэз, вызванный дефицитом нутриентов, может наблюдаться при дефиците фолатов, витамина В12, меди, также при клеточно-опосредованном иммунодефиците, гипо- и агаммаглобулинемии и других иммунодефицитных состояниях, спленомегалии любой этиологии [1,5].

Детский, генетически детерминированный агранулоцитоз впервые описан R. Kostman в 1956 г. Заболевание проявляется на первом году жизни тяжелой нейтропенией в ассоциации с бактериальной инфекцией. При этом высок риск развития острой миелобластной лейкемии [7].

Клинически тяжёлая нейтропения, в основном, сопровождается инфекционным поражением кожи, стоматитом, фарингитом, инфекцией дыхательных путей, желудочно-кишечной и мочеполовой систем и др. У новорожденных иногда наблюдается омфалит, высока вероятность сепсиса, особенно у недоношенных [4].

При нейтропении диагностическое значение имеет обследование костного мозга: аспирата и трепана.

В аспирате костного мозга количество миелокарицитов нормальное или незначительно повышено. Отмечается задержка созревания миелоидных клеток на стадии промиелоцит-миелоцита. Наблюдается резкое снижение или полное отсутствие сегментоядерных нейтрофилов. Обычно повышено содержание моноцитов и эозинофилов. Эритроидный и мегакариоцитарный ростки количественно и морфологически нормальны.

Необходимо изучить иммунный статус больного, определить наличие антинейтрофильных антител, исследовать кровь больного на вирусы (CMV, HIV, EBV, гепатиты В,С, парвовирус В19 и др.), бактерии, грибки и т.д., изучить обмен железа, меди, витамина В12, фолиевой кислоты, гормоны щитовидной железы.

Транзиторная, также доброкачественная хроническая и доброкачественная этническая нейтропения лечения не требуют.

Лечение тяжелой, острой нейтропении комплексное. С целью профилактики и лечения интеркуррентных заболеваний в период нейтропении назначают антибиотики широкого спектра действия. Мнение авторов относительно профилактического применения антибиотиков неоднозначно. Многие считают это нецелесообразным. Некоторые авторы рекомендуют применять бактрин [1,3,6]. При вирусной инфекции с профилактической целью назначается ацикловир [4].

В конце 80-х гг. прошлого столетия стали применять рекомбинантный человеческий колониестимулирующий фактор (КСФ) - филграстим внутривенно или подкожно (начальная доза препарата 3-5 мг/кг в сутки подкожно) в течение 10-14 дней; лечение считается эффективным,

если количество нейтрофилов увеличивается до $1 \times 10^9/\text{л}$. В случае отсутствия эффекта доза препарата удваивается. Эффективность филграстима - 95% [3].

При хронической нейтропении, в рефрактерных к лечению случаях, рекомендуется применять колониестимулирующий фактор гранулоцитов (КСФ-Г) в сочетании с фактором стволовых клеток (ФСК), трансплантацию костного мозга [1].

При иммунных нейтропении иногда успешно назначение преднизолона, поливалентного иммуноглобулина. Используют также плазмаферез и спленэктомию [5]. Исход нейтропений обычно благоприятный, летальные исходы редки.

Клинические наблюдения. В течение последних 3-х лет у нас была возможность в педиатрической клинике им. Г. Жвания (Тбилиси) в амбулаторных условиях наблюдать трёх пациентов с тяжёлой нейтропенией.

Приводим краткую выписку из амбулаторных историй болезни:

Больная А.З. (история №817) – девочка 6 месяцев (постоянное местожительство - Рига, Латвийская Республика), была доставлена на амбулаторную консультацию 01.12.2008 г. по поводу нейтропении неизвестной этиологии. Со слов матери, у девочки нейтропения впервые была выявлена случайно в 5-месячном возрасте. При осмотре больной привлекали внимание: незначительная бледность кожных покровов и слизистых, относительная худоба девочки (масса тела – 4800 г). Тоны сердца приглушены, на верхушке прослушивался систолический шум средней интенсивности; живот мягкий, печень на уровне реберной дуги, селезёнка не пальпировалась; дефекация и мочеиспускание нормальное, психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Согласно анамнезу, ребенок от I беременности, которая протекала на фоне анемии; были эпизоды гипертензии, явления нефропатии, что послужило поводом для кесарева сечения на 35-й неделе гестации. Ребенок родился с массой тела 1 790 г, длиной 45 см, без асфиксии. Ребенок выписался в 7-дневном возрасте в удовлетворительном состоянии. Девочка развивалась соответственно возрасту, не болела, немного

отставала в весе. До 5 месяцев была на грудном вскармливании, затем – на смешанном. Родители практически здоровы.

Пациентке в амбулаторных условиях были проведены лабораторно-инструментальные обследования (таблица 3).

Таблица 3. Общий анализ крови больной А.З. (01.12.2008)

Гемогл. - 108 г/л Эритроц. - $4,2 \times 10^{12}/л.$ Цв. показ. - 0,77 Рет. - 14% ₀ Лейк. - $7,6 \times 10^9/л.$ Тромбоц. - $451 \times 10^9/л.$ СОЭ - 9 мм/ч	Нейтрофилы: палоч. - 0, сегм. - 1,5% ($0,11 \times 10^9/л.$) Эоз. - 3,5% Мон. - 9,5% Лимф. - 85,5%
--	--

Морфозэритрограмма: нормохромия, нормоцитоз.

10 дней спустя, при повторном обследовании сохранялась глубокая нейтропения ($0,15 \times 10^9$), что послужило поводом для проведения пункции костного мозга (15.12.08). Медулограмма: костный мозг богат клеточными элементами, отмечается задержка созревания миелоидных клеток на стадии миелоцит-метамиелоцита, эритроидный росток не изменён. Мегакариоцитарный росток количественно и качественно нормальный, встречаются свободно расположенные тромбоциты и их группы. Лейко-эритробластический индекс - 5,9; индекс созревания нейтрофильных гранулоцитов 2,9; индекс созревания эритробластов 0,8.

Биохимический анализ крови (19.12.08): сывороточное железо 324 $\mu\text{g}/л$ (снижено); уровень ферритина и меди в сыворотке крови (19.01.09) – 45,48 $\text{Mkг}/л$ и 21 $\text{мкмоль}/л$ соответственно (в пределах нормы); уровень витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке (19.01.10) были 362 $\text{нг}/л$ и 10,1 $\text{мкг}/л$ соответственно (норма). Иммунологический статус (18.12.08) IgG – 4,7 $\text{г}/л$, IgA – 0,8 $\text{г}/л$, IgM – 0,6 $\text{г}/л$ (норма).

Негативными оказались результаты исследования HSV IgM, CMV IgM, EBV IgM, HBsAg, Anti-HCV, HIV, парвовирус В19 (17-19.12.08). Рентгенография грудной клетки (16.12.08) в норме, отмечалась тимомегалия I степени.

Анализ кала (12.01.09): сальмонеллы, шигела, энтеропатогенная E.coli – не обнаружены, рост грибов не выявлен, иерсиния не найдена.

Общий анализ мочи (22.12.08) – в пределах нормы.

Антинуклеарные антитела (18.12.08) (ANF) 1: < 10 (N).

Антитела к антигену гранулоцитов (ANCA) 1: < 10 (N).

Антитела к цитоплазме гранулоцитов - как типичные (C – ANCA), так и атипичные не обнаружены.

Изучение гормонального спектра щитовидной железы (19.01.09) выявило тенденцию к гипертиреозу (клинических проявлений нет) FT4 – 24,3 $\text{пмоль}/л$; TSH – 0,3 $\text{мМЕД}/л$ (эндокринолог не сочла нужным вмешаться).

Ультрасонографией органов брюшной полости (12.12.08) патологические изменения не выявлены.

Эхокардиография (10.12.08) – открытое овальное отверстие, незначительная дилатация правого предсердия (при повторном обследовании через 6 мес. – изменений нет).

Генетическая консультация – отклонения не зафиксированы.

Проведено лечение препаратом железа (Тотема), витаминами (С, Е, фолиевая кислота).

Наблюдение за больной продолжалось в течение 2-х лет. Анализ лейкограммы производили еженедельно в первые 3 месяца. Впоследствии – в месяц 2 раза, через год – 1 раз в месяц. Количество нейтрофилов колебалось в пределах от 0,14 до $0,33 \times 10^9/л.$

С января 2010 года количество нейтрофилов постепенно стало повышаться. С сентября 2010 г. количество нейтрофилов в периферической крови – нормальное. Наблюдение продолжается, контроль показателей крови проводится 1 раз в квартал.

Анализ результатов анамнестических, клинических, параклинических данных и катамнестического наблюдения позволили поставить диагноз: доброкачественная хроническая нейтропения, сопутствующая железодефицитная анемия (лёгкая форма).

Аналогичную картину наблюдали мы у больной Б.А., жительницы Сагареджо, которая поступила на амбулаторную консультацию 12.10.2010 в годовалом возрасте (ист. №632). Нейтропения была выявлена семейным врачом случайно в возрасте 7 месяцев, когда у девочки были явления фарингита. Количество нейтрофилов после перенесённой инфекции колебалось в пределах от 0,1 до 0,25x10⁹/л при количестве лейкоцитов 4,2-4,5x10⁹/л. Лабораторно-инструментальные исследования, а также наблюдение в динамике позволили предположить наличие доброкачественной хронической нейтропии. Лечение проводилось симптоматическими средствами. Через 1,5 года количество нейтрофилов в периферической крови повысилось до 0,8x10⁹/л. Девочка практически здорова. Наблюдение продолжается.

Больная С.С., (ист. №502) – жительница Тбилиси; в возрасте 6,5 месяцев была доставлена на амбулаторную консультацию 17.06.11 по поводу нейтропии неизвестной этиологии.

Со слов матери, ребенок болен с 3-месячного возраста, когда после проведения профилактической прививки (АКДС) развилась острая респираторная инфекция (3 рецидива), которая осложнилась отитом. Была проведена активная антибактериальная терапия. В 4-х месячном возрасте семейный врач провёл анализ периферической крови и

была выявлена нейтропения (0,18x10⁹/л). Через неделю количество нейтрофилов повысилось до 0,35x10⁹/л.

В 5-месячном возрасте, после короткого курса лечения преднизолоном количество нейтрофилов повысилось до 0,96x10⁹/л. В возрасте 5,5 месяцев у девочки была выявлена инфекция мочевых путей. На фоне антибактериальной терапии (аугментин) количество нейтрофилов снизилось до 0,2 x10⁹/л.

При осмотре больной: незначительная бледность кожных покровов и слизистых. Со стороны внутренних органов патологических изменений не наблюдали, психомоторное развитие соответствовало возрасту, масса тела - 8 000 г.

