

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (147) Июнь 2007

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 6 (147), 2007**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

[www.viniti.ru](http://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](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@aol.com](mailto:nikopir@aol.com); [gmn@caucasus.net](mailto:gmn@caucasus.net)

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

**CONTACT ADDRESS IN TBILISI**      Tbilisi, Georgia 380077

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> 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](http://www.geomednews.org)  
[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.**



Содержание:

<b>Шукуров Т.Ш., Баротов И.Ш., Хамиджанов А.Э., Керкадзе В.Н., Кахаров М.А.</b> ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В ОЦЕНКЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННОМ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ .....	7
<b>Kalantarov A., Matitashvili K.</b> SPECIFIC FEATURES OF SECONDARY RHINOPLASTY .....	11
<b>Антадзе А.А.</b> СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАХОВОГО ГРЫЖЕСЕЧЕНИЯ .....	16
<b>Цуцкиридзе Б.Н., Джаиани С.В., Мгалоблишвили Г.И.</b> ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ .....	19
<b>Арчвадзе Б.К., Джапаридзе И.А.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛАПАННОГО АНАСТОМОЗА .....	23
<b>Микадзе М.Е., Чарквани Т.Л.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ .....	26
<b>Тохунц К.А., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И ЭХОГРАФИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПРОЦЕССОВ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ .....	29
<b>Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.</b> РИСК-ФАКТОРЫ СТАНОВЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ .....	37
<b>Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе</b> ЗАВИСИМОСТЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ОТ ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ .....	40
<b>Hey M., Kevanishvili I., von Specht H., Begall K., Kevanishvili Z.</b> ELECTRICALLY EVOKED AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN COCHLEAR IMPLANT USERS .....	43
<b>Шенгелия И.Б., Вирсаладзе Д.К., Джавашвили Л.В., Тананашвили Д.Э.</b> ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОТ СТЕПЕНИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ .....	49
<b>Sharvadze L., Gochitashvili N., Tophuria A., Bolokadze N., Tsertsvadze T.</b> IFN/RBV TREATMENT INDUCED NEUTROPENIA AND ITS CORRECTION WITH NEUPOGEN IN PATIENTS WITH HEPATITIS C .....	52
<b>Beridze S., Kistauri A.</b> THE DENSITOMETRY SURVEY OF OSTEOPOROSIS IN YOUNG POPULATION IN AJARIA (GEORGIA) .....	56
<b>Кашиа В.Ш., Бандзеладзе Л.Г., Ниорадзе Е.Г., Ткешелашвили Н.М., Цитлидзе Л.М.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕПАКИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ) .....	59
<b>Антелава Н.А., Пирцхалайшвили Н.Н., Антелава А.В., Пачкория К.З.</b> АНТИМИКРОБНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ОПЕРАТИВНОЙ УРОЛОГИИ .....	63

<b>Гегешидзе М.М., Месхели М.К.</b> АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОТЕКЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	72
<b>Абзианидзе Э.Н.</b> ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ОСИ ГИПОФИЗ-ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ .....	75
<b>Миминошвили Ш.М., Гвамичава Т.А., Мдинарадзе Н.Л.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ УНО ДЕ ГАТО .....	78
<b>Dzuliashvili M., Gabitashvili K., Golidjashvili A., Hoile N., Gachechiladze K.</b> STUDY OF THERAPEUTIC POTENTIAL OF THE EXPERIMENTAL <i>PSEUDOMONAS</i> BACTERIOPHAGE PREPARATION .....	81
<b>Самсония М.Д., Лесиовская Е.Е., Канделаки М.А.</b> ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ .....	89

НАУКА

## ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В ОЦЕНКЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННОМ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Шукуров<sup>1</sup> Т.Ш., Баротов<sup>2</sup> И.Ш., Хамиджанов<sup>2,3</sup> А.Э., Керкадзе<sup>3</sup> В.Н., Кахаров<sup>2</sup> М.А.

<sup>1</sup>Институт физики и химии АН РТ, <sup>2</sup>ХО ТИППМК (Таджикистан) и

<sup>3</sup>Университет Карла Рупрехта, Хайделберг (Германия)

Методы спектрального анализа применяются в клинике уже длительное время. Диапазон их применения весьма широк и имеющиеся сообщения являются свидетельством их высокой информативности и точности. Они с успехом применяются для изучения физико-химических параметров биожидкостей и биотканей при различной патологии. Известно, что при любой патологии происходят морфофункциональные нарушения, которые приводят к изменению физико-химических свойств биосубстратов. Изменения последних отражаются на их спектральных характеристиках. Следовательно, исследование биосубстратов методом молекулярной спектроскопии способно дать информацию о динамике течения процесса, протекающего в организме больного.

В настоящее время имеются сообщения о применении инфракрасной спектроскопии (ИКС) для количественной оценки компонентов желчных камней, дифференциальной диагностики сахарного диабета I и II типов для определения зоны здоровой и пораженной опухолью тканей, уточнения вопросов метастазирования в соседние лимфатические узлы и др. [1-5]. В то же время упоминаний о результатах применения ИКС при язвенной болезни желудка и ДПК в литературе нами не обнаружено.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности применения инфракрасной спектроскопии в оценке морфофункциональных изменений желудка при язвенном пилородуоденальном стенозе.

**Материал и методы.** В основу настоящего исследования положены результаты анализа желудочного сока (ЖС) методом ИКС 64-х больных язвенным пилородуоденальным стенозом. Среди обследованных нами пациентов мужчин было – 48 (75%), женщин – 16 (25%), в возрасте от 16 до 66 лет (средний возраст  $39,7 \pm 4,5$  года). Распределение больных по стадиям пилородуоденального стеноза (ПДС) показало, что в компенсированной стадии заболевания госпитализировано 10 (15,6%) больных, субкомпенсированной - 36 (56,3%), декомпенсированной - 18 (28,1%) пациентов.

В комплекс обследования, наряду с общепринятыми методиками: Р-графия ЖКТ, ЭГДС, УЗИ, электрогастрографии, фракционного исследования ЖС, уреазного и бактериоскопического теста на хеликобактериоз,

морфологического исследования слизистой оболочки желудка, входила также ИКС желудочного сока.

Методика выполнения ИКС была следующей: ЖС брали натощак, методом зондирования. С целью интерпретации экспериментально полученных спектров ИК полос поглощения ЖС к определенным типам колебаний и формам патологии, они сопоставлялись со спектрами донора (здоровых людей), а также химически чистого (х.ч.) пепсина и его раствора в соляной кислоте, мочевины и аммиака. ИК спектры регистрировались в интервале частот 400-4000  $\text{см}^{-1}$ , как в жидком состоянии, так и используя метод получения тонких пленок на поверхности оптических подложек из KRS – 5. Запись спектров проводилась на двухлучевом спектрофотометре “SPECORD – 75 IR”.

Для выявления информативности ИКС проводился корреляционный анализ с результатами фракционного исследования ЖС, морфологическим состоянием слизистой оболочки желудка и определена хеликобактерная обсемененность желудка при помощи уреазного и бактериоскопического тестов. Все больные после обследования были оперированы. Была проведена резекция желудка по способу Бильрот-1 в модификации Хачиева Л.Г. (1979).

**Результаты и их обсуждение.** На рисунке приведены ИК спектры ЖС больных и для сравнения спектр здорового пациента (донор, крив. 1). Как видно из рисунка (крив. 2-4), ИК спектры у больных существенно отличаются от спектров донора.

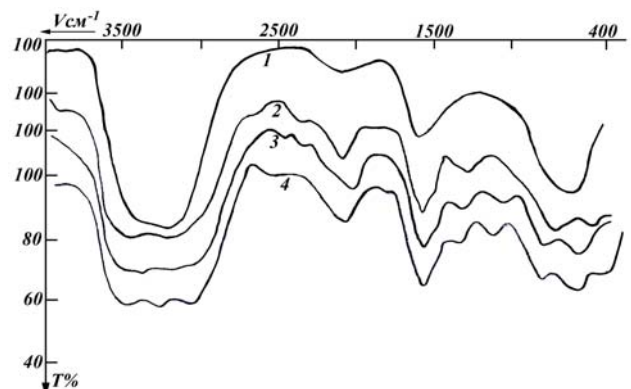


Рис 1. ИК - спектры желудочного сока: 1 – донора, 2 – компенсированной, 3 – субкомпенсированной и 4 – декомпенсированной стадий пилородуоденального стеноза

Анализ полученных спектров ИК полос поглощения ЖС донора показывает, что в области частот 2600-4000  $\text{см}^{-1}$  наблюдается интенсивная и широкая бесструктурная полоса с частотой максимумом ( $\nu_{\text{макс}}$ ) при 3200  $\text{см}^{-1}$  (О–Н колебания). В области частот 400–2400  $\text{см}^{-1}$  наблюдаются две полосы со средней интенсивностью с  $\nu_{\text{макс}}$  при 1600  $\text{см}^{-1}$  (АМИД–1) и 650  $\text{см}^{-1}$  (деформационные колебания ОН – группы) и одна со слабой интенсивностью при 2120  $\text{см}^{-1}$  (колебания СОО – группы).

В компенсированной стадии пилородуоденального стеноза в спектрах ЖС (крив.2) в области максимума наблюдается расщепление широкой полосы 3200  $\text{см}^{-1}$  на (ОН и СН-колебания), увеличение интенсивности полос 2120 и 1650  $\text{см}^{-1}$  и появление новой полосы с  $\nu_{\text{макс}}$  1405  $\text{см}^{-1}$  (АМИД–3), а также расщепление полосы 650  $\text{см}^{-1}$  на дуплет с  $\nu_{\text{макс}}$  750 и 500  $\text{см}^{-1}$  и следы слабой полосы при 2360  $\text{см}^{-1}$ . Необходимо отметить, что среди выполненных 10 исследований при компенсированной стадии пилородуоденального стеноза, указанные характерные изменения в ИК спектрах имелись у 8-и пациентов.

Наблюдаемые изменения в ИК спектрах пациентов свидетельствуют о физико-химических изменениях, которые произошли в ЖС. Эти изменения были сопоставлены со спектром соляной кислоты и пепсина и выявлено, что для этой стадии стеноза, наряду с гиперсекрецией, характерно гиперацидное состояние и высокое содержание уровня пепсина. При исследовании показателя желудочной секреции фракционным методом мы исходили из показателя базальной продукции кислоты. В компенсированной стадии пилородуоденального стеноза он составил  $6,7 \pm 1,3$  мэкв/час.

При морфологическом исследовании резецированного желудка установлено, что на большинстве препаратов поверхностный эпителий слизистой выглядел уплощенным, в подэпителиальном слое отмечалась выраженная клеточная инфильтрация; отмечено увеличение количества эпителиальных желез. Они находились в состоянии гипертрофии. Кроме того, наблюдалось увеличение количества и размеров лимфатических фолликулов с реактивными центрами.

Нами изучены наличие и степень хеликобактерной обсемененности желудка при язвенном пилородуоденальном стенозе. Исследование с помощью ИКС основывается на том, что хеликобактер пилори в процессе своей жизнедеятельности расщепляет мочевины, образуя аммиак. Следовательно, наличие и количество этого соединения способно дать информацию о хеликобактериозе.

Сравнительный анализ ИК спектров ЖС при компенсированной стадии ПДС свидетельствует об их приближении по форме к спектрам аммиака. В этом случае происходят изменения некоторых полос поглощения: увеличение интенсивности полос 2120, 1610  $\text{см}^{-1}$  и расщепление в области максимума, что свидетельствует об увеличении концентрации аммиака в составе ЖС (рис. 2).

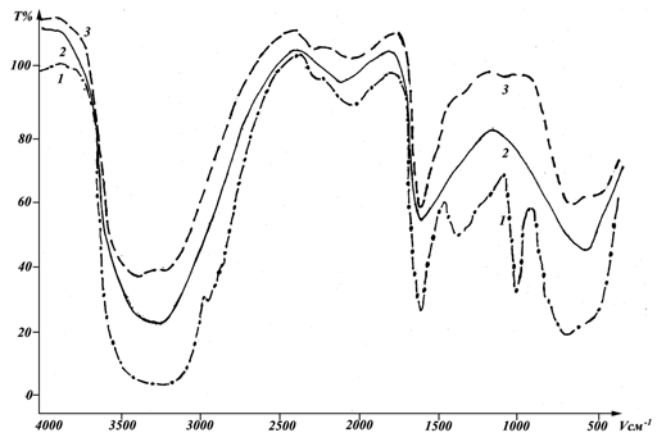


Рис.2 ИК – спектры желудочного сока (2), аммиака (3) и мочевины (1).

Данные уреазного теста показали, что в компенсированной стадии ПДС хеликобактер выявлен у 8-и пациентов; в том числе резко положительная реакция - у 5-и, положительная - у 2-х и слабоположительная - у 1-го пациента. При этом морфологический тест на хеликобактериоз свидетельствует о I степени обсемененности хеликобактериозом у 1-го пациента, II – у 2-х и III степени - у 5-и больных.

Анализ ИК спектров показывает, что в субкомпенсированной стадии стеноза (крив.3) наблюдаются уширение полосы 3200  $\text{см}^{-1}$ , появление дополнительных полос поглощения и смещение частоты максимума некоторых полос, положения  $\nu_{\text{макс}}$ , которые приведены в таблице 1.

Фракционное исследование ЖС при субкомпенсированном ПДС показало, что гиперсекреция сохраняется, однако средние показатели кислотопродуцирующей функции желудка ниже, чем при компенсированной стадии заболевания. Средний показатель базальной продукции кислоты в этой стадии заболевания был равен  $5,1 \pm 1,5$  мэкв/час.

При морфологическом исследовании препаратов желудка отмечается уплощение поверхностного эпителия слизистой оболочки, увеличение числа желудочных желез. На большинстве препаратов они окружены фиброзными прослойками. Эпителий находится в состоянии гипотрофии, отмечается увеличение количества лимфоидных фолликулов.

Таблица 1. Положения  $v_{\text{макс}}$  ИК полос поглощения ЖС при различных стадиях пилородуоденального стеноза

Донор	компенсированный	субкомпенсированный	декомпенсированный
-	3500	3400	3500
3200	3200	-	3300
-	-	-	3000
-	2360	-	-
2100	2120	2072	2100
1600	1610	1600	1600
-	1405	1355	1360
-	-	1040	1150
-	750	825	840
650	-	600	623
-	500	-	460

При субкомпенсированной стадии ПДС концентрация аммиака по данным ИКС снижается (таблица 2), что является свидетельством постепенного уменьше-

ния контаминации слизистой оболочки желудка хеликобактером по мере прогрессирования заболевания.

