

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (153) Декабрь 2007

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (153), 2007

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

www.geomednews.org

www.viniti.ru

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

Fax: 995 (32) 22-54-18

WEBSITE

www.geomednews.org
www.viniti.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოდ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Beriashvili Z., Gurgenidze M., Zurashvili M. ADVANTAGES OF MINI-LAPAROTOMY APPROACH IN TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS	7
Veshapidze N., Chigogidze T., Managadze L., Gabunia N., Kotrikadze N. DYNAMICS OF THE STRUCTURAL AND ELECTRICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES IN MEN WITH METASTATIC ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE BEFORE AND AFTER PLASTIC ORCHECTOMY	11
Чапидзе Г.Э., Ригвава Л.Л., Копалеишвили Л.А., Чухрукидзе А.М., Гокиели А.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАЛИТОНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	14
Katamadze N., Kiknadze M. THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER DIASTOLISCHEN HERZINSUFFIZIENZ	18
Дидебулидзе К.Б., Манджавидзе Н.Ш., Убирия И.С., Гогберашвили К.Я. ПРОКАЛЬЦИТОНИН – МАРКЕР ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСА	22
Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Адамия Н.А. ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ЕЖЕДНЕВНЫХ ДОЗ ИНСУЛИНА НА ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2	28
Kavtaradze S., Mosidze T. NEURO-ENDOCRIN REGULATION AND DISORDERS OF INTRACRANIAL HEMOCIRCULATION IN RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN	32
Таварткиладзе А.Г., Касрадзе Д.Г., Петриашвили Т.Г. ВЛИЯНИЕ ПИРОДОКСИНА (ВИТАМИНА В ₆) НА ПРОДУКЦИЮ ЭНДОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	35
Курашвили Г.Б., Тодуа М.Е., Сагришвили К.Д., Учава Л.П., Джанджгава Ш.Г. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА (БЛИЗНЕЦОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	39
Gongadze N., Kezeli T., Antelava N. PROLONG QT INTERVAL AND “TORSADES DE POINTES” ASSOCIATED WITH DIFFERENT GROUP OF DRUGS	45

ADVANTAGES OF MINI-LAPAROTOMY APPROACH IN TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

Beriashvili Z., Gurgendidze M., Zurashvili M.

Research institute of Medical Radiology, Georgian AS; Tbilisi Clinical Hospital N4

The sickness rate of cholelithiasis has sharply risen and is still increasing during last decade. According to National Institute of health of Russia (1992) from 10 to 15% of adult population suffers from cholelithiasis. Only 1-4% of them has asymptomatic form of the disease. The quantity of acute cholecystitis increased mainly due to its destructive forms [3,4]. Minimal Access Surgery (Laparoscopy) is the technique of the new millennium for doing most of abdominal operations and it is one of the most significant advancement of Surgery which took place in the 20th century. Laparoscopic cholecystectomy (LC) has been rapidly introduced in practice, thanks to working out video endoscopic technique and creation of special instruments. Worldwide thousands of laparoscopic cholecystectomies were performed to treat acute destructive cholelithiasis; indications and contraindications to LC were defined, possible complications in the early postoperative period and remote results were studied [5,10,12]. The other mini-invasive method – cholecystectomy with mini-laparotomy approach (MC) is less popular among surgeons though from medical and economical point of view mini-laparotomic cholecystectomy has advantages in comparison with other methods of cholecystectomy [1,2,5,13].

The aim of the present work is to reveal the advantages of mini-laparotomic cholecystectomy.

It is considered that indications to LC, MC and traditional cholecystectomy (TC) are principally the same. Nevertheless Borisov A.E. et al., based on detailed analysis, picked out only 6 indications and 16 contraindications (6 out of them-absolute) to LC. Destructive forms of acute cholecystitis are amongst absolute contraindications [3]. Some surgeons reckon that this number of contraindications are exaggerated and perform LC successfully with obesity of extreme degree, presence of abdominal adhesions,

gallbladder internal fistulas, choledocholithiasis, obstructive syndrome of cholalic ducts, local peritonitis, perivesical abscesses. Frequency of complications is not rare in LC.

The mini-incision is mostly transrectal on MC. The length of incision is about 3-5 sm. On necessity of conversion it is convenient to enlarge mini-incision than perform new wide laparotomy. This prevents expected complications after traditional laparotomy and the intervention stays in the frame of mini-invasive surgery [5,13].

The possibilities of LC are limited in comparison with MC. It is caused by possible anatomical peculiarities of hepatopancreatic duodenal zone, inflammatory infiltration of hepatoduodenal ligament and gallbladder neck area. One of the main problems is carboxiperitoneum. The pathophysiological effects of tense carboxiperitoneum are practically inevitable. They depend on increased intra abdominal tension and absorption of carbonic acid gas. As a result of this we can receive squeezing of abdominal cavity veins, reducing of bloodstream along inferior vena cava, that causes serious disturbance of hemodynamics and phlebothrombosis of lower extremities. High abdominal tension may cause restriction of diaphragmatic respiratory function in postoperative period. Reducing of mesenteric bloodstream may develop fatal mesenteric thrombosis or intestinal infarct after LC. Besides, on LC there are negative effects of absorption of carbonic acid gas such as hypercapnia, acidemia, reducing of minute circulatory volume and so on. All of this is especially important for elderly patients with accompanied illnesses and also for patients with destructive forms of acute cholecystitis [1,2,5-7,9,11].

We agree with academician Savelev V.S.: the injury of extrahepatic biliary ducts (EBD) is the most im-

portant from all complications of LC. Its frequency achieves to 6 per 1000 operations, whereas it is 2-5 times less after open cholecystectomy. Besides, the comparison of LC and open cholecystectomy isn't quite correct, for their patients groups are essentially different. Almost all patients with complicated cholelithiasis may be operated on by traditional method and mini-approach access. LC is used in simpler and prognostically more favorable cases. Common lethality after LC is less than after TC (0,06-0,1% and 0,2-0,4% accordingly). But more than half deaths after LC are caused by LC as a method itself; lethal cases after open operation are caused by accompanied problems of cardiovascular and pulmonary systems. So the problem of iatrogenic injury of EBD on LC is of paramount importance [8,14].

According to the number of authors MC has the following advantages: 1) considerable simplicity. Surgeon skilled in TC can specialize in LC method rapidly; 2) comparative cheapness of equipment. Its price is 8-10 times less than LC's instruments. It is considerable from economic point of view; 3) absence of tense carboxiperitoneum and consequently intraoperative changes of respiratory and hemodynamic indices; 4) possibility of direct visual and palpable control of gallbladder, EBD, perihepatic area, head of pancreas, duodenum and gastric part; 5) possibility of cholecystectomy from the bottom and on necessity suturing of gallbladder bed, choledochotomy, choledochostomy by all given methods, closing of cholecystocholedecal and cholecystoduodenal fistulas; 6) on necessity of conversion mini-approach may be widened to usual transrectal size; 7) absence of iatrogenic injuries and lethal cases depended on the method of

LC and its technical equipment; 8) absence of condition for intraoperative development of hernia [5,9,10].

Material and methods. We have performed 1152 operations during 2001-2007; 913-female, 239-male. Their age varied from 17 to 83 (table 1). The number of patients in the age of more than 70 was 85. The average duration of operation was 30-40 min.

There were performed 319 operations with destructive forms of acute cholecystitis. Among them were 225 cases of phlegmonous forms. We met complications: empyemas of gallbladder, paravesical infiltrations and abscesses. 94 operations were performed because of gangrenous form (table 2). The number of patients aged 70 and more was 37 with phlegmonous and 17-with gangrenous forms. There were 5 cases of cholecystoduodenal fistula with gangrenous form of calculous cholecystitis. The separation of these organs, cholecystectomy, suturing of duodenal defects were performed. Postoperative period passed without any complications. Once we widened the mini-incision to 10 cm, because of remarkable infiltration of the gallbladder neck. The patient was discharged on the third day. There was one case of lethality of female of 75 with gangrenous perforative form of calculous cholecystitis, diffuse biliary peritonitis. The operation was performed on the vital indications. The patient had severe accompanied illnesses, such as decompensate insufficiency of heart, diabetes mellitus. We didn't meet serious complications in the other cases. The numbers of average bed-days were 1-2. Patients return to usual social and working activity in a short time.

Table 1. Patients' distribution by age

Aged groups	The number of patients	
	Absolute	%
17-29	110	9,5
30-39	199	17,3
40-49	274	23,8
50-59	284	24,4
60-69	200	17,5
70-83	85	7,5
In all	1152	100

Table 2. Patients' distribution by the form of acute destructive cholecystitis

Destructive forms of acute cholecystitis	The number of patients	
	Absolute	%
Phlegmonous	225	70,4
Gangrenous	94	29,5
In all	319	100

Results and their discussion. So, our experience shows that the only absolute contraindication to MC is generalized peritonitis. The expenditure of medicines is minimal. The time of narcosis is sharply reduced. This is very important for elderly and senile patients and for the patients with destructive forms of cholecystitis. Postoperative period is characterized with insignificant pain syndrome, absence of intestinal paresis and deviation of external respiratory function. As usual operation outcome is successful; the patients are active from the first day after operation. The economic effects are comparable with LC [1,2,9,10].

Thus, mini-laparotomic technology is a convenient and quite universal and, what is the most important, a reliable method of treatment of cholelithiasis and destructive forms of acute cholecystitis. With introduction of mini-laparotomic technologies the expenses for treating are reduced. It allows getting good results of treatment. According to our estimation and literary data MC's economic effects are 8-10 times more as compared to LC's and 5 times more than of a TC's. This is the operation of choice in treatment of acute destructive cholecystitis with good postoperative and remote results. Given method has many advantages and deserves application even in the situation when LC is contraindicated, that allows to save the mini-invasion as an idea.

REFERENCES

1. ზ. ბერიაშვილი, მ. ქოქოსაძე, ი. ბერიძე მინილპაროტომიის პირველი გამოცდილება ნაღვლკენჭოვანი დაავადებების ქირურგიული მკურნალობისას. რენტგენოლოგიისა და რადიოლოგიის მაცნე. თბ.: 2002; № 1(10): 53-55.
2. ზ. ბერიაშვილი, მ. ქოქოსაძე, ი. ბერიძე, გ. სვანიძე, გ. წივწივაძე, მ. გურგენიძე. მინილპაროტომიის შესაძლებლობანი ნაღვლკენჭოვანი დაავადების მკურნალობის დროს. რენტგენოლოგიისა და რადიოლოგიის მაცნე. თბ.: 2002; № 3(12): 45-47.
3. Борисов А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей. Санкт-Петербург. Изд. «Скифия»: 2003; том II: 558.
4. Борисов А.Е., Земляной В.П., Мосягин В.Б., Непомнящая С.Л. Возможности малоинвазивных технологий в лечении холедохолитиаза у больных повышенного риска. Анналы хирургической гепатологии. М.: 2002; 1: 88-89.
5. Добровольский С.Р., Богопольский П.М., Нагай И.В., Мирзабекян Ю.Р., Дандарова Ж.Б., Колмаков Д.А. Преимущества и недостатки различных способов холецистэктомии. Хирургия. Журнал им. Пирогова. М.: 2004; 7:56-61.
6. Евтихова Е.Ю., Сорокин С.Ю., Евтихов Р.М., Золотухин В.В. Использование малоинвазивных технологий в лечении желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста. Анналы хирургической гепатологии. М.: 2002; 1: 107-108.
7. Ермолов А.С., Гуляев А.А., Иванов П.А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни у больных с высоким операционным риском. Анналы хирургической гепатологии. М.: 2002; 1: 108-109.
8. Савельев В.С., Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. Изд. «Геотар-мед». М.: 2001; 350.
9. Тимошин А.Д., Шестаков А.Л., Юрасов А.В. Результаты минимальноинвазивных вмешательств на желчных путях. Анналы хирургической гепатологии. М.: 2002; 7(1): 27-31.
10. Трачумс И., Михелсонс М., Паварс А., Секундо А. Мини-лапаротомия при хирургическом лечении желчнокаменной болезни. Хирургия. Журнал им. Пирогова. М.: 2006; 33-34.
11. Ульянов Ю.Н., Багненко С.Ф., Сухарев В.Ф. Малоинвазивные технологии лечения желчнокаменной болезни у пациентов с высоким операционным риском. Вестник хирургии 2002; 161(6): 21-25.
12. Costamanga G. Therapeutic biliary endoscopy. Endoscopy 2000; 32: 2: 209-216.
13. Oyogoa S.O., Komenaka I. K., Ikhani R., Wise L. Minilaparotomy cholecystectomy in the era of laproscopic cholecystectomy: a community – based hospital perspective. Am. Surg 2003; 69: 7: 604-607.

14. Sikora S.S., Rumar A., Das N.R., Sarkary A., Saxena R., Kapoor V. K. Laparoscopic bile duct injuries: spectrum at tertiary – care centre. J. Laparoscopic. Adv. Surg. Tech. A. 2001; 2(2): 63-68.

SUMMARY

ADVANTAGES OF MINI-LAPAROTOMY APPROACH IN TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE CHOLECYSTITIS

Beriashvili Z., Gurgeniidze M., Zurashvili M.

Research institute of Medical Radiology, Georgian AS; Tbilisi Clinical Hospital N4

The aim of the present work is to reveal the advantages of laparotomic cholecystectomy by mini access. 1152 patients with cholelithiasis from 17 to 83 years old were operated during 2001 – 2007 (913 – female; 239 male). 85 were more than 70 years old; average duration of operation was 30 – 40 min. Of 1152 operations - 319 operations were performed for destructive forms of acute cholecystitis. There were 225 cases of phlegmonous forms. 94 operations were performed because of gangrenous form. Once we widened the mini-incision to 10 sm. There was 1 case of lethality. We didn't meet serious complications in the other cases. The number of average bed - days was 1-2. Patients return to usual social and working activity in a short time.

Thus, mini-laparotomic technology is a convenient and quite universal and, what is the most important, a reliable method of treatment of cholelithiasis and destructive forms of acute cholecystitis. With introduction of mini-laparotomic technologies the expenses for treating are reduced. It allows to get good results of treatment. According to our estimation and literary data MC's economic effects are 8-10 times more as compared to LC's and 5 times more than of a TC's. This is the operation of choice in treatment of acute destructive cholecystitis with good postoperative and remote results. Given method has many advantages and deserves application even in the situation when LC is contraindicated, that allows to save the mini-invasion as an idea.

Key words: acute destructive cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, mini-laparotomic cholecystectomy.

РЕЗЮМЕ

ПРЕИМУЩЕСТВА МИНИЛАПАРОТОМНОГО ДОСТУПА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ХОЛЕЦИСТИТА

Бериашвили З.А., Гургенидзе М.Р., Зурашвили М.В.

Научно-исследовательский институт медицинской радиологии АН Грузии; Клиническая больница №4, г. Тбилиси

Показатели заболеваемости желчнокаменной болезнью в последнее десятилетие резко повысились. Увеличилось число острых холециститов, в основном, за счет его деструктивных форм. К настоящему времени в мире выполнены десятки тысяч лапароскопических холецистэктомий, однако, такому миниинвазивному вмешательству как холецистэктомия минилапаротомным доступом, несмотря на ее преимущества перед другими способами холецистэктомии, уделяется недостаточно внимания.

За 2001-2007 гг. минилапаротомным доступом нами выполнены операции 1152-ум больным, из них 913 – женщин, 239 – мужчин в возрасте от 17 до 83 лет, среди них 85 - в возрасте 70-и лет и выше. Средняя продолжительность операции составляла 30-40 минут. По поводу деструктивных форм острого холецистита нами выполнено 319 операций. Из них флегмонозный холецистит выявлен в 225-и случаях. 94 операции выполнены по поводу гангренозной формы. В одном случае пришлось расширить доступ до 10-и см. В интра- и постоперационном периодах серьезных осложнений не выявлено. Отмечен один случай летальности. Число койко-дней составило 1-2. Изучение отдаленных результатов выявило восстановление социальной и трудовой деятельности пациентов за короткий срок.

Результаты проведенных нами исследований позволяют рекомендовать минилапаротомную холецистэктомию для лечения как желчнокаменной болезни, так и деструктивных форм острого холецистита.

DYNAMICS OF THE STRUCTURAL AND ELECTRICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES IN MEN WITH METASTATIC ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE BEFORE AND AFTER PLASTIC ORCHECTOMY

Veshapidze N., Chigogidze T., Managadze L., Gabunia N., Kotrikadze N.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural sciences, Faculty of Medicine

Changes of erythrocytes structural, functional and electrical characteristics are one of the numerous neoplastic syndromes, which characterize the growth of malignant tumor. Therefore, very important role in prostate cancer genesis is paid to blood cells. Especially, to erythrocytes membranes function, which is determined by electrophoretic mobility of erythrocytes [7,8].

It's known that electrophoretic mobility of the erythrocytes is fairly stable, vitally important index, which is directly concerned with a cellular charge and determines rheological and suspension stability of the blood. That is why, change in the electrophoretic mobility of erythrocytes, even in a small range is the real index of the pathological changes within the organism and respectively, in the blood.

Proceeding from all mentioned above, given investigations included the study of erythrocytes electrophoretic mobility changes in men patients with metastatic prostate adenocarcinoma before and after castration.

Material and methods. For experimental research were used the erythrocytes of 15 men with metastatic prostate cancer (before and after 4-6 months from castration) and of the 15 practically healthy men (control group). The patients age was vacillate from 60 to 75 years old.

The electrophoretic mobility of erythrocytes was revealed in laboratory conditions by Kharamanenko and Abramson micromethods [5].

Experimental data were processed by means of standard variation statistics MINITAB (Basic statistic) $p \leq 0,05$ was taken as statistically proved.

Results and their discussion. Investigation revealed, that in the blood of metastatic prostate cancer patients (before castration) the level of electrophoretic mobility of erythrocytes was decreased, as compared to the control group and postoperational period. But 4-6 months after castration the electrophoretic mobility of erythrocytes was higher, than in preoperational period and approximately the same as in control group (table).