Из анамнеза следует, что ребенок от 8-ой беременности и II родов. Весь период беременности протекал без особенностей. На 38-й неделе гестации у матери, без видимой причины, повысилась температура до 39,5⁰С и она была госпитализирована; при ультрасонографии обнаружили помутнение околоплодных вод и чрезвычайно активное движение плода, что послужило поводом для кесарева сечения. Ребенок родился с массой тела 3 800 г, длиной – 50 см, без асфиксии. Со дня рождения проводилась антибиотикотерапия, которая продолжалась до 18 дней в связи с явлениями омфалита. До 3-х месяцев девочка была практически здорова, хорошо прибавляла в весе, находилась на грудном вскармливании (с 4,5 месяцев - на смешанном). Родители практически здоровы, родственники I и II степеней родства заболеваний крови не отмечают.

Больной были проведены лабораторно-инструментальные обследования (таблица 4).

Таблица 4. Общий анализ крови больной С.С. (17.06.2011)

<p>Гемогл. - 111 г/л Эритр. - 4,2x10¹²/л. Цв. показ. - 0,8 Рет. - 12%₀ Лейк. - 5x10⁹/л. Тромб. - 272x10⁹/л. СОЭ - 17 мм/ч</p>	<p>Нейтрофилы: палоч. - 1%, сегм. - 3% (0,2x10⁹/л) Эозин. - 5% Мон. - 17% Лимф. – 74%</p>
---	--

Морфозэритрограмма: нормохромия, нормоцитоз.

С согласия родителей (20.06.2011) была проведена пункция костного мозга. Медулограмма: костный мозг богат клеточными элементами, миелоидный; отмечается задержка созревания миелоидных клеток

на стадии миелоцит-метамиелоцита. Эритропоэз – нормобластный. Мегакариоцитарный росток в пределах нормы, отшнуровка тромбоцитов в норме. Лейко-эритробластический индекс - 4.

Сывороточное железо - 192 ug/l (снижено), медь

- сыворотки крови – 19,6 мкмоль/л. Уровень витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке - 311 нг/л и 12 мкг/л соответственно (норма). (27.06.2011).

Иммунологический статус больной (25.06.2011) выявил незначительное повышение содержания сывороточных IgM (2,4 г/л) и IgG (10,7 г/л) при нормальных показателях IgA (0,7 г/л); CD3 лимф., CD4, CD8, CD4/ CD8, В -лимф, НК-клеток.

Антитела против гранулоцитов (нейтрофилов) (ANCA) 1:20 (N 1: <10) – повышены, но отсутствуют у матери (1: <10). Антиядерные антитела (ANF) 1: <10 - в норме (23.06.2011).

Негативными оказались результаты исследования кала на наличие вирусной, грибковой и бактериальной инфекций (01.07.2011).

Гормоны щитовидной железы (07.07.11) в пределах возрастной нормы.

Рентгенография грудной клетки (22.06.2011) и ультрасонография органов брюшной полости (27.06.2011) - патологические изменения не выявлены.

Общий анализ мочи (17.06.11) и кала (20.06.11) в пределах нормы.

В период обследования ребёнку регулярно (1 раз в неделю) контролировали показатели периферической крови. Количество лейкоцитов колебалось в

пределах от 4,5 до 6 x10⁹/л, количество нейтрофилов от 0,02 до 0,63 x10⁹/л. Наблюдалась тенденция к моноцитозу (16-20%).

Полученные данные позволили исключить системные заболевания крови и болезни, протекающие с аплазией костного мозга, инфекционные, циклические и нутриционные нейтропении, синдромы Костмана, Чедиака-Хигаси, Швахмана-Дайемонда. На основании анализа анамнестических, клинических и параклинических данных: рождение ребенка от кесарева сечения; омфалит в период новорожденности; перенесение инфекций респираторного тракта и мочевых путей; неоднократная антибактериальная терапия и вакцинация; наличие стойкой тяжелой нейтропении с 3-х месячного возраста, временно купированной коротким курсом преднизолонотерапией; задержка созревания миелоидных клеток на стадии миелоцит-метамиелоцита при сохранении эритро-тромбоцитопоза в костном мозге, обнаружение антител против гранулоцитов и отсутствие их у матери; изменение иммунного статуса; отсутствие вирусной, бактериальной и грибковой инфекции; нормальное содержание меди, витамина В12 и фолатов, снижение железа – позволили предположить наличие иммунной, первичной, аутоиммунной нейтропении с сопутствующей железодефицитной анемией.

Больной была назначена феротерапия, симптоматические средства (витамины С, Е) и, с целью профилактики, бактрим. На этом фоне количество нейтрофилов снизилось (таблица 5).

Таблица 5. Общий анализ крови больной С.С. (13.09.2011)

Гемогл. - 118 г/л Эритр. - 4,2x10 ¹² /л. Цв. показ. - 0,85 Рет. - 12% ₀ Лейк. - 4x10 ⁹ /л. Тромб. - 284x10 ⁹ /л. СОЭ - 12 мм/ч	Нейтрофилы: палоч. - 1%, сегм. – 1% (0,08x10 ⁹ /л) Эозин. - 3% Мон. - 20% Лимф. – 74,5% Баз. - 0,5%
--	---

Родителям были даны рекомендации для применения филграстима. Ввиду отсутствия инфекции и общего удовлетворительного состояния ребенка, родители решили повременить. Наблюдение за больной продолжается. Контроль периферической крови проводится 1 раз в неделю.

Таким образом, нейтропении в детском возрасте встречаются часто, протекают легко и

обычно носят транзиторный характер. Однако, в клинической практике встречаются стойкие, тяжёлые, хронические формы с неблагоприятным исходом. Причины развития нейтропении не всегда ясны. Чаще всего они вызваны инфекцией (бактерии, вирусы и др.), приёмом лекарств, дефицитом нутриентов и др., существуют также врождённые и наследственные формы.

Поскольку развитие нейтропении у детей чаще наблюдается в первые 24 месяца жизни и не имеет специфических клинических проявлений, установление диагноза затруднено.

В работе приводятся результаты собственных наблюдений за тремя больными детьми, у которых стойкая, тяжёлая нейтропения была выявлена до годовалого возраста. На основании анализа анамнестических, клинических, параклинических данных и катамнестических наблюдений в 2 случаях был поставлен диагноз доброкачественной хронической нейтропении, а в одном - первичной аутоиммунной нейтропении. Наблюдение продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. С.-Петербург: 2009; 727-749.
2. Dall D., Bolyard A., Aprikyan A., Cyclic neutropenia. Semin. Hemat. 2002; 39:89-94.
3. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E. Neutropenia. In. Es. Hematology 5th ed. Blackwell pub. 2008; 104-107.
4. Hsieh M., Malech H.L. Neutropenias. In: Bethesda Handbook of Clinical Hematology. Ed. Rodgers G.P., Young N.S. 2005 110-119.
5. Nathan D., Oski F. Hematology of infancy and childhood. Ed. 5th, W.B. Saunders Comp. Philadelphia: 1998; 797-847.
6. Palmblad J.E., von dem Borne A.E. Idiopathic, immune, infectious and idiosyncrastic neutropenias. Semin. Hemat. 2002; 39:113-120.
7. Zeilder C, Welte K., Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. Semin. Hemat., 2002; 39: 82-89.

SUMMARY

NEUTROPENIA IN CHILDREN

¹Kvezereli-Kopadze M., ²Kvezereli-Kopadze A., ²Mtvarelidze Z.

¹Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics; ²I. Pagava, Institute of Pediatrics, Tbilisi, Georgia

Neutropenia in children is defined as decrease in absolute number of neutrophils to $1 \times 10^9/l$. This condition is common, its course is mild and usually tran-

sient, though persistent, severe, chronic forms also encounter in clinical practice. In such cases the prognosis is not always favorable. Causes of neutropenia could not always be identified. In the most cases it is caused by infection (bacterial, viral, etc), consumption of drugs, nutrient deficiency and others. There are also hereditary and congenital forms. Neutropenia in childhood is mostly met during the first 24 months of life and has specific clinical manifestations; therefore it is challenging to make a diagnosis.

The presented work describes findings of observation over three pediatric patients, in whom persistent, severe neutropenia was manifested up to one year of age. Based on case history, clinical and para-clinical data analysis and catamnestic observation benign chronic neutropenia was diagnosed in two cases and primary autoimmune neutropenia – in one. The observation is in progress.

Keywords: neutropenia, benign chronic neutropenia, primary autoimmune neutropenia.

РЕЗЮМЕ

НЕЙТРОПЕНИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹Квезерели-Копадзе М.А., ²Квезерели-Копадзе А.Н., ²Мтварелидзе З.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии; ²Научно-исследовательский институт педиатрии им. И.К.Пагава, Тбилиси, Грузия

Нейтропенией в детском возрасте считают уменьшение абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови $<1 \times 10^9/l$; встречается часто, протекает легко и обычно носит транзиторный характер. Однако, в клинической практике встречаются стойкие, тяжёлые, хронические формы. В таких случаях прогноз не всегда благоприятен. Причины развития нейтропении не всегда ясны. Чаще всего они вызваны инфекцией (бактерии, вирусы и др.), приемом лекарств, дефицитом нутриентов и др., существуют также врождённые и наследственные формы. Ввиду того, что у детей нейтропения чаще наблюдается в первые 24 месяца жизни и не имеет специфических клинических проявлений, установление диагноза затруднено.

В работе приводятся результаты собственных наблюдений за тремя больными детьми, у которых стойкая, тяжёлая нейтропения была выявлена до годовалого возраста. На основании анализа анамнестических, клинических, параклинических данных и катamnестических наблюдений в 2-х случаях был поставлен диагноз доброкачественной хронической нейтропении, в одном – первичной аутоиммунной нейтропении. Наблюдение продолжается.