Таблица 2. Положения частоты максимумов полос ИК поглощения ЖС при различных стадиях заболевания, мочевины и  $\text{NH}_4\text{OH}$

Донор	компенсированный	субкомпенсированный	декомпенсированный	$\text{NH}_4\text{OH}$	$\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ мочевина
-	3500	3400	3500	3400	-
3200	3200	-	3300	3200	3300
-	-	-	3000	-	-
-	2360	-	-	2300	2300
2100	2120	2072	2100	2060	2070
1600	1610	1600	1600	1606	1620
-	1405	1355	1360	-	1400
-	-	1040	1150	-	1022
-	750	825	840	-	710
650	-	600	623	690	-
-	500	-	460	580	-

В субкомпенсированной стадии ПДС (36 больных) характер выявления *Helicobacter Pylori* (НР) несколько изменился: среди выявленных случаев НР у 26-и пациентов, резко положительная реакция отмечалась у 6-и, положительная - у 13-и и слабоположительная - у 7-и пациентов. Результаты бактериоскопического теста на хеликобактериоз свидетельствуют о I степени обсемененности НР у 9-и пациентов, II степени - у 11-и и III степени - у 6-и больных.

Анализ ЖС при декомпенсированной стадии методом ИКС показывает, что происходит изменение некоторых полос поглощения (рис. 1, крив. 4). Широкая полоса 3200 в области максимума расщепляется на триплет (ОН, СН и NH-колебаний), аналогичное изменение наблюдается и для полосы 650  $\text{см}^{-1}$  (рис. 1, крив. 4) и смещение  $v_{\text{макс}}$ . В таблице 1 приведены положения  $v_{\text{макс}}$  ИК полос поглощения ЖС.

При декомпенсированном ПДС показатели секреторной деятельности желудка достоверно снижаются по сравнению с компенсированной и субкомпенсированной стадиями заболевания. Так, средний уровень базальной продукции кислоты составил  $4,1 \pm 1,3$  мэкв/час.

При морфологическом исследовании слизистой оболочки на большинстве препаратов отмечается уплот-

нение поверхностного эпителия, глубокие желудочные ямки, клеточная инфильтрация в подэпителиальном слое. Отмечается уменьшение количества желез, выраженный фиброз, эпителий в состоянии атрофии с участками некроза, количество лимфоидных фолликулов с реактивными центрами резко увеличено.

При декомпенсированной стадии ПДС концентрация аммиака продолжает снижаться (таблица 2), что является свидетельством постепенного уменьшения контаминации слизистой оболочки желудка НР по мере прогрессирования ПДС. В декомпенсированной стадии ПДС (18 больных) НР выявлен у 4-х пациентов, в том числе положительный - у 1-го и слабоположительный - у 3-х пациентов. При этом морфологический тест на хеликобактериоз свидетельствует о I степени обсемененности НР у 3-х пациентов, II степени - у 1-го.

Таким образом, ИКС является информативным методом оценки состояния секреторной функции желудка при пилородуоденальном стенозе. Наблюдаемые характерные изменения кривой ИКС, в основном, касаются области частот 3200. При этом имеются значимые отклонения от спектров донора, свидетельствующие о специфических изменениях в слизистой оболочке желудка по мере про-



гессирования язвенного ПДС. Клинические и объективные признаки заболевания, свидетельствующие об угнетении секреторной функции желудка и постепенной атрофии его слизистой оболочки, на ИКС проявляются сначала в уширении полосы поглощения в интервале 3200, затем разделении на дуплет и триплет. Эти данные ИКС можно с успехом применять для оценки морфофункциональных изменений желудка при язвенном ПДС.

Таким образом, ИКС может служить универсальным способом оценки морфофункциональных изменений желудка при пилородуоденальном стенозе. Этот способ позволяет оценить состояние секреторного аппарата желудка при различных стадиях заболевания, выявить наличие НР в желудке и динамику его эрадикации в ходе консервативной терапии и в различные сроки после оперативного вмешательства. Исследования в данном направлении продолжаются.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кахаров А.Н., Шукуров Т. Спектральное исследование желудочного сока при пилородуоденальном стенозе язвенного генеза. Ж. Здравоохран. Тадж., 2003; 3: 24-28.
2. Шукуров Т., Кахаров А.Н., Заиров П.Т. Применение молекулярной спектроскопии в клинической медицине: возможности и перспектива. Ж. Здравоохран. Тадж., 2003; 2: 19-28.
3. Li X., Li Q.B., Xu Y.Z., Zhang G.J., Wu J.G., Yang L.M., Ling X.F., Zhou X.S., Wang J.S. Application of KNN method to cancer diagnosis using Fourier-transform infrared spectroscopy. J. Mater Sci Mater Med. 2007; 7: 34-42.
4. Harvey T.J., Henderson A., Gazi E., Clarke N.W., Brown M., Faria E.C., Snook R.D., Gardner P. Discrimination of prostate cancer cells by reflection mode FTIR photoacoustic spectroscopy. Analyst, 2007; 132(4): 292-5.
5. Calderon-Arnulphi M., Alaraj A., Amin-Hanjani S., Mantulin W.W., Polzonetti C.M., Gratton E., Charbel F.T. Detection of cerebral ischemia in neurovascular surgery using quantitative frequency-domain near-infrared spectroscopy. Nippon Rinsho, 2007; 65(6): 1051-6.

## SUMMARY

### INFRARED ANALYSIS IN ASSESSMENT OF THE MORPH-FUNCTIONAL STOMACH CHANGES AT ULCEROUS PYLORODUODENAL STENOSIS

**Shukurov<sup>1</sup> T., Barotov<sup>2</sup> I., Khamidjanov<sup>2,3</sup> A., Kerkadze<sup>3</sup> V., Kakharov<sup>2</sup> M.**

<sup>1</sup>Physik and Chemistry Institute Republic of Tajikistan, <sup>2</sup>Chudjand Branch of Tajik Institute of Postgraduate Education of Medical Staff, <sup>3</sup>University Karl Ruprecht of Heidelberg

In the present study authors have analyzed the suitability of the infrared (IR) spectroscopy for diagnosis of morpho-

logical and functional changes of the stomach in ulcer pyloroduodenal stenosis. Data obtained from 64 patients have shown that the IR spectroscopic features of the stomach were dependent on the stage of stenosis, secretory function of the stomach and the presence of the Helicobacter Pylori (HP) infection.

IR spectroscopy can be a multi-purpose mean of assessment of the morphological and functional properties of the stomach in pyloroduodenal stenosis. IR spectroscopy provides the opportunity to assess the secretory state of the stomach at different stages of the disease. Using IR spectroscopy we were able to reveal the presence of HP in the stomach and the dynamics of its eradication during of conservative treatment and at any time after surgical intervention.

**Key words:** infrared spectroscopy, pyloroduodenal stenosis, secretory function of stomach, helicobacteriosis, morphological study of stomach.

## РЕЗЮМЕ

### ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В ОЦЕНКЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННОМ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

**Шукуров<sup>1</sup> Т.Ш., Баротов<sup>2</sup> И.Ш., Хамиджанов<sup>2,3</sup> А.Э., Керкадзе<sup>3</sup> В.Н., Кахаров<sup>2</sup> М.А.**

<sup>1</sup>Институт физики и химии АН РТ, <sup>2</sup>ХО ТИППМК (Таджикистан) и <sup>3</sup>Университет Карла Рупрехта, Хайделберг (Германия)

В настоящей работе анализируется наш первый опыт применения инфракрасной спектроскопии (ИКС) для диагностики морфологических и функциональных изменений в желудке при язвенном пилородуоденальном стенозе. Результаты исследования 64-х пациентов показывают, что данные ИКС достоверно изменяются в зависимости от степени пилородуоденального стеноза, состояния секреторной функции желудка и хеликобактерной обсемененности слизистой оболочки. Проведен корреляционный анализ с традиционными методами исследования (фракционное исследование желудочного сока, морфологическое исследование препаратов желудка при различных стадиях стеноза, традиционные методы выявления хеликобактериоза) выявил перспективность предлагаемого метода исследования, который может применяться в клинической практике.

Рецензент: д.м.н. А.А.Антадзе



## SPECIFIC FEATURES OF SECONDARY RHINOPLASTY

Kalantarov A., Matitashvili K.

*Aesthetic, Reconstructive and Plastic Surgery Clinic "Caraps Medline", Tbilisi, Georgia*

Study of literature, provides with unlimited information about nasal postoperative deformation and secondary rhinoplasty methods. Revision rhinoplasty is a complex aesthetic and reconstructive procedure, where both operation planning and methods need to be observed in cosmetics and functional principles of treatment. Various techniques have to be modified for a definite case, started with simple correction finished with tissue transplantation [2]. As we learn from reference literature [3], main reasons of repeated rhinoplasty which cause secondary deformation of nose are: low knowledge of aesthetic parameters by a surgeon, inexperience of surgeon or difficult type of aesthetic deformation, which in some cases needs additional correction. Later, the author indicates that main mistake during primary rhinoplasty is over resection of nasal hump, over resection of caudal septal cartilage, which causes shortening of nose tip and such manipulation which causes protrusion of above tip area. Many authors note an increase of general secondary rhinoplasty from 5 to 12% [4,6,7,9] though there exist a lot of other reasons for repeated operations (Baker, personal communication). Among methods of algorithm diagnostics of deformations the most popular is Stacker's classification, which is reflected in his analysis of 406 secondary rhinoplasty operations made in 1984. He stated that deformations mostly develop in cases where existing defects are not sufficiently corrected or in cases of improper manipulations while expansion of defect. Together with variety of existing defects, there appeared results of using a lot of other methodic, some authors safely emphasize that, at secondary rhinoplasty any transplantation material is an ideal means to receive results, only due to exact following of corresponding surgery techniques and principles [1]. Also, according to the data of some authors, 50% of the repeated nasal operations have one and the same deformation, 30% have two and 20% have three similar types of defects [10]. Local medical reviews do not register data on this issue. Plastic surgery popularization accompanied with growth of patient's applications, we observe increase of improper rhinoplasty cases. It is necessary to make correct analysis of surgery results and exact choice of secondary surgery treatments tactics.

We have made 29 repeated operations on combined defects during 2005 – 2006 in plastic surgery clinic "Caraps Medline". Among them 15 operations were characterized

by specific features. As a result, we had received possibility to make interesting conclusions, which can assist in reaching contemporary plastic surgery goals.

**Material and methods.** We have performed secondary rhinoplasty in 15 patients (13 female and 2 male patients, from 19 to 45 years old). Patients were divided into three groups: I group - bone-cartilage-septal deformations - 7 patients, II group bone - cartilage deformations - 4 patients, III group - cartilage-septal deformations - 4 patients. Minimal period from previous surgical treatment lasted for 6 months and maximum interruption period between surgical treatments was 15 years. The results of secondary rhinoplasty of 12 patients were evaluated after 12 months; and of 3 patients after 6 months. Correspondingly, based on objective parameters main anthropometric and functional data were evaluated.

Operations were performed under general anesthesia; average duration of operation was 1 hour 45 minutes. All cases were operated using open approach. In antibiotics therapy third generation of cephalosporin was used pre-operatively.

For cartilage auto-transplantation we used auricular cartilage or cartilago- dermal or rib cartilage segment, or nasal cartilage tissue (fig. 1, 2, 3). We have to emphasize that, all patients, despite existing deformations, have applied digital photo modeling on a computer and operation was planned according to general agreement.



a



b



a



c



b



d



c



e



d

*Fig. 1. Patient with nose tip and dorsum deformity (a), after opening we found incorrect resection of nose tissues and incorrect fixation (b), after remodeling (c-d) we totally changed nose profile and tip projection (e)*

*Fig. 2. Patient with nose tip deprojection and double nose tip (a), showed asymmetrical and abnormal resection of nasal cartilages (b), after remodeling (c) and final result 12 months after secondary rhinoplasty (d)*



a



b



c

Fig. 3. Auto tissue transplantation from ears, extracorporeal suturing (a), implantation (b) and after remodeling (c)

**Results and their discussion.** Division of nasal tissues and after anatomic detailing in most cases we find our severe damage, huge and asymmetric resection of alar cartilage, their cephalic edges, complete resection of lateral parts, horizontal resection of medial layer with improper goal and incomplete fixation, right and left side asymmetric resection or fixation, resection of nasal mucous tissue (fig. 4-9). Among bone pyramid defects osteotomies were the most interesting, by the existence of open arc, bone pyramid asymmetric osteotomy. Among septum defects we have applied 4 cases with complete resection of septum until vomer and perpendicular plate level (fig. 5,8),

existence of 1 perforated hole in the central and caudal zones of septum, prolepsis of 2 unfixed septum with nasal saddle deformations. In those cases, when it was impossible to make remodeling of septum, we practiced extracorporeal plastic, using auto cartilage transplantation. At deformations of nasal bone and improper osteotomy existence, when it is impossible to practice indirect osteotomy or bone pyramid was severely deformed, we make transplantation of minced auto diced cartilage transplants in "Surgicell". Eight out of eight cases being operated using this technique were successful, among them after 18 months period, we found no deformation (fig. 5, 7). In most cases of existing deformations we discover nasal soft tissue scarring, mostly in nasal tip covering surface, operation was made using perichondreal resection until able-bodied tissues of cicatrisation. This problem progressively defined in one case, when a patient has 4 various categories of rhinoplasty operations during two years. For the second time, i.e. after the 6-th operation we had to use steroid therapy, which has stopped growth of aggressive scar tissue and as a result the patient received satisfying.



a



b

Fig. 4. Patient with lateral alar cartilages resection, before (a) and 12 months after secondary rhinoplasty (b)





a



b

Fig. 5. Patient with over resection of septum. Before (a) and after 12 months of secondary extracorporeal septorhinoplasty procedure (b)



a



b

Fig. 7. Nose tip deformity after asymmetrical resection of tip cartilages and insufficient dorsum plastic. Before (a) and after 12 months (b)



a



b

Fig. 6. Nose tip deformation with nostril asymmetry, before (a) and 6 months after secondary rhinoplasty (b)



a



b

Fig. 8. Patient after total resection of septum (a), we made "Adam" operation, and 12 months after (b)



Fig. 9. Patient with nose tip postoperative deformity and nostril asymmetry (a), and 16 months after secondary rhinoplasty with autologous cartilage transplantation (b)

Finally, in our conclusion, we will stop at several main important issues, including: every nasal post rhinoplasty deformation can be corrected to satisfactory using properly planned surgery and treatment.

It is absolutely indicated to wait one year period before the secondary rhinoplasty, despite patient's insisted requests.

It's better to consider patient's wish in any case, or say no due to patient's psychological status or refusal from surgery, if a patient does not evaluate existing situation objectively or has accentuation syndrome.

Treatment of post operational cicatrisation process effectively develops under steroid therapy, namely applying hydrocortisone; also, rehabilitation after post operational period was effectively hastened by "Flixonase" (nasal spray).

It is not necessary to treat complex deformations separately. One interference surgeon can improve aesthetic and functional deformation at one and the same time. Correction of difficult septal defects is simplified by extracorporeal septoplasty, which is acknowledged by many followers of modern school of rhinosurgery [5].

Consideration of the above mentioned conclusions or their usage in practical medicine has to be based on skill and experience of surgeon team.