Table. Variotion of electrophoretic mobility of erythrocytes in practically healthy men and men with metastatic prostate adenocarcinoma before and after castration

	Electrophoretic Nmobility ($\mu/\text{wm}^{-1}/\text{v}/\text{sm}$)	Normocytes (%)	acantocytes (%)	macrocytes (%)
Control group	1,4 \pm 0,03	90,8 \pm 4	0,2 \pm 0,005	2,2 \pm 0,4
Metastatic adenocarcinoma of the prostate (before castration)	1,03 \pm 0,01	64 \pm 5	15 \pm 2	6 \pm 0,4
Metastatic adenocarcinoma of the prostate (after castration)	1,25 \pm 0,01	65 \pm 4	11 \pm 0,1	15 \pm 0,3

n=15 (number of patients in each group); patients age vacillation is from 60 to 75 years old, $p \leq 0,05$

It's known, that during the malignant transformation in organism are exposed the considerable changes of homeostasis, which effect erythrocytes superficial membranes and alter their's electrical and structural parameters. This is reflected in changes of erythrocytes electrophoretic mobility [4]. Probably, that is

one of the reason that causes considerable decrease of erythrocytes electrophoretic mobility in patients with metastatic prostate adenocarcinoma (before castration). Also, comperative normalization of erythrocytes electrophoretic mobility after castration and its approximation to the control group on this stage (4-6

months after castration) may be the reason that induces partial restoration of organism homeostasis.

It's known, that erythrocytes plasmatic membrane which is over-surrounded by glycoproteins and plasmatic proteins – glycocalix, is charged and its interaction with moving erythrocytes causes various effects [2]. Protein molecules can fix on the erythrocytes surface. They are reducing electrical charge of the membrane and effecting electrophoretic mobility of erythrocytes [5,6].

Probably, the mechanism explained above, partially effects erythrocytes mobility in electrical field before and after operation of patients with metastatic prostate cancer and correspondingly, changes erythrocytes electrophoretic mobility.

It's known, that young, normal erythrocytes (normocytes) move more rapidly in electrical field [4], rather than aged, energy lacked cells (acantocytes). Normocytes' superficial structure doesn't undergo considerable alterations and correspondingly their electrophoretic mobility doesn't change. As for low energetic, aged erythrocytes (acantocytes), the products of heamolysis are absorbing on their surface and they cause the reducing of electrophoretic mobility [5].

Proceeding from all mentioned above, in the blood of patients with metastatic prostate cancer (before castration) erythrocytes electrophoretic mobility should be lowered by reducing of amount of young erythrocytes (normocytes) and by increasing amount of aged erythrocytes with low energetic potential (acantocytes) (table). As for period after castration, researches revealed that the amount of normocytes was not changed and was stable on the level, as on preoperational period (table). As the same time the percentage of acantocytes was sharply increased in compare to control group, though there was observed a tending to decrease compared to data before castration (table). Considering morphological picture described above, the electrophoretic mobility of the erythrocytes should be sharply decreased after castration, but it is not like that. As researches have shown, the electrophoretic mobility of erythrocytes compared to control is comparatively reduced after castration, but is increased in comparison to preoperational data.

It's known, that large erythrocytes – macrocytes are cells with high electrokinetic potential, and have higher electrophoretic mobility than normal cells [1].

Our investigations revealed, that in peripheral blood of patients with metastatic prostate cancer (after castration) there was increased the amount of macrocytes compared to preoperational data (table).

Probably, the bone marrow tries to compensate normocytes deficit and tries to release macrocytes into the blood on the background of erythrocytes suppression. High electrokinetic potential and electrophoretic mobility of macrocytes define the changes of erythrocytes electrophoretic mobility in case of given pathology. Also, some mechanisms might be unknown.

So, we have studied erythrocytes electrophoretic mobility, because the changes in these parameters corresponds to the changes of the functioning of the erythrocytes membrane and its change, even in the small range is the real index of the pathological changes within the organism and respectively in the blood.

Therefore, proceeding from our investigation and considering the literature, we can conclude, that in patients with metastatic prostate adenocarcinoma (before and after castration), the alterations which take place on the background of pathological processes in the organism effect erythrocytes membranes and more or less change their structural and electrical parameters, specifically electrophoretic mobility of erythrocytes. Also, the comparative normalization of erythrocytes electrophoretic mobility after castration and its approximation to the control group may be considered as an index of amelioration of organism general condition.

REFERENCES

1. Chizhevski A.L. Biophysical mechanism of erythrocytes settling reaction. J. Nauka 1980: 178.
2. Damiano E.R. The effect of the endothelial-cell glycocalyx on the motion of red blood cells through capillaries J. Microvasc. Res., 1998; 55: 77-91.
3. Hayashi H., Fujii M., Yoshikumi C., Kawai Y., Watanabe N., Watanabe K., Fusama M., Shishido H. Changes in electrophoretic mobility pattern of erythrocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemo-

- globinuria. J. Clin. Lab. Immunol., 1987; 23: 77-81.
4. Kashulina A.P., Tereshenko J.P. Changes of during malignant newformation. Patol. Physiol. 1985; 5: 76-82.
 5. Kharamonenko C.C. Rakitianskaia A.A. Electrophoresis of blood cells in the norm and pathology. Minsk Belarus 1974: 40-106.
 6. Loginov V.A. Effect of Pulsed Electromagnetic Field on Charge Changes in Erythrocyte Membrane. J. Biophysics 1991: 36 (4): 614-620.
 7. Matiushichev V.B., Sharmatova V.G. The influence of strophantine on the electrophoretic mobility of erythrocytes in case of its different initial level. J. Biophysics 1984: 40 (3): 694-695.
 8. Sigal V.L., Osadchiy P.V., Gusev A.N. Mechanism of Changes in Electrophoretic Erythrocyte Mobility under UHF-irradiation. J. Biophysics 1984: 29 (3): 852-857.

SUMMARY

DYNAMICS OF THE STRUCTURAL AND ELECTRICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES IN MEN WITH METASTATIC ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE BEFORE AND AFTER PLASTIC ORCHECTOMY

Veshapidze N., Chigogidze T., Managadze L., Gabunia N., Kotrikadze N.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Sciences, Faculty of Medicine

The changes of electrophoretic mobility of erythrocytes in the practically healthy men and in men with metastatic prostate cancer before and after castration were studied.

The electrophoretic mobility of erythrocytes was investigated in laboratory conditions by Kharamanenko and Abramson micro methods.

Experimental data were processed by means of standard variation statistics MINITAB (Basic statistic) $p \leq 0,05$ was taken as statistically proved.

Investigation revealed, that the level of electrophoretic mobility of erythrocytes was decreased in the blood of metastatic prostate cancer patients (before castration), as compared with control group and with post operational period data.

Electrophoretic mobility of erythrocytes 4-6 months after castration was higher, as compared to preoperational period and approximately the same as in control group.

It was found, that during the malignant adenocarcinoma of prostate (before and after surgery) pathological changes in organism effect erythrocytes superficial membranes and alter their electrical and structural parameters. This is reflected in changes of erythrocytes electrophoretic mobility. Probably, that is one of the reasons of considerable decrease of erythrocytes electrophoretic mobility in patients with metastatic prostate adenocarcinoma (before castration). Also, comparative normalization of erythrocytes electrophoretic mobility after castration and its approximation to the control group on this stage (4-6 months after castration) may be the reason that induces partial restoration of organism homeostasis.

Key words: prostate adenocarcinoma, plastic orchectomy, erythrocytes, electrophoretic mobility.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНЫХ И ЭЛЕКТРОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ У МУЖЧИН С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПРОСТАТЫ ДО КАСТРАЦИИ И ПОСЛЕ НЕЕ

Вешапидзе Н.Л., Чигогидзе Т.Г., Манагадзе Л.Г., Габуня Н.Г., Котрикадзе Н.Г.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент медицины

Изучена динамика изменений электрофоретической подвижности эритроцитов у практически здоровых мужчин и с метастатической аденокарциномой простаты до кастрации и после нее.

Электрофоретическая подвижность эритроцитов определялась микрометодами, предложенными Хараманенко и Абрамсона. Экспериментальные данные рассчитывались вариационным статистическим методом с использованием программы MINITAB (Basic statistic). Различия считали достоверными при значимости $p \leq 0,05$.

Исследования показали, что в крови мужчин с метастатической аденокарциномой простаты (до кастрации) электрофоретическая подвижность эритроцитов понижена по сравнению с контрольной группой и показателями послеоперационного периода. Спустя 4-6 месяцев после кастрации определялась повышенная электрофоретическая подвижность эритроцитов по сравнению с показателями предоперационного периода и контрольной группы.

Установлено, что при метастатической аденокарциноме простаты (до и после операции) патологические изменения в организме влияют на поверхностную мембрану эритроцитов и изменяют ее структурную и электронную характеристику, в том числе и электрофоретическую подвижность эритроцитов. После кастрации нормализацию электрофоретической подвижности эритроцитов и их приближение к данным контрольной группы можно считать показателем улучшения общего состояния организма.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАЛИТОНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Чапидзе Г.Э., Ригвава Л.Л., Копалеишвили Л.А., Чухрукидзе А.М., Гокиели А.А.

Центр неотложной кардиологии им. Г.Э. Чапидзе; Национальный центр терапии

Ишемическая кардиомиопатия - тяжелое и прогностически неблагоприятное заболевание сердечно-сосудистой системы; ее основной причиной является ишемическая болезнь сердца, которая обуславливает не только появление участков пониженной локальной сократимости сердечной мышцы, но и процесс ремоделирования. По разным данным у больных ишемической кардиомиопатией, развившейся на фоне перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), летальность в течение первого года составляет 20-21% [1].

В последние годы, в связи с развитием нейрогуморальной теории патогенеза сердечной недостаточности (СН), широко применяются β -адреноблокаторы (БАБ).

В современной кардиологии подчеркивается значение симпато-адреналовой системы в прогрес-

сировании СН. Исходя из этого, коррекция повышенной активности симпато-адреналовой системы обеспечивает улучшение клинического состояния и прогноза [2].

Среди многочисленных положительных эффектов БАБ при СН следует отметить лишь некоторые: уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), потребление миокардом кислорода, дилатация и гипертрофия миокарда, противоаритмическое и антифибрилляторное действие, улучшение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, БАБ действуют как кардиопротекторы, ограничивают зону ишемии при инфарктах, предотвращают прогрессирование артериальной гипертензии [1].

В 1973 году шведскими кардиологами [цит. по 1] впервые был применен селективный БАБ - прок-

толол с целью урежения приступов стенокардии. Было отмечено, что препарат положительно влияет на гемодинамику пациентов с латентным течением левожелудочковой недостаточности, которая не отвечает на рутинную терапию дигиталисом и мочегонными препаратами.

Подбор препаратов класса БАБ производится индивидуально, так как они делятся на кардиоселективные и некардиоселективные, с собственной симпатомиметической активностью и без нее; существует и группа с вазодилатирующим эффектом. Предпочтение отдается препаратам, которые доказали свой кардиопротекторный эффект при СН: карведилол, бисопролол, метопролол. Карведилол в терапевтических дозах блокирует как β , так α_1 рецепторы и имеет антиоксидантный эффект. Доказано, что карведилол в высоких дозах обладает свойством антагонистов кальция, в частности, сосудорасширяющим эффектом.

Основными механизмами действия карведилола являются: ингибция ренин-ангиотензин и симпато-адреналовой систем, уменьшение постнагрузки и потребности сердечной мышцы в кислороде, профилактика аритмии, замедление апоптоза кардиомиоцитов, пролиферации гладкомышечных клеток и образования свободных радикалов.

Проанализировав более 15-ти плацебо-контролируемых исследований лечения ишемической и идиопатической кардиомиопатии препаратами группы БАБ, исследователи пришли к выводу, что наступила новая нейрогуморальная эра в лечении СН [3].

В 1996 году впервые на основе рандомизированных исследований получены данные о положительном влиянии карведилола на течение СН. По данным USCP исследования, летальность у пациентов с ишемической кардиомиопатией составила в течение первого года 10%, по данным SOLD-I - 12%, и по данным ЕЛИТЕ - 8,7% [7].

В 1997 году карведилол стал первым БАБ, который, наряду с мочегонными и ИАПФ, зарегистрирован FDA как основное средство лечения СН. Доказано, что длительное применение карведилола уменьшает показатель летальности у больных СН, длительность и частоту госпитализации, прогрессирование СН, улучшает качество жизни, хорошо переносится больными.

На фармацевтическом рынке Грузии все чаще появляются т.н. генерические медикаменты. Обязательным условием их назначения является терапевтическая эквивалентность по отношению к оригинальному препарату и хорошая переносимость. Важным моментом является также более низкая цена генериков, учитывая то обстоятельство, что больные должны принимать эти медикаменты в течение всей жизни.

Материал и методы. В исследование были включены 20 больных ишемической кардиомиопатией мужского пола в возрасте от 44 до 75 лет, средний возраст - 59 лет.

У 28% больных отмечался сахарный диабет II типа, у 16% больных - мерцательная аритмия (персистирующая форма), у 44% - артериальная гипертензия. У 12% больных сопутствующих заболеваний не отмечалось.

Анализируя причины ишемической кардиомиопатии, нами выявлено, что у большинства пациентов ишемическая кардиомиопатия развилась на фоне постинфарктного кардиосклероза. Несмотря на лечение базовой терапией, у пациентов отмечались одышка, периферические отеки. У 56% больных выявлена стенокардия (в среднем, 1-2 раза в неделю) - II Ф.К. по канадской классификации.

Критерии исключения из исследования: неконтролируемая гипертония, брадикардия (ЧСС < 50), синусовые и атриовентрикулярные блокады II-III степени, тиреотоксикоз, врожденные или гемодинамически значимые пороки сердца, бронхиальная астма.

Для подтверждения основного диагноза (ишемическая кардиомиопатия) пациентам проводились стандартные обследования (с учетом критериев ВОЗ). Наряду с рутинными клиническими исследованиями, больным проводились эхокардиографическое исследование, 24-часовое холтеровское ЭКГ-мониторирование.

Пациентам, параллельно основному лечению СН (ИАПФ, мочегонные, аспирин, в некоторых случаях дигоксин), назначался липофильный β -блокатор талитон (карведилол), («Эгис», Венгрия).

Начальная доза препарата - 3,125 мг 2 раза в день с 2-недельным интервалом, в случае хорошей переносимости доза увеличивалась до 6,25 мг 2 раза в день, 12,5 мг 2 раза в день, 25 мг 2 раза в день. В течение периода титрации пациенты информировали о всех нежелательных явлениях и побочных эффектах. Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистического анализа Statistic for Windows v.11. Для оценки достоверности динамических показателей использовали Wilcoxon on matched test, а для оценки различий между группами - тест Манна Уитни. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На фоне регулярного лечения талитонем в течение 6-и месяцев улучшилось клиническое состояние пациентов, что проявлялось в урежении стенокардических приступов и резком уменьшении эпизодов депрессии сег-

мента ST по данным 24-часового ЭКГ-мониторирования. 24-часовое ЭКГ-мониторирование методом Холтера проведено 94% больных. Эпизоды депрессии сегмента ST отмечались у 59% больных, при повторном ЭКГ-мониторировании, которое было проведено 52% больных, депрессия сегмента ST отмечалась лишь в 10% случаев. Желудочковые пробежки зафиксированы у 41% больных, при повторном мониторинге - у 11%.

В случае мерцательной аритмии, которая отмечалась у 16% больных, тахисистолия переходила в нормосистолию. У пациентов с сохраненным синусовым ритмом и тахикардией, отмечалось выраженное уменьшение тахикардии.

По данным ЭКГ, достоверно увеличилась фракция выброса (ФВ) на 14%, уменьшились размеры и объемы ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) - на 5,7%, конечно-систолический размер (КСР) - на 8%, конечно-диастолический объем (КДО) - на 10%, конечно-систолический объем (КСО) - на 14% (таблица, диаграмма).

Таблица. Показатели артериальной гипертензии, КСР и КДР до и после лечения талитонем

Показатель	Исходное	На фоне лечения (через 6 месяцев)
Артериальная гипертензия	44,4%	11,1%
КСР	5,78 см	5,2 см *
КДР	6,9 см	6,5 см *

примечание: * - достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными

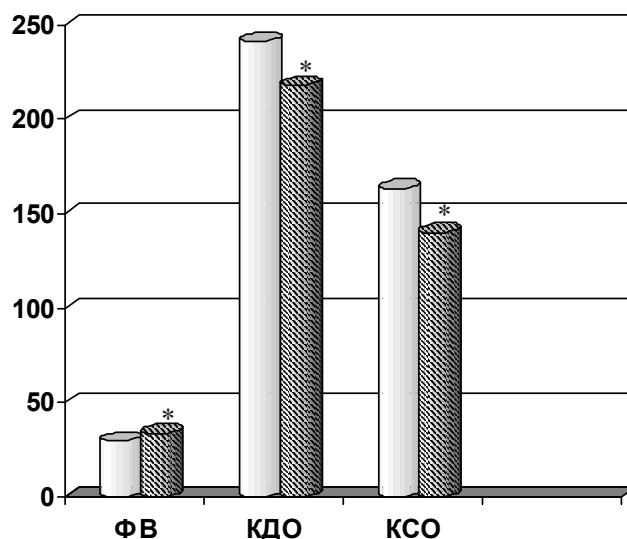


Диаграмма. Динамика ЭКГ данных на фоне лечения талитонем

Чем тяжелее было исходное состояние больного, тем эффективнее было действие препарата.

На фоне лечения талитоном у 3-х больных не была достигнута целевая доза (25 мг 2 раза в день) ввиду артериальной гипотонии. Побочных явлений, требующих отмены препарата, не отмечались.