რეზიუმე

ნეიტროპენიები ბავშვთა ასაკში

მ. კვეზერელი-კოპაძე¹, ა. კვეზერელი-კოპაძე²,
ზ. მთვარელიძე²

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პედიატრიის დეპარტამენტი²; ფაღავას სახ. პედიატრიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ნეიტროპენიად ბავშვთა ასაკში მიიხსენივს სისხლში მოციროკულირე ნეიტროფილების აბსოლუტური რიცხვის შემცირებას $<1 \times 10^9/\text{ლ}$. ჩვეულებრივ მიმდინარეობს მსუბუქად და

ტრანზიტორულ ხასიათს ატარებს, თუმცა კლინიკურ პრაქტიკაში გვხვდება მდგრადი, მძიმე, ქრონიკული ფორმები. ამ შემთხვევაში პროგნოზი ყოველთვის არ არის კეთილსაიმედო. ნეიტროპენიის განვითარების მიზეზების დადგენა ყოველთვის ვერ ხერხდება. უფრო ხშირად მას იწვევს ინფექცია (ბაქტერიული, ვირუსული და სხვ.), მედიკამენტების მიღება, ნუტრიენტების დეფიციტი და სხვა. არსებობს, აგრეთვე, მემკვიდრეობითი და თანდაყოლილი ფორმები. ვინაიდან ბავშვთა ასაკში ნეიტროპენია უპირატესად გვხვდება სიცოცხლის პირველი 24 თვის განმავლობაში და აქვს სპეციფიკური კლინიკური გამოვლინებანი, დიაგნოზის დადგენა რთულია.

ნაშრომში მოყვანილია საკუთარი დაკვირვების შედეგები 3 ავადმყოფ ბავშვზე, ვისთანაც მდგრადი, მძიმე ნეიტროპენია გამოვლენილ იქნა 1 წლამდე ასაკში. ანამნეზური, კლინიკური და პარაკლინიკური მონაცემების ანალიზისა და კატამნეზური დაკვირვების საფუძველზე 2 შემთხვევაში დაისვა კეთილთვისებიანი ქრონიკული ნეიტროპენიის, ხოლო ერთში – პირველადი აუტომუნური ნეიტროპენიის დიაგნოზი. დაკვირვება გრძელდება.

РОЛЬ ВЗРОСЛЫХ ЖИРОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩА. ОСОБЕННОСТИ И КРАТКАЯ ИСТОРИЯ (ОБЗОР)

Салманов А.И.

Центральная клиническая больница, Баку, Азербайджан

В последние годы проведено множество исследований, касающихся стволовых клеток. В большинстве случаев эти исследования проведены с использованием костномозговых стволовых клеток и не лишены недостатков, как-то: использование травматического метода для получения стволовых клеток (пункция костного мозга), необходимость использования общей или спинальной анестезии, малое число получаемых стволовых клеток, что и

явилось причиной для поиска новых источников стволовых клеток [1].

В 2001 году Patricia A. Zuk и сотрудники [19] получили клетки с мультипатентными свойствами из человеческого липоаспираата, в частности, стромальную васкулярную фракцию (СВФ), богатую стволовыми клетками. СВФ была размножена в культуре и сравнена с фибробластами, миоцитами,

преадипоцитами, костномозговыми стволовыми клетками. Новые стволовые клетки были дифференцированы в остеогенном, хондрогенном, адипогенном, миогенном направлениях и были названы взрослыми жировыми стволовыми клетками (adipose derived adult stem cell, ADAS). ADAS клетки, при сравнении с другими стволовыми клетками, имеют определенные преимущества: их легкое добывание в большом количестве с использованием малотравматичного способа (липосакция и многочисленное деление клеток без дифференциации). Многие подобные эксперименты основывались на научной работе Zuk и соавторов. Во время *in vivo* и *in vitro* экспериментов были получены хорошие результаты по регенерации мезенхимальных тканей при участии стволовых клеток [19,20].

В 2001 г. Halvorsen [5] и соавторы в ходе научного эксперимента дифференцировали ADAS клетки в остеогенном направлении. При использовании ascorbat, beta-glycerophosphat, dexamethazon и vitamin D₃ *in vitro* ADAS клетки модифицировались и накапливали фосфат кальция в экстрацеллюлярном матриксе.

В 2005 г. Seo и сотрудники [14] обнаружили в эксперименте, что в особой среде ADAS клетки превращаются в гепатоциты. Трансформированные ADAS клетки синтезировали альбумины и другие фракции белков. Авторы предполагают использование ADAS клеток в перспективе (в трансплантологии). В 2002 году Safford и соавторы [13] дифференцировали ADAS клетки в нейрональном направлении. Модификация ADAS клеток в нейроны доказывает их дифференциационный потенциал, выходящий за рамки возможностей мезенхимальных клеток.

В 2002 году Erickson и сотрудники [3] дифференцировали ADAS клетки в хондрогенном направлении. Полученные из человеческого липоасpirата ADAS клетки размножались *in vitro* на алигнатном матриксе с помощью хондрогенного медиума. После имплантации этих клеток в подкожную ткань *nude* мышей регистрировался обильный синтез хрящевого матрикса [14]. В 2004 году Huang и соавторы опубликовали сходную по содержанию научную работу [6].

Особенности и преимущества. Подкожножировая и костномозговая ткани имеют мезенхимальное

происхождение и сходную стромальную структуру, которая состоит из стволовых и стромальных клеток. СВФ включает в себя эндотелиальные клетки, перициты, миоциты, стромальные и стволовые элементы. Стволовые клетки называют преадипоцитами, и они могут превращаться в мезенхимальные ткани [19,20].

ADAS является подходящим источником стволовых клеток [11]. Из 1 г жировой ткани можно получить 10000-25000 стволовых клеток [12]. Согласно другому источнику, 1 г жировой ткани дает 5000 стволовых клеток. Для сравнения - из 1г костномозговой ткани можно получить 100-1000 стволовых клеток [10]. Другие авторы указывают, что 1 г жировой ткани дает 350000 преадипоцитов [17]. Адипоциты могут превращаться в стволовые клетки, а они, в свою очередь, в другие мезенхимальные ткани [8]. Однако, основным преимуществом является то, что при минимальной травме (липосакции) можно получить большое количество жировой ткани и одновременно максимально возможное число ADAS клеток [3,5,18]. ADAS клетки во время инкубации не теряют своих способностей к размножению, плюрипотентности [4,11]. ADAS клетки обладают способностью дифференцироваться в хондрогенном, остеогенном, миогенном, нервогенном и адипогенном направлениях [5,6,13,14].

Участие в регенерации хряща. В 2001 году Zuk и сотрудники получили хрящевую ткань из ADAS клеток [19]. Затем последовало множество исследований в области регенерации хряща с помощью ADAS клеток. В 2002 году Erickson с коллегами [3] в эксперименте дифференцировали ADAS клетки в хондрогенном направлении. Полученные из человеческого липоасpirата ADAS клетки с помощью хондрогенного медиума размножались *in vitro* на алигнатном матриксе. Затем эти клетки имплантировались в подкожную ткань мышей *nude* и регистрировался обильный синтез хрящевого матрикса [19,20].

В 2004 году Huang и соавторы опубликовали сообщение о создании ADAS клетками миллиметровых узелков *in vitro* с помощью хондрогенного медиума (TGF b1, инсулин, трансферрин и витамин C). После дифференциации клетки синтезировали второй тип коллагена, хондротин-4 сульфат

и кератан-сульфат. Синтез этих белков является индикатором неохондрогенеза [6].

В 2003 году Suresh и сотрудники описали восстановление остеохондрального дефекта бедра кроликов с помощью ADAS клеток. В эксперименте исследователи получили стволовые клетки из изъятых костного мозга, кожи, жировой ткани и надкостницы кроликов. В головке бедренной кости были созданы 6х3х1 миллиметровые дефекты, которые впоследствии были восстановлены с помощью стволовых клеток, полученных из костного мозга, кожи, жировой ткани и надкостницы этих животных. 2, 6, 12, 24 недели спустя кролики были скарифицированы. Изъятые головки бедренных костей были исследованы гистологическими и биомеханическими методами. Дефекты, восстановленные с помощью ADAS клеток, дали лучшие результаты [11].

В 2006 году Wei и коллеги в эксперименте на кроликах произвели комбинацию ADAS клеток с хондротинсульфатом посредством фибрина скелета *in vitro*. В контрольной группе были использованы только ADAS клетки. Две недели спустя препараты, полученные от обеих групп были исследованы гистологически. В обеих группах ADAS клетки превратились в хондроциты, но в экспериментальной группе (комбинация с хондротинсульфатом) наблюдалось большое количество пролиферации и синтеза протеогликанов. Полученные данные свидетельствовали о том, что наличие гликозаминной среды (похожего хряща) позитивно действует на хондрогенную дифференциацию ADAS клеток [18].

Thompson с соавт. для дифференциации ADAS клеток использовали GDF-5 (growth and differentiation factor 5), синтезированный аденовирусом, т.е. ADAS клетки мыши были комбинированы с GDF-5, синтезированным аденовирусом. В контрольной группе ADAS клетки были комбинированы с GDF-5 и TGF β . В обеих группах ADAS клетки превратились в хондроциты в одинаковом порядке. Эксперимент доказал хондрогенный эффект GDF-5 [16].

В 2007 году Dragoo и сотрудники показали в эксперименте на кроликах, что ADAS клетки успешно восстанавливают остеохондральный дефект *in vivo*. ADAS клетки кролика были размножены *in*

vitro с помощью биологически активных факторов, затем их имплантировали в остеохондральные дефекты в головках бедренных костей. Через восемь недель кролики были скарифицированы и были приготовлены препараты из тканей головок бедренных костей. В результате гистологического исследования было выявлено успешное восстановление остеохондральных дефектов [2].

В 2008 году Koga и соавторы опубликовали научную работу, в которой сообщили о получении стволовых клеток из мезенхимальных тканей (синовиальная мембрана, костный мозг, жировая и мышечная ткани) и установили их хондрогенные свойства. В эксперименте *in vitro* стволовые клетки размножались и с помощью биологически активных факторов дифференцировались. Одновременно был проведен *in vivo* эксперимент, в котором полученными и размноженными стволовыми клетками вместе с коллагеном был заполнен и сверху накрыт надкостницей остеохондральный дефект размером 5ммх5ммх3мм бедренной кости кролика. Во время проводимых *in vitro* и *in vivo* экспериментов наилучшие хондрогенные свойства обнаружили стволовые клетки, полученные из синовиальной мембраны и костного мозга [9].

Другим фактором, действующим на хондрогенные особенности ADAS клеток, является гипоксия. В 2010 году Christophe Merceron и соавторы провели научную экспериментальную работу, в которой был доказан выраженный хондрогенный эффект гипоксии [10].

Наряду с многочисленными экспериментальными исследованиями *in vitro* или у животных, появились также первые клинические эксперименты с ADAS клетками. В 2011 году Jaewoo Pak опубликовал сообщение о санации остеоартрита у двух больных с помощью ADAS клеток. Путем инъекции ADAS клеток внутрь коленного сустава автор получил хорошие клинические результаты у больных остеоартритом [7].