## REFERENCES

1. Acarturk S., Arsian E., Dermirkan F., Unal S. An algorithm for deciding alternative grafting materials used in secondary rhinoplasty. *Br J Plast Surg.*, 2005; 10-12.
2. Bracaglia R., Fortunato R., Gentileschi S. Secondary rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2005; 29(4): 230-9.
3. Converse J.M. Corrective rhinoplasty. In: Converse JM, ed. *Reconstructive Plastic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1977; 1152.
4. Klabunde E.H., Falces E. Incidence of complications in cosmetic rhinoplasties. *Plast Reconstr Surg.* 1964; 34: 192-6.
5. Gubisch W. Twenty-five years experience with extracorporeal septoplasty. *Facial Plast Surg.*, 2006; 22(4): 230-9.
6. McKinney P., Cook J.Q. A critical evaluation of 200 rhinoplasties. *Ann Plast Surg.* 1981; 7(5): 357-61.
7. Sheen J.H. Rhinoplasty: personal evolution and milestones. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(5): 1820-52; discussion 1853.
8. Stucker F.J., Bryarly R.C., Shockley W.W. Complications in nasal surgery. In: Ward PH, Berman WE, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Head and Neck: Proceedings of the Fourth International Conference*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1984: 156.
9. Swanepoel P.F., Eisenberg I. Current concepts in cosmetic rhinoplasty. *S Afr Med J.* 1981; 60(14): 536-44.
10. Vuyk H.D., Watts S.J., Vindyak B., Revision Rhinoplasty: Review of Deformities, Aetiology and Treatment Strategies. *Clinical Otolaryngol. and Allied Sciences*, 2000; 25: 476.

## SUMMARY

### SPECIFIC FEATURES OF SECONDARY RHINOPLASTY

**Kalantarov A., Matitashvili K.**

*Aesthetic, Reconstructive and Plastic Surgery Clinic "Caraps Medline", Tbilisi, Georgia*

The aim of the research was to investigate different techniques and different approaches in treating secondary rhinoplasty. 15 (13 female and 2 male) repeated operations on combined defects were performed. The age varied from 19 - 45 years. Patients were divided into three groups. The first group consisted of 7 patients with bone-cartilage-septal deformations; the second group - 4 patients with bone - cartilage deformations; the third group - 4 patients with cartilage-septal deformations. The result showed that every postoperative deformation must be analyzed in dialog with patient. It is not necessary to treat complex deformations separately. During surgical treatment it is possi-

ble to improve aesthetic and functional deformation simultaneously. Correction of difficult septal defects simplifies extracorporeal septoplasty.

**Key words:** secondary rhinoplasty, nose deformity, rhinoplasty.

#### РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПЛАСТИКЕ НОСА

Калантаров А.М., Матиташвили К.А.

*Клиника реконструктивно-пластической и эстетической хирургии «КАРАПС МЕДЛАЙН», Тбилиси, Грузия*

Повторные операции, выполняемые с целью коррекции различных постоперационных деформаций носа, представляют значительные трудности в техническом плане. При этом планирование операций и их проведение осуществляется в комплексе эстетических и функциональных принципов ринопластики. В данной статье рассматриваются возможности различных технических приемов, используемых при вторичной ринопластике. Объектом исследования являлись 29 пациентов, которым была выполнена вторичная ринопластика за период 2005-2006 гг. Из них в 15-и случаях были использованы специфические варианты пересадки хрящевой ткани. Полученные результаты позволили сделать основные заключения: а) современные техни-

ческие приемы и методы пересадки различных тканей позволяют устранить практически любые деформации носа; б) нет необходимости устранять сложные деформации поэтапно, эстетические и функциональные параметры носа могут быть восстановлены в формате одного хирургического вмешательства; в) экстракорпоральная септопластика, широко используемая для восстановления носового дыхания, облегчает технические приемы при коррекции сложных деформаций носовой перегородки. Практическое использование полученных выводов требует наличия опытной хирургической бригады.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.М. Мардалеишвили*

---

### СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАХОВОГО ГРЫЖЕСЕЧЕНИЯ

Антадзе А.А.

*Клиническая больница Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили*

Несмотря на очевидные успехи герниологии, ее проблемы до настоящего времени остаются актуальными, что, в основном, определяется использованием непатогенетических операций в неспециализированных хирургических стационарах, в которых число рецидивов при первичных грыжах приближается к 15,4% [2,4], а при прямых, сложных, скользящих и рецидивных достигает 45% [2,4]. Такими результатами, как правило, сопровождаются операции, направленные на укрепление передней стенки пахового канала.

Грыжи составляют самую частую патологию передней брюшной стенки и среди населения встречаются от 1,14 до 4% случаев [3]. Преимущественно страдают мужчины – 82,6%, чаще (60,7%) лица, занимающиеся физическим трудом [2]. Преобладает право-

сторонняя локализация. Соотношение между косой, прямой и скользящей грыжами составляет 100-10-1 [3]. Грыжи встречаются во всех возрастных группах и составляют среди детей - 0,7%, в трудоспособном возрасте – 2,4-2,6%, среди пенсионеров - 3,5% [5]. По данным Трубицына М.А. [5], каждый 10-15-ый мужчина является грыженосителем. По данным 1971 года 10% населения США имеют грыжи и операции по ее поводу по частоте занимают второе место после адено- и тонзиллэктомии. Ежегодно в США выполняются около 550 000 грыжесечений [6,9]. При этом из всех выполняемых мужчинам операций грыжесечение составляет 12%. Среднегодовой койко-день составляет 4000 000, а количество дней нетрудоспособности - 10000000 [3,7,9]. Паховые грыжи составляют 87-90% [3] всех грыж передней брюшной стенки и 10-12% [6]



от всех больных хирургического профиля, что, помимо медицинского, имеет важное социально-экономическое значение.

В нашей стране среднее пребывание в стационаре после пахового грыжесечения составляет 2-5 дней [1], что, в основном, зависит от вида операции. Период временной нетрудоспособности, в среднем, 3-4 недели [1] и, в зависимости от профессии, реконвалесценты переводятся на легкий труд сроком до одного месяца.

С 1989 года в Мюнхенской клинике определенная группа больных стала возвращаться после операции домой вечером в день операции. Как оказалось, они прекрасно себя чувствовали и не нуждались в услугах медицинского персонала, но при малейшей необходимости значительная их часть без проблем возвращалась в клинику в любое время. Этот нововведенный принцип вошёл в противоречие с традициями стационарной части той же клиники, где пациенты оставались в среднем 6,5 дней. Во всех случаях выполнялась операция Шолдайса [10].

При внимательном изучении оказалось, что быструю операцию (однодневный стационар) выбирали мелкие или средние предприниматели, которые очень спешили возвратиться к своему бизнесу, а служащие государственных учреждений, которые получали стабильную заработную плату, выбирали традиционный способ лечения и пребывания в стационаре.

Примерно такая же ситуация в сегодняшней Грузии через 18 лет после изложенных событий, а в 1989 году в Грузии только начинала внедряться операция Шолдайса, операцией же выбора был метод Жирара-Спасокукоцкого и средний койко-день составлял 7-8 дней [1]. В условиях непатогенетической пластики передней стенки понятным становилось - почему часть хирургов считала, что «грыжа любит лежание» и поэтому больным вставать разрешалось на 4-5 день. И сегодня государственные служащие, имеющие страховку, спокойно проводят в стационаре 4-5 дней, часто, даже в случае «быстрых» операций.

На современном этапе все большее число людей уходит в частный бизнес и они не имеют достаточно времени для длительного лечения, что заставляет их выбирать «быструю» операцию с тем, чтобы скорее вернуться к своему делу. Конечно, этому способствуют современные операции и технологии, которые начали активно внедряться в наших, и не только в специализированных, хирургических клиниках. При этом на первый план выходят вопросы некоторых гарантий. Пациент должен быть уверен в том, что быстрая выписка из стационара через 24-48 часов не повлияет на отдаленные результаты операции. С этой точки зрения важное значение приобретает первая встреча пациента с врачом и если последнему удастся завоевать его доверие, это становится гарантией взаи-

мопонимания и профилактикой возможных судебных разбирательств. Для этого врач всегда должен иметь достаточно времени и обладать умением слушать, чтобы полностью информировать пациента об его заболевании, обосновать необходимость операции, обсудить его осложнения и способы их профилактики, указать сроки реабилитации, рассеять страхи пациента, связанные с предстоящей операцией. Следует подчеркнуть, что это необходимо для того, чтобы больной с пониманием отнесся к «информированному» осложнению.

В ведущих странах Европы и Америки исписаны многие тома, связанные с правовыми вопросами взаимоотношений пациентов и врачей. Несмотря на всесторонний, неуклонный прогресс, в этих странах постоянно растут показатели невысокого профессионализма и халатного отношения к пациентам и, чем больше внимания уделяется этим вопросам, тем разнообразнее становится спектр рассматриваемых дел [8]. Соответственно, неуклонно растет число жалоб и, тем не менее, подавляющее большинство из них не перерастают в судебные процессы. Те же из них, которые дошли до суда, заканчивались в пользу врачей [8]. Таким образом, в сопровождении таких событий медицина прошла через горькие годы со множеством «ран» и серьезных правовых проблем. Правовая защита стала необходимой частью хирургической практики.

Те же процессы, но на начальном этапе происходят сейчас в Грузии со всеми характерными для такого процесса человеческими и правовыми проблемами.

По данным министерства здравоохранения Грузии в 2006 году по поводу паховой грыжи было выполнено 6205 грыжесечений. Из них 3983 операции были плановые, а 2222 выполнены в связи с ущемленной паховой грыжей. Высокие цифры последней обусловлены, не в последнюю очередь, недооценкой грыженосителями возможных осложнений, в связи с чем они откладывали операцию до последней возможности. Умерло - 18. Позже 24-х часов в стационары поступило 308 больных. Из этого числа умерло - 4. 69 больных с ущемленной грыжей, у которых грыжа самостоятельно вправилась уже в стационаре, отказались от операции. Один из них, 78-летний пациент умер от тромбоэмболии легочной артерии.

Отрадным следует признать тот факт, что в 2006 году в поликлиниках Грузии выполнено 22 грыжесечения в рамках стационара одного дня.

Средняя стоимость пахового грыжесечения составляет 400-600 американских долларов в соответствующем эквиваленте национальной валюты. Для больных с ущемленной грыжей 75% от этой суммы оплачивается единым фондом государственного социального страхования МЗ Грузии.

Немаловажным для нашей страны является развитие страховой медицины, с которой, по нашему мнению, связан прогресс всей медицины в целом. В подтверждение этого тезиса мы можем сослаться на опыт Германии, где этот процесс проходил в условиях роста цен на страхование. Кардинально изменился механизм платы за лечение - вместо пациента оплату производила страховая компания. Такой подход вызвал развитие инфраструктуры больниц, оснащение их ультрасовременными диагностическими средствами. Больницы получили возможность приобретать лучшие лекарства и, соответственно, оказывать более высококачественную медицинскую помощь [8].

В нашей стране страховая медицина делает только первые шаги и будет неоценимой заслугой тех бизнесменов, которые проникнутся важностью этой насущной задачи и предпримут реальные действия в этом направлении, что в конечном итоге станет главным условием развития и реформирования здравоохранения Грузии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антадзе А.А., Магалашвили Р.Д., Ломидзе Н.Б., Гибрадзе О.М. Паховое грыжесечение: от Shouldice до Lichtenstein. Мат. научно-практ. конф. РАМН РНЦХ. М.; 2003: 15-16.
2. Кузнецов В.И., Барыков В.Н. Хирургия, 1987; 3: 30-34.
3. Лаврова Т.Ф. Клиническая анатомия и грыжи передней брюшной стенки. Москва 1979: 102.
4. Нестеренко Ю.А., Серочкин Г.Г., Абаев А.С. Хирургия, 1988; 2: 57-59.
5. Трубицын М.А. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Воронеж, 1970: 255.
6. Федоров В.Д., Андреев С.Д., Адамян А.А. Хирургия 1990; 1: 60-62.
7. Amid P.K., Lichtenstein I.L. Hernia, 1998; 2: 89-94.
8. Gilbert A.I. In book Inguinal hernia repair. Editors V.Schumpelick, GE Wantz; 1995: 416-423.
9. Gilbert A.I. Day surgery for inguinal hernia. Int.surg., 1995; 80(1): 4-8.
10. Kingsnorth A.N. In book Inguinal hernia repair. Editors V. Schumpelick, Wantz G.E. 1995: 2-5.
11. Lichtenstein I.L., Shulman A.G., Amid P.K., Montlor M.M. The tension-free hernioplasty. Am. J. Surg., 1989; 157: 188-193.
12. Muschaweck U. In book Inguinal hernia repair. Editors Schumpelick V., Wantz G.E., 1995: 412-415.
13. Schumpelick V., Wantz G.E. (eds.) Inguinal hernia repair. Expert meeting on hernia surgery. St. Moritz, 1994; Karger 1995: 206-211.
14. Wantz G.E. The canadian repair, pers. obs. World J Surg., 1989; 13: 513-516.
15. Weber A. et al. Epidem. of ing.hernia. In Bendavid R. (eds.) Abdominal wall hernia, 2000: 109-110.

#### SUMMARY

#### SOCIAL ASPECT OF INGUINAL HERNIOTOMY

**Antadze A.**

*Clinical hospital of I. Djavakhishvili Tbilisi State University*

This article reviews current concepts of inguinal hernia repair - one of the most common operations in a surgery practice. The social-economic problems of repair of inguinal hernia are also discussed. There is much variation in the time when a patient returns to work after inguinal hernia repair. Factors such as patient expectations are strongly associated with return to work after inguinal hernia repair. Depression significantly delayed return to work.

The management of plastic surgery on posterior wall of inguinal canal is recommended as promoting earlier return to work. The problems of Georgia on the way to insurance medicine are also discussed.

**Key words:** inguinal hernia, surgery.

#### РЕЗЮМЕ

#### СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАХОВОГО ГРЫЖЕСЕЧЕНИЯ

**Антадзе А.А.**

*Клиническая больница Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили*

Поскольку паховая грыжа является довольно частой патологией и по частоте операций занимает одно из первых мест в мире, становится понятным, что эта проблема из чисто медицинской превращается в социально-экономическую. В последние годы в Грузии, России и других странах постсоветского пространства все больше хирургов используют в своей практике пластику задней стенки пахового канала.

Пациенты же, в свою очередь отдают предпочтение «быстрым» операциям, которые позволяют им быстрее возвращаться к своему бизнесу.

Грузия в настоящее время находится на пороге развития страховой медицины, которая может помочь ей выйти на новый, современный уровень с высокотехнологической инфраструктурой.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. Т.И. Ахметели*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Цуцкиридзе Б.Н., Джаиани С.В., Мгалоблишвили Г.И.

*Тбилисский государственный университет, кафедра хирургических болезней №3;  
Военный госпиталь №367 Министерства обороны РФ*

Одной из ведущих проблем в современной хирургии является предупреждение и лечение гнойно-септических осложнений при повреждениях конечностей. Оценивая результаты реализации различных современных концепций и с учетом опыта военной медицины последних десятилетий, можно утверждать, что ведущим лечебно-профилактическим принципом остается первичная хирургическая обработка (ПХО) ран. В тщательной и исчерпывающей ПХО, а также вторичной хирургической обработке (ВХО) ран нуждаются до 80% раненых и пострадавших с данной патологией. При наличии соответствующих показаний данные методики не могут быть заменены какими-либо другими способами лечения, а отсрочка их проведения при ранениях влечет за собой значительный рост инфекционных осложнений ран и ухудшает прогноз [2,6-8].