Выводы:

1. Лечение талитоном улучшает клиническое состояние больных ишемической кардиомиопатией.
2. На фоне лечения талитоном уменьшилось количество эпизодов ишемии, что проявлялось как клинически - уменьшение приступов стенокардии, так и по данным 24-часового ЭКГ-мониторирования - резкое уменьшение эпизодов депрессии сегмента ST.
3. Увеличилась фракция выброса, достоверно уменьшились КДР, КСР, КДО, КСО, что подтверждает положительное влияние талитона на процессы ремоделирования левого желудочка.
4. Талитон обладает хорошей переносимостью. При соблюдении метода титрации побочных явлений не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сторожаков Г.И. Бета-блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2001; 1:27-29.
2. Anker S.D. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure. Eur. Heart J. 1998; 18(suppl F.): 56-61.
3. Cohn J.N. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 1984; 311(13): 819-823.
4. Mc Munnay J.V. Major beta-blocker mortality trials in chronic heart failure: a critical review Heart 1999; 82 (suppl 4):14-22.
5. Packer M., Bristow M. R., Cohn J.N. et al. for the U.S Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patient with chronic heart failure. N. Eng. J. Med. 1996; 334: 1349-1355.
6. Ruffolo R.R. The pharmacology of carvedilol. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 38(suppl 2): 82-88.
7. Spencer F.A. Meyer T.E. Goldberg R. Jetul Twenty year trends (1975-1995) in the incidence, in-hospital and long- term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 1378-1387.

SUMMARY

EFFICIENCY OF TALITON IN TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Chapidze G., Rigvava L., Kopaleishvili L., Chukhrukidze A., Gokieli A.

G. Chapidze Emergency Cardiology Centre; Therapy National Centre

The aim of investigation was to assess efficiency and safety of the lipophilic β -adrenoblocker taliton (carvedilol) in patients with ischemic cardiomyopathy.

20 patients with ischemic cardiomyopathy entered an open trial, mean age 59 years.

All patients received basic therapy (ACE-inhibitors, diuretics, aspirin) and taliton. Starting dose of taliton was 3,125 mg twice daily. Dose increased with 2-weekly interval till target dose 25 mg twice daily.

Duration of investigation was 6 months. The efficacy of treatment was assessed by the clinical examination, the results of echocardiography and 24 h monitoring of ECG.

After treatment with taliton for 6 months increased ejection fraction, left ventricle sizes and volumes decreased, on 24 monitoring of ECG ST depression decreased. There was no side effects of taliton.

Key words: taliton, ischemic cardiomyopathy, carvedilol.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАЛИТОНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИПАТИЕЙ

Чапидзе Г.Э., Ригвава Л.Л., Копалеишвили Л.А., Чухрукидзе А.М., Гоктели А.А.

Центр неотложной кардиологии им. Г.Э. Чапидзе; Национальный центр терапии

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии липофиль-

ным β-блокатором талитоном (карведилолом) («Эгис», Венгрия) пациентов с ишемической кардиомиопатией.

В открытом рандомизированном исследовании приняло участие 20 пациентов, средний возраст - 59 лет. Все пациенты получали базисную терапию (ингибиторы АПФ, диуретики, аспирин) и талитон. Стартовая доза талитона составляла 3,125 мг дважды в день. Доза увеличивалась каждые 2 недели до достижения целевой – 25 мг два раза в день. Исследование

продолжалось в течение 6-и месяцев. Эффективность терапии оценивалась по данным клинических исследований, результатам эхокардиографии и 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторирования.

В результате терапии талитоном увеличилась фракция выброса, уменьшились размеры и объем левого желудочка. По данным 24-часового ЭКГ-мониторирования, уменьшилась депрессия сегмента ST. В ходе исследования побочных эффектов на талитон не выявлено.

THE RAPIEMÖGLICHKEITEN DER DIASTOLISCHEN HERZINSUFFIZIENZ

Katamadze N., Kiknadze M.

Staatliche Medizinische Universität Tbilissi, Departament für Innere Medizin

„Anders als bei der systolischen Herzinsuffizienz gibt es bei der rein diastolischen Herzinsuffizienz noch keinen Therapiestandard und viel zu wenige klinische Studien“, sagte Prof. Gerd Hasenfuß von der Universität Göttingen auf dem Manheimer Kardikongress [19]. Die Therapie der Diastolischen Herzinsuffizienz erfolgt bisher empirisch. Auch ist nicht untersucht, ob eine asymptomatische Dysfunktion behandlungspflichtig ist. Hierzu liegen keine gesicherten Studiendaten vor; Die therapeutischen Strategien zur Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz können nicht analog für die der diastolischen Herzinsuffizienz übernommen werden [1,6,19]. Bei abnormaler aktiver Relaxation und Noncompliance des steifen linken Ventrikels mit eingeschränkter Möglichkeit der Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus kann versucht werden, den diastolischen Füllungsdruck durch Diuretika und/oder Nitrate vorsichtig abzusenken und somit die venöse Stauung zu mindern [16,22]. Nach-

dem die diastolische ventrikuläre Füllungsdauer mit steigender Herzfrequenz abnimmt, kann eine Kammerfrequenzsenkung durch β-Blocker oder bradykardisierende Kalziumantagonisten günstig sein. Zusätzlich zu symptomatischen Therapiemaßnahmen sollten zugrunde liegende Ursachen evaluiert und möglichst kausal behandelt werden [11].

Die diastolische Herzinsuffizienzbehandlung verfolgt im Wesentlichen drei Therapieansätze: Symptomatische Therapie (pulmonalvenöse Stauung, Dyspnoe, eingeschränkte körperliche Belastbarkeit), Kausale Therapie: Behandlung der die diastolische Dysfunktion verursachenden Erkrankungen (arterielle Hypertonie, Ischämie, Diabetes, Schlafapnoe), Prognostisch wirksame Therapie: Behandlung der durch Krankheitsprozess aktivierten pathologischen Mechanismen-neurohumorale Aktivierung, Hypertrophieregression, Prävention von Fibrosierung [12,13].

Generell unterteilt sich die Therapie in die Akut- und in die Langzeittherapie [17,20].

Akuttherapie: Die initiale Behandlung der akuten diastolischen Herzinsuffizienz unterscheidet sich zunächst nicht wesentlich von der akuten Dekompensation einer systolischen Herzinsuffizienz [17]. In der Akutphase der Erkrankung der diastolischen Dysfunktion steht sicherlich das Lungenödem im Mittelpunkt der Therapieziele [4,7,20]. Wesentlich sind [17,20,23].

Vorlastsenkung: um die Stauung im kleinen Kreislauf zu reduzieren. Intravenös applizierte Schleifen-diuretika sind ein wesentlicher Teil der akuten Therapie, wobei durch die erhöhte kardiale Steifigkeit aber die Gefahr der Schnellen und ungewollten Hypertension bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion zu beachten ist. Die akuttherapie beinhaltet natürlich auch ausreichende Oxygenierung durch Sauerstoff, Morphin und Drucksenkung im kleinen Kreislauf und eine weitere Senkung der Vorlast durch Nitroglyzerin. Vorsicht ist geboten, da im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz aufgrund der charakteristischen steilen diastolischen Druck-Volumen Beziehung sehr empfindlich auf Vorlast-Änderungen in beide Richtungen reagieren können.

Nachlastsenkung: Die Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und Lungenödem sind oft hypertensiv. Nitroprussid-Natrium ist in diesen Fällen das Medikament der Wahl.

Rhythmus-/Herzfrequenzkontrolle: Die Behandlung einer Tachykardie oder eines Vorhofflimmerns sind natürlich weitere wichtige Ansatzpunkte in der Akuttherapie. Gerade das Vorhofflimmern wird von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz schlecht toleriert, da hier die erhöhten Füllungsdrücke aktiv, also mit synchroner Vorhofkontraktion kompensiert werden müssen. Eine medikamentöse Frequenzkontrolle kann sowohl mit Beta-Blockern als auch mit Kalzium-Antagonisten oder Digitalis (wenn andere Mittel zur Frequenzkontrolle nicht suffizient sind) durchgeführt werden.

Positiv inotrope Substanzen: Die Einsatz von positiven inotropen Substanzen zur Behandlung von Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion, von geringen Nutzen zu sein. Sie sollten wegen des erhöhten

zellulären Energiebedarfs, der ungünstigen Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung mit grosser Zurückhaltung eingesetzt werden.

Langzeittherapie: Zur Langzeittherapie der diastolischen Herzinsuffizienz liegen erst wenige gesicherte Daten aus grossen Studien vor. Konsequenzen für Klinik und Praxis: Therapie die zu Grunde liegende Ursache der diastolischen Herzinsuffizienz, Erhalt des Sinusrhythmus und die Frequenzsenkung, Blockade der neurohumoralen Aktivierung - Prävention/-Regression der Hypertrophie [2,12,18].

Hier sind AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer von wesentlicher Bedeutung. Zwar gibt es bis anhin keine prospektiven Studien, die einen günstigen Effekt von ACE-Hemmern auf die Mortalität oder Morbidität bei diastolischer Herzinsuffizienz beweisen. Trotzdem gibt es gute Gründe, ACE-Hemmer für die Behandlung der diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz einzusetzen, weil sie: die linksventrikuläre Hypertrophie reduzieren können, die myokardiale Fibrose möglicherweise vermindern und bei diuretisierten Patienten die Aktivierung des Renin-Angiotensin-System reduzieren [5,19]. Die besten Endpunktdaten für die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz stammen von einer grossen, kürzlich publizierten Studie mit einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker. In der CHARM-Studie (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) reduzierte Candesartan bei 3025 Patienten mit Herzinsuffizienz und «erhaltener» linksventrikulärer Funktion über drei Jahre die Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisationen um 18% [5,6,19]. Immerhin brachte CHARM Preserved eine Bestätigung für die Beobachtung, dass es den Patienten unter AT₁-Blockern symptomatisch besser geht und weniger Einweisungen nötig werden [3,19,21]. Nachzuweisen war in Nachanalysen der SOLVD-Studie eine verbesserte Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen und einer EF>50% durch den ACE-Hemmer Enalapril, jedoch ohne Einfluss auf die Mortalität [15].

Für die symptomatische Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz kommen in Frage Betablocker und bradycardisierende Kalziumkanalblocker. Sie kommen zur Reduktion der Herzfrequenz und damit zur Verbesserung der linksventrikulären Füllung, speziell bei körperlicher Belastung und bei Vorhofflimmern, als erste Wahl in Frage. SENIORS-Studie (Study of

Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) zeigte, dass Patienten mit einer mäßig erhaltenen systolischen Funktion (LVEF > 35%) leicht mehr von dem hoch-kardioselektiven Betablocker Nebivolol profitierten, als solche mit einer reduzierten LVEF von ≤35% [8]. Zwar gibt es keine prospektiven, placebokontrollierte Mortalitäts- oder Morbiditätsstudien, die einen günstigen Effekt von Kalziumkanalblocker bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz beweisen.

Dinretik sind sicherlich mit dem bekannten Effekt der Steigerung der neurohumoralen Stimulation nicht erste Wahl für die Monotherapie in der Langzeitmedikation; aber bei der symptomatischen Dyspnoe-Beschwerden kann sicher nötig sein [20]. Offen ist ferner die Bedeutung von Spironolaktontherapie. Die Diuretika sollten mit äußerster Vorsicht gegeben werden, um eine Füllungsverminderung des linken Ventrikels zu vermeiden [19].

Nitrate mit ihren NO-donatorischen Eigenschaften können über die Verbesserung der endothelialen Dysfunktion indirekt auch auf die diastolische Dysfunktion Einfluss nehmen. Sie stehen aber in der chronischen Therapie wegen Toleranzentwicklung nicht im Vordergrund [20].

Positiv-inotrope Substanzen wie Digitalis sollten vermieden werden, da sowohl eine Steigerung der Kontraktilität unerwünscht ist [2,20]. Eine andere, ganz neue Therapieoption scheint die Substanzklasse der Statine zu sein, hier spielen wahrscheinlich lipidunabhängige Wirkungen mit dem pleiotropen Effekt der Verringerung der Fibrose eine wichtige Rolle [9]. Noch nicht entschieden ist auch der Wert der Resynchronisationstherapie, hier müssen Studien noch weitere Aufschlüsse zur Differenzialtherapie bringen [19].

Von besonderen Bedeutung ist Herzinsuffizienztherapie beim älteren Patienten. Die Herzinsuffizienz ist in dieser Kontingent durch die diastolische Füllungsbehinderung des Alteres-Herzens charakterisiert, welche sich unabhängig oder zusätzlich zur systolischen Funktionsstörung relevant manifestiert. Die Therapierichtlinien entsprechen jenen der jüngeren Patienten, doch sind Medikamenten-Toleranz und -Interaktionen verändert und die Compliance meist schlechter, so dass die Therapie einzeln angepasst werden muss [14].

LITERATUR

1. Adapted from the ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. European Heart Journal 2005; 26: 1115-40.
2. Aurigamma G.P., Gaasch W.H. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004; 351:1097-1105.
3. Bauriedel G., Skowasch D., Luderitz B. Die chronische Herzinsuffizienz. Deutsches Ärzteblatt Jg. 2005;102: 4-9.
4. Bohm M., Werner N., Kundermann M. Stand der Medikamentösen Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz. Clin Res Cardiol. 2006; 95 (Suppl 4): 36-56.
5. Diastolische Herzinsuffizienz – keine Therapie nach Kochbuch. Ärzte Zeitung 2005.
6. Erste kontrollierte Studie zu diastolischer Herzinsuffizienz. Cardiovasc 2005; 5(3):18-20.
7. Ertl G., Angermann C.E. Therapie der chronischen Linksherzinsuffizienz. Internist 2007; 48:59-68.
8. Flather M.D., Shibata M.C. et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J 2005; 26:215-25.
9. Fukuta H., Sane D.C., Brucks S., Little W.C. Statin therapy be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. Circulation 2005;112:357-63.
10. Gandhi S.K., Powers J.C., Nomeier A.M. et al. The Pathogenesis of akute pulmonary odema associated with hypertension. N Eng J Med. 2001; 344:17-22.
11. Hoppe U.C., Erdmann E. Für die Kommission Klinische Kardiologie: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol. 2001;90:218-37 (Referenz 28).
12. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H. et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure) developed in collaboration with the international Society for Heart and Lung Transplantation endorsed by the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13 (Referenz 30).
13. Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C., Hess O.M. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res. 2000; 45: 813-25.

14. Nietlispach F., Pfisterer M. Praktische Probleme bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz. Schweiz Med Forum 2003; 50: 1237-40.
15. Paker A.B., Yusuf S., Naylor C.D. The relevance of subgroup-specific treatment effects: the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLD) revisited. Am Heart J 2002;144: 941-47.
16. Redfield M.M. Understanding “diastolic” heart failure. N Engl J Med 2004; 350:1939-41.
17. Schmidt A.G., Pieske B. Diastolische Herzinsuffizienz – Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2005;130:1213-16.
18. Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60 (Referenz 64).
19. Wenn das Herz am Ende ist: Diastolische Herzinsuffizienz meist eine Ausschlussdiagnose. Cardiovasc 2005;5(3): 18-20.
20. Westermann D., Kasner H.-P Schultheiss, Tschupe C. Die diastolische Herzinsuffizienz - No Time to Relax. J Kardiologie 2006;13(7-8):246-51.
21. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et. al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362:777-81.
22. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350:1953–59.
23. Zile M.R., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part: II. Causal Mechanisms and Treatment. Circulation 2002; 105:1503-08.

SUMMARY

TREATMENT OF DIASTOLIC HEART FAILURE

Katamadze N., Kiknadze M.

Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine

The review contains literature data about the treatment of diastolic heart failure. The analyses of retrospective and current sources of information revealed that there is no unified approach to the treatment at diastolic heart failure. The treatment is of empirical character and is changing in accordance with the newly developed medicine. It was emphasized that heart diastolic and systolic failure should be treated differ-

ently. Actually, no specific recommendations of heart diastolic failure treatment exist. Theoretical recommendations on the necessity of combined symptomatic, causal, and improving the prognosis treatment for diastolic heart failure were proposed.

Key words: diastolic heart failure, treatment.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕБНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕРДЦА

Кагамадзе Н.А., Кикнадзе М.П.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины

Работа посвящается анализу современных литературных данных о лечении диастолической недостаточности сердца. На основании анализа ретроспективных и текущих литературных источников нами выявлено, что единого, сформированного мнения о методах лечения диастолической недостаточности сердца по сей день не

существует. Лечение носит эмпирический характер и меняется в зависимости от новых достижений в этой области. Однозначно указывается, что лечение данной патологии совершенно другое, чем при систолической недостаточности сердца. Специфических рекомендаций по лечению диастолической недостаточности сердца по изу-

ченным нами материалам не обнаружено. Для повседневной практики предложены советы теоретического характера о необходимости прове-

дения комбинированного симптоматического, каузального и улучшающего прогноз больных лечения.

ПРОКАЛЬЦИТОНИН – МАРКЕР ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСА

Дидебулидзе К.Б., Манджавидзе Н.Ш., Убирия И.С., Гогберашвили К.Я.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Тяжелая инфекция и сепсис, ввиду широкого распространения и высокой летальности, остаются актуальными проблемами современной медицины [2]. В связи с затруднениями в своевременной диагностике этих заболеваний часто задерживается адекватная терапия, не всегда удается определить динамику патологического процесса и оценить эффективность проводимого лечения, вследствие чего в отделениях интенсивной терапии тяжелая инфекция и сепсис являются частыми причинами летальных исходов [28]. Признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) могут выявляться как при инфекционной, так и неинфекционной патологиях (тяжелая травма, ожог, острый панкреатит и др.). Иногда весьма сложно дифференцировать системную инфекцию, протекающую с дисфункцией органов и неинфекционную патологию, протекающую со схожими клиническими симптомами. У большинства пациентов с явной клинической картиной сепсиса результат исследования на гемокультуру часто бывает отрицательным [28], что затрудняет дифференциальную диагностику.

Целью исследования явилась на основании анализа ретроспективной и текущей научной литературы оценка диагностической значимости

прокальцитонина как маркера тяжести инфекции и сепсиса.

Анализ литературы основан на научных данных доказательной медицины.

Любая форма тканевого повреждения, независимо от этиологии, сопровождается синтезом цитокинов и белков острой фазы, однако это не дает возможности дифференцировать инфекционную и неинфекционную патологию [4,5].

В клинической практике при диагностике тяжелой инфекции существуют две основные проблемы: первая – дифференцирование инфекции *per se*, т.е. локальной от генерализованной, протекающей с системными реакциями и вторая - дифференцирование инфекционной и других причин ССВО.

Вышеизложенное диктует необходимость наличия теста, являющегося маркером ССВО и предоставляющего возможность ранней диагностики и своевременного начала соответствующей терапии.