Выводы: Регенерация хрящевых дефектов является одной из сложных и все еще до конца нерешенных проблем реконструктивной хирургии. Самым распространенным методом является использование хрящевых аутооттрансплантатов. Однако, их использование ограничено малым количеством донорских хрящей в организме, а также

необходимостью дополнительной операционной травмы. Другие методы (аллотрансплантаты, импланты, физические методы и др.) малоэффективны. Использование ADAS клеток для регенерации хряща в качестве нового метода имеет большие перспективы.

В литературе имеются многочисленные публикации о хондрогенных особенностях ADAS клеток *in vitro* и *in vivo*. ADAS клетки, в сравнении с другими источниками стволовых клеток имеют преимущество, поскольку позволяют получить их в большом количестве при минимальной травматизации. Так, с помощью пункции можно получить несколько грамм костномозговой жидкости и косвенно несколько тысяч стволовых клеток; с помощью липосакции можно получить несколько литров липоаспирата и косвенно несколько миллионов стволовых клеток. Это позволяет быстро и дешево дифференцировать стволовые клетки.

Вместе с тем, отдельные сведения о хондрогенных особенностях ADAS клеток противоречивы. Способность других стволовых клеток лучше превращаться в хрящевую ткань еще недостаточно изучена и не подтверждается другими источниками. Неизученным остается качество новообразованного хряща. Все *in vivo* эксперименты были проведены на суставных поверхностях, где в связи с присутствием большого количества биологически активных веществ регенерация тканей лучше, чем на других участках. Нет данных об использовании ADAS клеток в регенерации иных видов хряща, кроме гиалинового. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших целенаправленных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; (19(3)): 180–192.
2. Dragoo JL, Carlson G, McCormick F, Khan-Farooqi H, et al. Healing full-thickness cartilage defects using adipose-derived stem cells. *Tissue Engineering* 2007; 13: 1615-1622.
3. Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, Rice HE, et al. Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells *in vitro* and *in vivo*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 290; 763-769.
4. Feng G, Wan Y, Balian G, Laurencin GT, et al. Adenovirus-mediated expression of growth and differentiation factor-5 promotes chondrogenesis of adipose stem cells. *Growth Factors* 2008; 26(3): 132-142.
5. Halvorsen YD, Franklin D, Bond AL, et al. Extracellular matrix mineralization and osteoblast gene expression by human adipose tissue-derived stromal cells. *Tissue Eng* 2001; 7 (6): 729–741.
6. Huang JI, Zuk PA, Jones NF, et al. Chondrogenic potential of multipotential cells from human adipose tissue. *Plast Reconstr Surg* 2004; 13(2): 585–594.
7. Jaewoo Pak. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2011; 5: 296.
8. Jusresen J., Pedersen J., Stenderup S.B. et al. Subcutaneous adipocytes can differentiate into bone-forming cells *in vitro* and *in vivo*. *Tissue Eng*. 2004; 10: 381.
9. Koga H, Muneta T, Nagase T, Nimura A, et al. Comparison of mesenchymal tissues-derived stem cells for *in vivo* chondrogenesis: suitable conditions for cell therapy of cartilage defects in rabbit. *Cell Tissue Res* 2008; 333: 207-215.
10. Merceron Ch., Vinatier, C. Portron S., Masson M., Amiaud J. et al. Differential effects of hypoxia on osteochondrogenic potential of human adipose-derived stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: 355-364.
11. Nathan S, Das De S, Thambyah A, Fen C, et al. Cell-based therapy in the repair of osteochondral defects: a novel use for adipose tissue *Tissue Engineering* 2003; 9(4); 733-744.
12. Rodriguez AM, Elabd C, Amri EZ, Ailhaud G, et al. The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie* 2005. (87):125–128.
13. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294(2): 371–379.
14. Seo MJ, Suh SY, Bae YC, et al. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328(1): 258–264.
15. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J. Med.* 2005; 54: 132.
16. Thompson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-1147.
17. Wolter TP, Von Heimburg D, Stoffels I, et al. Cryopreservation of mature human adipocytes: *In vitro* measurement of viability. *Ann. Plast. Surg.* 2005; 55: 408.

18. Yiyong W, Yunyu H, Wei H, Yisheng H, et al. A Novel injectable scaffold for cartilage tissue engineering using adipose-derived adult stem cells. *J Orthop Res* 2008; 26: 27-33.
19. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage

- cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.
20. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13(12): 4279-4295.

SUMMARY

ROLE OF THE ADIPOSE DERIVED ADULT STEM CELL IN CARTILAGE REGENERATION, FEATURES AND BRIEF HISTORY (REVIEW)

Salmanov A.

Central Clinic Hospital, Baku, Azerbaijan

Regeneration of the cartilage is one of the difficult and uncertain solved problems of reconstructive surgery. Lot of successfully experiments was done about regeneration of cartilage defects with ADAS cells. Use of stem cells promise new decisions in this direction at the near future. Little information about

ADAS cells and their use in regeneration of cartilage defects was revealed.

Keywords: stem cell, adipose derived adult stem cell, cartilage regeneration, reconstructive surgery.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ВЗРОСЛЫХ ЖИРОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩА. ОСОБЕННОСТИ И КРАТКАЯ ИСТОРИЯ (ОБЗОР)

Салманов А.И.

Центральная клиническая больница, Баку, Азербайджан

Регенерация хряща является одной из сложных и неразрешенных проблем реконструктивной хирургии. Проведено множество успешных опытов по восстановлению хрящевых дефектов с помощью взрослых жировых стволовых (ADAS) клеток. Ис-

пользование стволовых клеток в этом направлении обещает новые решения в ближайшем будущем. В статье представлена краткая информация об ADAS клетках и их применении в восстановлении хрящевых дефектов.

რეზიუმე

ქსოვილიდან მიღებული დეროვანი უჯრედების როლი ხრტილის რეგენერაციაში. თავისებურებები და მოკლე ისტორია (მიმოხილვა)

ა. სალმანოვი

ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფო, ბაქო, აზერბაიჯანი

ხრტილის რეგენერაცია წარმოადგენს რეკონსტრუქციული ქირურგიის ერთ-ერთ რთულ და აქტუალურ პრობლემას. სტატიაში გაანალიზებულია რეტროსპექტიული და თანამედროვე სამეცნიერო ლიტერატურის წყაროები აღნიშნული საკითხის ირგვლივ. ლიტერატურის განხილვის საფუძველზე

შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჩატარებულია უამრავი წარმატებული ცდები აღნიშნული უჯრედების მეშვეობით ხრტილოვანი დეფექტების აღდგენის საკითხში. დეროვანი უჯრედების გამოყენება ამ მიმართულებით მეტად პერსპექტიულ შედეგებს იძლევა.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОГЕННЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

Домианидзе Т.Р., Матитаишвили Т.Ц., Чичинаде К.Н., Лабадзе И.Дж., Хананашвили М.М.

Центр по изучению наук о жизни, Тбилиси, Грузия

Современные условия жизни поставили перед нейробиологией ряд новых задач по изучению причин возникновения и механизмов, а также лечения и профилактики возрастающих случаев нервных заболеваний [1,4,12,13]. Известно, что в развитых странах за последние десятилетия все больше увеличивается частота депрессивных расстройств, вызванных стрессогенными факторами психогенной природы [9,10,14], что диктует необходимость изучения причин и механизмов депрессий у человека. Исходя из вышесказанного, одним из важных путей решения этих задач является создание экспериментальных моделей заболеваний нервно-психического характера, в том числе и депрессии, на животных [8,9,12]. С этой целью нами разработана оригинальная модель психогенного стресса, которая позволяет моделирование депрессии поведения на лабораторных крысах. Данная модель дает возможность максимального сбора информации об изменениях, происходящих в течение всего периода от начала стрессогенного воздействия до формирования симптомов депрессивного состояния. На наш взгляд, такой подход к изучению этой проблемы весьма перспективен, так как открывает возможность исследования так называемого переходного периода [3,4] - от начала стрессогенного воздействия до формирования депрессивного состояния, а также для изучения новых фармакологических препаратов с целью активации саморегуляционных (защитных) механизмов организма и коррекции симптомов, характерных для депрессии.

Целью настоящей работы явилось изучение значения эмоциональных и поведенческих показателей переходного (саморегуляционного) периода на разных этапах психогенного стресса, а также эффективности антидепрессанта флуоксетина в отношении этих показателей в течение всего периода стрессирования и на симптомы вызванной депрессии поведения у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 45 самцах белых лабораторных крыс линии

Вистар, массой 200-250 г. В течение эксперимента все животные находились в одинаковых условиях освещения, температуры, неограниченно принимали стандартную пищу и воду. Опыты проводились в одно и то же время суток с 11.00 до 14.00.

Стрессирование проводилось в челночной камере - "Stress box", которая представляет собой модифицированный вариант реакции активного избегания (Хананашвили М.М., Домианидзе Т.Р. Авторское свидетельство № 1506474 А1, 1989 г.) [6]. "Stress box" представляет собой камеру, состоящую из трех, одинаковых по размеру (20X20X30 см) отделений - центрального и двух боковых, разделенных перегородками высотой в 10 см. Пол всех трех камер состоит из металлических трубок, позволяющих наносить электроболевое раздражение на лапы крыс (40 В).

Процедура стрессирования. В самом начале эксперимента (первая - поступательная стадия стресса) у крысы вырабатывали реакцию активного избегания на стук метронома (2 Гц) и обучали перепрыгиванию через барьер из центрального отделения в левый отсек. После выработки этой реакции избегания приступали к выработке второй реакции активного избегания - перепрыгиванию в ответ на тон 500 Гц из центрального отделения в правый отсек. Интервал между условными сигналами (УС) равнялся 1 мин. Ежедневно, в течение эксперимента, животным подавалось по 20 сигналов. Условный рефлекс считали выработанным, если в течение 7 дней подряд количество правильных ответов превышало 80%. После раздельной выработки и закрепления двух реакций активного избегания приступали к их совместному применению, в случайном порядке, в одном опыте (вторая стадия стресса). Для этого использовали генератор псевдослучайных чисел программы Excel (Microsoft Office 2003), что делало невозможным формирование стереотипа поведения. Последняя задача являлась невыполнимой для животного и длительное пребывание в таких условиях (от 35-48 дней) вызывало поведенческую

депрессию. Процедура стрессирования животных проводилась ежедневно, в течение 48 дней, при постоянной регистрации всех поведенческих показателей.

Животные были разделены на три группы. Животные I группы (n=15) во время процедуры стрессирования (с первого же дня применения двух реакций активного избегания в течение одного опыта до конца экспериментов) принимали перорально, с питьевой водой, антидепрессант флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) в дозе 40мг/кг. II (n=15) и III (n=15) группы подвергались только стрессогенному воздействию (в течение 48 дней). II группа животных после окончания стрессогенного воздействия, принимала флуоксетин в течение 14 дней. III группа животных, после окончания стрессогенного воздействия, в течение двухнедельного «отдыха» не получала никаких фармакологических препаратов.