В настоящее время хирургия располагает большим арсеналом различных средств и методов для предупреждения и лечения гнойной раневой патологии. Использование высокотемпературных методов достаточно эффективно и известно с давних пор, однако любой из этих методов, наряду с положительными свойствами, обладает также и рядом недостатков [1,5,9,10].

В связи с этим все более широкое значение приобретает применение плазменных потоков (ПП), представляющих собой существенный прорыв в области физических методов воздействия и обеспечивающих надежную стерилизацию, быстрый гемостаз, коагуляцию и герметизацию раневых повреждений [1,3,4].

Целью данного исследования явилось определение возможности использования плазменных потоков для улучшения результатов лечения гнойно-септических осложнений у раненых с повреждениями конечностей. Задачами исследования являлись разработка методов и проведение сравнительной оценки результатов применения ПП при указанной патологии, а также определение перспективности использования ПП в военно-полевой хирургии.

**Материал и методы.** В период с 1989 по 2004 годы в 367-ом военном госпитале проходило лечение 96-и больных с гнойно-септическими осложнениями огнестрельных и минно-взрывных ранений конечностей. При этом в лечении некоторых больных использовались ПП, генерируемые плазменными хирургическими комплексами.

Были использованы схемы лечения гнойно-септических больных, которые охватывали все звенья патогенеза. Данные схемы лечения в обязательном порядке включали местное лечение гнойной раны, включая ПХО (либо повторную ПХО) раны, ВХО раны, вскрытие, санацию, дренирование гнойной полости с обработкой раневой поверхности ПП. Проводились перевязки и другие манипуляции, при которых у части больных обязательным элементом являлось облучение раневой поверхности компонентами ПП. Также проводилось общее лечение по общепринятым методикам, включая инфузионно-детоксикационную, антибактериальную терапию, иммунотерапию, гипербарическую оксигенацию, физиотерапию, лечебную физкультуру, обще-стимулирующее воздействие на биологически активные точки плазменными потоками и т. д.

Все больные были разделены на две группы. I исследуемая группа включала 46 пациентов, которым, наряду со стандартными методами, проводилось облучение раны ПП. Эта технология применялась у большинства раненых с множественными осколочными ранениями нижних конечностей. II контрольная группа состояла из 50-и больных; лечение проводилось без применения ПП.

В I группе, после рассечения поверхностных слоев, иссечения гнойно-некротически измененных тканей, удаления свободного отделяемого и гнойного детрита, раневую поверхность обрабатывали ПП. Под их воздействием испарялись оставшиеся нежизнеспособные ткани, гной и экссудат, происходила коагуляция и гемостаз по ходу воздействия, образовывалась плотно-эластичная коагуляционная пленка. Для предупреждения термического повреждения кожных покровов у краев раны возвратными турбулентными потоками и отраженными частями плазменного факела, а также для исключения возможной газовой эмболии и снижения кровоточивости, на края раны накладывали влажную марлевую салфетку и рукой осуществляли дозированную компрессию тканей. Всего было выполнено 857 сеансов облучения ПП, из них при огнестрельных ранениях - 354, а при взрывных повреждениях - 503 сеанса.

Количественное изучение содержания микробов в 1 грамме ткани проводили по методике, предложенной С. Teplitz et all. (1964), используя для анализа ко-

личественный показатель микробной обсемененности (МО). Микроорганизмы идентифицировали общепринятыми методами, изложенными в методических рекомендациях.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием программного пакета Microsoft Excel и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У больных I группы непосредственно после обработки ПП раневая поверхность становилась чище на несколько порядков (число микробных тел на 1 г ткани снижалось с  $10^6$ - $10^7$  до  $10^2$ - $10^3$ ), а в 25% случаев отмечалось отсутствие роста микроорганизмов. В первые двое суток после хирургической обработки большинство больных (до 80%) субъективно отмечали улучшение самочувствия, уменьшение интенсивности болей в области раны, что объясняется анестезирующим эффектом ПП. Во II группе улучшение самочувствия и уменьшение интенсивности боли в области раны отмечались только у половины больных, у остальных сохранялись интенсивные боли.

На 3-4 сутки у 94% пострадавших I группы отмечалось дальнейшее улучшение состояния, показатели температуры тела составляли в среднем  $37,8^0 \pm 0,4^0\text{C}$ . Значительно снижались показатели лейкоцитов в периферической крови ( $10,9 \pm 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) –  $3,2 \pm 0,4$ . МО составляла  $10^2$ - $10^4$  на 1 г ткани. Во II группе в этот период улучшение состояния отмечалось у 72% пострадавших, средние показатели температуры тела отмечались в пределах  $38,2^0 \pm 0,4^0\text{C}$ . Умеренно снижались показатели лейкоцитоза в крови ( $11,7 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и ЛИИ ( $3,5 \pm 0,4$ ). МО составляла  $10^4$ - $10^5$  на 1 г ткани.

На 5-7 сутки после операции состояние более чем 70% больных I группы оценивалось как относительно удовлетворительное, остальных – как средней тяжести. Средние показатели температуры тела варьировали в пределах  $37,2^0 \pm 0,3^0\text{C}$ , индекс ЛИИ прогрессивно снижался до  $2,7 \pm 0,3$ , улучшались показатели лейкоцитов в периферической крови (средние значения:  $8,9 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Уровень МО ран в дальнейшем снижался до  $10^1$ - $10^3$  на 1 г ткани, при этом в 25% случаев отмечалось отсутствие роста микроорганизмов. Во II группе состояние 54% больных оценивалось как относительно удовлетворительное, 32% - как средней тяжести и 14% - как тяжелое. Индекс ЛИИ по сравнению с I группой снижался в меньшей степени (до  $2,9 \pm 0,3$ ), так же, как и показатели лейкоцитоза (средние значения:  $9,3 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ), температура тела отмечалась в пределах  $37,5^0 \pm 0,4^0\text{C}$ . Уровень МО ран в этой группе был  $10^3$ - $10^4$  на 1 г ткани, что достоверно выше, чем в I группе. Определялась микрофлора с преобладанием стафилококковых культур, при этом в 5% случаев отмечалось отсутствие роста микроорганизмов.

В период 7-10 суток в I группе состояние 86% раненых оценивалось как относительно удовлетворительное. Показатели температуры тела снижались до  $37,0^0 \pm 0,2^0\text{C}$ . Показатели ЛИИ уменьшались до  $2,1 \pm 0,3$ , а уровень лейкоцитов до  $7,8 \pm 1,1 \cdot 10^9/\text{л}$ . Температура тела нормализовалась более чем у 76% больных. Уменьшалась инфильтрация, края раны уплотнялись, раны практически полностью очищались. МО составляла  $10^2$  –  $10^4$  на 1 г ткани. Во II группе состояние 66% пострадавших оценивалось как относительно удовлетворительное. Показатель ЛИИ и уровень лейкоцитоза, в сравнении с I группой, снижались более медленно, температура тела нормализовалась у 51% пострадавших. Умеренно уменьшалась инфильтрация краев раны, МО в среднем составляла  $10^4$  –  $10^5$  на 1 г ткани.

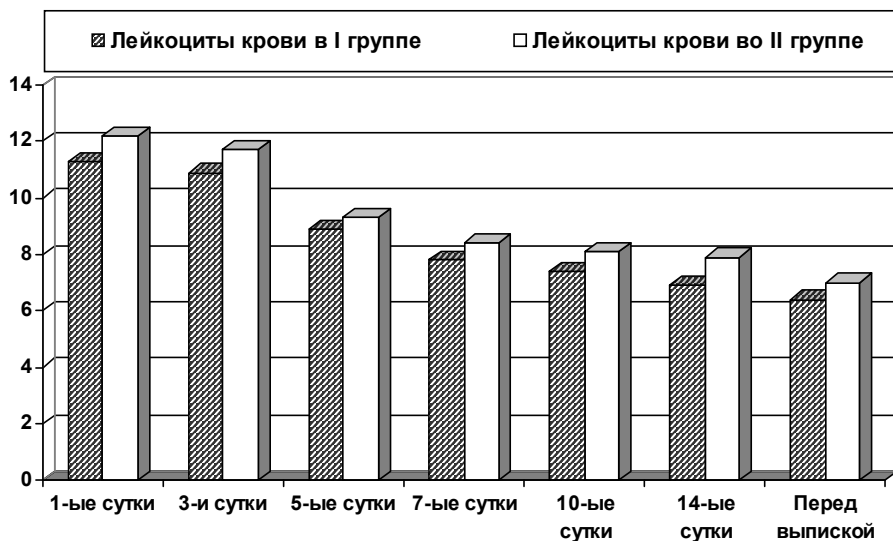


Диаграмма 1. Сравнительная динамика медиан уровня лейкоцитоза у больных I и II групп ( $n \times 10^9$ ).



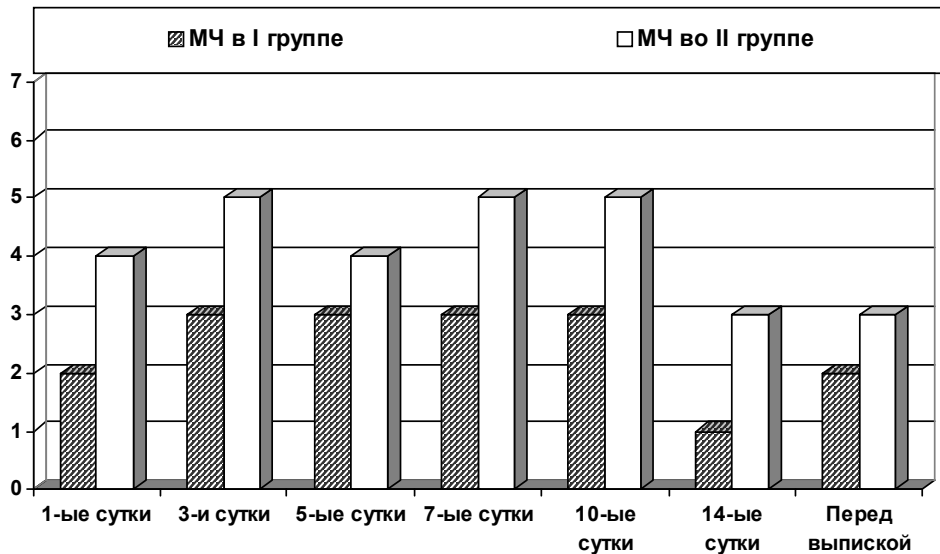


Диаграмма 2. Сравнительная динамика медиан микробного числа (МЧ) в I и II группах (10 в степени n)

С 10 суток и до конца 2-й недели у пациентов I группы, при общем удовлетворительном состоянии, ни в одном случае не отмечено выраженной болевой реакции в ранах, показатели периферической крови приближались к нормальным, показатели ЛИИ также приходили в норму практически у всех пациентов. Температура тела в пределах нормы отмечалась более чем у 90% больных. При бактериологическом исследовании патогенная микрофлора не определялась у 70% пациентов. В этот же период во II группе у 16% пациентов не отмечено выраженной болевой реакции в ранах, остальные предъявляли жалобы на различной степени выраженности болевой синдром. Показатели периферической крови, по сравнению с I группой, нормализовались в более поздние сроки. Температура тела нормализовалась у 62% больных. При бактериологическом исследовании часто определялась смешанная микрофлора с преобладанием стафилококковых, синегнойных и грибковых культур.

Таким образом, комплексное лечение гнойно-септических осложнений при повреждениях конечностей, включающее в себя также обработку и облучение раневой или гнойной полости с помощью плазменной технологии, основанной на положительных физических свойствах потоков плазмы, озона и ультрафиолетовых лучей, позволяет получить выраженный положительный эффект. При этом наблюдается более быстрое течение регенеративных процессов в ране, раневые процессы значительно реже осложняются развитием сепсиса, улучшается, в том числе за счет уменьшения степени выраженности послеоперационных болей, течение послеоперационного периода и обеспечивается более раннее восстановление функции конечностей, уменьшаются средние сроки лечения раненых на 21-27%. Новая методика комплексного лечения ранений конеч-

ностей с применением ПП представляет наиболее эффективной в системе оказания ранней и неотложной гнойной хирургии и позволяет выполнять как качественную профилактику хирургической инфекции, так и лечение развившейся гнойной инфекции. В военно-полевой хирургии использование ПП наиболее эффективно на этапе оказания помощи в случаях ранней и неотложной хирургической помощи при лечении гнойно-септических и анаэробных осложнений. Обработка раневых поверхностей рекомендуется в режимах «деструкция», «коагуляция» и «плазменное облучение».

Данная методика, благодаря озоновому и ультрафиолетовому компонентам плазменной струи, проявила наибольшую эффективность при анаэробных инфекциях мягких тканей, являющихся достаточно частым и наиболее грозным осложнением ранений нижних конечностей. При анаэробных инфекционных осложнениях огнестрельных и минно-взрывных ранений использовать ПП необходимо с самого начального этапа лечения и далее, последовательно при ревизиях ран, в режиме «плазменное облучение» в течение 5-10 минут, до 2-4-х раз в сутки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Джаиани С.В. Оптимизация программы хирургического лечения гнойно-септических заболеваний: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Тбилиси, 1993; 30.
2. Зедгенидзе И.В. Лечение огнестрельных ранений мирного времени. Тезисы докладов конференции «Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени» – СПб., 2006; 188-189.
3. Кудрявцев Б.П., Москалик В.А., Клепиков С.В. и др. Возможности и перспективы применения плазменных

- потоков в хирургии. Воен. мед. журн. 1991; № 11: 21–23.
4. Писаренко Л.В. Применение плазменных потоков и кислородообразующих растворов при выполнении хирургической обработки гнойных ран мягких тканей: Дис... канд. мед. наук. М., 1994; 204 с.
5. Хирургическая инфекция – клиника, диагностика, лечение (руководство для военных врачей) / Под ред. Э.А. Нечаева. М., 1993; 296 с.
6. Atias-Nikolov V., Љагић V., Коваж Т., et al. Organiyation and work of the war hospital in Sturba near the town of Livno, Bosnia and Heryegovina. Mil. Med. 1995; Vol. 160; № 2: P. 62–69.
7. Combat casualty care: Guidelines / Operation Desert Storm : Walter Reed Army Medical Centner – Washington: D.C. 1991; 156 p.
8. Hardaway R.M. Vietnam wound analysis. J. Trauma. 1978; – Vol. 18: № 9: 635–643.
9. Jankoviж S., Dodig G., Biociж M. et al. Analysis of medical aid to Croatian Army soldiers wounded at the front line. Mil. Med. 1998; Vol. 163: № 1: 13–16.
10. Мариенвиж А., Ереег М. War injuries to the extremities. Mil. Med. 1997; Vol. 162: № 12: 808–811.