В 90-х годах прошлого столетия внимание исследователей привлекли прогормоны кальцитонина, в ре-

зультате изучения которых было высказано предположение, что прокальцитонин (PCT) можно считать маркером тяжелой системной инфекции [5].

Прогормон кальцитонина PCT описан в 1984 г. Le Moulllec и соавт. [14]. Молекулярная масса этого белка, состоящего из 116-и аминокислот составляет 14,5 кДа. PCT синтезируется в С-клетках щитовидной железы и под воздействием специфической протеазы из PCT образуются кальцитонин, катакальцин и N-терминальный остаток. PCT обычно распадается полностью и соответственно в крови не циркулирует; уровень PCT в плазме крови здоровых людей практически не определяем (<0,1 нг/мл) [28].

При тяжелых инфекциях с системными проявлениями уровень PCT может превышать 100 нг/мл. На первый взгляд парадоксально, что повышение уровня PCT при тяжелой инфекции не сопровождается повышением уровня кальцитонина в плазме. При этом следует учесть, что в отличие от кальцитонина, период полураспада которого составляет всего 10 мин., соответствующий период PCT длится 25-30 часов [1].

Некоторые авторы [1,10] считают, что при тяжелой системной инфекции PCT вырабатывается и в экстрацеллюлярных тканях. Это подтверждается довольно высоким уровнем PCT у пациентов с тотальной тиреоидэктомией при тяжелой инфекции. PCT продуцируется атипичными клетками мелко-клеточной карциномы легкого [8,3]. Прокальцитонин и родственные пептиды обнаруживаются у человека в нейроэндокринных клетках легкого [4]. Было выявлено, что мРНК PCT экспрессируется у человека в мононуклеарах периферической крови, а липополисахарид оказывает на эту экспрессию заметный стимулирующий эффект [26,25]. Бактериальная инфекция, по всей вероятности, стимулирует продукцию PCT во всех клетках и тканях организма. По данным других исследований, в мононуклеарах периферической крови выработка PCT в ответ на стимуляцию липополисахаридом не обнаруживается [21,22]. Расхождение в результатах по сей день необъяснимо [34].

В экспериментальном исследовании [23] показано, что введение PCT подопытным животным уменьшает их выживаемость, а после его нейтрализации выживаемость увеличивается. На осно-

вании этих данных PCT следует считать интегральной частью ССВО.

Описано [10], что здоровые добровольцы с неопределяемым уровнем PCT, час спустя после инъекции эндотоксина *E.coli*, почувствовали себя больными, спустя 1-2 часа появились лихорадка, озноб и миалгия. Сразу после введения эндотоксина PCT не определялся, затем его уровень стал повышаться и между 8-24 часами стабилизировался на показателе 4 нг/мл. Пиковые концентрации туморного некротического фактора (TNF) и IL-6 отмечались спустя 2-3 часа, а спустя 24 часа они не обнаруживались.

Описан случай ятрогенного сепсиса после введения пациенту диализата крови теленка, контаминированного *Acinobacter baumannii*. Спустя несколько часов у больного развился септический шок. В этом случае TNF определялся через 1,5 часа, достиг пика спустя 3 часа и затем стал понижаться. PCT определялся на третьем часу, достиг пика (300 нг/мл) спустя 14 часов и оставался на повышенном уровне в течение более 24-х часов [7].

Тот факт, что после попадания в организм эндотоксина или живых бактерий уровни PCT повышаются следом за уровнем провоспалительных цитокинов и определяются более продолжительно по сравнению с ними, дает основание предполагать, что продукция PCT при системном воспалении стимулируется этими цитокинами. Так, в модели сепсиса на хомяках PCT не инициировал увеличение IL-1a или TNFA, однако массивное и постоянное повышение уровня гормона, отмечаемое при сепсисе, наблюдалось у здоровых хомяков после введения цитокина TNF. Возможно, PCT является вторичным посредником, который скорее увеличивает и усиливает ответную реакцию при сепсисе [33].

PCT считается маркером бактериальной, паразитарной, грибковой тяжелой инфекций с системными проявлениями. При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных процессах неинфекционной этиологии уровни PCT не определяются или повышены незначительно [28].

Умеренное повышение уровня PCT (0,3-1,5 нг/мл) наблюдается при локальной бактериальной инфекции без системных проявлений. В силу этих

свойств, PCT был предложен маркером тяжелой инфекции или сепсиса [15]. При этом, существенным является тот факт, что дисфункция почек, являющаяся частым сопутствующим состоянием у критических больных, мало влияет на период полувыведения PCT [18].

Чем тяжелее ССВО, тем выше уровень PCT. При распределении 337-и больных по категориям: ССВО, ССВО+инфекция, ССВО+септицемия и ССВО+септический шок (таблица), уровни PCT особенно высокими были среди больных тяжелым сепсисом и септическим шоком [24].

Таблица. Показатели PCT у больных ССВО и сепсисом

Группа	n	Средние значения PCT нг/мл
ССВО	215	0,6
ССВО+инфекция	53	6,6
ССВО+септицемия	49	8,5
ССВО+септический шок	20	34,7

Schneider и соавт. [30] у больных с диагнозом сепсиса в течение 14-и дней изучали динамику TNF, IL-6, С-реактивный белок (CRP) и PCT. За этот период у больных с благоприятным исходом уровень PCT был постоянно более низким по сравнению с больными с летальным исходом. У этих больных уровни TNF и IL-6 существенно не повышались и характеризовались большой вариабельностью. CRP в обеих группах больных был почти на одном уровне.

Поскольку уровень PCT зависит от тяжести ССВО, эффективное лечение сопровождается снижением его уровня, а возрастающий высокий уровень PCT предвещает неблагоприятный исход заболевания. В результате проведенного лечения при тяжелых бактериальных инфекциях уровни PCT в плазме могут снижаться, что указывает на эффективность проведенного лечения, однако, не означает уничтожения инфекции.

При изучении уровней PCT среди больных внегоспитальной пневмонией (n=149) были выявлены низкие показатели PCT в пределах 0,1-6,7 нг/мл, средний показатель равнялся 0,2 нг/мл, в то время как пациенты с пневмонией и сепсисом имели очень высокие уровни PCT в плазме (средний показатель - 31 нг/мл, диапазон - 0,5-542 нг/мл) [13].

Повышение уровня PCT возможно также при синдроме системного воспаления неинфекционной этиологии – у пациентов после тяжелой травмы или хирургического вмешательства [17,19], кардиопульмонарного шунтирования [16]. В таких случаях показатели PCT, как правило ниже, чем у

больных сепсисом или септическим шоком. Повышение уровня PCT после травмы или кардиопульмонарного шунтирования является результатом транслокации бактерий или их продуктов [28].

При остром панкреатите инфицирование участка некроза является показанием для оперативного вмешательства. Обычные клинические и лабораторные параметры воспаления не отличаются у пациентов с инфицированным некрозом или без него. По Rau и соавт. [27] среди 61-го пациента с острым панкреатитом наиболее высокие уровни PCT были у больных с инфицированным панкреонекрозом и менее выраженное повышение у больных со стерильным панкреонекрозом. Концентрация PCT >1,8 нг/мл свидетельствует о наличии инфекционных осложнений у больных панкреонекрозом с чувствительностью 95% и специфичностью 88%, что сопоставимо с показателями пункционной аспирации, которая имеет чувствительность 80% и специфичность 90%. Диагностическая точность еще более повышается, если уровни PCT >1,8 нг/мл обнаруживаются, по крайней мере, дважды в течение периода наблюдения.

Определение PCT используется также с целью дифференцирования инфекционной и неинфекционной этиологии острого респираторного дистресс синдрома [6].

Уровень PCT умеренно повышается и при кардиогенном шоке (средний показатель - 1,4 нг/мл), тогда как при септическом шоке этот показатель колеблется в пределах 72-135 нг/мл [11]. Учитывая весьма убедительные данные проведенных

исследований, можно предположить, что повышение уровня РСТ при тяжелой инфекции зависит от тяжести воспалительной реакции, а не от степени первичных гемодинамических нарушений.

Для оценки ССВО многие авторы рекомендуют определение CRP. Этот тест применяют для дифференцирования истинной пневмонии от эндотрахеальной инфекции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [32], индикатором завершения инфекционного процесса при сепсисе [35], для разграничения бактериальных и вирусных инфекций [31]. Однако, РСТ считается лучшим маркером оценки тяжести инфекционного процесса. Schriger и соавт. [30], изучая связь между уровнем в сыворотке TNF, IL-6, CRP, РСТ и выживаемостью больных сепсисом выявили, что только РСТ и IL-6 имели различные уровни у выживших и умерших пациентов. Из этих двух параметров прогностически более ценным был показатель сывороточного РСТ, поскольку он у умерших больных в течение всего периода наблюдения был значительно выше, чем у выживших. Oberhoffer и соавт. [28], в результате изучения 242-х пациентов с диагнозом сепсиса обнаружили, что возможности маркеров инфекции относительно прогноза более высокие у сывороточного РСТ (88% чувствительность и 57% положительная предиктивная ценность), высокие - у CRP (66% чувствительность и 51% положительная предиктивная ценность), самые низкие - у количества лейкоцитов и температуры тела.

Определение уровня РСТ применяется и в педиатрической практике. Следует отметить, что у новорожденных в течение первого дня жизни отмечается повышение уровня РСТ при отсутствии инфекционного процесса, что следует учитывать при оценке показателей РСТ в неонатальном периоде [9].

У детей с инфекционной патологией в критическом состоянии уровень РСТ повышается раньше и нормализуется более быстро, чем показатель CRP [20].

При изучении детей с подозрением на инфекционную патологию (n=79), высокий уровень РСТ (6-53 нг/мл) обнаружен среди детей больных тяжелой инфекцией. В случае отсутствия инфекции, РСТ не определялся или выявлен очень низкий

его уровень (<0,1 нг/мл). После терапии антибиотиками у больных тяжелой инфекцией уровень РСТ снижался. При локальной бактериальной инфекции без системных проявлений или при вирусной инфекции показатели РСТ колебались в пределах 0,3-1,5 нг/мл. [20] Среди новорожденных или детей младшего возраста с бактериальным менингитом средний показатель РСТ равнялся 57,9 нг/мл, а у детей того же возраста, больных вирусным менингитом - в среднем 0,3 нг/мл [12].

Таким образом, опираясь на данные анализа литературы, можно сделать следующие выводы: прокальцитонин является значимым лабораторным критерием для установления инфекционной природы синдрома системного воспалительного ответа.

Прокальцитонин – надежный маркер для определения тяжести болезни, прогноза и оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения, а также локальной бактериальной инфекции, без системных проявлений, уровень РСТ не увеличивается или незначительно повышается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assicot M., Gendrel D., Carsin H., et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341:518.
2. Beat Mullera, Kenneth L., Becker M. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med. Wkly* 2001; 131:595-602.
3. Becker K.L., Sinder R.H., Silva O.L. Moore M.F. Calcitonin heterogeniti in lung cancer and medullari thyreoid cancer. *Acta Endocrinol.* 1978; 89:89-99.
4. Becker K.I., Monaghan K.G., Silva O.L. Immunocytochemical localisation of calcitonin in Kulschitzky cells of human lung. *Arch. Path. Lab. Med.* 1999;134:49-55.
5. Bohuon C.A. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine* 2000; 26:5146-5147.
6. Brunkhorst F.M., Fozycki Z.F., Wagner J. Discrimination of infectious and non-infectious aetiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity *Clin. Intensive Care* 1995; 6:3.
7. Brunkhorst F.M. Kinetics of procalcitonin in

- iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24:888-889.
8. Cate C.C., Pettengill O.S., Sorenson G.D. Byo-synthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer. Res.* 1986; 46:812-818.
9. Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. Realibility of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26:664-672.
10. Dandona P., Nix D., Wilson M.F., et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1994; 79:1605-1608.
11. De Werra I., Jaccard C., Corradin SB., et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit. Care Med.* 1997; 25:607-613.
12. Gendral D., Raymond J., Assicot M., et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:1240-1242.
13. Gramm H.J., Dollinger P., Beierw. Procalcitonin – a new marker of host inflammatory response. Longitudinal studies in patients with sepsis and peritonitis. *Chir Gastroenterol* 1995; 11 (Summl 2):51-54.
14. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 167:93-97, 1984.
15. Meisner M. Procalcitonin a new innovative infection parametr. Berlin: Brahms Diagnostica, 1996:3-41.
16. Meisner M., Tschaikowsky K., Schmidt J., Schutter. J. Procalcitonin (PCT) Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression, and cardiac assist devices. *Cardiovasc Eng.* 1996; 1:67-76.
17. Meisner M., Tschaikowsy K., Hutzler A., Schick C., Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998; 24:680-684.
18. Meisner M., Schmidt J. Hutter H., Tschaikowsky K. The natural elimination rate procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000; 26:212-216.
19. Mimoz O., Benoist JF., Edouard AR., et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998; 24:185-188.
20. Monneret G., Labaune JM., Isaac C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Pediatr.* 1997; 86:209-212.
21. Monneret G. Laroche bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection.* 1999; 27:34-5.
22. Muller B., White J.C., Nulec E., et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gen in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2001;86:396-404.
23. Nylen E.S., Whang K.T., Snider R.H., et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis (see comments). *Crit. Care Med.* 1998; 26:1001-1006.
24. Oberhoffer M., Bitterlich A., Hentschel T., et al. Procalcitonin (ProCT) corelates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions then other specific markers of the inflammatory response. *Clin. Intensive Care* 1996; 7:46-49.
25. Oberhoffer M., Stonans I., Russwurm S., et al. Procalcitonin expression in human periferial blood momonuclear cells and its modulation by lypopoly-sacharides and sepsis related cytokines in vitro. *J. Lab. Clin. Med.* 1999;134:49-55.
26. Oberhoffer M., Voglesang H., Yager E., Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different typs of leucocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J. Crit. Care*, 1999;14:29-33.
27. Rau B., Steinbach G., Gansauge F., et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41:832-840.
28. Reinhart K., Kazzai W., Procalcitonin – a new marker of the systemic inflammatory response to infections. *Klinik Fur Anesthesiologie und Intensivtherapie Klinikum der Friedrich – Schiller – Universital Jena* April 2, 2000, Vienna.
29. Russworms S., Wiederhold W., Oberhoffer M., et al. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortus (in German). *Z. Geburtsh Neonatol.* 1999; 14:29-33.
30. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P., et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbeck's Azch. Surg.* 1999; 384: 33-38.
31. Shaw A.C. Serum C-reactive protein and neoprotein in patients with viral or bacterial infection. *J. Clin. Pathol.* 1991; 44:596-599.
32. Smith R.P., Lipworth B.J. C-reactive protein in simple community acquired pneumonia. *Chest.* 1995; 107:1028-1031.

33. Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L., Snider R.H., et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*, 2000;14:73-78.
34. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.* 2001;483-493.
35. Yentis S.M., Soni N., Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995; 21:602-605.

SUMMARY

PROCALCITONIN – MARKER OF SEVERE INFECTION AND SEPSIS

Didebulidze K., Manjavidze N., Ubiria I., Gogberashvili K.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatrics

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), severe infection and sepsis are the problems of present interest in contemporary medicine. The specificity and sensitivity of widespread clinical and laboratory parameters are insufficient for diagnosing these diseases. A new marker for diagnosing of infective etiology of SIRS, severe infection and sepsis which allows early diagnosis and begin specific treatment is procalcitonin (PCT). In severe viral infections or inflammatory reaction of non-infective origin the level of PCT does not elevate or increases moderately. The level of PCT correlates with the severity of SIRS: the more severe the SIRS, the higher the level of PCT. The monitoring of PCT allows a rapid diagnosis of infective complications in patients after severe injuries or operations, in acute respiratory distress syndrome.

PCT is considered as a marker of severe bacterial and parasitic infection. However, PCT should not be considered as the only marker we can rely upon in diagnosing of sepsis. The levels of PCT correlate with levels of TNF and IL-6. But the pathophysiological role of PCT in sepsis is not definitely clear yet. The

indexes of PCT are most valuable for evaluating treatment efficiency and prognosis.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, sepsis, infection, procalcitonin, indexes of PCT, acute respiratory distress syndrome.

РЕЗЮМЕ

ПРОКАЛЬЦИТОНИН – МАРКЕР ТЯЖЕЛОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСА

Дидебулидзе К.Б., Манджавидзе Н.Ш., Убирия И.С., Гогберашвили К.Я.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент педиатрии

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО), тяжелая инфекция и сепсис актуальные проблемы современной медицины. Всеобщее распространение, клинические и лабораторные параметры недостаточно специфичны и чувствительны для диагностики инфекционной этиологии ССВО. Новым маркером ранней диагностики тяжелой инфекции и сепсиса, позволяющим своевременное начало специфической терапии – является прокальцитонин (PCT). При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровни PCT не увеличиваются или повышаются умеренно. Чем тяжелее ССВО, тем выше уровень PCT. Мониторинг PCT дает возможность быстрой диагностики инфекционных осложнений у пациентов после тяжелой травмы или операции, при остром респираторном дистресс синдроме. PCT считается маркером бактериальной, паразитарной и грибковой тяжелой инфекций. PCT нельзя считать единственным маркером, на который можно полагаться при диагностике сепсиса. Уровни PCT коррелируют с уровнями туморного некрозного фактора и IL-6. Однако патофизиологическая роль PCT при сепсисе по сей день не до конца выяснена. Наиболее ценным является показатель PCT для оценки эффективности проводимой терапии и прогноза.

ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ЕЖЕДНЕВНЫХ ДОЗ ИНСУЛИНА НА ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Адамия Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии

В мире приблизительно 30% больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) находятся на инсулинотерапии, на фоне чего отмечается увеличение массы тела, периферическая гиперинсулинемия (ГИ), артериальная гипертензия и дислипидемия. В практике часто встречаются случаи, когда при СД2 развивается вторичная резистентность к известным и доступным антидиабетическим препаратам, что ставит перед необходимостью продолжения лечения инсулином. Кроме того, немаловажную роль в этом вопросе сыграли социальные аспекты. С 2001 по 2005 годы в Грузии диабетики бесплатно получали только инсулин, что создало проблемы менеджмента СД2 [5]. Большинство пациентов вынуждены были использовать инсулин только из-за своего экономического положения, так как он был бесплатный.