Эмоциональное состояние животных исследовали в тесте «открытое поле» (ОП). Для оценки депрессивного статуса применялись тесты «принудительного плавания» [11] и «подвешивания за хвост» [7]. Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Для формирования первой реакции активного избегания (метроном - 2 Гц.) понадобилось, в среднем, 150-180 сочетаний (критерий 80-100% правильных ответов). После 7-дневного закрепления этой реакции приступали к выработке второй реакции активного избегания

(на тон 500 Гц.). Для формирования такого поведения понадобилось 50-60 сочетаний. Как уже отмечали в методике, период выработки обеих оборонительных реакций мы считаем I стадией стресса. В динамике выработки отдельных избегательных реакций (I стадия стресса) наблюдалось изменение ряда эмоционально-поведенческих показателей: постепенно увеличивались длительность вертикальных стоек и количество межсигнальных переходов. Все эти изменения ослабевали по мере выработки оборонительных реакций и полностью исчезали после их закрепления. На данном этапе стрессирования в тесте ОП незначительно снижалась двигательно-исследовательская активность (кол-во пересеченных квадратов) животных, а в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» их активность почти не менялась, вследствие чего на этой стадии стресса эффективность флуоксетина не изучалась.

Первое же применение двух раздражителей, сигнализирующих разные стороны избегания в течение одного опыта (II стадия стресса), вызвало нарушение адекватного направления прыжка и к концу первого же опыта число правильных ответов не превышало 5-30%. В последующие дни этот низкий уровень правильных ответов являлся стабильным и не достигал критерия (80-100%) на фоне антидепрессанта флуоксетина. На этом этапе возрастала двигательная активность - статистически достоверно (в 2-3 раза) увеличилась длительность вертикальных стоек и в 3-4 раза - количество межсигнальных переходов (таблица 1).

Таблица 1. Поведенческие показатели животных, связанные с процедурой стрессирования

Стадии стресса	I стадия	II стадия		III стадия
		I группа	II, III группа	
Длительность вертикальных стоек в минутах	1,4±0,3	6,6±0,8 P<0,01	4,4±0,3 P<0,01	0,2±0,14 P<0,01
Количество межсигнальных переходов	7,1±0,6	30,3±1,7 P<0,01	16,5± 0,9 P<0,01	1,6±0,4 P<0,01

Эти показатели еще больше увеличивались на фоне антидепрессанта флуоксетина (I группа животных) - в 4,5 раза длительность вертикальных стоек и в 5,3 раза количество межсигнальных переходов (таблица 1). На наш взгляд флуоксетин, как типичный антидепрессант, который является селективным ингибитором обратного захвата серотонина, устраняет от-

рицательное эмоциональное напряжение на фоне увеличения показателей двигательной активности. На второй стадии стресса, в тесте ОП, статистически достоверно снижалась двигательно-исследовательская активность (число пересеченных квадратов), увеличивался латентный период двигательной активности (таблица 2).

Таблица 2. Поведенческие показатели животных на разных этапах стресса

Стадии стресса	I стадия	II стадия	III стадия	После применения флуоксетина
Количество пересеченных квадратов в тесте «открытого поля»	63,7±8,1	30,4±1,9 P<0,05	8,1±0,2 P<0,01	16±1,7 P<0,05
Латентный период двигательной активности в тесте «открытого поля» в секундах	0,3±0,14	2,1±0,31 P<0,01	4,1±0,6 P<0,05	1,6±0,4 P<0,01
Длительность подвижности в тесте „Порсольта“ в минутах	3,9±0,51	3,8±0,4	1,7±0,33 P<0,01	3,1±0,56 P<0,05
Длительность подвижности в тесте «подвешивания за хвост» в минутах	4,1±0,7	3,9±0,4	2,8±0,5 P<0,05	4,2±0,51 P<0,05

Уменьшение подвижности животных в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» было статистически недостоверным. При продолжительном стрессировании (35-48 дней, III стадия стресса) повышенная двигательная активность, во время эксперимента, постепенно снижалась (полностью исчезали вертикальные стойки и межсигнальные переходы). В ответ на УС животные оставались в центральном отделении, переходя в боковые отделения камеры только на электроболевое раздражение. В тесте ОП статистически достоверно снижалась двигательная активность (кол-во пересеченных квадратов), увеличивался латентный период двигательной активности (таблица 2). Достоверно уменьшалась подвижность в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» (таблица 2). Все вышеописанные поведенческие изменения указывают на депрессивноподобное состояние животных. Эти изменения нормализовались при применении антидепрессанта флуоксетина в течение 14 дней (II группа животных). В частности, двухнедельный курс терапии флуоксетином улучшал двигательную активность крыс в тестах ОП, «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» (таблица 2). У III группы животных, которая в течение двухнедельного «отдыха» (устранении стрессоров в течение 14 дней) не получала фармакологических препаратов, улучшения не наблюдалось.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают полученные ранее данные [1,2,3,5], что тестирование двух реакций активного избегания в условиях одного опыта является чрезвычайно сложной задачей для крыс. При длительном пребывании (35-48 дней) в условиях

необходимости решения этой задачи повышается отрицательное эмоциональное напряжение, что и вызывает пассивно-оборонительное и депрессивноподобное поведение, истощение адаптивных способностей мозга и приводит к формированию депрессивноподобного состояния поведенческого характера.

Выражение благодарности. Работа выполнена в рамках гранта национального научного фонда GNSF/ST08/6-464.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. ხანანაშვილი. ინფორმაციული სტრესი. თბ.: საქ. მეცნიერ. აკად. გამომც. 2008; 166.
2. Домианидзе Т.Р., Хананашвили М.М. Фармакологический эффект имипрамина на разные стадии развития психогенного стресса у крыс. Извещ. АН Груз, сер. биол. А, Т. 32, 2006; 5: 973-978.
3. Матитаишвили Т.Ц., Домианидзе Т.Р., Чичинадзе К.Н., Панцулая И.Н., Хананашвили М.М. Значение саморегуляционного поведения на разных этапах психогенного стресса до формирования депрессивно-подобного состояния у крыс. Georgian Medical News 2011; 2(191): 44-48.
4. Хананашвили М.М. Проблема переходного состояния от нормы к патологии в учении о высшей нервной деятельности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2007; 2: 2-6.
5. Хананашвили М.М. Психогенный стресс: теория, эксперимент, практика. Вестник Российской Академии Медицинских Наук 1998; 8: 13-16.
6. Хананашвили М.М., Домианидзе Т.Г. Способ моделирования невроза. Авторское свидетельство № 1506474, 1989. СССР.
7. Hinojosa FR, Spricigo L Jr, Izido GS, Bruske GR,

- Lopes DM, Ramos A. Of two genetic animal models in behavioral tests of anxiety and depression. *Behav. Brain Res.* 2006; 168(1):127-36.
8. Kalueff A.V. Principles of experimental modeling of anxiety and depression. *Neironauki.* 2006; 1: 34-56.
9. Lucca G, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Vuolo F, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Gavioli EC, Quevedo J. Effects of chronic mild stress on the oxidative parameters in the rat brain. *Neurochem Int.* 2009; 54(5-6): 358-62.
10. Palanza P. Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001; 25(3):219-233.
11. Porsolt Rd, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats : a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J Pharmacol.* 1978; 47: 379-391.
12. Qing Zeng, Shuxing Wang, Grewo Lim, Liling Yang, Ji Mao, Backil Sung, Yang Chang, Jeong-Ae Lim, Gongshe Guo, Jianren Mao. Exacerbated mechanical allodynia in rats with depression-like behavior. *Brain Research* 2008; 1200; 27-38.
13. Sun T, Zhao C, Hu G, Li. M. Iptakalim: A potential antipsychotic drug with novel mechanisms? *European Journal of Pharmacology* 2010; 634(1-3): 68-76.
14. Willner P, Mitchell PJ. The validity of animal model of predisposition to Depression. *Behav Pharmacol.* 2002; 13:169-188.

SUMMARY

CHRONIC PSYCHOGENIC STRESS AS A FACTOR OF FORMATION DEPRESSIVE BEHAVIOR IN RATS

Domianidze T., Matitaishvili T., Chichinadze K., Labadze I., Khananashvili M.

Life Science Research Center, Tbilisi, Georgia

The problem of adequate animal model of depression still remains. In our experiments depression-like condition on white rats were reached by the chronic stressors of psychogenic nature. Stress was carried out in a modified shuttle chamber of active avoidance. At the very beginning of the study (the first stage of stress) an animal was forced to develop a reaction of active avoidance on metronome beats (2 Hz), later, after its fixation, the same reaction was developed on tone (500 Hz). Then simultaneous testing of two developed

reactions of active avoidance was performed (the second stage of stress). The simultaneous testing of active avoidance in rats is a difficult task and on the first day of the experiment the number of the right answers doesn't exceed 5-30 % that is stable and does not reach the criteria (80-100%) on the antidepressant fluoxetine. At the second stage of stress, increased motor activity, duration and number of vertical supports, inter-signal transitions in rats, which is even more increased on the background of antidepressant fluoxetine. At this stage, in the "open field - OF" test statistically significantly reduced motor and research activity (number of crossed squares) and latency of motor activity. Reduced mobility of the animals in tests of "forced swim - FST" and "tail suspension test - TST" was not statistically significant. After the long-term application of stressors (35-48 days, III stage of stress) animals showed decreased motor activity in the "OF" test, decreased mobility in "FST" and "TST", changes being statistically valid. All behavioral changes indicating depression-like condition in animals were normalized after per os administration of antidepressant Fluoxetine at doses of 40 mg/kg. For those that were in a two-week "rest" (eliminating stressors within 14 days) and did not receive pharmacological preparations, improvements were not observed.

Keywords: depression, animal model, chronic psychogenic stress.

РЕЗЮМЕ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПСИХОГЕННЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

Домианидзе Т.Р., Матитаишвили Т.Ц., Чичинадзе К.Н., Лабадзе И.Дж., Хананашвили М.М.