## SUMMARY

### APPLICATION OF PLASMA STREAMS IN SURGICAL TREATMENT OF PURULENT - SEPTIC COMPLICATIONS OF EXTREMITIES

**Tsutskiridze B., Djaiani S., Mgaloblishvili G.**

*Military hospital № 367, Ministry of Defence of Russia; Faculty of surgical illnesses № 3 Tbilisi Medicine University*

Authors, offer a new technique of plasma radiation treatment of purulent - septic complications of battle wounds of extremities. Complex treatment of 96 patients: processing and an irradiation of wound and purulent cavity by means of plasma streams, authentically improved the

outcome, reduced quantity of septic complications, and considerably reduced average period of gunshot, explosive and lacerate wound recovery. Positive result of the technique allowed the authors to recommend the technique in treatment of purulent - septic complications of extremities wounds.

**Key words:** plasma streams, purulent complications, gunshot wounds, lacerate wounds, extremities.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Цуцкиридзе Б.Н., Джаиани С.В., Мгалоблишвили Г.И.**

*Тбилисский государственный университет, кафедра хирургических болезней №3; Военный госпиталь №367 Министерства обороны РФ*

Авторы, основываясь на опыте лечения 96 раненых с гнойно-септическими осложнениями боевых ран конечностей, предлагают новую методику лечения данной категории раненых, основанную на применении плазменного излучения. Комплексное лечение больных, включающее в себя обработку и облучение раневой и гнойной полости с помощью плазменных потоков, достоверно улучшает результаты лечения, снижает количество септических осложнений, значительно уменьшает средние сроки лечения огнестрельных и минно-взрывных ран. Полученные результаты позволяют широко рекомендовать данную методику при лечении гнойно-септических осложнений огнестрельных ран нижних и верхних конечностей.

*Рецензент: д.м.н. А.А.Антадзе*



## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛАПАННОГО АНАСТОМОЗА

Арчвадзе Б.К., Джапаридзе И.А.

*Марнеульская межрайонная больница*

Несмотря на широкое внедрение ваготомии в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, резекция желудка по сей день остается одним из основных методов лечения данной патологии [1,5]. Многочисленные осложнения функционального характера после этого вмешательства [8,9], в основном, обусловлены разрушением клапанного механизма желудка [7], компенсацию которого многие хирурги ищут в новых модификациях, предусматривающих создание «псевдопилорического жома». С этой целью при создании желудочно-кишечного соустья предпочтение отдается концевому анастомозу поперечным сечением тонкой кишки [6,10]. Однако, некоторые исследователи показали, что без учета анатомических параметров анастомоза и тонкой кишки такой разрез приводит к нарушению функции соустья [1].

Целью исследования явилось определить показания к «клапанному» анастомозу после резекции желудка по модификации Витебского и дать клинико-рентгенологическую оценку этого вмешательства.

**Материалы и методы.** Объектом нашего исследования были 120 больных после резекции желудка антирефлюксным клапанным анастомозом по модификации Витебского Я.Д.

Среди оперированных больных было 105 мужчин и 15 женщин. Возраст больных колебался в пределах от 21 до 72 лет, средний возраст -  $47 \pm 5$  лет. На высоте кровотечения оперировано 24 больных. Низкие язвы обнаружены в 14-и случаях. Пенетрация в соседние органы отмечалась у 60-и больных. Компенсированный и субкомпенсированный стеноз установлен у 35-и больных.

**Результаты и их обсуждение.** Анализируемые нами результаты лечения больных после резекции желудка по модификации Витебского не полностью совпадали с положительными результатами, которые описываются некоторыми авторами [6,10], чем и обусловлено наше намерение более углубленно изучить данный вопрос. Известно, что любой классический метод резекции желудка предусматривает удаление пилорического жома, компенсация которого полностью почти невозможна. То, что результаты резекционного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки во многом зависят от конструкции анастомоза, не вызывает сомнения, однако немаловажное значение имеют адаптационно-приспособительные механизмы организма, которые, безусловно, подчиняются законам физиологии. Известно, что после попадания химуса в кишечник, воз-

никает сокращение органа выше места раздражения, а ниже его наступает расслабление [11]. В новом месте химус стимулирует новые циклы сокращения гладких мышц и таким образом пища в кишечнике передвигается в каудальном направлении.

Перистальтика кишечника – сложный физиологический акт, который регулируется миэнтериальным рефлексом, осуществляемым межмышечным (ауэрбаховским) и подслизистым (меиснеровым) сплетением [15]. В перистальтике кишечника принимает участие его гладкая мускулатура, состоящая из продольных и циркулярных волокон. В обычных условиях, когда химус из желудка попадает в двенадцатиперстную кишку, по вышеописанному закону физиологии расслабляется луковица двенадцатиперстной кишки и закрывается пилорический жом, поскольку он является участком выше места раздражения. Иначе обстоит дело в случае, когда желудок резецирован. В таких случаях после перехода химуса в кишечник сокращается кишечный сегмент выше анастомоза, т.е. выше места раздражения, затем сокращается кишка в области соустья и т.д. Известно, что после классической резекции желудка по Бильроту II, в области соустья просвет кишечника вскрыт в продольном направлении, таким образом на определенном сегменте тонкой кишки полностью пересечены циркулярные мышечные волокна, в результате чего при наступлении перистальтики в данном сегменте нарушается синхронность сокращения гладкой мускулатуры. Сокращение поперечных мышечных волокон не в состоянии охватить кишечную стенку циркулярно. Они, наоборот, отодвигают стенку кишки по направлению брыжейки. Продольные волокна при этом сжимают кишечник вдоль, чтобы протолкнуть химус дальше. Однако, созданный при таком некоординированном действии анастомоз не только не замыкает соустье, а ведет к его раскрытию, вследствие чего часть химуса через зияющий анастомоз может оказаться в желудке и вызвать рефлюкс - гастрит. Что касается поперечного сечения тонкой кишки, такое сечение физиологически более оправдано, так как при поперечном сечении стенки кишки часть продольных волокон пересекается, а поперечные только разобщаются на определенном участке. Поэтому в области анастомоза в перистальтике кишки принимают участие как поперечные, так и циркулярные волокна. Частичное рассечение продольных волокон способствует ослаблению проталкивающей силы кишечника, что ведет к замедлению пассажа по кишечнику – сужению или закрытию соустья, т.е. србатывает клапанный механизм анастомоза. Из вышеизложен-

ного явствует, что чем меньше диаметр анастомоза, тем эффективнее работает клапанный механизм. Наши исследования показали, что иногда даже узкое соустье не дает желаемого результата. Наши данные указывают, что если диаметр тонкой кишки менее анатомически среднего (4,0-4,5 см), то клапанный механизм часто не срабатывает, вследствие чего происходит быстрый сброс химуса в кишечник, развивается демпинг-синдром.

Теоретически причину можно объяснить следующим образом: когда диаметр тонкой кишки меньше среднеанатомического, после поперечного вскрытия ее просвета даже до 20 мм, значительно ослабляется проталкивающая сила продольных волокон. При этом циркулярное сокращение кишечника ведет к застойным явлениям выше соустья, что, в свою очередь, компенсаторно усиливает перистальтику желудка и является причиной растяжения и расслабления поперечных волокон, вследствие чего разрушается клапанный механизм анастомоза, что способствует ускоренному опорожнению культи желудка. Таким образом, постепенно развивается Демпинг-синдром. Исходя из вышеизложенного, нами проведены клиничко-рентгенологические исследования 120-и оперированных больных.

Для выявления причин неудовлетворительных результатов лечения нами изучены две группы больных.

1. Группа больных, которые оперированы без учета анатомических параметров кишечника и диаметра соустья (50 больных);
2. Вторую группу составили больные с анатомическими параметрами, которые, по нашим расчетам, обеспечивают положительные результаты. У этих больных просвет кишки вскрывался длиной в пределах 20-22 мм при диаметре тонкой кишки 40 мм и больше. Такое соустье после формирования имеет проходимость в пределах 10-12 мм (70 больных).

Возраст больных обеих групп, осложнения и сопутствующие заболевания почти не отличались друг от друга.

Послеоперационный период у больных первой группы протекал со следующими осложнениями: у 8-и больных отмечалось нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка; у 3-х - развились анастомозиты, которые были ликвидированы после проведения рентгенотерапии. У 2-х больных развилась послеоперационная пневмония; несостоятельность культи и анастомоза не отмечалась. В отдаленном периоде нами обследованы 25 больных I группы, из них 3 женщины, 22 мужчин, возраст больных - от 25 до 68 лет. У 3-х больных отмечалось чувство тяжести в эпигастрии и боли после приема пищи. На непереносимость сладкой пищи жаловались трое больных. Диарея имела место у 2-х больных. Жалобы различного характера наблюдались у 8-и

(32%) больных; у 5-и больных наблюдалось одновременно несколько жалоб.

На рентгенограмме молниеносная эвакуация из культи желудка в течение 10 минут отмечалась у 2-х больных, умеренно ускоренная эвакуация - от 20 до 40 минут - отмечалась у 10 больных, нормальная эвакуация от 40 до 60 минут - у 10 больных, замедленная эвакуация - больше 1 часа наблюдалась у 2-х больных.

Демпинг-синдром тяжелой степени выявлен у 2-х больных, средней тяжести - у 1-го больного и легкой степени - у 2-х больных.

У 70-и больных II группы послеоперационный период протекал в основном гладко, анастомозит развился у 2-х больных, кровотечение из анастомоза - у 1-го больного, послеоперационная пневмония - у 1-го больного. В этой группе также не отмечалось несостоятельности швов культи и анастомоза.

В отдаленном периоде нами обследованы 40 больных, мужчин - 35, женщин - 5. Возраст больных в пределах от 24 до 67 лет  $\pm$  4,5. Боли в эпигастрии и плохой аппетит выявлены у 1-го больного, непереносимость сладкой пищи - у 2-х больных. Рентгенологические исследования показали хорошие результаты: у 1-го больного эвакуация из желудка завершилась в течение 20 минут, у 10-и - от 40 до 60 минут, а у 29-и больных - в течение 1-го часа и более. Диаметр соустья не превышал 1,5 см. Демпинг-синдром легкой степени отмечался у 2-х больных; в случае соблюдения диеты больные не нуждались в лечении.

Таким образом, функциональные основы клапанного анастомоза зависят от физиологических возможностей желудочно-кишечного тракта и его адаптационно-приспособительных функций, в реализации которых значимую роль играют техническое решение конструкции анастомоза, выбор наиболее физиологического метода, диаметр соустья и анатомические параметры тонкой кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арчвадзе Б. К. Выбор оптимальных методов хирургических вмешательств при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. Тбилиси; 1995: 215.
2. Безруков В.О., Шестопалов Д.В., Безруков О.Ф., Бабалич А.К., Говорунов И.В. Способ предупреждения рефлюкса кишечного содержимого. Вісник морської медицини 2001;2 (14).
3. Витебский Я.Д. Основы клапанной гастроэнтерологии. Челябинск; 1991.
4. Джантемиров Б.А., Валерко Г.М. Модифицирован-

ный анастомоз Витебского в условиях инфицированной брюшной полости. Хирургия 2006; 8: 67.

5. Дробни Ш. Хирургия кишечника. Будапешт; 1983.

6. Кропачева Е.И., Воробьев М.В., доценты Рудик А.А., Качалов С.Н., Хоменко А.И. Сравнительная оценка моторно-эвакуаторной функции желудка после функциональных операций при осложненных дуоденальных язвах. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова 2002; 6: 17-21.

7. Морфин Б.И., Автономов А.А. Отдаленные результаты после стволовой ваготомии и резекции желудка при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Вестник хирургии 1989; 9: 2-5.

8. Сажин В.П., Жаболенко В.П., Сажин А.В., Наумов И.А. Ультразвуковое исследование культи желудка и гастроэнтероанастомоза в комплексной диагностике пострезекционного демпинг-синдрома. Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова 2004; 6: 4-8.

9. Сычиков Н.В. Способ применения гастро-энтероанастомоза на клапан-шпоре в хирургии язвенной болезни. Хирургия, 2005; 5: 39-42.

10. Третьяков А.А., Каган И.И., Никитенков А.Г. Способ конце-бокового инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза. Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сб. трудов II научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. Оренбург; 2001.

11. Чистова М.А., Чистов Л.В. Хирургическое лечение постгастрорезекционных синдромов. Хирургия 1994; 5: 29-32.

12. Boyliss W.M., Starling E.H. The movements and the innervation of the large intestine. J. Physiol. (London) 1907; 26: 107.

13. Cannon W.B. Peristalsis segmentation and the myenteric reflex. Amer. J. Physiol. 1912; 30: 114.

14. From D. Complications of gastric surgery. New York, London, Sydney. -Wiley Med. Publ.; 1977: 161.

15. Peptic ulcer. Ed. Carter D.C. - Chur. Livingston; 1983: 219

## SUMMARY

### FUNCTIONAL AND TECHNICAL BASES OF VALVE ANASTOMOSIS

**Archvadze B., Djaparidze I.**

*Marneuli Regional Hospital*

The present work studies stomach resection by Vitebski modification and suggests theoretically and tactically valid improvement of the anastomosis functions. The authors

suggest that during the application of end-to-side anastomosis with transverse section of small intestine, the anatomic parameters of small intestine should be taken into consideration as well as the diameter of the anastomosis.

To prove the above two groups of patients were examined in the remote period after operation: the first group of 25 patients were operated without strict consideration of anastomosis and small intestine diameter, while the second group of 40 patients were operated in accordance with the above approach. The clinical roentgenological research has shown that in spite of smaller number of patients, in the first group the number of functional disorders was significantly larger both in quantity and in degree than in the second group.

**Key words:** anastomosis, end-to-side anastomosis, small intestine, anatomic parameters, stomach resection, Vitebski modification.

## РЕЗЮМЕ

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛАПАННОГО АНАСТОМОЗА

**Арчвадзе Б.К., Джапаридзе И.А.**

*Марнеульская межрайонная больница*

В данной работе изучены результаты резекции желудка по модификации Витебского Я.Д. и предложен теоретически и тактически обоснованный подход к улучшению функции анастомоза. Авторы считают, что при наложении концебокового желудочно-кишечного соустья с поперечным сечением тонкой кишки необходимо учесть не только диаметр соустья, но и анатомические параметры тонкой кишки.

В подтверждение этого в отдаленном периоде после операции изучены 2 группы больных: первая группа – 25, были оперированы без строгого учета диаметра соустья и тонкой кишки, вторая группа – 40, с учетом вышеизложенного подхода. Клинико-рентгенологические исследования показали, что, несмотря на меньшее число исследуемых, в первой группе больных, страдающих функциональными расстройствами как по количеству, так и по степени оказалось больше, чем во второй группе.

*Рецензент: д.м.н. А.А. Антадзе*

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Микадзе М.Е., Чарквиани Т.Л.

*Онкологический национальный центр Грузии им. проф. А. Гвамичава*

Рак тела матки относится к группе злокачественных опухолей гормонозависимой репродуктивной системы женщины. В течение последних двух десятилетий в большинстве экономически развитых стран отмечается неуклонное повышение заболеваемости раком эндометрия. В этом отношении большой интерес представляет изучение географических особенностей заболеваемости раком органов репродуктивной системы.