Хорошо известно, что у больных СД2, находящихся на инсулинотерапии, часто наблюдается инсулинорезистентность (ИР). В исследованиях с применением эугликемического клампирования было показано, что ИР у взрослых с ожирением увеличивается пропорционально избытку массы тела. Развитие и выраженность ИР зависят не только от степени ожирения, но и от характера распределения избыточной жировой ткани. ИР более выражена при отложении жира преимущественно в абдоминальной области [1]. Известно также, что ИР и ГИ являются прогностическими факторами развития артериальной гипертензии (АГ) [2,4,7,9]. Больные СД2 часто подвержены и дислипидемии (ДЛ) [10]. В 1988 г. Дж. Ривеном был предложен термин - метаболический синдром (МС), который подразумевает ИР, ГИ, ожирение, ДЛ и АГ [8]. Если на фоне инсулинотерапии обнаруживаются ГИ, увеличение массы тела, окружности талии (ОТ), артериального давления, нельзя судить об эффективном лечении СД2 [3].

Целью нашего исследования явилось определение влияния уменьшения ежедневных доз инсулина на метаболические и антропометрические параметры пациентов с сахарным диабетом типа 2, находящихся на избыточных дозах инсулина.

Материал и методы. Нами наблюдались 36 больных СД2 (средний возраст - $49,1 \pm 8,7$ лет), находящихся на избыточных дозах инсулина.

Дизайн исследования был определен следующим образом: каждому пациенту были разъяснены цель и задачи исследования, получено их согласие на участие в исследовании и гарантировано соблюдение этических норм. На начальном этапе всем пациентам определялись следующие клинико-лабораторные показатели: гликемия натощак и постпрандиально - глюкозооксидационным методом; С-пептидемия натощак - хемилюминесцентным методом; гликозированный гемоглобин (HbA_{1c}) - методом быстрой ионообменной ресин-сепарации; индексы β -клеточной функции (НОМА-%В), чувствительности к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) по модели НОМА [6]; показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и индекс атерогенности (ИА) - биохимическим методом; индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); показатели артериального давления.

I группу составили 20 пациентов, у которых была понижена ежедневная доза экзогенного инсулина (с $65,6 \pm 19,3$ ед. до $22,2 \pm 18,7$ ед.), II группу - 16 пациентов, у которых была понижена ежедневная доза экзогенного инсулина (с $61,0 \pm 21,1$ ед. до $45,3 \pm 7,5$ ед.) с добавлением метформина. Спустя 6 месяцев лечения были проведены все вышеперечисленные исследования.

Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы STATISTICA v.6.0 (StatSoft, USA).

Результаты и их обсуждение. На фоне коррекции инсулинотерапии изменения показателей углеводного обмена и НОМА индексов приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели углеводного обмена и НОМА индексов на фоне коррекции инсулинотерапии

Параметр	I группа		II группа	
	до исследования	после исследования	до исследования	после исследования
	1	2	3	4
n=	20		16	
Гликемия натощак, мг/дл	204,8±75,7	149,0±41,0	235,8±93,2	136,3±42,1
	p = 0,006		p < 0,001	
С-пептид, нг/мл	3,2±1,0	3,0±1,6	2,4±1,2	1,6±0,9
	p = NS		p = 0,041	
	p ₁₋₃ = NS p ₂₋₄ = NS			
HbA _{1c} , %	10,2±2,5	7,2±1,0	11,0±1,9	8,6±1,1
	p < 0,001		p < 0,001	
НОМА-%B	48,2±33,7	99,9±42,4	25,7±23,4	44,7±24,7
	p < 0,001		p = 0,033	
	p ₁₋₃ = 0,030 p ₂₋₄ < 0,001			
НОМА-%S	32,9±9,1	41,6±10,1	40,9±10,5	62,4±24,8
	p = 0,007		p = 0,003	
НОМА-IR	3,0±0,9	2,8±1,0	2,5±0,8	1,6±0,6
	p = NS		p = 0,001	
	p ₁₋₃ = NS p ₂₋₄ < 0,001			

Таблица 2. Показатели липидного обмена, артериального давления и ожирения на фоне коррекции инсулинотерапии

Параметр	I группа		II группа	
	до исследования	после исследования	до исследования	после исследования
	1	2	3	4
ОХ, мг/дл	206,1±35,5	190,5±29,5	275,0±66,8	189,0±54,6
	p=NS		p<0,001	
ЛПВП, мг/дл	36,5±4,7	42,4 ± 4,3	35,2 ± 11,0	46,8 ± 9,3
	p = NS		p < 0,001	
	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =NS			
ЛПНП, мг/дл	125,4±38,1	112,7 ± 19,9	153,5 ± 52,8	78,1 ± 17,2
	p = NS		p < 0,001	
ЛПОНП, мг/дл	43,7±13,9	37,3±11,1	86,3±81,3	64,1±75,9
	p = NS		p = NS	
	p ₁₋₃ = NS p ₂₋₄ < 0,001			
ТГ, мг/дл	218,4±69,7	186,1±55,2	199,0±91,6	131,7±44,0
	p = NS		p = NS	
ИА	4,6±1,0	3,5±0,6	8,2±6,3	3,3±2,0
	p < 0,001		p < 0,001	
	p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ = NS			
Систолическое АД, мм,рт,ст,	168,0±53,6	132,0±16,4	167,5±34,0	137,5±12,6
	p = 0,007		p = 0,002	
Диастолическое АД, мм,рт,ст,	100,0±23,5	80,0±7,1	92,5±9,6	82,5±5,0
	p < 0,001		p < 0,001	
	p ₁₋₃ = NS p ₂₋₄ = NS			
ИМТ, кг/м ²	36,5±3,7	33,0±3,7	34,9±5,4	32,8±4,9
	p = 0,005		p = NS	
ОТ, см	113,8±11,8	109,0±14,9	118,0±11,5	115,0±10,2
	p = NS		p = NS	
	p ₁₋₃ = NS p ₂₋₄ = NS			
Экскреция альбумина мочой, мг/л	82,0±53,4	46,7±28,9	62,5±26,3	35,0±7,1
	p < 0,001		p < 0,001	
	p ₁₋₃ = NS p ₂₋₄ = NS			

Из таблицы 1 явствует, что показатели гликемии и HbA_{1c} достоверно уменьшаются в обеих группах. С-пептид достоверно не уменьшается в I группе. НОМА-%В и НОМА-%S достоверно повышаются в обеих группах, а показатель ИР - НОМА-IR достоверно понижается лишь во II группе.

В таблице 2 приведены изменения других метаболических и антропометрических показателей на фоне коррекции инсулинотерапии.

Данные таблицы 2 показывают, что улучшение показателей ДЛ, АГ и ожирения более выражены у больных II группы.

Положительное изменение основных метаболических показателей более выражены у пациентов, в тактике лечения которых введены инсулин-сенситайзеры. Исходя из вышеизложенного, инсулинотерапию на фоне ИР следует назначать только в случаях подтвержденных показаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородина О.В., Одуд Е.А., Тимофеев А.В., Жулева А.Ю., Касаткина Э.П. Оценка инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением. Пробл. Эндокринолог., 2003; 49(6): 8-11.
2. Мычка В.Б., Масенко В.П., Чазова И.Е. Особенности терапевтического подхода к лечению артериальной гипертензии у пациентов с инсулинорезистентностью. Пробл. Эндокринолог., 2006; 52(5): 5-10.
3. Kahn R., Buse J., Ferranini E., Stern M. The met-

abolic syndrome: time for critical appraisal. *Diabetologia* 2005; 48:1684-1689.

4. Kashiwabara H. et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and HOMA's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypert.*, 2000; 18(1): 83-88.

5. Koplatadze M., Virsaladze D., Charkviani N., Koplatadze K., Khitarishvili K., Lomtadze I. The influence of treatment correction of diabetes mellitus type 2 on carbohydrate metabolism and blood pressure levels. *BCEE* 2004; 1(1): 57.

6. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Homeostasis model assessment. *Diabetes* 2001; 21: 2191-2192.

7. Penesova A., Radikova Z., Cizmanova E., Blazicek P., Huckova M. Normal glucose disposal and decreased insulin sensitivity in young normal weight men with non-treated hypertension. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting of EASD, Munich (Germany), 2004: A416.

8. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 283-303.

9. Sanchez-Largo E. et al. C-peptide as a new hypertensive factor, independent of the degree of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes mellitus. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting of EASD, Munich (Germany), 2004: A404.

10. Zeman M. et al. Oxidation stress, insulin resistance and endothelial dysfunction during the treatment of hyperlipidaemia. *Cas Lek Cesk.*, 2006; 145(12): 923-928.

SUMMARY

THE IMPACT OF THE DECREASE OF DIURNAL DOSES OF INSULIN ON MAIN METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH DM2

Lomtadze I., Virsaladze D., Koplatadze M., Adamia N.

Tbilisi State Medical University, Department of Endocrinology

The aim of our investigation was to study the impact of the decrease of diurnal doses of insulin on main metabolic and anthropometric parameters in patients with DM2, who underwent the high diurnal doses of insulin. 36 patient with DM2 (mean age – 49,1±8,7 years) on high doses of insulin have been investigated. On the first stage the parameters of carbohydrate

metabolism, HOMA-indices, parameters of lipid metabolism and blood pressure have been determined. I group consisted of 20 patients with decreased diurnal doses of insulin (from 65,6±19,3 units to 22,2±18,7 units), and II group - 16 patients with decreased diurnal doses of insulin (from 61,0±21,1 units to 45,3±7,5 units) and addition of metformin. After 6

months of treatment all parameters have been also determined. Fasting and postprandial glycemia and HbA_{1c} levels were significantly decreased in both groups. C-peptide levels did not significantly change in I group. HOMA-%B and HOMA-%S indices significantly increased in both group, but the parameter of insulin resistance - HOMA-IR was significantly decreased only in II group. The improvement of dy-

slipidemia, hypertension and obesity was more expressed in II group. The positive changes in main metabolic and anthropometric parameters were more expressed in patients treatment tactics of whom consisted of insulin-sensitizing preparations.

Key words: diabetes mellitus, insulin, insulinresistance, dyslipidemia, hypertension, obesity.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ЕЖЕДНЕВНЫХ ДОЗ ИНСУЛИНА НА ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Ломтадзе И.Л., Вирсаладзе Д.К., Коплатадзе М.Г., Адамия Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии

Целью нашего исследования явилось определение влияния уменьшения ежедневных доз инсулина на метаболические и антропометрические параметры больных сахарным диабетом типа 2, находящихся на избыточных дозах инсулина. Нами наблюдались 36 больных сахарным диабетом типа 2 (средний возраст - 49,1±8,7 лет), находящихся на избыточных дозах инсулина. На начальном этапе всем пациентам определялись показатели углеводного обмена; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительности к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) по модели НОМА; показатели липидного обмена и артериального давления. I группу составили 20 пациентов, у которых была снижена ежедневная доза экзогенного инсулина (с 65,6±19,3 ед. до 22,2±18,7 ед.), а II груп-

пу - 16 пациентов, у которых была снижена ежедневная доза экзогенного инсулина (с 61,0±21,1 ед. до 45,3±7,5 ед.) с добавлением метформина. Спустя 6 месяцев лечения были проведены все вышеперечисленные исследования. Показатели гликемии и HbA_{1c} достоверно уменьшаются в обеих группах. С-пептид достоверно не уменьшается в I группе. НОМА-%В и НОМА-%S достоверно повышаются в обеих группах, а показатель инсулинрезистентности - НОМА-IR достоверно понижается лишь во II группе. Улучшение показателей дислипидемии, артериальной гипертензии и ожирения более выражены во II группе. Положительное изменение основных метаболических показателей более выражены у пациентов, в тактике лечения которых применены инсулин-сенситайзеры.

NEURO-ENDOCRIN REGULATION AND DISORDERS OF INTRACRANIAL HEMOCIRCULATION IN RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN

Kavtaradze S., Mosidze T.

Center for Mothers and Children, Tbilisi, Georgia

Rheumatic diseases, are among the major problems of human beings leading to serious complications, which affect approximately three percent of the population. Cerebrovascular disorders - the complications of rheumatic diseases, often lead to disability and serious outcomes [2,3,5,8]. No wonder, that detection of subtleties of processes leading to the aforesaid complications is of great value.

Recent studies have shown that adequate modulation of immune responses is determined by the state and functioning of the neuro-endocrine and immune systems [1,4,8,10]. Immune responses to various stimuli are constantly under multifactorial influence of the above-mentioned systems. Any deviation occurred in organism is reflected on normal functioning of the organs and systems. The immune system is not exception and immediately reacts. Sometimes, these reactions unfortunately have destructive nature. Disorders of protective features of immune system and its adverse effects, in which the leading role play a neuro-hormonal regulation, are very important in pathogenesis of autoimmune diseases.

Nowadays, the biochemical aspects of cerebral dysfunction syndrome in children with rheumatism are uncertain [6,7]. Proceeding from the aforesaid, the purpose of present work was detection of correlation between cerebrovascular complication and misbalance of noradrenergic-serotonergic regulation in adolescents during primary rheumatism.

Material and methods. A total of 23 children with the age range 10,2±1,3 years suffering from primary rheumatism and subjected to antibiotic and non-steroid anti-inflammatory treatment have been investigated using the fluorometry and intra-cranial dopplerography.

Data, obtained after survey of patients' case histories and laboratory findings confirmed the diagnosis of primary rheumatism.

Liner speed of blood flow in intra-dural segments of vertebral artery and basilar artery has been measured; concentration of epinephrine, norepinephrine, serotonin and dopamine was detected. Along with laboratory testing, patients were under observation in order to detect clinical manifestations (signs and symptoms of the prime disease and accompanied complication – cerebrovascular disorders).

The control group involved practically healthy 10 adolescents with the average age of 11,8±2,3 years.

Intra-cranial dopplerography was performed using the apparatus – PIONEER COMPANION, firm "Nicolet" Germany. The level of biogenic amines and serotonin in blood were determined by the method of fluorometry.

The results of experiments were analyzed statistically using the method of correlative analysis. With the use of computed programs STAT Soft, reliability of mean values by the t Student's criterion was assessed.

Results and their discussion. The results of experiments have shown that in case of primary rheumatism approximately 10% of adolescents revealed decreased liner speed of blood flow being measured in intra-dural segments of vertebral- and basilar arteries. The mentioned decrease in linear speed of blood flow was equal to 41,7%.

Observations revealed also that complications are frequently manifested by the chorea minor, during which, as a rule, the insufficiency of vertebro-basal system is obvious.

Moreover, in addition to the above-mentioned signs and symptoms, the results of present study have show that the concentration of norepinephrine in case of primary rheumatism in adolescents is decreased by 26,8% and is significantly reduced compared to the results obtained after investigation of the practically healthy children consisting the control group. Results of experiments are shown in table.

Table. Linear speed of blood flow in basilar artery and concentration of catecholamines in blood of adolescents suffering from primary rheumatism

Indices	Control group	Basic group
Linear speed of blood flow in basilar artery cm/sec	48,0±6,0	28,0±4,0
Norepinephrine n.mol/ml	624,0±36,0	457,0±23,0
Epinephrine n.mol/ml	313,0±33,0	414,0±37,0
Dopamine n.mol/ml	508,0±25,0	313,0±32,0
Serotonin n.mol/ml	0,95±0,11	1,06±0,01

In opposite to the results of investigations concerning norepinephrine the concentration of epinephrine increases by 32,3% compared to the norm. The revealed alterations have been reflected on Norepinephrine/Epinephrine interrelations.

Disorders of simpatico-adrenal regulation are aggravated also by decreased concentration of dopamine as a vaso-dilating mediator. Has been revealed that dopamine concentration in the blood of adolescents suffering with the primary rheumatism and involved in the basic group decreases by 38,4% compared to the norm (control group).

We suppose, that decreased concentration of dopamine in blood could be expressed by accumulation of dopamine in brain structures providing the background of such symptoms of chorea minor as aggressiveness, chaotic movement, emotionality etc. [1,2,6].

Carried out experiments have shown that concentration of serotonin increases by 11,6% compared to the norm, and Norepinephrine/Epinephrine interrelations decreases correspondingly, pointing on alterations in serotonergic regulation.

Thus, according to the results of experiments cerebrovascular complications in children suffering with primary rheumatism are frequently manifested by the chorea minor, which allows to surmise the increase of dopamine concentration in the structures of central nervous system. Accumulation of dopamine in brain structure makes good background for development of aggressiveness, chaotic movement, emotionality etc.

Besides noradrenalin and dopamine concentrations were reduced and serotonin and epinephrine concen-

tration were increases in blood plasma, which points to misbalance in adrenergic and serotonergic regulation in children with rheumatism.

REFERENCES

1. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А. Обмен веществ у детей. М.: Медицина; 1983: 45-46.
2. Arend W.P. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40: 595-597.
3. Baseman J.B., Tully J.G. - Mycoplasmas: Sophisticated reemerging and burdened by their notoriety CDC's emerging. *Infectious disease* 1997; 3(1): 21-32.
4. Bluhm G.B., Sharp J.T., Tilley B.C., Alarcon G.S., Cooper S.M. - Radiographic results from the minocycline in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1997; 24(7): 1295-1302.
5. Cavrett R.H., Crisham C.M. Molecular aspects of Cell Biology. Fort Worth, Philadelphia et al: Saunders College Publ., 1995: 1227-1243.
6. Chihanza I.C., Grossman A.B. Reciprocal Interactions between the neuro-endocrine and immune systems during inflammation. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2000; 26: 693-712.
7. Griffiths B.A., Gough A.J., Emery P.T. Minocycline-induced autoimmune disease. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41(3): 563-574.
8. Masi A.T. Neuro-endocrine immune mechanism in rheumatic diseases. // An overview and future implications. *Rheumat. Dis. Clin. North Am.* 2000; 26: 1008-1018.
9. Masi A.T. Hormonal immunological risk factors for the development of rheumatoid arthritis. An integrative physiopathogenic approach. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2000; 20: 775-804.