Центр по изучению наук о жизни, Тбилиси, Грузия

За последние десятилетия всё больше возрастает число заболеваний нервно-психического характера. Среди них значительное место занимает депрессия. Поэтому актуальной является задача моделирования такой формы патологии на животных для дальнейшего изучения как нейрофизиологических механизмов, так и фармакологических и нефармакологических

коррекций этих патологических нарушений. В наших экспериментах депрессивноподобное состояние на крысах достигали путем хронического применения стрессоров психогенной природы. Стрессирование проводилось в модифицированной челночной камере. У крыс сначала вырабатывали реакцию активного избегания на стук метронома - 2 Гц, а затем, после его закрепления, на тон - 500 Гц (первая - поступательная стадия стресса). Далее производилось одновременное тестирование двух реакций активного избегания в течение одного опыта (вторая стадия стресса). Первое же применение двух раздражителей, сигнализирующих разные стороны избегания в течение одного опыта, вызывало нарушение адекватного направления прыжка и к концу первого же опыта число правильных ответов не превышало 5-30%. В последующие дни этот низкий уровень правильных ответов являлся стабильным и не достигал критерия (80-100%) на фоне антидепрессанта флуоксетина. На этом этапе возрастала двигательная активность - увеличилась длительность вертикальных стоек и число межсигнальных переходов, которые еще больше увеличивались на фоне антидепрессанта флуоксетина. На этой стадии стресса в тесте ОП статистически достоверно снижалась двигательно-исследовательская активность (число пересеченных квадратов), увеличивался латентный период двигательной активности. Уменьшение подвижности животных в тестах «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» было статистически недостоверным. При продолжительном стрессировании (35-48 дней, III стадия стресса) повышенная двигательная активность постепенно снижалась. В тестах ОП, «принудительного плавания» и «подвешивания за хвост» статистически достоверно снижалась двигательно-исследовательская активность и подвижность животных.

Все вышеописанные поведенческие изменения, указывающие на депрессивное состояние животных, нормализовались при применении (перорально) антидепрессанта флуоксетина в дозе 40 мг/кг. У тех животных, которые в течение двухнедельного «отдыха» (устранении стрессоров в течение 14 дней) не получали фармакологических препаратов, улучшения не наблюдалось.

რეზიუმე

ქრონიკული ფსიქოგენური სტრესი, როგორც ქცევითი დეპრესიის განვითარების ფაქტორი თეთრ ვირთაგვებში

თ. დომიანიძე, თ. მათითაიშვილი, კ. ჭიჭინაძე, ი. ლაბაძე, მ. ხანანაშვილი

სიცოცხლის შემსწავლელ მეცნიერებათა ცენტრი, თბილისი, საქართველო

უკანასკნელი წლების განმავლობაში განსაკუთრებით მატულობს ნერვულ-ფსიქიური ხასიათის დაავადებები, რომელთა შორის მნიშვნელოვანი ადგილი დეპრესიას უკავია. აღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლავ აქტუალურ საკითხად რჩება ასეთი სახის პათოლოგიური დარღვევების ადეკვატური მოდელირება ლაბორატორიულ ცხოველებზე, როგორც მათი ნეიროფიზიოლოგიური მექანიზმების შესწავლის, ასევე ფარმაკოლოგიური და არაფარმაკოლოგიური კორექციის თვალსაზრისით. ჩვენს ექსპერიმენტებში თეთრ ვირთაგვებზე დეპრესიისმაგვარ დარღვევებს ვღებულობდით ქრონიკული ფსიქოგენური სტრესირების შედეგად. სტრესირების პროცედურა ხორციელდებოდა აქტიური განრიდების რეაქციის მოდიფიცირებულ გალიაში. ექსპერიმენტის დასაწყისში (სტრესირების პირველი სტადია) ვირთაგვას ვუმუშავებდით აქტიური განრიდების რეაქციას მეტრონომზე (2 ჰც), პირობითი რეაქციის განმტკიცების შემდეგ კი ტონზე - 500 ჰც, რის შემდეგაც ხორციელდებოდა ორი აქტიური განრიდების რეაქციის ტესტირება ერთი ცდის განმავლობაში (სტრესირების მეორე სტადია). აქტიური განრიდების რეაქციის ერთდროული ტესტირება ცხოველებისათვის რთულ ამოცანას წარმოადგენს და ცდის პირველივე დღეს სიგნალზე სწორი პასუხების რაოდენობა 5-30% არ აღემატება, რაც სტაბილურ ხასიათს ატარებდა და სტრესირების პირობებში ანტიდეპრესანტ ფლუოქსეტინის გამოყენების ფონზეც არ აღწევდა 80-100% კრიტერიუმს. სტრესირების მეორე ეტაპზე გაიზარდა ცხოველების მოძრაობითი აქტივობა – იმატა ვერტიკალური დგომების ხანგრძლივობა და სიგნალთშორისი გადასვლების რაოდენობამ, რაც კიდევ უფრო მეტად

გამოიხატა ანტიდეპრესანტ ფლუოქსეტინის ფონზე. სტრესირების ამ ეტაპზე “ღია ველის” ტესტში სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა მოძრაობითი და კვლევითი აქტივობა (გადაკვეთილი კვადრატების რაოდენობა), მოძრაობითი აქტივობის ლატენტიური დრო. ცხოველების მოძრაობითი აქტივობის შემცირება “იძულებითი ცურვის” და “კუდზე დაკიდების” ტესტებში სტატისტიკურად არასარწმუნოდ აღმოჩნდა. ხანგრძლივი სტრესირების შემდეგ (35-48 დღე, სტრესირების III სტადია) სარწმუნოდ შემცირდა ვირთაგვე-

ბის მოძრაობითი აქტივობა “ღია ველის”, „იძულებითი ცურვის“ და “კუდზე დაკიდების” ტესტებში. დეპრესიისათვის დამახასიათებელი ქცევითი ცვლილებები მოიხსნა ანტიდეპრესანტ ფლუოქსეტინის 40 მგ/კგ-ზე პერორალური ადმინისტრირების შემდეგ. სტრესირებულ ცხოველთა შორის (სტრესირების 35-48 დღე) 14-დღიანმა დასვენებამ (სტრესოგენული ზემოქმედების შეწყვეტის შემდეგ, ფლუოქსეტინის მიღების გარეშე), დეპრესიისთვის დამახასიათებელი სიმპტომების ნორმალიზება არ მოახდინა.

BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS FROM GEORGIAN GALANTHUS SHAORICUS

Jokhadze M., Kuchukhidze J., Chincharadze D., Murtazashvili T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Georgia is very rich botanically, with about 4400 species of vascular plants occurring in its 76,400 square kilometres Georgia has a unique flora and is a relictual refuge for many plant species that are remnants of an ancient Mediterranean flora [1].

The complete extraction of products from plant material is rarely achieved using classical methods of extraction and the separation of individual constituents from these extracts is frequently very difficult. In the investigation of bioactive natural products it is essential to have access to simple biological tests to locate required activities [2]. For the preliminary screening of extracts or products we use a rapid cytotoxic-like assay. We describe here an exhaustive extraction model and a general, rapid step-gradient in the adsorption chromatography for initial fractionation of weakly- and non-polar fractions in the isolation of cytotoxic metabolites from *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath. (Amaryllidaceae), a medicinal herb which is a rich source of alkaloids possessing cytotoxic action [3,4].

Materials and methods. *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath. were collected in Georgia (Rascha) in march 2010 and identified by Dr. Tsiala Gviniashvili, a botanist from the Institute of Botany. Voucher specimens N 8329 were deposited in the Herbarium at the Department of Pharmacognosy and Botany, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical University.

Cell lines and culture medium. Hela (epitheloid cervix carcinoma, human) and HCT-116 (colon carcinoma) cell lines were obtained from the American Type Culture Collection (Rockville, MD) . Hela cells were maintained in continuous culture in DMEM medium (Cambrex), HCT-116 cells in McCoy's 5A modified medium (Cambrex). All cells were grown at 37°C in humidified 5% CO₂ and 95% air atmosphere. Medium was supplemented with 10% heat-inactivated foetal bovine serum (Bio Whittaker), 1% L-glutamine (200 mM)(Bio Whittaker) and antibiotics: penicillin (100 UI/ml)-streptomycin (100 µg/ml) (Pen-strep^R, Bio Whittaker).

Cytotoxicity assay. The assay was based on the cleavage of the tetrazolium salt WST-1 (Roche Biomolecular) 4-[3-(4-iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulphonate sodium, producing a soluble formazan salt. This conversion only occurs in viable cells. First, 96-well tissue culture microplates (Micro Test-96 Falcon, Becton-Dickinson) were seeded with 100 μ L medium containing x cells in suspension ($x = 7000$ cells/well for Hela and HCT-116; 20 000 cells/well for HL-60). After 24 h incubation, cells were treated with a dilution of alkaloid in culture medium. After 48 h incubation at 37 °C in the presence of compounds, mitochondrial dehydrogenase activity in viable cells was measured by adding WST-1 reagent and reading the absorbance at 450 nm with a scanning multiwell spectrophotometer after a 1 h delay. The absorbance was directly correlated with the viable cell number. Experiments were performed in triplicate and the results were expressed as cell proliferation in comparison with control.

Extraction, purification and identification of active compounds. Fresh whole plants (aerial parts and bulbs) of *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath (1 kg) were crushed and extracted with 95% EtOH (3 x 10³ h each). The extract was evaporated under red. pres. and the residue dissolved in 200 ml of 2% H₂SO₄ and filtered after 2 h. After removing neutral material with Et₂O, the acidic solution, basified with 25% ammonia up to pH 9-10 and extracted with CHCl₃ (3 x 100) ml, gave extract A (5.6 g). Finally, the CHCl₃- MeOH (3:1) extraction of the basic solution gave extract B (1.9 g). After combining extracts A and B, the brown gummy residue was dissolved in MeOH from which lycorine (22, 3 mg) crystallized directly. The solution was dried and subjected to CC (3 x 65 cm column) on Kieselgel (200 g 0.15– 0.30). The alkaloids were eluted using CHCl₃ gradually enriched with MeOH (0–100%). Fractions of 30 ml were collected. Fr. 1, subjected to CC and eluted with nhexane– EtOAc (2:1) afforded homolycorine (8 mg). Tazettine (47 mg) crystallized from frs. 2–4 and 5–11. Galanthamine (15 mg) and hipeastrine (4 mg) were isolated from frs. 11–14 and 15– 17, while haemanthamine (8 mg) from frs. 13-16–11 by PTLC (20 cm x 20 cm Silica gel F254, EtOAc–MeOH–25% ammonia 5:1:0.01, v/v/v). Frs. 14–20 afforded crinine (3 mg) and more 4 by PTLC. Fr. 21 was subjected to CC (EtOAc–MeOH, 4:1) and afforded hamayne (30 mg). More lycorine crystallized from frs. 22–25. From these fractions 1 (3 mg) was isolated by CC (EtOAc–MeOH, 4:1).

N-formylnorgalanthamine (2 mg) was eluted by CC (EtOAc–MeOH, 1:5) from frs. 125-175.