Географические особенности распространенности гинекологического рака могут быть объяснены следующим образом. В развивающихся странах репродуктивная функция женщин имеет характерные особенности: раннее начало половой жизни, низкий уровень сексуальной гигиены, большое число родов, высокая частота венерических заболеваний, ранние первые роды, недостаточная информированность женщин в плане применения противозачаточных средств и как результат - частые искусственные прерывания беременностей, отсутствие цитологического скрининга или его низкий уровень, а также слабое развитие вторичной профилактики. Перечисленные факторы обуславливают высокий уровень заболеваемости. С другой стороны, позднее менархе, большое число доношенных беременностей, длительная лактация, ранняя менопауза и короткий репродуктивный период, низкий уровень потребления жиров и белков препятствуют ановуляции, хронической гиперэстрогении и гонадотропной гиперстимуляции овуляции. Взаимодействием этих условий жизни у женщин развивающихся стран можно объяснить низкую частоту гормонозависимых опухолей в этих регионах.

Такие болезни цивилизации, как нарушение овуляции, бесплодие, хроническая гиперэстрогения в условиях прогестероновой недостаточности, ожирение, сахарный диабет в развитых странах приводят к высокой частоте гормонозависимых опухолей [2]. Проведено исследование женщин, у которых в анамнезе отмечены раннее начало половой жизни, ранние первые роды, частая смена половых партнеров, частые искусственные прерывания беременностей, различные гинекологические и инфекционные заболевания. По данным исследования [2] обнаружен вирус папилломы (в опухоли) в 67% наблюдений рецепторнегативных опухолей и 20% рецепторпозитивного рака. Достоверно большая часть опухолей, в которых было выявлено присутствие вируса папилломы, относилась к аденокарциномам со сниженной дифференцировкой, а также к редким гистологическим типам. В Грузии смертность от рака тела

матки практически не уменьшается. Отдаленные результаты неудовлетворительные.

Цель исследования - установить распространенность рака тела матки в Грузии у женщин разных возрастных групп, определить наличие эндокринно-обменных нарушений у этих пациенток, выработать тактику лечения.

**Материал и методы.** В течение 5-и лет в гинекологическом отделении ОНЦ были прооперированы 353 пациентки с диагнозом рака тела матки. Из них I стадия была установлена у 264-х пациенток, II стадия - у 50-и, III стадия - у 34-х, IV стадия - у 5-и пациенток. Пик заболеваемости карциномой эндометрия наблюдался в возрасте 50-59 лет. Самой молодой пациентке с диагнозом рака тела матки было 25 лет, самой пожилой - 78 лет. Процент больных в возрасте >70 лет составил 5,4%.

Неоднородность клинико-морфологических особенностей заболевания позволила всех пациенток разделить на 2 группы. К I группе были отнесены 229 (64,8%) больных с I патогенетическим вариантом с четко выраженными нарушениями овуляции (ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы), сочетающимися с нарушением метаболизма жиров и углеводов (различной степени ожирения, сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Опухоль возникает на фоне гиперпластического процесса эндометрия и стромы яичников, часто сочетается с другими гормонозависимыми опухолями (рак молочной железы, феминизирующие опухоли яичников), синдромом Штейна-Левенталя (у 0,2% больных раком эндометрия выявляются склерокистозные яичники). В данном случае рак молочной железы (РМЖ) был обнаружен у 4-х больных. Склерокистозные изменения в яичниках при гистологическом исследовании были установлены у 74-х больных раком тела матки.

При II патогенетическом варианте нарушения овуляции и стероидного гомеостаза были выражены нечетко или совсем отсутствовали. Опухоль возникает чаще в постменопаузе на фоне атрофии эндометрия, отмечается фиброз стромы яичников. II патогенетический вариант встречался у 124-х (35,2%) больных.

Установление 2-х патогенетических вариантов у больных карциномой эндометрия имеет важное практическое значение при планировании рационального лечения.



Больных со злокачественными опухолями следует также разделять по стадиям заболевания, т.к. отдаленные результаты лечения в зависимости от степени распространения злокачественного процесса неидентичны.

Классификация рака отдельных локализаций по стадиям также является фактором прогнозирования ближайших и отдаленных результатов лечения и выбора адекватной терапии.

Таблица. Распределение больных раком тела матки по стадиям заболевания патогенетического варианта

Стадия	Количество больных	
	I патогенетический вариант	II патогенетический вариант
I	189	85
II	25	20
III	12	17
IV	3	2
Всего	229	124

При оценке особенностей клинического течения и прогноза у больных раком эндометрия все исследователи сходятся во мнении о важности определения гистотипа и степени дифференцировки опухоли. Так, например, снижение степени дифференцировки всегда расценивалось как неблагоприятный прогностический фактор, требующий применения дополнительных к операции методов лечения. Наиболее часто обнаруживаемая степень - высокодифференцированная карцинома – 204 больные.

Средняя степень дифференцировки встречалась в 94-х случаях. Низкая степень дифференцировки была установлена у 53-х пациенток. Это относится и к различным гистологическим типам рака эндометрия, среди которых выделяются такие прогностически неблагоприятные, как папиллярная, светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома и диморфный аденосквамозный рак.

В нашем исследовании 90% всех опухолей эндометрия представлены железистой аденокарциномой, остальные гистотипы, как правило, являются ее разновидностями.

Редко встречалась недифференцированная карцинома тела матки - 1 пациентка, саркомакарцинома – 2.

По данным литературы [1] хирургическое и комбинированное лечение имеет несомненные преимущества перед лучевым, причем различие показателей 5-летней выживаемости достигает 20-25%. Это объясняется недостаточной эффективностью лучевой терапии при глубокой инвазии в миометрий, а также относительной резистентностью к облучению метастазов в яичниках и регионарных лимфатических узлах. Вместе с тем, дополнение операций адъювантной гормонотерапией нельзя не признать перспективным.

**Результаты и их обсуждение.** В гинекологическом отделении ОНЦ выработана тактика лечения больных раком

тела матки I клинической стадии, которая проводится только с применением хирургического лечения. Дальнейшее лечение (гормонотерапия, химио- и лучевая терапия) проводится в зависимости от дифференцировки опухоли и гормоночувствительности. При I патогенетическом варианте в 231-ом (65,4%) случае производилась простая экстирпация матки, а в 90 (2,5%) случаях - экстирпация матки с регионарной лимфаденэктомией. При II патогенетическом варианте простая экстирпация матки производилась в 111-и (31,4%) случаях, а с регионарной лимфаденэктомией - в 10-и (28,3%) случаях. При I патогенетическом варианте дополнительное лечение применялось в виде гормонотерапии 161 раз, а при II патогенетическом варианте - 52 раза. Химиотерапия при I патогенетическом варианте - 11, при II патогенетическом варианте - 15 раз. Дистанционное облучение при I патогенетическом варианте - 24, а при II - 57 раз. Лучевая терапия при I патогенетическом варианте - 15, а при II - 17 раз. Учитывая, что карцинома эндометрия у больных со II патогенетическим вариантом протекает более агрессивно, при этом варианте более часто применялось дополнительное лечение, также как и при объеме хирургического лечения, где более радикальные операции применялись при II патогенетическом варианте. Из дополнительных методов лечения при I варианте наиболее часто применялась послеоперационная гормонотерапия, а при II варианте - дистанционное облучение. Известно, что больные карциномой эндометрия при I варианте не только более гормонозависимые, но и гормоночувствительные, а из-за чрезмерного развития подкожной жировой клетчатки дистанционное облучение сравнительно малоэффективно. Вместе с тем, больных со II патогенетическим вариантом считают гормононезависимыми, а ввиду отсутствия чрезмерного развития жировой клетчатки регионарные лимфатические узлы для дистанционного облучения более достигимы. После операции из дополнительных методов лечения второе место по частоте применения занимает при I патогенетическом варианте - дистанционное облучение, а при II - гормонотерапия. Исключительно в редких случаях при I патогенетическом варианте применялось сочетанно-лучевое лечение.



Прослеживается четкая тенденция роста заболеваемости раком эндометрия (более чем в 2 раза за последние 20 лет) в Грузии, России и в экономически развитых странах Европы и Северной Америки [4]. Неудовлетворительные результаты 5-летней выживаемости для всех стадий диктуют необходимость не только разработки программ селективного скрининга, но и дальнейшего изучения различных форм для создания оптимальных программ лечения. Установление 2-х патогенетических вариантов у больных карциномой эндометрия нашло широкое применение в Грузии, как при выборе методов лечения, так и при прогнозировании заболевания.

Если при I патогенетическом варианте тщательно изучены и многократно описаны этапы развития опухоли, особенности инвазии и метастазирования, то при II патогенетическом варианте эти вопросы нуждаются в дополнительном уточнении.

Доказана решающая роль уровня в ткани опухоли рецепторов стероидных гормонов опухоли для определения гормоночувствительности и гормонозависимости раковой ткани. Для повышения эффективности лечения рака тела матки, в последнее время в зависимости от гормоночувствительности, широко применяется адъювантная гормонотерапия (прогестины, антиэстрогены). Однако, планирование лечения рака тела матки I стадии, в основном, происходило по классификации TMN и FIGO. Оптимальным при раке тела матки I патогенетического варианта является проведение простой экстирпации матки с придатками, а при II - расширенной экстирпации матки с регионарными лимфатическими узлами; дальнейшая тактика лечения проводится в зависимости от глубины инвазии, степени дифференцировки гормоночувствительности опухоли. Для определения индивидуальных показаний к выбору метода лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком эндометрия, то есть наиболее многочисленной группы пациенток, проходящих лечение в онкологических стационарах, необходимо определить влияние отдельных факторов, влияющих на развитие и прогноз рака эндометрия. Проблема лечения больных раком эндометрия окончательно не решена, в частности, до конца не изучены значение и оптимальная последовательность использования различных методов терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинова З.Ш. Михайлов М.К. Онкогинекология, 2002; 113-135.
2. Хаджинба А.С. Селективный скрининг рака эндометрия в группах риска. Онкологический скрининг канцерогенеза и ранние стадии рака в практике гинеколога. Ижевск, 2000; 134-138.
3. Чарквиани Л., Чарквиани Т., Хариашвили Ц., Цинцадзе Т. Результаты лечения рака тела матки. Онкология Грузии 2003; 3: 33-37.

4. Чарквиани Т. Дифференцированное оптимальное лечение карциномы эндометрия I стадии. Тбилиси, 2002; 35-39.
5. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л. Медицина. 1983; 403-408.
6. Bergeron G., Ferecny A., Toft D.O., Shyamala G. Immunocytochemical study of progesterone receptors in hyperplastic endometrial tissues. Cancer Res. 1988; 48 (21): 6132-6136.
7. Braunstein G.D. The benefits of estrogen to the menopausal women outweigh the risk of developing endometrial cancer. Opinion CA 1984; 34: 210-219.

## SUMMARY

### PATOGENETIC TYPES OF BODY OF WOMB CANCER AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Mikadze M., Charkviani T.

*Prof. A.Gvamichava Oncological Nacional center of Georgia*

The surgical treatment of body of womb cancer (after surgical hormonotherapy, radiation therapy) was conducted on 353 patients. Of which 264 patients had the first stage of disease; 50 – the second stage of disease; 34 - the third stage of disease; and 5 – the fourth stage of disease. Most women with endometrial carcinoma were 50-59 years old. The youngest patient with body of womb cancer was 25 years old; the oldest patient was 78 years old. The amount of patients over 70 years old reached 5,4%. The research showed that the treatment depends on the stage of the tumour and its histological type, degree of the pathogenetic type of cancer endometrium. At the first stage of the treatment of the two pathogenetic types it is enough to perform a radical operation in the field of extirpation of uterine appendages. At the cancer of the second and third stages of the pathogenetic type it is necessary hormonotherapy after the operation. And at the second type it is necessary to use radical uterus extirpation in addition with radiation therapy.

**Key words:** endometrial carcinoma, body of womb cancer, surgical treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ТЕЛА МАТКИ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Микадзе М.Е., Чарквиани Т.Л.

*Онкологический национальный центр Грузии им. проф. А. Гвамичава*

В гинекологическом отделении ОНЦ были прооперированы 353 пациентки с диагнозом рака тела матки.

Из них I стадия была установлена у 264-х пациенток, II - у 50-и пациенток, III - у 34-х, IV стадия – у 5-и больных. Пик заболеваемости карциномой эндометрия наблюдался в возрасте 50-59 лет. Самой молодой пациентке с диагнозом рак тела матки было 25 лет, самой пожилой - 78 лет. Количество больных в возрасте > 70 лет составило 5,4%.

Неоднородность клинико-морфологических особенностей заболевания позволила всех наблюдаемых пациенток

разделить на 2 группы. В гинекологическом отделении ОНЦ выработана тактика лечения больных раком тела матки I клинической стадии, которая проводится только с применением хирургического лечения. Проведение дальнейшего лечения (гормонотерапия, химио- и лучевая терапия) предпринимается в зависимости от дифференцировки опухоли и гормоночувствительности.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.О. Кучава*

---

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И ЭХОГРАФИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПРОЦЕССОВ Фолликулогенеза ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Тохунц К.А., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р.

*Медицинский центр “Прометей”, ИПАГ МЗ РА, ЕрГМУ, г.Ереван*

В литературе последних лет широко представлена ультразвуковая симптоматология синдрома гиперандрогении, разработаны диагностические критерии, выделены особенности эхоструктуры яичников [4,8,9]. Подробно описаны особенности их структурных изменений при овариальной, надпочечниковой и центральной формах синдрома гиперандрогении [1-3,7]. В то же время недостаточно освещены особенности темпов роста фолликулов и изменений, которые они претерпевают в дальнейшем в зависимости от варианта гиперандрогении, а сообщения, касающиеся некоторых вариантов ановуляторных нарушений - единичны.

Целью настоящего исследования явилось сопоставление данных клинико-лабораторного обследования и изучение особенностей фолликулогенеза и овуляторных нарушений у больных с яичниковой и надпочечниковой гиперандрогениями.

**Материал и методы.** Клиническую группу с яичниковой гиперандрогенией (ЯГА) составили 167 пациенток, с надпочечниковой гиперандрогенией (НГА) – 76, группу контроля – 20 здоровых женщин.

На первом этапе обследования изучались жалобы и анамнез заболевания, проводилось исследование с использованием современных клинико-инструментальных и лабораторных методов.

Гормональные исследования включали определение в крови базальных уровней пролактина, фолликулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, половых стероидов – эстрадиола ( $E_2$ ), прогестерона (P), тестостерона (T), андростендиона (A), дегидроэпиандротерона (ДГЭА), дегидроэпиандротерон сульфата (ДГЭА-С), 17 ОН-Pr., тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ( $FT_4$ ) и трийодтиронина ( $FT_3$ ), кроме этого определялись инсулиноподобный фактор роста I (ИПФР I), инсулиноподобный фактор роста связывающие белки I (ИПФР СБ I), половой стероидсвязывающий глобулин (ПССГ) с использованием коммерческих наборов «DRG International InC» и «Syntron Bioresenrech InC» (США). С целью определения функционального состояния этих систем, обязательно вычислялись индексы ЛГ/ФСГ,  $E_2(T+A)$ , ИПФР I/ИПФРСБ I, ИСА.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили при помощи приборов «Aloka SSD 1100» и «Aloka ProSound SSD-5000» с использованием трансабдоминальной и трансвагинальной методик линейным трансдьюсером 3,5 МГц, конвексным – 5 МГц и трансвагинальным – частотой 7,5 МГц. Определялись объем яичников, объем стромы, коэффициент отношения объема яичника к объему стромы, экзогенность стромы, а также определялось расположение, количество и диаметр фолликулов в яичниках. Исследовалось состояние капсулы яичников.