SUMMARY

NEURO-ENDOCRINAL REGULATION AND DISORDERS OF INTRACRANIAL HEMOCIRCULATION IN RHEUMATIC DISEASES IN CHILDREN

Kavtaradze S., Mosidze T.

Treatment-Preventative Center for Mothers and Child, Tbilisi, Georgia

The purpose of present work was detection of correlation between cerebrovascular complication and misbalance of noradrenergic-serotonergic regulation in adolescents during primary rheumatism.

A total of 23 children with the age range 10,2±1,3 years suffering from primary rheumatism and subjected to antibiotic and non-steroid anti-inflammatory treatment have been investigated using fluorometry and intra-cranial dopplerography. The control group involved practically healthy 10 adolescents with the average age of 11,8±2,3 years.

Linear speed of blood flow in intra-dural segments of vertebral artery and basilar artery has been measured; concentration of epinephrine, norepinephrine, serotonin and dopamine was detected. Along with laboratory testing, patients were under observation in order to detect clinical manifestations (signs and symptoms of the prime disease and accompanied complication – cerebrovascular disorders).

According to the results of experiments cerebrovascular complications in children suffering with primary rheumatism are frequently manifested by the chorea minor, which allows to surmise the increase of dopamine concentration in the structures of central nervous system. Accumulation of dopamine in brain structure makes good background for development of aggressiveness, chaotic movement, emotionality etc.

Besides noradrenalin and dopamine concentrations were reduced and serotonin and epinephrine concentration were increases in blood plasma, which points to misbalance in adrenergic and serotonergic regulation in children with rheumatism.

Key words: cerebrovascular complications in children, primary rheumatism in children epinephrine, norepinephrine, serotonin, dopamine, adrenergic regulation, serotonergic regulation.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРО-ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫЙ КРОВОТОК ПРИ РЕВМАТИЗМЕ У ПОДРОСТКОВ

Кавтарадзе С.Н., Мосидзе Т.Г.

Лечебно-профилактический центр матери и ребенка, Тбилиси

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между цереброваскулярными осложнениями и норадрено-серотонинергическим дисбалансом при первичном ревматизме у подростков методами интракраниальной доплерографии и флюорометрии.

Нами обследованы 23 подростка (средний возраст - 10,2±1,3 лет), больных первичным ревматизмом, которые принимали антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых подростков (средний возраст - 11,8±2,3 лет). Исследованы следующие параметры: линейная скорость кровотока в интрадуральном сегменте вертебральной и базилярной артерий, содержание адреналина, норадреналина, серотонина и дофамина. Пациенты находились под наблюдением с целью выявления клинических симптомов первичной болезни и цереброваскулярных осложнений.

В результате проведенного исследования установлено, что при первичном ревматизме примерно у 10% подростков линейная скорость кровотока снижается в интрадуральном сегменте вертебральной и базилярной артерий.

При этом одним из осложнений является малая хорья, что позволяет предположить увеличение содержания дофамина в структурах ЦНС. Акку-

муляция дофамина в мозговой структуре создает условия для развития агрессивности, хаотических движений, повышенной эмоциональности и т.д. Наряду с этим выявлены снижение показателей норадреналина и дофамина и увеличение серотонина и эпинефрина в плазме крови, что свидетельствует о развитии дисбаланса адреносеротонинергической регуляции при ревматизме у детей.

ВЛИЯНИЕ ПИРОДОКСИНА (ВИТАМИНА В₆) НА ПРОДУКЦИЮ ЭНДОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Таварткиладзе А.Г., Касрадзе Д.Г., Петриашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Центр клинических навыков, лаборатория анатомических исследований*

Как известно, мелатонин представляет собой основную продукцию эндокринной активности верхнего придатка мозга – эпифиза. По последним данным его секреция начинается приблизительно в 20 часов вечера и завершается к 6-и часам утра. Подобная ритмическая секреция мелатонина определяет ритмическое функционирование практически всех эндокринных желез, существующих в организме человека [2,4].

Новейшие научные данные в области медицины выявили, что при многих заболеваниях (злокачественные опухоли, шизофрения, эпилепсия, воспалительные и иммунопатологические процессы, сахарный диабет II типа, депрессии, неврозы, инфаркт миокарда, атеросклероз) резко нарушается физиологический ритм секреции;

часто проявляющиеся в дегенеративных изменениях эпифиза в ходе его патоморфологических исследований [2-4].

Табак (никотин), употребление в больших количествах алкоголя, кофе и крепкого чая, адинамический стиль жизни, работа в ночное время в условиях искусственного освещения и другие вредные привычки, а также низкое атмосферное давление и высокие показатели индукции магнитного поля понижают секрецию мелатонина, что, в конечном итоге, влияет на нейроэндокринный статус и в каждом конкретном случае проявляется в виде патологического синдрома, который определяется как генетически, так и функциональными особенностями организма [2,3,6].

Большинство из вышеперечисленных факторов, которые понижают секрецию мелатонина, представляют собой риск-фактор развития злокачественных опухолей, шизофрении, иммунопатологических процессов, сахарного диабета, депрессий, неврозов, инфаркта миокарда, атеросклероза и/или включаются в патогенез этих заболеваний [3,6]. Исходя из вышеизложенного, изучение регулирующих факторов биосинтеза мелатонина является весьма актуальным.

Один из таких факторов - витамин В₆ с успехом используется при многих нервно-психических заболеваниях, хотя глубинный биохимический механизм терапевтического эффекта витамина В₆ при различных патологиях указанной сферы неизвестен. Так как мелатонин является универсальным адаптогеном для функционирования нервно-психической сферы, а при патологиях проявляет выраженную терапевтическую активность, по нашим предположениям, одним из механизмов терапевтической эффективности витамина В₆ является усиление биосинтеза мелатонина. Известно также, что витамин В₆ участвует в метаболизме многих аминокислот, в том числе триптофана; поскольку биосинтез мелатонина начинается непосредственно с триптофана, считаем необходимым определение участия витамина В₆ в метаболизме триптофана в той цепи, последним звеном которой является синтез мелатонина.

Целью исследования явилось определение роли витамина В₆ в процессе биосинтеза мелатонина.

Материал и методы. Для эксперимента нами использованы 30 лабораторных белых крыс (мужского пола, со средней массой тела 170-220 гр. что соответствует молодому возрасту). Животные были разделены на две группы: I - экспериментальная и II – контрольная, по 15 особей в каждой.

Животным I группы в виде инъекции вводили 1 мл 5% витамина В₆, в дозе 0,25 мг/кг, ежедневно. Указанная доза препарата была выбрана нами исходя из средней терапевтической дозы в пересчете на вес тела крысы.

Каждый второй день в 22⁰⁰ методом иммуноферментного анализа, с использованием кит-набора фирмы ABL (Hamburg) определялась концентрация мелатонина в организме. Эксперимент проводился в течение 2-х месяцев.

Результаты эксперимента обрабатывались статистически с использованием компьютерной программы SPSS v.12.

Результаты и их обсуждение. В сыворотке крови животных контрольной группы средний уровень мелатонина равнялся 47,73±3,24 пг/мл. В сыворотке крови животных I группы средний уровень мелатонина к концу эксперимента составил 64,89±2,13 пг/мл, что на 35,95% больше, чем в контрольной группе (p<0,01) (таблица, диаграмма).

Таблица. Показатели концентрации мелатонина (пг/мл) в сыворотке крови крыс

Группы животных (n=30)	I (n=15)	II (n=15)
Концентрация мелатонина (пг/мл)	64,89±2,13 пг/мл	47,73±3,24 пг/мл
p	<0,01 (I-II)	

Из фактического материала явствует, что у животных I группы плазменный уровень мелатонина по сравнению с контрольной группой повысился на 35,95%.

Известно, что витамин В₆ в терапевтической практике с успехом используется при атеросклерозе, анемиях, токсических и инфекционных гепатитах, различных формах желудочной недостаточности, нервно-психических заболеваниях (депрессии, неврозы, психозы), инсультах, невритах, алкоголизме, различных формах нарушения сна, тубер-

кулезе и др. Большинство вышерассмотренных патологических состояний развиваются на фоне дефицита мелатонина, в частности: при атеросклерозе дефицит мелатонина вызывает повышение холестерина в крови и нарушение метаболизма липопротеинов; при анемии мелатонин способствует модулированию эндогенной продукции ритропротеина, тромбопоэтина и гранулоцит-макрофаговых колониестимулирующих факторов; при токсических гепатитах мелатонин усиливает активность антиоксидантных ферментов печени; при нервно-психических заболеваниях, алко-

лизме, различных формах нарушения сна мелатонин является одним из основных регуляторов ритмического и интегрального функционирования нейро-эндокринной системы в организме. Он участвует в координации биологического действия эндрофинов, γ -аминомасляных кислот, дофамина, фенилэтиламина и т.д. Мелатонин контролирует метаболизм стероидов и регулирует функционирование коркового слоя гипоталамус-гипофиз-надпочечной железы (метаболизм катехоламинов); при инфекционных гепатитах и ту-

беркулезе мелатонин стимулирует функционирование иммунной системы, увеличивает продукцию лейкоцитами α -интерферона, осуществляет блокирование инволюции тимуса и усиливает биосинтез гормонов тимуса: α -тимозина, тимопозитина, тимолина, тимусного гуморального фактора. Эти гормоны стимулируют процессы дифференциации и пролиферации Т лимфоцитов. Вышеуказанные свойства мелатонина обеспечивают защиту организма от агрессии инфекционных агентов (бактерии, вирусы, грибки).

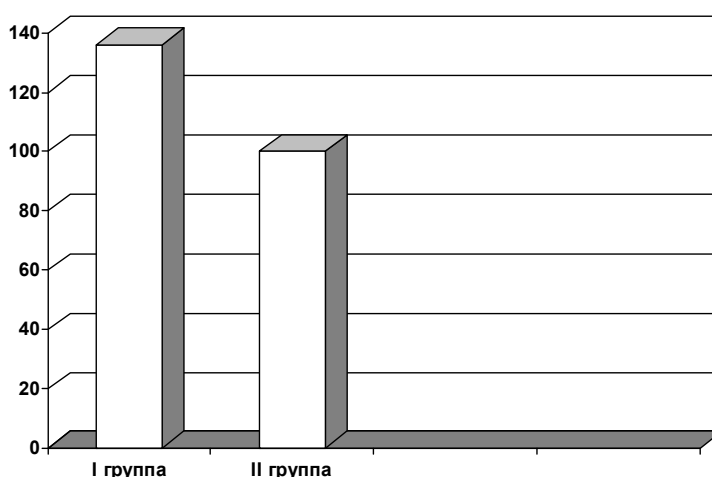


Диаграмма. Процентные показатели концентрации мелатонина в сыворотке крови животных к концу эксперимента (показатель концентрации мелатонина в контрольной группе взят за 100%)

Посредством введения витамина B_6 существенно усиливается биосинтез мелатонина в организме. Одним из значимых механизмов положительного терапевтического эффекта витамина B_6 является усиление биосинтеза мелатонина, и, в то же время, одной из причин патологических процессов, развивающихся на фоне дефицита витамина B_6 в организме, является уменьшение продукции эндогенного мелатонина.

В ранних исследованиях [7,8] нами выявлена высокая миело- и гепатопротекторная активность мелатонина, что дает нам право рекомендовать, параллельно с лечением миело- и гепатотоксическими препаратами, назначение мелатонина. Принимать мелатонин необходимо в вечерние часы, согласно его физиологическому ритму.

Учитывая, что мелатонин в избыточных дозах осложняет клиническое течение лимфом и лейкозов, больным опухолевыми заболеваниями кро-

венозной системы прием триптофана и витамина B_6 в любой форме считаем нежелательным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrenetxe J., Delagrang P., Martnez J. Physiological and metabolic functions of melatonin. J Physiol Biochem 2004; 60(1): 61-72.
2. Boutin J., Audinot V., Ferry G., Delagrang P. Molecular tools to study melatonin pathways and actions. Trends Pharmacol Sci 2005; 26(8): 412-9.
3. Dodick D., Capobianco D. Treatment and management of cluster headache. Curr Pain Headache Rep 2001; 5(1): 83-91.
4. Lewis A. Melatonin and the Biological Clock. McGraw-Hill: 1999; 7.
5. Morera A., Henry M., de La Varga M. 2001. Safety in melatonin use. Actas Esp Psiquiatr 2004; 29(5): 334-7.
6. Richardson G. The human circadian system in normal and disordered sleep. J Clin Psychiatry 2005; 66 (Suppl 9): 3-9.

7. Tavartkiladze A., Kasradze D., Kolbaia D., Shalashvili A., Petriashvili T. Study of hepato-protective activity of melatonin and medication "alkaron" against a background of paracetamol's long influence on organism. Annals of Biomedical Research and

Education (ABRE) 2006; 6 (1): 37-38.

8. Tavartkiladze A., Kasradze D., Kolbaia D. Study of myeloprotective activity of melatonin during durable using of chloramphenicol. Annals of Biomedical Research and Education (ABRE) 2006; 6 (1): 84-85.

SUMMARY

PYRIDOXINE (VITAMIN B₆) INFLUENCE ON ENDOGENIC MELATONIN PRODUCTION DURING THE EXPERIMENT

Tavartkiladze A., Kasradze D., Petriashvili T.

Tbilisi State Medical University, Center of Clinical Skills, laboratory of anatomic investigations

The purpose of the study was to investigate the role of vitamin B₆ in the process of melatonin biosynthesis. 30 laboratory white rats were divided into two groups - experimental and control groups. The animals in the first group were treated with vitamin B₆ injection. Every other day at 22⁰⁰, melatonin concentration was defined by means of ELISA. The experiment has lasted for two months. At the end of the experiment, the plasma level of melatonin increased by 35,95% in the first group of animals in comparison with the second control group.

It is found that, B₆ vitamin injections strengthens melatonin biosynthesis; consequently strengthening of melatonin biosynthesis influences positive therapeutic effects; one of the reasons for pathological processes, developed in organism on the background of B₆ vitamin deficiency, is reduction of endogen melatonin production.

Key words: melatonin biosynthesis, triptophan, vitamin B₆.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПИРОДОКСИНА (ВИТАМИНА В₆) НА ПРОДУКЦИЮ ЭНДОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Таварткиладзе А.Г., Касрадзе Д.Г., Петриашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Центр клинических навыков, лаборатория анатомических исследований*

Целью исследования явилось определение роли витамина В₆ в процессе биосинтеза мелатонина.

Для эксперимента нами использованы 30 лабораторных белых крыс. Животные были разделены на две группы: I – экспериментальная и II – контрольная, по 15 особей в каждой. Животным I группы в виде инъекции вводили 1 мл 5% витамина В₆, в дозе 0,25 мг/кг, ежедневно. Указанная доза препарата была выбрана нами исходя из средней терапевтической дозы в пересчете на вес тела крысы. Каждый второй день в 22⁰⁰ методом иммуноферментного анализа определялась концентрация мелатонина в крови животных. Эксперимент про-

водился в течение 2-х месяцев. К концу эксперимента плазменный уровень мелатонина у животных I группы увеличился на 35,95% по сравнению с показателями II группы. На основании данных эксперимента можно заключить, что витамин В₆ значительно усиливает биосинтез мелатонина в организме, что дает нам право заключить, что одним из серьезных механизмов положительного терапевтического эффекта витамина В₆ является усиление биосинтеза мелатонина, индуцированного этим витамином. В свою очередь, одной из причин патологических процессов, развивающихся на фоне дефицита витамина В₆ в организме, является уменьшение выработки мелатонина.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА (БЛИЗНЕЦОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Курашвили Г.Б., Тодуа М.Е., Сагришвили К.Д., Учава Л.П., Джанджгава Ш.Г.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили,
факультет точных и естественных наук, факультет медицины*

Одним из основных методов исследования влияния наследственных и средовых факторов на развитие тех или иных показателей физиологического или морфометрического параметров организма человека считается близнецовый метод [1,10]. В основе метода лежит сравнение монозиготных (MZ) и дизиготных (DZ) близнецовых пар. Считается, что MZ близнецы идентичны по своей генетической структуре на 100%, тогда как DZ близнецы схожи друг с другом только на 50%. Изучение роли генетических и средовых факторов на формирование и развитие фенотипического разнообразия количественных признаков сердечно-сосудистой системы становится особенно актуальным на разных этапах постнатального онтогенеза, в частности, от периода полового созревания до периода зрелости и старческого возраста [2,3]. В развитии и формировании ряда параметров сердечно-сосудистой системы, которые считаются интегральными показателями для этой системы, большую роль играет соотношение наследственных и средовых факторов, что еще раз подчеркивает сложную взаимосвязь полигенных систем на разных этапах развития человека [8,9,16]. В современной генетике развития считается общепризнанным фактом генетическая детерминация всех индивидуальных и видовых особенностей организма. В литературе имеются данные о хронологической запрограммированности ряда показателей онтогенетических изменений и что многие из них имеют определенную генетическую детерминацию последовательности и продолжительности развития на разных этапах онтогенеза [11,14,16,]. Наследственно обусловленная гетерохронность доказывается исследованиями на близнецах. Анализ структур взаимосвязей между различными характеристиками фенотипа человека является одним из методов подтверждения их генетической обусловленности [11,14,15]. Подобные исследования особенно актуальны для медицины, тем более для изучения и углубления

наших знаний в области сердечно-сосудистой патологии.

Целью данного исследования явилось определение соотносительной роли наследственности и среды на развитие и формирование некоторых параметров сердечно-сосудистой системы на разных этапах онтогенеза.