The compounds were identified of their spectral data (¹³C, ¹H, COSY, HMBC, HSQC) by comparison with an authentic sample.

Results and their discussion. The aerial parts of dried *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath. were extracted with a range of solvents. The advantages of this extractive method are a more complete extraction of all classes of metabolites including acidic and basic compounds and a better fractionation of the non-polar metabolites that are obtained partially separated in three early fractions. Extracts were first assayed and only the active extracts were submitted to further fractionation. All the fractions from each step of the purification procedure were assayed for brine shrimp lethality and the active ones were further fractionated and purified using different methods to obtain pure active compounds.

Galanthus shaoricus Kem.-Nath have shown good cytotoxic activity in a dose-dependent manner. Methanolic extracts from bulbs demonstrated significant growth inhibition on human Hela and HCT-116 cells lines with IC₅₀ (μ g/mL) 14.4 \pm 1.8; 21.2 \pm 2.9 (aerial parts) and 11.2 \pm 1.7; 17.1 \pm 1.9 (Bulbs), respectively.

Concerning the Amaryllidaceae alkaloids, lycorine with IC₅₀ (μ M) 0.8 \pm 0.5 and 2.6 \pm 0.2, haemantaimene (IC₅₀ = 1.1 \pm 0.7 and 2.7 \pm 0.8 μ M), hamaine (IC₅₀ = 3.4 \pm 1.0 and 6.2 \pm 1.4 μ M), homolycorine (IC₅₀ = 1.4 \pm 0.9 and 3.3 \pm 1.0 μ M), hipeastrine (IC₅₀ = 2.8 \pm 1.0 and 7.5 \pm 1.8 μ M) were found to be responsible for the cytotoxic activity on HCT-116 and Hela cell lines, respectively. Galanthamine, formylnorgalanthamine and tazettine showed modest cytotoxic properties, with IC₅₀ > 100. The criterion of cytotoxic activity for the crude extracts, as established by the American National Cancer Institute, was an IC₅₀ of less than 30 μ g/mL in the preliminary assays [5].

Acknowledgements. The designated project has been fulfilled by financial support of the Georgia National Science Foundation (Grant No GNSF/ST08/6-459).

REFERENCES

1. Гагნიძე რ., დავითაძე მ. Растительный мир Грузии. Батуми; 2005; 235.

2. Bugatti C, Colombo M, Tomé F. A new method for alkaloid extraction from *Chelidonium majus* L. *Phytochemical Analysis* 2008; 2(2); 65-67.
3. Jokhadze M., Eristavi L, Kuchukidze J. and all. In vitro cytotoxicity of some medicinal plant from Georgian. *Amaryllidaceae Phytotherapy Research* 2007; 21(7); 622-624.
4. Jokhadze M., Kuchukhidze J., Chincharadze D. and all. Georgian Amaryllidaceae sources of bioactive alkaloids. International conference & exhibition. Batumi – Spring 2010; Abstracts's book; 2010; 41.
5. Sehgal R, Roy S, Kumar V.L. Evaluation of cytotoxic potential of latex of *Calotropis procera* and Podophyllotoxin in *Allium cepa* root model. *Biocell* 2006; 30(1): 9-13.

SUMMARY

BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS FROM GEORGIAN GALANTHUS SHAORICUS

Jokhadze M., Kuchukhidze J., Chincharadze D., Murtazashvili T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Amaryllidaceae alkaloids exhibit antitumour, antiviral and anticholinergic activities. Some of them have been used in the treatment of myasthenia gravis, myopathy and diseases of the nervous system. In this study, the characterization of these compounds from Amaryllidaceae plants along with some biological activities and some regulations to conserve the native flora will be reviewed.

Plants materials: *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath., were collected in 2007-2008 during the flowering period in Georgia. The preparation of extracts and fractions were obtained using methanolic maceration. Crude alkaloidal extracts were typically purified by liquid-liquid partitioning of their basic forms in chloroform. Lycorine, galantamine and tazettine has been found as one of the major alkaloid from Amaryllidaceae plants.

Galanthus shaoricus have shown good antimalarial and cytotoxic activity in a dose-dependent manner. Methanolic extracts from bulbs demonstrated significant growth inhibition on human Hela and HCT-116 cells lines with IC₅₀ (µg/mL) 16.3±1.8; 22.1±2.9 (aerial parts) and 12.8±1.7; 16.5±1.9 (Bulbs), respectively.

Concerning the Amaryllidaceae alkaloids, lycorine with IC₅₀ (µM) 0.8±0.5 and 2.6±0.2, haeman-taimene (IC₅₀=1.1±0.7 and 2.7±0.8 µM), hamaine (IC₅₀=3.4±1.0 and 6.2 ±1.4 µM), homolycorine (IC₅₀=1.4±0.9 and 3.3±1.0 µM), hipeastrine (IC₅₀=2.8±1.0 and 7.5±1.8 µM) were found to be responsible for the cytotoxic activity on HCT-116 and Hela cell lines, respectively.

Keywords: Amaryllidaceae alkaloids, *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath., cytotoxic activity, human Hela cells, HCT-116 cells.

РЕЗЮМЕ

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА GALANTHUS SHAORICUS, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Джохадзе М.С., Кучухидзе Дж.К., Чинчарадзе Д.Г., Муртазашвили Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Растения рода *Galanthus* семейства *Amaryllidaceae*, являются одним из основных источников алкалоидов, которые обладают высокой физиологической активностью и широким спектром действия. Целью данного исследования являлось изучение цитотоксической активности эндемического растения *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath., произрастающего на территории Грузии. Изучение цитотоксической активности проводилось по отношению к штаммам Hela (эпителиальная карцинома шейки матки) и HCT 116 (карцинома прямой кишки).

В результате проведенных исследований установлено, что *Galanthus shaoricus* проявляет цитотоксическую активность разной степени выраженности. Сумма экстрактивных веществ, выделенная из надземной части *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath., обладает выраженной цитотоксической активностью с IC₅₀ (мкг/мл) 16.3±1.8; 22.1±2.9 (надземная часть) и 12.8±1.7; 16.5±1.9 (луковица), соответственно.

Индивидуальные алкалоиды, ликорин с IC₅₀ (мкМ) 0.8±0.5 и 2.6±0.2, гемамантин (IC₅₀=1.1±0.7 и 2.7±0.8 мкМ), гамаин (IC₅₀=3.4±1.0 и 6.2±1.4

მკმ), გოლიკორინ (IC₅₀=1.4±0.9 и 3.3±1.0 мкМ), гипеастრინ (IC₅₀=2.8±1,0 и 7.5±1.8 мкМ) обладают выраженным цитотоксическим действием в отношении штаммов Hela и НСТ 116, соответственно. Таким образом, растения рода *Galanthus* весьма перспективны для получения новых лекарственных препаратов цитотоксического действия.

რეზიუმე

საქართველოში გავრცელებული *Galanthus shaoricus* -ის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები

მ. ჯოხაძე, ჯ. კუჭუხიძე, დ. ჭინჭარაძე, თ. მურთაზაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ოჯახი Amaryllidaceae გვარის *Galanthus* მცენარეები წარმოადგენენ ერთ-ერთ წყაროს იმ ალკალოიდებისა, რომლებსაც ახასიათებთ მაღალი ფიზიოლოგიური აქტივობა და მოქმედების ფართო სპექტრი. კვლევის მიზანს

წარმოადგენდა საქართველოში გავრცელებული ენდემური მცენარის *Galanthus shaoricus* Kem.-Nath. ციტოტოქსიური მოქმედების შესწავლა Hela (საშვილოსნოს ყელის კარცინომა) და HCT 116 (სწორი ნაწლავის კარცინომა) შტამებთან მიმართებაში. დადგინდა, რომ *Galanthus shaoricus* ამჟღავნებს სხვადასხვა დონის ციტოტოქსიურ მოქმედებას. მცენარისაგან მიღებულ ექსტრაქტულ ნივთიერებათა ჯამს აქვს გამოხატული ციტოტოქსიური მოქმედება შემდეგი საინჰიბიციო კონცენტრაციებით: IC 50 (მკგ/მლ) 16.3±1.8, 22.1±2.9 (მიწისზედა ნაწილი) და 12.8±1.7, 16.5±1.9 (ბოლქვი), Hela და HCT 116 შტამებზე, შესაბამისად.

ინდივიდუალურ ალკალოიდებს, ლიკორინს IC₅₀ (მკმ) 0.8±0.5 და 2.6±0.2, ჰემანტამინს 1.1±0.7 და 2.7±0.8, ჰამაინს 3.4±1.0 და 6.2 ± 1.4, გაპეასტრინს 2.8±1.0 და 7.5±21.8 ახასიათებთ ძლიერ გამოხატული ციტოტოქსიური მოქმედება Hela და HCT 116 შტამების მიმართ. ავტორთა დასკვნით, *Galanthus* გვარის მცენარეები წარმოადგენენ პერსპექტიულ კვლევის ობიექტებს ახალი ციტოტოქსიური მოქმედების პრეპარატების მისაღებად.

ANTIOXIDANT POLYPHENOLS FROM POPULUS ALBA GROWING IN GEORGIA

Kuchukhidze J., Jokhadze M., Murtazashvili T., Mshvildadze V.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Genus *Populus* in the world is presented by 35 species. Species of *Populus* studied till present, are distinguished with containment of polyphenol: phenolic acids, phenylpropanoids, flavonoids, flavons, chalcones, leikoantocyanidines, tannins [2].

The exudate from buds of many plant species of the *Populus* genus is the principal initial component of the plant material processed by bees into propolis. This valuable product has long been widely used in popular medicine for treating wounds and ulcers. The antiseptic properties of poplar buds exudate and

propolis are mainly due to phenol carboxylic acids and flavonoids contained in them [6].

On the basis of modern pharmacological investigations were attested the antioxidant, antiviral, fungicidal and anti-inflammatory activities of phenolic compounds contained in *Populus* species [4,5].

In the present study, characterisation and distribution of the antioxidants present in aqueous and organic fractions *Populus alba* was examined in free radical-scavenging activity to evaluate its natural antioxidant properties.

Materials and methods. Buds of *Populus alba L.* were collected in Georgia (Kojori) in april 2009 and identified by Dr. Tsiala Gviniashvili, a botanist from the Institute of Botany. Voucher specimens N 9587 were deposited in the Herbarium at the Department of Pharmacognosy and Botany, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical University.