Объем яичников и объем стромы определялся путем обвода объекта, при этом результат автоматически выводился на экран. Объем яичника расценивался как увеличенный, если он превышал  $9 \text{ см}^3$  [4,8]. Вычислялся и яичниково-маточный индекс [4].

Нормальной считалась экзогенность стромы, сопоставимая с экзогенностью миометрия [7].

Оценка М эхо проводилась согласно эхографическим параметрам типов М эхо, предложенным при абдоминальном сканировании с учетом особенностей трансвагинального сканирования.

Биометрию яичников проводили в трех взаимоперпендикулярных плоскостях. При измерении диаметра фолликулов проводили усреднение значений диаметра фолликула, полученного в трех измерениях. В оценке фолликулогенеза использовали параметры: количество фолликулов в максимальном эхографическом срезе, средний показатель роста фолликула в сутки (см/сутки), длительность периода роста, диаметр зрелого и максимальный диаметр доминантного фолликула, характер исхода фолликула (овуляция, кистозная или облитерационная атрезия), длительность процессов персистенции и атрезий.

**Результаты исследования.** У больных с ЯГА в результате клинко-лабораторных исследований установлена нормогонадотропная овариальная недостаточность, обусловленная яичниковой гиперандрогенией. Это были женщины, страдающие синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Возраст больных колебался в пределах от 16 до 32 лет (в среднем  $24,6 \pm 0,5$  лет), ведущими жалобами являлись нарушения менструального цикла (76% – 127), патологический рост волос на лице и теле (72,4% – 121) и бесплодие (60,4% – 101) (в случаях живущих половой жизнью и заинтересованных в беременности супружеских пар).

Анамнестические данные (таблица 1) указывали на имеющую место отягощенную наследственность: по сахарному диабету II типа (34,7%), артериальной гипертензии (35,9%), по ожирению (18,6%), а также нарушениям репродуктивной функции (27,5%). Из провоцирующих факторов (преморбид) наиболее значительными являлись высокий инфекционный индекс в детстве и пубертатном возрасте (47,8%), частые ОРВИ (75,4%) и психотравмы в подростковом периоде (34,7%).

Первые менструации наступили в  $12,9 \pm 0,2$  лет. Клинически проявляемые нарушения менструального цикла были у 127-и женщин. Из них у 70-и (41,9%) они протекали по типу вторичной аменореи, с продолжительностью в среднем  $3,3 \pm 0,5$  года. У 55-и (32,9%) по типу олигоопсоменореи (средняя продолжительность  $5,3 \pm 0,7$  лет), и у 2-х (1,2%) отмечалась гиперполименорея, обусловленная железисто-кистозной гиперплазией (ЖКГ) эндометрия, подтвержденная впоследствии гистологически. В 40-а (24%) случаях менструальный цикл был клинически сохраненный, однако впоследствии с помощью ТФД и фолликулометрии в 27-и случаях установлен ановуляторный цикл, а у 13-и женщин – недостаточность лютеиновой фазы. У абсолютного большинства нарушения менструального цикла наступили сразу же после менархе.

Таблица 1. Наследственная предрасположенность и факторы преморбиды (в %)

Обращает на себя внимание нормостенический тип телосложения в 147 случаях (88,0%). Несмотря на то, что у 46-и (27,5%) была излишняя масса тела, общий средний ИМТ всей группы составил  $26,9 \pm 0,7$ . Индекс ОТ/ОБ только у 37-и женщин превышал 0,85. В целом указанные выше показатели не отражали инсулинорезистентность (ИР), однако, индекс НОМА ИР подтвердил в 104-х (62,2%) случаях состояние инсулинорезистентности.

Гирсутизм был выявлен у 133-х (79,6%), у большинства (60,4%) его развитие по времени совпадало с нарушениями менструального цикла. Гирсутное число в среднем составило  $13,7 \pm 0,7$  баллов.

Клинко-лабораторные маркеры (индекс ОТ/ОБ  $> 0,85$ , НОМА ИР  $> 2,5$ , высокие уровни ЛГ, Т, ДГЭА С, ИПФР I, соотношение ЛГ/ФСГ) подтверждают диагноз СПКЯ.

В клиническую группу с НГА вошло 76 больных в возрасте от 17 до 33 лет (в среднем  $23,6 \pm 0,6$  лет), у которых после базовых исследований гонадотропинов и половых стероидов, а также функциональных нагрузочных проб установлена «неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников» (ВДКН).

Удельный вес жалоб был представлен гирсутизмом (100%), нарушениями менструального цикла по типу гипоменструального синдрома (59,2%), в 60,5% – бесплодием (из числа живших половой жизнью и заинтересованных в беременности), причем преобладало первичное бесплодие (76,1%).

Первые менструации у данной группы больных наступили в среднем в  $13,0 \pm 1,4$  года.

Анамнестические данные (табл. 1) не выявили отягощенности семейного анамнеза по эндокринной патологии. Антенатальные факторы были выявлены только в 17,1% случаев. В то же время такие варианты преморбиды, как высокий инфекционный индекс, частые ОРВИ и психотравмы в пубертате имели определенное значение.

Для пациенток с неклассической ВДКН не был характерен избыток веса. ИМТ в среднем составлял  $24,1 \pm 0,5$ . У 10,5% (8) отмечалось ускорение темпов физического развития в раннем школьном возрасте (8-10 лет) с последующим отставанием (в пубертатном периоде) от сверстниц. В среднем рост их составлял  $154,5 \pm 2,3$  см. У 89,5% (68) темпы физического развития не отличались от физиологических норм.

Выраженный гирсутизм наблюдался в 92,1% (70) случаев и в 53,9% (41) появление гирсутизма предшествовало менархе ( $11,7 \pm 2,2$  лет). Объективно мужской тип телосложения установлен у 50% (38) и женский тип у 50% (38). Хорошо развитую мускулатуру с нарушенными пропорциями тела (укорочение ног) имели 15,7% (12).

При осмотре наружных половых органов ни в одном случае не было обнаружено признаков вирилизации.

При гормональном скрининге у больных с ЯГА по сравнению с контрольной группой было выявлено достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение содержания в крови ЛГ, тестостерона, ДГЭА-С и 17 ОН-Pr. (табл. 2).

Таблица 2. Фоновые показатели ФСГ, ЛГ, ПРЛ,  $E_2$ , P, T, ДГЭА-С, 17 ОН-Pr., ИПФР I и ПССГ и кортизола в крови у больных с ЯГА и НГА ( $M \pm m, I_{95\%}$ )

Показатели	Средняя концентрация, $M \pm m$		
	Здоровые, 5-7 день м.ц. n=20	ЯГА, n=57	НГА, n=27
ФСГ, mIU/ml	$7,10 \pm 0,69$	$5,7 \pm 0,23$ $p < 0,05$	$6,7 \pm 0,28$ $p > 0,05$
ЛГ, mIU/ml	$13,73 \pm 0,4$	$21,04 \pm 0,68$ $p < 0,001$	$14,07 \pm 0,68$ $p > 0,05$
ПРЛ, ng/ml	$10,52 \pm 0,53$	$11,73 \pm 0,44$ $p > 0,05$	$11,24 \pm 0,61$ $p > 0,05$
$E_2$ , ng/ml	$47,65 \pm 1,69$	$31,76 \pm 1,28$ $p < 0,001$	$25,07 \pm 0,59$ $p < 0,001$
P, ng/ml	$0,90 \pm 0,16$	$0,79 \pm 0,05$ $p > 0,05$	$0,81 \pm 0,07$ $p > 0,05$
T, ng/ml	$0,95 \pm 0,16$	$2,56 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$3,8 \pm 0,33$ $p < 0,05$
ДГЭА-С, ng/ml	$5,55 \pm 0,64$	$8,88 \pm 0,35$ $p < 0,01$	$17,1 \pm 0,65$ $p < 0,01$
17-ОН Pr.	$0,62 \pm 0,09$	$1,05 \pm 0,07$ $p < 0,01$	$3,34 \pm 0,27$ $p < 0,01$
ИПФР-1, мл/л	$264,4 \pm 22,8$ n=16	$472,6 \pm 10,5$ $p < 0,05, n = 15$	$396,7 \pm 14,0$ $p < 0,05, n = 9$
ПССГ, нМ/л	$79,3 \pm 5,9$	$61,3 \pm 2,2$ $p < 0,05$	$59,3 \pm 4,08$ $p < 0,05$
Кортизол, ng/ml	$140,3 \pm 3,9$	$168,36 \pm 2,6$ $p < 0,05$	$137,6 \pm 3,6$ $p > 0,05$

*p* – достоверность различия по отношению к норме

На сегодняшний день уже доказано, что повышение уровня ЛГ при СПКЯ является результатом нарушения цирхорального ритма и уровня секреции ГнРГ.

Увеличение импульсной секреции ЛГ обусловлено также нарушением опиоидного дофаминового контроля ГнРГ. Уровень ФСГ, напротив, снижен и, таким

образом, индекс ЛГ/ФСГ значительно превышает нормальные значения ( $> 2,5$ ). Содержание пролактина колебалось в больших пределах. Гиперпролактинемия имела место только у 10-и (13,2%) и поэтому среднеарифметическое значение незначительно превышало уровень здоровых женщин, и разница в показателях была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Хочется подчеркнуть, что самое выраженное ( $p < 0,01$ ) по отношению к показателям в контрольной группе снижение ФСГ и наиболее высокие значения  $E_2$  в крови наблюдались у 5-и (5,9%) больных при незначительно выраженной гиперпролактинемии.

При корреляционном анализе установлена достоверная корреляционная зависимость между содержанием гонадотропинов и уровнем в крови эстрадиола и прогестерона ( $r=0,44$  и  $r=0,49$  соответственно).

Низкое содержание прогестерона ( $0,79 \pm 0,05$  ng/ml при норме  $0,90 \pm 0,16$  ng/ml) подтверждало наличие ановуляции у всех больных обсуждаемой группы.

Повышение уровня тестостерона при нормальном содержании надпочечниковых андрогенов было установлено только у 5-и (8,6%). В остальных случаях как ДГЭА-С, так и 17 ОН-Пр. превышали нормальные значения в 2,5 раза, что указывает на смешанную овариально-надпочечниковую гиперандрогению.

У больных с надпочечниковой гиперандрогенией (табл. 2) по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) повышение в крови тестостерона ( $3,8 \pm 0,33$  ng/ml), ДГЭА-С ( $17,1 \pm 0,65$  ng/ml) и 17 ОН-Пр. ( $3,34 \pm 0,27$  ng/ml) на фоне снижения эстрадиола ( $25,07 \pm 0,59$  ng/ml,  $p < 0,001$ ) по сравнению с нормой. Содержание ЛГ в крови достоверно ( $p < 0,01$ ) коррелировало с уровнем эстрадиола ( $r = -0,47$ ), а достоверная корреляция между содержанием в крови ЛГ и Т ( $r = 0,42$ ) подтверждает также возможное участие яичниковых факторов в развитии гиперандрогении в данной группе. Нормальный, а не сниженный для утреннего времени суток, уровень кортизола является результатом конкуренции его с 21 дезоксикортизолом в радиоиммунологической реакции.

С целью дифференциальной диагностики гиперандрогении пациенткам с СПКЯ проводились функциональные пробы с дексаметазоном («малая» проба), угнетающим преимущественно надпочечниковую секрецию Т, ДГЭА-С и 17 ОН-Пр., и синактеном-депо, который в качестве аналога АКТГ стимулирует синтез и секрецию в кровь этих стероидов.

Результаты дексаметазонового теста (таблица 3) показали подавление уровня 17 ОН-Пр. менее, чем в 2 раза; ДГЭА С – в 3 раза и тестостерона – менее, чем в 2 раза, что свидетельствует о смешанном происхождении данного гормона.

Таблица 3. Результаты пробы с дексаметазоном и синактеном-депо у пациенток с ЯГА и НГА

Показатели	СПКЯ			ВДКН		
	Фон, n=20	Дексамет., n=17	Синактен, n=15	Фон, n=20	Дексамет., n=9	Синактен, n=7
Т, ng/ml	$2,56 \pm 0,14$	$1,5 \pm 0,21$ -41,4%	$2,7 \pm 0,14$ +5,5%	$3,8 \pm 0,32$	$0,95 \pm 0,20$ -74,9%	$5,7 \pm 0,71$ +50,6%
ДГЭА-С, ng/ml	$8,88 \pm 0,35$	$2,96 \pm 0,26$ -66,7%	$9,18 \pm 0,89$ +3,43%	$17,1 \pm 0,65$	$5,34 \pm 0,57$ -68,8%	$37,43 \pm 6,3$ +118,8%
17-ОН Пр., ng/ml	$1,05 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,12$ -45,1%	$1,33 \pm 0,33$ +27,0%	$3,34 \pm 0,26$	$0,67 \pm 0,16$ -80,0%	$9,38 \pm 2,47$ +181,0%

Результаты пробы с синактеном-депо (24 часа) четко продемонстрировали повышение уровня 17 ОН-Пр. более чем в 2 раза, повышение уровня ДГЭА-С почти в 3 раза и повышение уровня тестостерона менее чем в 2 раза.

При НВДКН в результате пробы с дексаметазоном 17 ОН-Пр. снизился почти в 5 раз, ДГЭА-С – более чем в 3 раза, тестостерон – почти в 4 раза; а при стимуляции АКТГ 17 ОН Пр. повысился в 14 раз, ДГЭА-С – в 7 раз, тестостерон – в 6 раз, все это патогномично для ВДКН.

Поскольку врожденная дисфункция коры надпочечников является аутосомно-рецессивной ферментопатией, которая обусловлена недостаточностью различных ферментных систем надпочечников (чаще всего 21 гидроксилазы), подобные изменения характерны и для не-

классических (стертых) форм дисфункции коры надпочечников. Гетерозиготное носительство при «неклассических» формах ВДНК подтверждает проба с синактеном-депо, результат которой в наших случаях характерен для носительства мутантного аллеля гена 21 гидроксилазы [5] и подтверждает аутосомно-рецессивную ферментопатию у этих пациенток.

Результаты эхографической биометрии яичников у больных СПКЯ показали значительное двустороннее увеличение последних (таблица 4).

Эхограммы в 97,4% случаев были симметричными. Акустическая структура яичников по сравнению с контрольной группой отличалась значительным повышением эхогенности стромы.