Материал и методы. Исследование проведено на близнецах мужского и женского пола, которые были разделены на три возрастные группы: I группа – 12-17 лет, II группа – 30-45 лет, и III группа – 50-70 лет. Диагноз зиготности устанавливали полисимптоматическим методом Сименс-Фершюера; определением групп крови по системам - ABO, Резус-фактор, а также MN, P, Hr (гаптоглобин). Использовался метод портретной идентификации, анкетный метод и метод дерматоглифики. Интегральную оценку вероятности типа зиготности вычисляли на основе теории Байеса [6,7]. После установки диагноза зиготности, в первую группу вошли –37 MZ пар и 62 DZ пары, среди MZ пар мужских было 10, а среди женских – 27. Дизиготные пары распределились следующим образом: мужских оказалось 35 пар, женских - 27. Во II группу вошли 21 пара MZ близнецов и 31 пара DZ близнецов, из них MZ мужских – 9 пар и MZ женских – 12 пар. А среди DZ пар мужских было 17 и женских - 14. В III группу вошли 21 пара MZ и 22 пары DZ близнецов. Среди монозиготных пар мужских было 7, а женских – 14, а дизиготные близнецы распределились следующим образом: мужских - 6, а женских – 18 пар. Всего под наблюдением было 194 пары, из них 79 монозиготных и 115 – дизиготных пар близнецов. У всех пар близнецов изучали частоту сердечных сокращений за одну минуту (ЧСС), после предварительного заполнения соответствующей анкеты и 5-минутного отдыха в положении сидя. Затем измеряли артериальное давление (АД) на правой

руке по методу Короткова дважды, усредненное значение заносили в анкету. Остальные параметры вычислялись по соответствующим формулам:

$$\text{САД} = 0,427 \times \text{ПД} + \text{ДД}, (\text{mmHg}),$$

где 0,427 – интегральный коэффициент, САД – среднее артериальное давление, ПД – пульсовое давление и ДД – диастолическое давление.

$$\text{УОЛЖ} = 90,97 + 0,54 \times \text{ПД} - 0,57 \times \text{ДД} - 0,61 \times \text{Вз.}, (\text{мл}),$$

где УОЛЖ – ударный объем левого желудочка, Вз. – возраст близнеца.

Минутный объем левого желудочка (МОЛЖ) определяли по формуле:

$$\text{МОЛЖ} = \text{ПД} \times \text{УОЛЖ}, (\text{л/мин.}).$$

Полученный цифровой материал обрабатывали по специальной программе, где роль генетических и средовых факторов в общей фенотипической дисперсии оценивали вычислением внутриклассовой корреляции по Р. Фишеру, отдельно для моно- и дизиготных близнецов. Значимость, полученных коэффициентов корреляции (r), оценивали "Z"-преобразованием Фишера, достоверность последнего изучали по критерию Стьюдента (t). Разложение фенотипической дисперсии исследуемых параметров на генетические и средовые составляющие и вычисление соответствующих коэффициентов детерминации проводились с использованием аналитического аппарата медицинской генетики полигенных признаков, главное уравнение которого (при некоторых упрощениях, поскольку мы не изучали корреляционных связей между родителями и детьми) имеет нижеследующий вид [5,7]: $V_p = V_a + V_d + V_{E_c} + V_{E_w}$, где V_p – фенотипическая дисперсия признака; V_a – варианса адитивного взаимодействия генов; V_d – варианса, обусловленная эффектами внутрилокусного доминирования; V_{E_c} – систематическая (общесемейная) средовая варианса; V_{E_w} – случайная средовая варианса. Коэффициенты генетической и средовой детерминант (G_a , G_d , E_c , E_w) определялись на основе коэффициентов внутрипарных корреляций в парах монозиготных (r_{MZ}) и дизиготных (r_{DZ}) близнецов [5-7].

Результаты и их обсуждение. Перед тем, как приступить к изучению соотносительного вклада генетических и средовых факторов в форми-

ровании фенотипической дисперсии исследуемых признаков, был проведен сравнительный анализ полученных стандартных статистик у моно- и дизиготных близнецов. По исследуемым характеристикам изучаемые показатели не отличаются между собой как по средним, так и по дисперсиям. Все наблюдаемые различия носили недостоверный характер, что дает основание полагать, что рассматриваемые группы близнецов представляют собой выборки из одной генеральной совокупности и поэтому могут быть использованы для решения поставленной задачи. Форма распределения рассматриваемых признаков унимодальная и стремится к нормальному. Результаты близнецового анализа представлены в таблицах 1 и 2, из которых видно, что вклад генотипа и среды в изменчивость изучаемых параметров сердечно-сосудистой системы неодинаков. Необходимо также отметить, что во всех случаях сходство между монозиготными близнецами достоверно превышает уровень корреляции в дизиготных парах. Кроме того, все показатели коэффициентов корреляции среди моно- и дизиготных близнецов значительно отличаются от нуля, что обеспечивается представительностью анализируемых выборок.

Как видно из таблицы 1, в мужской выборке преобладают генетические (G) факторы в фенотипической дисперсии изучаемых признаков. Основная роль среди генетических факторов приходится на аддитивную компоненту (G_a), а среди средовых (E) факторов – на общесемейную (E_c). Влияние случайных средовых факторов (E_w) на все изучаемые показатели, во всех трех возрастных группах, ничтожно низкое. Влияние генетических факторов на ЧСС во второй возрастной группе не превышает 40%, однако впоследствии затем их доля в первой и в третьей возрастных группах заметно увеличивается (62% и 56%). Высокой остается доля наследственных факторов в фенотипической дисперсии САД во всех возрастных группах мужских выборок, причем немаловажный вклад в генетическую составляющую вносит компонент внутрилокусного доминирования (G_d), а среди внешнесредовых факторов (E) доля внутрисемейной дисперсии (E_c) равна нулю, хотя случайные средовые влияния (E_w) при формировании этого параметра также довольно слабы. А УОЛЖ во второй возрастной группе боль-

ше подвержен влиянию средовых факторов (68%), чем в первой и третьей группах, где доля наследственных факторов довольно высока (66% и 83% соответственно). МОЛЖ во всех трех возрастных группах находится под контролем наследственных факторов, где превалирует аддитивная составляющая (Ga), а факторы внутрилокусного доминирования (Gd) равны нулю. Необходимо отметить, что три параметра - ЧСС, УОЛЖ и МОЛЖ - из исследуемых четырех, находятся под контролем генетической аддитивной составляющей (Ga), кроме САД. Из средовых воздействий

на вышеуказанные три параметра наиболее значимое влияние имеет общесемейная компонента (Ec), хотя в фенотипической дисперсии САД ее роль ничтожно низкая, как исключение. В целом, доля как наследственных, так и средовых факторов во всех трех возрастных группах в фенотипической дисперсии изучаемых параметров меняется то волнообразно, то постепенно нарастает или уменьшается с возрастом, что, видимо, указывает на определенную хронологию усиления или ослабления влияния действия генов с изменением возраста.

Таблица 1. Показатели генетической и средовой детерминации изменчивости параметров сердечно-сосудистой системы на разных этапах постнатального онтогенеза (12-70 лет) у лиц мужского пола, полученные на основе коэффициентов внутрипарной корреляции

Исследуемый признак	Возраст. период (лет)	r MZ	r DZ	Ga	Gd	Ec	Ew	G	E
ЧСС (уд./мин.)	12-17	0,95	0,64	62	0	33	5	62	38
	30-45	0,95	0,77	36	0	59	5	36	64
	50-75	0,92	0,64	56	0	36	8	56	44
САД (мм.рт.ст.)	12-17	0,97	0,43	75	22	0	3	97	3
	30-45	0,93	0,40	68	23	0	8	91	8
	50-75	0,99	0,40	63	37	0	1	99	1
УОЛЖ (мл.)	12-17	0,98	0,65	66	0	32	2	66	34
	30-45	0,91	0,75	32	0	59	9	32	68
	50-75	0,98	0,57	83	0	15	2	83	17
МОЛЖ (л/мин.)	12-17	0,99	0,72	52	0	46	2	52	48
	30-45	0,99	0,57	83	0	15	2	83	17
	50-75	0,99	0,63	72	0	27	1	72	28

Таблица 2. Показатели генетической и средовой детерминации изменчивости параметров сердечно-сосудистой системы на разных этапах постнатального онтогенеза (12-70 лет) у лиц женского пола, полученные на основе коэффициентов внутрипарных корреляций

Исследуемый признак	Возраст. период (лет)	r MZ	r DZ	Ga	Gd	Ec	Ew	G	E
ЧСС (уд./мин.)	12-17	0,92	0,78	28	0	64	8	28	72
	0-45	0,94	0,55	78	0	16	6	78	22
	0-75	0,94	0,68	51	0	42	7	51	49
САД (мм.рт.ст.)	12-17	0,96	0,56	79	0	16	5	79	21
	0-45	0,99	0,50	99	0	1	0	99	1
	0-75	0,94	0,43	77	17	0	6	94	6
УОЛЖ (мл.)	12-17	0,94	0,63	62	0	32	6	62	38
	0-45	0,97	0,77	40	0	57	3	40	60
	0-75	0,97	0,65	64	0	32	4	64	36
МОЛЖ (л/мин.)	12-17	0,96	0,73	46	0	50	4	46	54
	0-45	0,97	0,69	54	0	43	3	54	46
	0-75	0,97	0,69	56	0	41	3	56	44

В женских группах, также как и в мужских выборках, коэффициенты внутрипарных корреляций среди монозиготных пар выше, чем среди дизиготных близнецов. Общая доля генетических факторов в дисперсии изучаемых признаков выше, чем средовых (таблица 2). Среди генетических факторов решающая роль принадлежит аддитивной (Ga) составляющей во всех возрастных группах, а среди факторов внешней среды - основная тяжесть приходится на общесемейную компоненту (Ec). Роль случайных средовых факторов (Ew), также как и в мужских парах, незначительна. В первой возрастной группе ЧСС и МОЛЖ находятся под большим влиянием средовых факторов (72% и 54% соответственно), а САД и УОЛЖ больше подвержены влиянию наследственных факторов (21 и 38% соответственно). Во II возрастной группе ЧСС, САД и МОЛЖ контролируются генетическими факторами, а УОЛЖ – средовыми влияниями, хотя в фенотипической дисперсии роль наследственных факторов не так уж и мала для последнего параметра (40%). В III возрастной группе все изучаемые показатели подвержены влиянию наследственных факторов, но вклад генетической компоненты неодинаков для разных параметров.

В женской выборке вклад наследственной компоненты в фенотипической дисперсии ЧСС волнообразно нарастает от I возрастной группы ко II, а в III - несколько уменьшается, хотя и остается под контролем генетических влияний. Почти аналогичная картина и для МОЛЖ, хотя кривая распределения более пологая. Для УОЛЖ кривая распределения генетической компоненты имеет обратное направление. Она выше в I возрастной группе, затем, во II возрастной группе доминирующее положение занимают средовые факторы, и в III – снова верх берут наследственные влияния. Для САД роль генетических факторов остается высокой во всех возрастных группах. Если сопоставить мужские и женские выборки по изучаемым признакам и возрастным группам, то ясно видно, что в I возрастной группе ЧСС находится под контролем наследственных факторов в юношеских группах, а в девичьих – под контролем средовых влияний. Во II возрастной группе роль генетических факторов возрастает в женских выборках, а в мужских – наоборот, усиливается роль средовых факторов. В III возрастной группе ЧСС контролируется генетическими факторами, как в

мужских, так и в женских выборках, хотя вклад средовых факторов довольно высок (44% и 49% соответственно). Для САД вклад наследственных факторов в фенотипическую дисперсию этого параметра изначально высок как в женских, так и мужских группах, независимо от возрастного периода (79% и 97%). УОЛЖ в обеих половых группах имеет одинаковую динамику, в I возрастной группе – наследственно обусловлен (66% и 62%), во II – подвержен больше средовым влияниям (68% и 60%) и в III группе – снова находится под контролем генетических факторов. Что касается МОЛЖ, то только в юношеском периоде средовые факторы преобладают в женских группах, а в остальные возрастные периоды изучаемый параметр находится под контролем наследственных факторов. Кроме того, этот параметр сильнее детерминирован в мужских выборках, чем в женских.

Подытоживая полученные результаты, можно предположить, что в наблюдаемых периодах онтогенеза с увеличением возраста, или с переходом от одного периода развития к другому, наблюдается явление взаимного подавления противоположных по действию влияний аллельных генов, локализованных в половых хромосомах и детерминирующих изменчивость процессов формирования и дифференцировки физиологических параметров как у мужчин, так и у женщин. Причем, следует отметить, что степень данного эффекта также детерминирована генетически и зависит от хронологических особенностей активации контролируемых ее генов. Особый интерес представляет рассмотрение полученных данных с позиции хроногенетики, так как одним из его понятий является стабильность гена во времени. Как известно, степень стабильности гена именуется эргоном, а продолжительность его информативного действия – хрононом [12]. В физиологических условиях «эргон-хронон», система регуляторных и структурных генов контролирует наследственную изменчивость во времени и, по всей вероятности, эта система проявляет себя и на уровне полигенов, контролируемых формирование отдельных количественных признаков. С этих позиций, следует полагать, что изученные параметры сердечно-сосудистой системы в онтогенезе находятся под контролем, по крайней мере, двух различных полигенных систем. Их информативная сила в зависимости от возраста и пола то уси-

ливается, то затухает. Кроме этого, как видно из данных исследования, коэффициенты внутрипарных корреляций в мужских парах выше, чем в женских, что указывает на сцепленную с "X"-половой хромосомой наследственность. Выявлен половой диморфизм по всем изученным параметрам. Согласно филогенетическому правилу полового диморфизма мужской пол рассматривается как эволюционный „авангард" популяции, а половой диморфизм по какому либо из признаков служит показателем направления „эволюционного компаса"[4]. Согласно этому же правилу, вклад генетической компоненты в фенотипическую дисперсию у представителей мужского пола, по всей вероятности, выше, чем у лиц женского пола, а коэффициенты корреляции среди MZ пар мужчин должны быть выше, чем среди MZ пар женщин, однако у DZ пар, наоборот, дизиготные сестры больше похожи друг на друга, чем дизиготные братья. Все эти положения теории полностью согласуются с нашими данными, за небольшим исключением.

ЛИТЕРАТУРА

1. ყურაშვილი გ. თანდაყოლილი და გარემო ფაქტორების ფენოტიპური დისპერსიის როლი გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ზოგიერთი პარამეტრის განვითარება-ჩამოყალიბებაში 12-14 წლის ასაკის მოზარდებში (გამოკვლევა ტყუპებზე). სამეცნ. ნაშრომთა კრებული. გორის მრავალპროფ. მცირე აკადემია. – 2007; 101-112.
2. ყურაშვილი გ., კობაშვილი მ., თოდუა მ., და სხვ. - გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ფენოტიპური მრავალფეროვნების წვლილი გულ-სისხლძარღვთა ზოგიერთი მახვენებლის განვითარება-ჩამოყალიბებაში 12-დან 17 წლამდე ასაკის მოზარდებში (გამოკვლევა ტყუპებზე). ექსპერიმენტალური და კლინიკური მედიცინა 2006; 6 (31): 76-82.
3. ყურაშვილი გ. გენეტიკური და გარემო ფაქტორების ფენოტიპური მრავალფეროვნების წვლილი ზოგიერთი ფიზიკური მახვენებლების განვითარებაში 12-დან 17 წლამდე ასაკის მოზარდებში. საქართველოს ომის ვეტერანთა საერთაშორისო კლინიკური ჰოსპიტლის შრომათა კრებული. თბ.: 2001; 379-388.
4. Кураковский Л.С., Малых С.Б., Кравчук Т.Е., Большева К.А. Применение методов теории информации для оценки генетических и средовых

- влияний в близнецовых исследованиях. Вопросы психологии 2006; 3: 144-157.
5. Рокицкий П.Ф. Введение в статистическую генетику. Минск: 1974; 447.
 6. Шарандак А.П., Королев А.П., Дворянчикова Ж.Ю., и др. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией (близнецовое исследование). Кардиология 2002; 2: 34-38.
 7. Шарандак А.П., Кириченко Л.Л., Дворянчикова Ж.Ю., и др. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии. Роль наследственности и среды. Кардиология 2003; 5: 29-33.
 8. Цека О.С. Ремоделирование сердца и эффективность комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией в зависимости от конституциональных особенностей организма. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 2006: 1-43.
 9. Wingfield A., Panizzon M., Grant et al. A Twin study of genetic contributions to hearing acuity in late middle age. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 2007; 62: 1294-1299.
 10. Hughes T.E., Bockmann M.R., Seow K., et al. Strong genetic control of emergence of human primary incisors. J. Dent. Res. 2007; 86 (12): 1160-1165.
 11. Shabeeva R.H., Krishnappa C.M., Cristina R., Andrew J.L. Idiopathic Juxtafoveal Retinal Telangiectasis in monozygotic twins. British J. of Ophthalmology 2007; 91: 1729-1730.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF IMPACT OF HEREDITARY AND ENVIRONMENTAL FACTORS ON DEVELOPMENT OF SOME PARAMETERS OF A HUMAN'S CARDIOVASCULAR SYSTEM ON DIFFERENT ONTOGENESIS STAGES (TWIN STUDIES)

Kurashvili G., Todua M., Sagrishvili K., Uchava L., Janjgava Sh.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural sciences, Faculty of Medicine

Mono- and dizygoted 12-70 year-old twins' permanent ontogenesis on different stages of cardiovascular system had been studied. Zygote was diagnosed with modern methods of research (anthropologic,

immune-serologic, mathematic, and dermatoglyphic). Altogether 194 couple twins had been examined, from whom 79 couple were monozygotic and 115 – dizygotic. They were divided into three age groups: the first group – of 12-17 year-old, the second – of 30-45 year-old ones, and the third – of 50-70 year-old ones. Modern methods helped to discern importance of genetic and environmental components in whole phenotypic dispersion of cardiac shortening frequency, average arterial pressure, shock and minute volume of heart left ventricle. It was ascertained, already ex-

amined hereditary determinacy is conditioned by genetic additive component, and environmental factors are influenced by general family components. With growing of age correlative role of hereditary and environmental factors are either strengthening, or fading. This depends on gender too. Gender dimorphism was also revealed.