Extraction, purification and identification of active compounds. A 20 g buds of the dried *P. alba L.* powder was mixed in methanol (300 mL) and kept in the shaking incubator at 25 °C for 2 days and filtered in vacuum using Whatman filter paper. Later, solvent fractionation of methanol extract (Me-ex) was further fractionated using a liquid-liquid extraction technique with hexane (H-fr), chloroform (Chlo-fr) and ethyl acetate (Ethyl-fr) solvents. After solvent fractionation, organic fractions were evaluated for antioxidant activities.

Total polyphenol contents. Total polyphenol content in Me-ex, H-fr, Chlo-fr and Ethyl-fr was determined by the Folin-Ciocalteu colorimetric method [3]. Extract solutions (0.5ml) were mixed with 2.5ml of the Folin-Ciocalteu reagent (1:10) and 2.0ml of 4% Na₂CO₃. Absorbance was measured at 740 nm after 2-h incubation at room temperature, in the dark. Me-ex and its fractions were evaluated at the final concentration of 90 µg/ml. Total polyphenol contents were expressed as mg/g (gallic acid equivalents).

Free radical-scavenging activity on DPPH. DPPH scavenging potential of different *P. alba L.* fractions was measured based on scavenging ability of stable 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radicals by *P. alba L.* antioxidants. The method was employed to investigate the free radical scavenging activity [1]. Freshly prepared 2mL DPPH (3 x10⁻⁵ M in DMSO) solution was thoroughly mixed with 2mL of different *P. alba L.* fractions. The reaction mixture was incubated for 1h at room temperature. Absorbance of the resultant mixture was recorded at 517nm using UV-VIS spectrophotometer. Results were expressed as percentage decrease with respect to control values. Me-ex, H-fr, Chlo-fr and Ethyl-fr samples were evaluated at final concentration of 90 µg/ml, and α-tocopherol at the same concentration were used as the reference samples.

Calculation of 50% Inhibition Concentration (IC₅₀). The concentration of the extract (mg/mL) that was required to scavenge 50% of radicals was calculated

by using the percent scavenging activities of five different extract concentrations. Percent scavenging activity was calculated as $[1 - (A_1 - A_2) / A_c] \times 100$. Where: A₁ is the absorbance measured with *P. alba L.* fractions in the particular assay with a DPPH; A₂ is the absorbance measured with different *P. alba L.* fractions in the particular assay but without a DPPH; A_c is the absorbance of control with particular solvent (without *P. alba L.* fractions).

Results and their discussion. The 70% methanol extract showed significant (p<0.05) activities in antioxidant assays and contained a high level of total phenolic content. The highest DPPH radical scavenging effect was detected in organic ethyl acetate fraction (IC₅₀ 0.18 ± 0.02 mg/mL) followed by n-hexane and chloroform fractions (IC₅₀ 0.26± 0.02 mg/mL and 0.28± 0.02 mg/mL respectively). Those activities were higher than that of α-tocopherol (IC₅₀ 0.29± 0.03 mg/mL). When considering the organic fractions of *P. alba L.*, the DPPH radical scavenging capacities increased towards the ethyl acetate fraction with increasing the polarity of the solvent. Also, DPPH radical scavenging activities were increased with an increased content of total phenolics in organic fractions. Further, all aqueous fractions showed higher DPPH scavenging activities and positively correlated with total phenolic content.

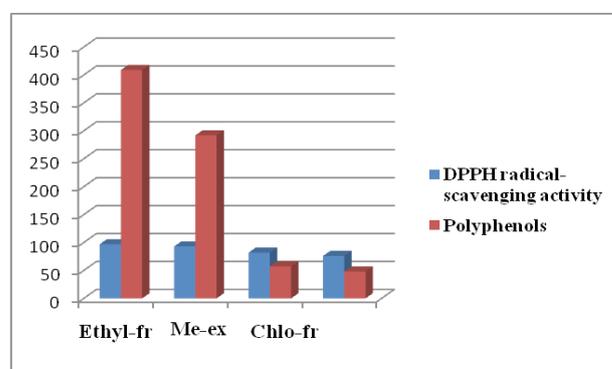


Fig. *In vitro* DPPH free radical scavenging activity of *Populus alba* extracts

Total phenolic content of different *P. alba L.* fractions were solvent dependent. Aqueous fractions of *P. alba L.* showed higher amounts of phenolics while their counterparts showed lower phenolic content. The content of total phenolics in aqueous fractions decreased in the order of methanol (228±7.7 mg/g) > n-hexane (36.6±2.2 mg/g) > chloroform (43.2±4.2 mg/g) > ethyl acetate (400±8.7 mg/g) fraction. As different *P. alba L.* fractions exhibited free radical-scavenging activities, there may be different kinds of total phenolic compounds (hydrophilic and hydrophobic) in different *P. alba L.* fractions.

Acknowledgements. The designated project has been fulfilled by financial support of the Georgia National Science Foundation (Grant No GNSF/ST09/6-404).

REFERENCES

1. Awika J.M., Rooney L.W., Wu X., Prior R.L., Cisneros-Zevallos L. Screening Methods To Measure Antioxidant Activity of Sorghum (*Sorghum bicolor*) and Sorghum Products. *J. Agric. Food Chem.* 2005; 51 (23); 6657-6662.
2. Dong-Joo Kwon, Young-Soo Bae. Phenolic glucosides from bark of *Populus alba* × *glandulosa* (Salicaceae). *Biochemical Systematics and Ecology.* 2009; 37(2): 130-132.
3. Elizabeth A., Ainsworth K., Gillespie M. Estimation of total phenolic content and other oxidation substrates in plant tissues using Folin–Ciocalteu reagent. *Nature Protocols.* 2007; 2: 875-877.
4. Marcucci M.C. Propolis: chemical composition biological properties and therapeutical activities. *Apidologie* 2006; 83.
5. Si CL, Kim JK, Bae YS, Li SM. Phenolic Compounds in the Leaves of *Populus ussuriensis* and their Antioxidant Activities. *Planta Med.* 2009; 1165-1167.
6. XinFeng Zhang and all. Anti-inflammatory activity of flavonoids from *Populus davidiana*. *Archives of Pharmacal Research;* 2006; 29(12): 1102-1108.

SUMMARY

ANTIOXIDANT POLYPHENOLS FROM POPULUS ALBA GROWING IN GEORGIA

Kuchukhidze J., Jokhadze M., Murtazashvili T., Mshvildadze V.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to evaluate natural antioxidant properties of *Populus alba*. The antioxidant effects in plants are mainly due to the presence of phenolic compounds such as flavonoids, phenolic acids, tannins and phenolic diterpenes. Oxidative damage is implicated in most diseases processes. In vitro studies are able to demonstrate for flavonols and flavones a considerable antioxidative activity, mainly based on scavenging of oxygen radicals. The antioxidative potential of different fractions (respective organic fractions of n-hexane, chloroform and ethyl acetate) of 70% methanol extract of *Populus*

alba was evaluated using free radical-scavenging activity on DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) assays. The methanol extract showed significant ($p < 0.05$) activities in all antioxidant assays and contained a high level of total phenolic content. It was observed that the level of hydrophilic phenolic content was higher than that of hydrophobics. Among those organic solvent fractions, ethyl acetate fraction exhibited significant activities due to the highest level of total phenolic content and their IC₅₀ values were 0.18 ± 0.02 mg/mL, 0.26 ± 0.03 mg/mL and 0.28 ± 0.02 mg/mL in DPPH, respectively. These activities were superior to those of a commercial natural antioxidants tested. The chloroform and hexan fractions also exhibited significant ($p < 0.05$) free radical-scavenging activity, attributed to the high amount of hydrophilic phenolics.

Keywords: *Populus alba*, antioxidant assay, polyphenols.

РЕЗЮМЕ

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИФЕНОЛОВ POPULUS ALBA, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Кучухидзе Дж.К., Джохадзе М.С., Муртазашвили Т.Г., Мшвилдадзе В.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось изучение антиоксидантного потенциала *Populus alba*. Антиоксидантные эффекты растений, в основном, связаны с наличием фенольных соединений, таких как флавоноиды, фенольные кислоты, дубильные вещества и фенольные diterпены. Большинство болезней возникает вследствие окислительных процессов. Исследования in vitro могут продемонстрировать значительную антиоксидантную активность флавонолов, флавонов, главным образом, по степени связывания кислородных радикалов. Антиоксидантный потенциал различных фракций (соответствующих органических фракций n-гексана, хлороформа, этилацетата) метанольного экстракта *Populus alba* оценивали методом связывания свободных радикалов с DPPH реактивом. Установлено, что метанольный экстракт характеризуется достоверной ($p < 0,05$) антиоксидантной активностью,

что обусловлено высоким содержанием общих фенольных соединений. Выявлено, что уровень содержания гидрофильных фенольных соединений выше, чем у гидрофобных. Среди фракций органических растворителей, антиоксидантная активность этилацетатной фракции оказалась выраженной ($IC_{50}=0,18\pm 0,02$ мг/мл) в связи с высоким уровнем содержания общих фенольных соединений. Антиоксидантная активность

фракций н-гексана, хлороформа составила IC_{50} $0,26\pm 0,02$ мг/мл и $0,28\pm 0,02$ мг/мл, соответственно, что выше, в сравнении с природными антиоксидантами (IC_{50} α -токоферол= $0,29\pm 0,03$ мг/мл). Хлороформные и гексановые фракции проявили достоверную активность ($p<0,05$) связывания свободных радикалов, что было обусловлено большим содержанием гидрофобных фенольных соединений.

რეზიუმე

საქართველოში გავრცელებული *Populus alba* -ს პოლიფენოლების ანტიოქსიდანტური აქტივობა

წ. კუჭუხიძე, მ. ჯოსაძე, თ. მურთაზაშვილი, ვ. მშვილდაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ჩატარდა საქართველოში გავრცელებული მცენარე – ვერხვის (*Populus alba* ოჯ. *Salicaceae*) პოლიფენოლური შენაერთების ექსტრაქციული ფრაქციონირება და შესწავლილია მეთანოლიანი ექსტრაქტისა და ორგანული ფრაქციების *in-vitro* ანტიოქსიდანტური აქტივობა DPPH რეაქტივით.

დადგინდა, რომ მაღალი ანტიოქსიდანტური აქტივობით ხასიათდება მეთანოლიანი ექსტრაქტი და ეთილაცეტატისანი (IC_{50} $0,18\pm 0,02$ μ გ/მლ), ნ-ჰექსანისანი (IC_{50} $0,26\pm 0,02$ μ გ/მლ) და ქლოროფორმისანი (IC_{50} $0,28\pm 0,02$ μ გ/მლ) ფრაქციები, რაც მათში პოლიფენოლური შენაერთების მაღალი შემცველობითაა განპირობებული.

* * *