Key words: mono- and dizygoted twins, hereditary and environment, phenotypic dispersion, gender dimorphism.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА (БЛИЗНЕЦОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Курашвили Г.Б., Тодуа М.Е., Сагришвили К.Д., Учава Л.П., Джанджгава Ш.Г.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили,
факультет точных и естественных наук, факультет медицины*

Изучены некоторые показатели сердечно-сосудистой системы человека на разных этапах постнатального онтогенеза у моно- и дизиготных близнецов от 12-ти до 70 лет. Диагноз зиготности устанавливали с применением современных методов исследования (антропологический, иммуносерологический, математический и дерматоглифический). Всего обследовано 194 пары близнецов, из них монозигот 79 пар и дизигот – 115 пар, которые были разделены на 3 возрастные группы: I группа – 12-17 лет, II – 30-45 лет и III группа – 50-70 лет. Использование современных методических разработок позволило выявить значение генетического и средового компонентов в общей

фенотипической дисперсии частоты сердечных сокращений, среднего артериального давления, ударного и минутного объема левого желудочка сердца. Установлено, что наследственная детерминированность исследуемых признаков, в основном, обусловлена генетической аддитивной компонентой, а среди внешнесредовых факторов существенное значение имеют общесемейные влияния. Показано, что с изменением возраста соотносительная роль наследственных и средовых влияний на изучаемые параметры усиливается или затухает в зависимости от пола и возраста. Выявлен половой диморфизм по всем изученным признакам.

PROLONG QT INTERVAL AND “TORSADES DE POINTES” ASSOCIATED WITH DIFFERENT GROUP OF DRUGS

Gongadze N., Kezeli T., Antelava N.

Tbilisi state medical university, department of pharmacology

Prolongation of the QT interval may be associated with a ventricular tachycardia (VT), which may represent an acquired syndrome including a proarrhythmic drug effect. The cardiac action potential normally lasts for 200-300 ms. A QT interval prolongation over 440-460 ms can cause ventricular fibrillation which, if left untreated, causes sudden death in about 20-25% of the patients. Ventricular fibrillation is in the ECG curve preceded by “torsade de pointes” type VT [16]. Electrolyte imbalance, hypothermia, myocarditis and CNS disorders may produce this syndrome. However most VT designated as “torsade de pointes” is associated with proarrhythmic drug therapy, particularly class I [2]. Diagnosis of “torsade de pointes” is recognized by the association of a long QT interval with multiform type of VT in which the QRS complex appears to twist around a central point with bidirectional forms of the usually nonsustained but repetitive tachycardia. Proarrhythmic effect of antiarrhythmic drugs – also appear as multiform sustained or nonsustained VT should always be suspected when the arrhythmia is not responding to usual measures of appears to be aggravated by the antiarrhythmic in use [2].

Under some pathophysiological conditions, a normal cardiac action potential may be interrupted or followed by an abnormal depolarization. If this abnormal depolarization reaches threshold it may, in turn, give rise to secondary upstrokes which then can propagate and create abnormal rhythms. These abnormal secondary upstroke occur only after an initial normal, or “triggering” upstroke and so are termed triggered rhythms [6]. Two major forms of triggered rhythms are recognized: 1) Under conditions of intracellular Ca^{2+} overload (myocardial ischemia, adrenergic stress, digitalis intoxication), a normal action potential may be followed by a “delayed afterdepolarization (DAD). If this DAD reaches threshold, a secondary triggered beat or beats may occur [6]. 2) The key abnormality in the second type of triggered activity is marked prolongation of the cardiac action potential. When this occurs, phase 3 repolarization may be interrupted by an “early afterdepolarization”

(EAD [6]). Clinical arrhythmias are most common when the underlying heart rate is slow, extracellular K^+ is low, and certain drugs (antiarrhythmics and others) that prolong action potential duration are present [1,6,8,9,10,12]. When an EAD is present, sympathetic stimulation can increase the likelihood of triggered beats. EAD – related triggered upstrokes probably reflect inward current through Na^+ or Ca^+ channels. When cardiac repolarization is markedly prolonged, polymorphic VT with a long QT interval, known as the “torsades de pointes syndrome”, may occur and is thought to be caused by EAD and resultant triggering [1,6,11-15].

It is established 2 forms of the long QT syndrome, a congenital and an acquired one [4,6,8]. The congenital long QT syndrome, a disease in which “torsades de pointes” are common, is known to be caused by defective Na^+ channel inactivation, or by a defect in a putative K^+ channel [4]. The congenital form has seven different known predisposing genes, six of which are associated with the myocardial ion channels. The prevalence of the congenital form is estimated at less than 1/10000 [16].

The molecular basis of inherited disorders caused by a mutation in either the gene coding for a particular potassium channel called HERG-or another gene, *SCN5A*, which codes for the sodium channel and disruption of which results in a loss of inactivation of the Na^+ current [17,18]. Among the congenital forms, particularly interest is focused on the potassium channel coded by the HERG gene located on chromosome 7 and with a key role in the normal electric cardiac activity [4,16,19]. The potassium channel coded by the HERG gene is partly responsible for the return of the electric cardiac activity to the resting phase before the next myocardial electric activation process [9,16]. Disturbed function will prolong the return to resting phase, which is thought to be an essential part of the development mechanism of myocardial “torsades de pointes” tachycardia. There may also be correlation between the strength of binding of the medicinal substance to the potassium channel

coded by the HERG gene and prolongation of the QT interval [14,16].

Different groups of drugs may produce an effect on the QT interval, such as some neuroleptics, antidepressants, narcotic analgesics, antiarrhythmics, antihistamines (H₁ receptor blocking agents), and motility stimulants.

Narcotic analgesic – methadone, which is used for analgesia in moderate to severe pain and in the treatment of opioid dependence may cause QT prolongation and development of “torsades de pointes” [23]. These adverse effects were usually observed in patients receiving a high dose of methadone (>120 mg/day), concomitant QT interval prolonging agents and the presence of the risk factors for QT prolongation, which may predispose patients to the development of potentially fatal arrhythmias [27]. EEG monitoring is recommended with methadone doses >150 mg/day and in patients with either risk factors for QT prolongation or symptoms that may be attributable to arrhythmia. If QT prolongation occurs, specialist advice should be sought regarding discontinuing or reducing the dose of methadone [27]. EEG monitoring is recommended in patients with risk factors for QT prolongation including [23]:

- history of QT interval prolongation, congenital or acquired;
- family history of sudden death;
- use of other drugs known to prolong QT - interval, induce hypokalaemia, bradycardia, or inhibit the metabolism of methadone.

Antipsychotic drugs – haloperidol and droperidol has been revised with regard to the risk of “torsades de pointes” and QT prolongation in patients treated with these drugs [21,28], especially when they administered intravenously or at higher than recommended doses. EEG monitoring is recommended if haloperidol is administered intravenously. Particular caution is required in patients with other QT prolonging conditions (such as electrolyte imbalance), underlying cardiac abnormalities, hypothyroidism or familial long QT syndrome, or who are receiving drugs known to prolong QT interval [28].

Droperidol as antipsychotic drug is indicated by mouth for tranquillisation and emergency control in mania. The injection is also indicated for premedication, in anaesthesia in the technique of neuroleptan-

algia, for post-operative and cancer-chemotherapy-induced nausea and vomiting. Like haloperidol, potential adverse effect of droperidole is cardiac QT interval prolongation which required risk-benefit assessment [21].

Another Antipsychotic drug – thioridazine, which is currently indicated for treatment of schizophrenia and other psychoses may cause QT prolongation, cardiac arrhythmias and sudden death in such patients. It is recommended that when discontinuing treatment with thioridazine, a gradual reduction in dosage over several week is recommended to prevent recurrence of symptoms [20,24]. Health professional advises patients using thioridazine to not stop taking the drug and to see their health care provider as soon as possible to be switched to an alternative treatment. It must be individualize the switching strategy for each patients, by gradually reduce the thioridazine dosage over several weeks to prevent cholinergic rebound and the recurrence of symptoms of the underlying condition [7,24]. The publication showed an increased risk of QT interval prolongation in using thioridazine. These reports of suspected heart rate and rhythm disorders associated with thioridazine, included patients on low doses of thioridazine or with a history of dementia. It was concluded that the risk-benefit ratio of thioridazine would be favourable only as a second-line treatment in schizophrenia in adults under special supervision [3,5,20,24,25]. Clinically significant cardiac disorders, conduction disorders or a history of QT interval prolongation are contraindications to the use of thioridazine. Other drugs taken concurrently may increase the risk of serious ventricular arrhythmias. Interactions with thioridazine may occur with drugs which inhibit its metabolism, or additive effects with other drugs which prolong the QT interval [3,5,7,25].

Paroxetine-an antidepressant drug, which is indicated for treatment depressive illness, panic, disorders and social phobia in an open-label study was found to increase antipsychotic drug-pimozide plasma levels in healthy volunteers who were administered both drugs. Elevation of pimozide blood concentration may produce cardiac QT interval prolongation associated with severe arrhythmias including “torsades de points”. The updated warning states against the concurrent use of these drugs [26].

Motility stimulant domperidone and cisapride has been subjected to regulatory actions in several countries.

Domperidone is dopamine antagonist which stimulate gastric emptying and small intestinal transit. In some patients receiving domperidone was found heart rate and rhythm disorders suspected of being linked with use of this drug. Treatment with domperidone in part of these patients was accompanied by QT interval prolongation and "torsades de pointes", while in other by developing the following adverse reactions: arrhythmia, atrial fibrillation, bradycardia, palpitation and ventricular tachycardia [29].

Another motility stimulant cisapride, which promote release of acetylcholine in the gut wall also have an properties of prolonging QT interval. In early 2000, the Australian adverse drug reactions advisory committee (ADRAC) conducted a comprehensive review of the safety of cisapride. Among 343 reports there were 52 reports describing cardiac reactions, some of which was associated to serious arrhythmias including prolong QT interval or "torsades de pointes". Especially it is very difficult for interpretation cisaprid cardiac effects when this drug is combined with another one, because, a drug which may not have an effect on the QT interval when used alone, may revealed it in case of combined with another one, resulting in an adverse effect. Such interaction was demonstrated in reports concerning of concomitant use of cisapride and erythromycin, which expressed in a pronounce prolong QT interval [16,22].

REFERENCES

1. Гудман и Гилман. Клиническая фармакология 2006: 718-722.
2. Berkow R., Fletcher A.J. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 1987: 458.
3. Carrillo J.A. et al. Pharmacokinetic interaction of Fluvoxamine and Thioridazine in schizophrenic patients. J. of Clin. psycho-Pharmacology 1999; 19: 494-499.
4. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W. et al. A molecular basis for cardiac arrhythmias: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell 1995; 80:795-803.
5. Dillenkoffer R.L. et al. Electrocardiographic evaluation of Mesoridazine (serentil). Current Therapeutic Research 1972; 14(2):71-72.
6. Goodman and Gillman. The pharmacological basis of therapeutics 1996: 843-845.
7. Hartigan C.K. et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabo-

lites in humans. Clinical pharmacology and therapeutics 1996; 60:543-553.

8. Jackman W.M., Friday K.J., Anderson J.L. et al. The long Qt Syndromes: a critical review-new clinical observations and a unifying hypothesis. Prog. cardiovascular. Dis. 1988; 31:115-172.
9. Kowey P.R., Levine J.H., Herre J.M. et al. Randomized double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The intravenous amiodarone multicenter investigators group. Circulation 1995; 92:3255-3263.
10. Makkar P.R., Fromm B.S., Steinman R.T. et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. JAMA 1993; 270:2590-2597.
11. Reilly J.C., Ayis S.A., Ferrier I. N et al. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 354:1048-52.
12. Roden D.M., Long QT syndrome and torsades de pointes: basic and clinical aspects. In Cardiac Pacing and Electrophysiology. Philadelphia, W.B. Saunders: 1991; 265-284.
13. Roden D.M. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. N. Engl. J. Med. 1994; 331:785-791.
14. Roden D.M., Spooner P.M. Inherited long Qt syndromes: a paradigm for understanding arrhythmogenesis. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1999; 10: 1664-1683.
15. Rodem D.M., Hoffman B.F. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine purkinje fibers. Relationship to potassium and cycle length. Circ. Res. 1985; 56: 857-867.
16. Vanakoski J., Sommarberg J. Cardiac QT interval prolongation and drugs. J. Drug Information from the National Agency for Medicines. Finland: 2004; N6: 53.
17. Wang Q., Shen J., Splawski J., Atkinson D. et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. Cell 1995; 80:805-811.
18. Welsh M.J., Hoshi T. Molecular cardiology – ion channels lose the rhythm. Nature 1995; 376: 640-641.
19. Wilde A.A., Janse M.J. Electrophysiological effect of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. Cardiovasc Res., 1994; 28:16-24.
20. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Mesoridazine besilate and thioridazine warning: prolongation of the

QT interval. WHO 2000; 3: 3-4.

21. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Droperidol-Voluntary withdrawal prolongation of the QT interval. WHO 2001; 1: 2.

22. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Cisapride-restricted indications. WHO 2001; 1: 1-2.

23. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Cardiac Vigilance recommended. WHO 2005; 5: 3.

24. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Thioridazine – sale discontinued in Canada. WHO 2005; 4: 5.

25. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Thioridazine-withdrawn due to poor benefit/risk profile.

WHO 2005; 1: 2.

26. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Paroxetine and Pimozide-concurrent use contraindicated. WHO 2005; 3: 5.

27. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Methadone risk of QT prolongation and torsade de pointes. WHO 2007; 1: 1-2.

28. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Haloperidol-labelling updated with risk of torsade de pointes. WHO 2007; 5: 2.

29. WHO Pharmaceuticals Newsletter. Domperidone-heart rate and rhythm disorders. WHO 2007; 2: 8-9.

SUMMARY

PROLONG QT INTERVAL AND “TORSADES DE POINTES” ASSOCIATED WITH DIFFERENT GROUP OF DRUGS

Gongadze N., Kezeli T., Antelava N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pharmacology

The problem of formation of cardiac arrhythmia such as “torsades de pointes” because of prolongation of the QT interval is discussed in this article.

It is established 2 forms of the long QT syndrome, a congenital and an acquired one. The congenital form has seven different known predisposing genes, six of which are associated with the myocardial ion channels. The prevalence of the congenital form is estimated at less than 1/10000. The molecular basis of inherited disorders caused by a mutation in either the gene coding for a particular potassium channel called HERG-or another gene, SCN5A, which codes for the sodium channel and disruption of which results in a loss of inactivation of the Na⁺current.

Among the congenital forms, particularly interest is focused on the potassium channel coded by the HERG gene located on chromosome 7 and with a key role in the normal electric cardiac activity. The potassium channel coded by the HERG gene is partly responsible for the return of the electric cardiac activity to the resting phase before the next myo-

cardial electric activation process. Disturbed function will prolong the return to resting phase, which is thought to be an essential part of the development mechanism of myocardial “torsades de pointes” tachycardia. There may also be correlation between the strength of binding of the medicinal substance to the potassium channel coded by the HERG gene and prolongation of the QT interval. The investigation revealed that different groups of drugs may produce an effect on the QT interval, such as some neuroleptics (haloperidol, droperidol, thioridazine) antidepressants (paroxetine), narcotic analgesics (methadone), antiarrhythmics (class I), antihistamines (H₁ receptor blocking agents) and motility stimulants (domperidone and cisapride). For the prevention of cardiac arrhythmia such as “torsades de pointes”.

it is recommended the strict control and monitoring of drug use.

Key words: arrhythmia, cytochrome p-450, QT interval, “torsades de pointes”.

РЕЗЮМЕ

УДЛИНЕНИЕ QT ИНТЕРВАЛА И “TORSADES DE POINTES”, СВЯЗАННЫЕ С РАЗНЫМИ ГРУППАМИ ЛЕКАРСТВ

Гонгадзе Н.В., Кезели Т.Д., Антелава Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

В статье обсуждаются проблемы удлинения QT интервала и возникновения на этом фоне сердечных аритмий “torsades de pointes”, которые указывают на проаритмогенное действие различных лекарств и не так уж редко предшествуют желудочковой фибрилляции с летальным исходом. Продолжительность потенциала действия сердца составляет в норме 200-300 мс. При его удлинении более чем 440-460 мс может возникнуть мультиформная вентрикулярная тахикардия (пируетная тахикардия) в виде синдрома “torsades de pointes”, чему способствуют такие факторы, как электролитный дисбаланс, гипотермия, миокардит и нарушения со стороны центральной нервной системы. В настоящее время выделяют 2 формы удлинения QT интервала - врожденную и приобретенную. Врожденное удлинение QT интервала является патологией, для которой характерно развитие “torsades de pointes”, связанное либо с неполной блокадой натриевых каналов, либо с дефектом калиевых. По современным представлениям, при конгенитальной (врожденной) форме преобладают 7 установленных различных предрасполагающих генов, 6 из которых ассоциируются с миокардиальными ионными каналами. Молекулярной основой врожденных расстройств служит либо мутация т.н. HERG гена, кодирующего преимущественно калиевые каналы, либо

мутация другого - SCN5A гена, кодирующего натриевые каналы, «разрушение» которого способствует утрате способности инактивации натриевого тока. В последнее время из врожденных форм удлинения QT интервала особое внимание уделяется кодированным HERG-геном (расположенным на хромосоме 7) калиевым каналам, играющим ключевую роль в электрической активности сердца. Калиевые каналы, кодируемые HERG-геном, частично ответственны за переход электрической кардиальной активности в фазу покоя, до генерации последующего процесса миокардиальной электрической активности. Поражение этой функции влечет за собой удлинение продолжительности «возвращения» к фазе покоя, что рассматривается в качестве основного механизма в процессе развития тахикардии по типу “torsades de pointes”. Среди лекарств, способных вызывать удлинение QT интервала и ассоциированную с этим аритмию - “torsades de pointes”, проаритмогенным эффектом обладают: антиаритмические препараты (преимущественно из класса I), наркотический анальгетик – метадон, нейролептики – тиоридазин, мезоридазин, галоперидол и дроперидол, а также средства, влияющие на моторику органов желудочно-кишечного тракта – домперидон и цисаприд. С учетом информации ВОЗ о побочных эффектах препаратов, соответствующими, регулируемыми органами разных стран ужесточен контроль за вышеупомянутыми группами лекарств. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг при их моно- и особенно комбинированном назначении с другими препаратами (особенно с препаратами, оказывающими влияние на изоферментные формы печеночной энзимной системы цитохром р-450), с коррекцией режима их дозировки, во избежание развития выраженного удлинения QT интервала и аритмии по типу “torsades de pointes”.

* * *