Таблица 4. Размеры яичников у больных с ЯГА и НГА ( $M \pm m$ , см)

Группы	Размеры яичников			
	длина	толщина	ширина	объем
Норма (здоровые, нерожавшие), n=20	2,7±0,2	1,8±0,3	2,5±0,1	7,1±1,4
V кл. группа (ЯГА), n = 167	3,9±0,1	3,3±0,1	3,4±0,1	19,3±3,1
p	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
VI кл. группа (НГА), n = 76	2,8±0,1	2,3±0,2	2,5±0,2	8,1±1,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>1-2</sub>	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01

В настоящее время общепризнано, что ультразвуковая структура яичников при различных формах синдрома гиперандрогении имеет существенные отличия [7].

Периферический тип поликистозных яичников в подавляющем большинстве случаев наблюдался у больных с овариальной гиперандрогенией без метаболических нарушений. При этом определялось двустороннее симметричное увеличение яичников с гиперплазированной гиперэхогенной стромой, занимающей центральную часть яичника. Коэффициент отношения объема яичника к объему стромы составлял 2,4±0,8 (у здоровых 4,4±1,1), что согласуется с данными С.А.Кузьминой [6]. Множественные фолликулы (от 8 до 14) размерами от 5-6 до 8-9 мм (более крупные, чем антральные) занимали периферические-кортикальные отделы яичников. У большинства больных наблюдалось краевое уплотнение кортикального слоя – утолщение капсулы.

Диффузный тип поликистозных яичников выявлялся у больных с метаболическим компонентом синдрома, в этих случаях визуализировалась гиперплазированная строма с повышенной эхогенностью, однако эхоплотность ее была меньше, чем при поликистозных яичниках периферического типа. По всему объему стромы (как в центральных, так и в периферических ее отделах) определялись множественные разновеликие фолликулы от 4 до 12 мм, в связи с чем определение объема стромы и коэффициента отношения объема яичника к объему стромы не проводилось. При полипозиционном сканировании в большинстве случаев визуализировалась характерная для данного типа яичников утолщенная капсула. Диффузный тип поликистозных яичников выявлялся у больных с метаболическим компонентом синдрома и в этих случаях визуализировалась гиперплазированная строма с повышенной эхогенностью, однако эхоплотность ее была меньше, чем при поликистозных яичниках периферического типа. По всему объему стромы (как в центральных, так и в периферических ее отделах) определялись множественные разновеликие фолликулы от 4 до 12 мм, в связи с чем определение объема стромы и коэффициента отношения объема яичника к объему стромы не проводилось. При полипозиционном сканировании в большинстве случаев визуализировалась характерная для данного типа яичников утолщенная капсула.

При проведении клинко-эхографических сопоставлений у больных с неклассической ВДКН выявлено некоторое (недостовверное  $p < 0,05$ ) уменьшение объема яичников по сравнению с показателями в группе больных с яичниковой гиперандрогенией при выраженном повышении эхогенности стромы и значительном фиброзировании капсул с сонографической манифестацией в виде появления гиперэхогенного ободка по периметру яичника (так называемая «склеротическая скорлупа»). Коэффициент отношения объема яичника к объему стромы составлял 4,1±0,6. Здесь же следует отметить, что объем яичников у больных с НГА превышал показатели контрольной группы, не выходя за пределы нормы.

Фолликулы диаметром 0,4-0,5 см определялись по всей площади максимальных эхографических срезов. При этом в одном из яичников выявлялся иногда фолликул диаметром 1,7±0,2 см, что указывает на периодическую функциональную активность яичников. Длительность существования подобных структур составляет в среднем 21,3±4,8 дней. У 10 (47,6%) больных эхографические показатели указывали на недостаточность лютеиновой фазы. Характерным для этой группы больных является увеличение продолжительности развития фолликула до стадии зрелого (в среднем 6,3±0,8 дней при норме 4,1±0,3 дня,  $p < 0,01$ ) при максимальном размере 1,9±0,1 см (в контроле 2,3±0,1 см,  $p < 0,01$ ).

Характеристики срединной маточной структуры в лютеиновой фазе почти всегда не соответствовали фазовому состоянию эндометрия по объему и строению.

При динамическом исследовании процессов фолликулогенеза в группе больных с ЯГА в подавляющем большинстве случаев (у 80%) констатирована хроническая ановуляция по типу неполноценного созревания фолликула (НСФ), лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ) (или «пассивная» лютеинизация) и формирование фолликулярных кист из преовуляторного фолликула, причем лютеинизация неовулировавшего фолликула наблюдалась значительно чаще (у большего количества больных и в большем количестве циклов). И только в группе больных с яичниковой гиперандрогенией наблюдался так называемый фено-

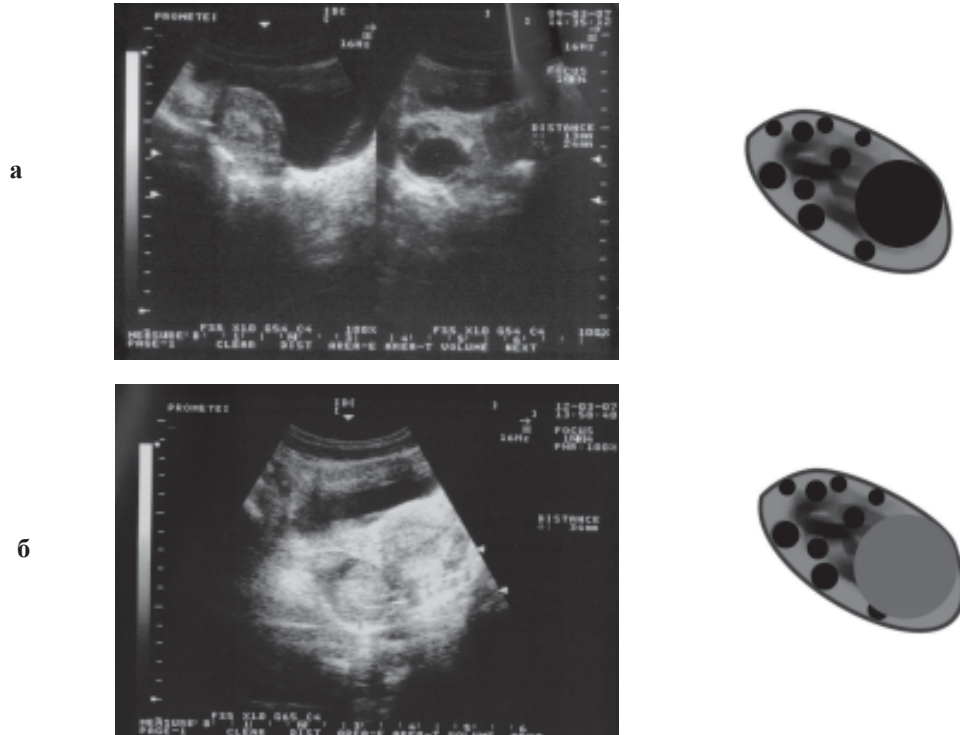


Рис. 1 а, б. Эхограммы и схематическое изображение яичников (феномен субкапсулярной овуляции). а – преовуляторный фолликул  $d=24$  мм в правом поликистозном яичнике диффузного типа, М-эхо 13 мм, эндометрий периовуляторный; б – через 2 дня – исчезновение изображения фолликула, на его месте - образование  $d=24$  с мелкодисперсным содержимым повышенной эхогенности

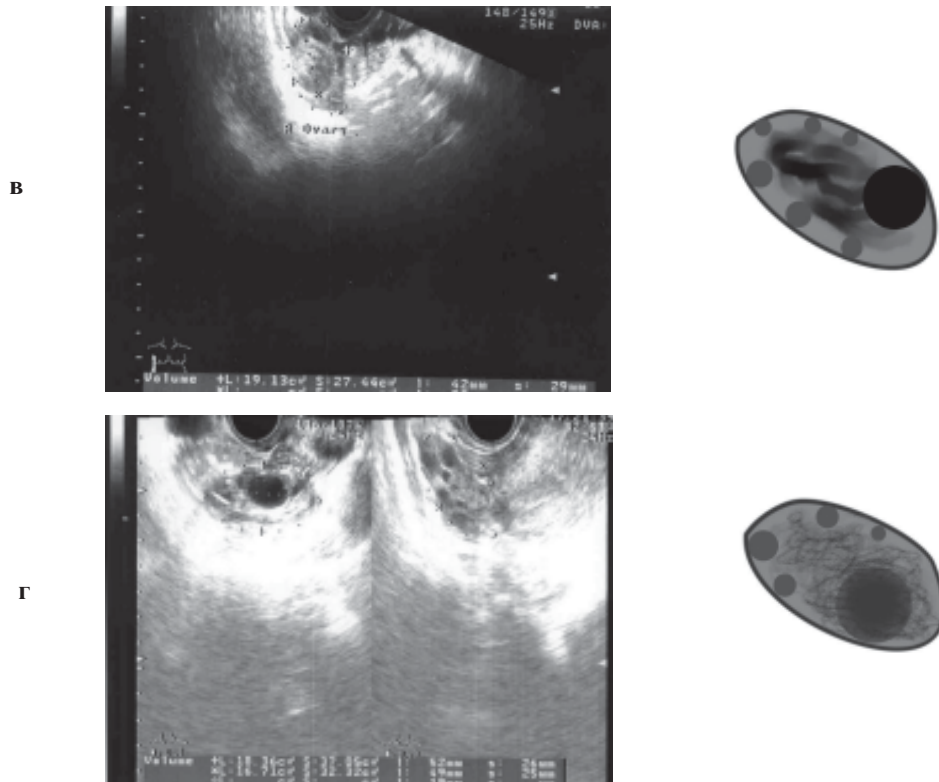


Рис. 1 в, г. Эхограммы и схематическое изображение яичников (феномен субкапсулярной овуляции). в - преовуляторный фолликул  $d=19$  мм в правом поликистозном яичнике периферического типа объемом  $18,3 \text{ см}^3$ ; г – через 2 дня – исчезновение изображения фолликула, на его месте образование с мелкодисперсным содержимым,  $d=23$  мм

мен «субкапсулярной», «несостоявшейся» овуляции, когда полной деструкции стенки овулирующего фолликула не происходит, и нарушается целостность лишь внутренней оболочки theca interna, а theca externa остается интактной [7]. При этом в просвет неовулировавшего фолликула изливается кровь, а в дальнейшем, в связи с организацией сгустка, содержимое полости становится мелкодисперсным (рис. 1 а, б, в, г). Лапароскопическое изображение и гистологическая картина приведены, соответственно, на рис.1 и рис.2. Эндометрий при этом приобретал характерное для периода овуляции каплевидное строение при значениях М-эхо 8-10 мм.



Рис. 2. Лапароскопическое изображение яичника при «субкапсулярной овуляции»

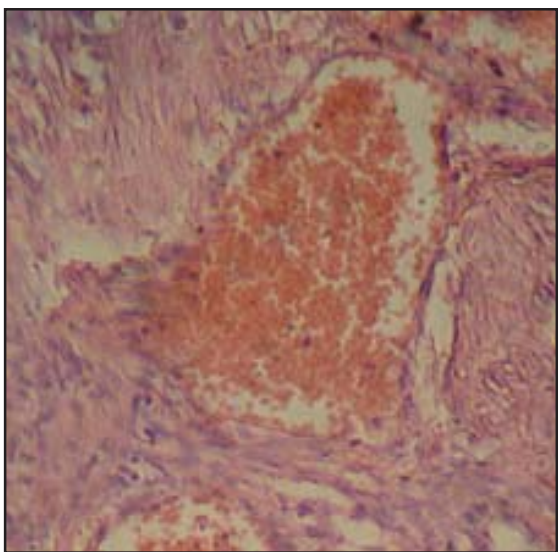


Рис. 3. Гистологическая картина фолликула с кровоизлиянием в полость

Неполная (субкапсулярная, интраовариальная) овуляция часто сопровождается сильным болевым синдромом, локализованным на стороне яичника с патологическим включением. Описанное состояние, как правило, не нуждается в хирургической коррекции и разрешается в течение нескольких дней после проведения консервативной терапии.

При УЗИ мониторинге процессов фолликулогенеза у больных с НГА констатировалась как бы «застывшая картина» – замедленный темп роста одного или двух фолликулов до 10-11 мм с последующей их длительной персистенцией на протяжении всего периода отсутствия месячных. Эндометрий при этом также имел характерное строение – на протяжении всего периода мониторинга имел небольшую толщину (передне-задний размер М-эхо не превышал 6 мм), сохраняя присущее средней пролиферативной фазе строение (двухслойный эндометрий).

Через склерозированную капсулу просвечивает полость с темным (кровоянистым) содержимым с усилением сосудистого рисунка в зоне проекции этого образования.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у обследованных больных с синдромом поликистозных яичников по сравнению с контрольной группой достоверно повышено содержание ЛГ в сочетании со сниженным уровнем ФСГ. Взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе характеризовались достоверными корреляциями между уровнем ФСГ и ЛГ, эстрадиола и прогестерона. По сравнению с контрольной группой у больных с надпочечниковой гиперандрогемией выявлено достоверное снижение уровня в крови ФСГ и эстрадиола и достоверные корреляции между содержанием в крови ЛГ и ФСГ, ЛГ и эстрадиола. Достоверные корреляции между содержанием в крови тестостерона и ЛГ могут указывать на то, что в развитии гиперандрогемии у больных с гиперфункцией коры надпочечников определенную роль играет изменение стероидогенеза в яичниках. В результате мультивариантного анализа данных эхографического мониторинга процессов фолликулогенеза у больных с синдромом гиперандрогемии в группе больных с яичниковой гиперандрогемией, наряду с широко известными, констатированы также ановуляторные нарушения по типу неполноценной, «субкапсулярной» или интраовариальной овуляции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Гинекология (от пубертата до постменопаузы). – М.: МЕДПресс-информ, 2004: 118-158.
2. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные ре-

- зультаты лечения бесплодия у больных с ПКЯ. Автореф. дисс. ... д.мед. наук. – М.: 1996.
3. Геворкян М.А., Манухин И.Б. и др. Эндокринно-метаболические характеристики СПКЯ. Матер.научного форума “Мать и дитя“. М.: 2000; 36.
4. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: 1990;220.
5. Дзенис И.Г., Брыкова Е.А.,Бахарев В.А. Особенности репродуктивной системы у женщин – гетерозиготных носительниц недостаточности 21 – гидроксилазы. Акуш. и гинек. 1990 ; 3: 49-61.
6. Кузьмина С.А. Особенности эхографической диагностики некоторых вариантов синдрома гиперандрогении // SonoAce – International. 2001; 9: 67-72.
7. Хачкурузов С.Г. Ультразвуковое исследование при беременности раннего срока. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 220-238
8. Botsis D., Kassanos D., et al. Sonographic incidence of polycystic ovaries in a gynecological population. Ultrasound-ObstetGynec, 1995; 6(3): 182-5.
9. Campbell S., Goessens L., Goswany R. Real-time ultrasonography for determination of ovarian morphology and volume. Lancet, 1982; 1( 8269): 425-426.

## SUMMARY

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL-LABORATORY DATA AND ECHOGRAPHY MONITORING OF THE PROCESSES OF FOLLICULOGENESIS AT HYPERANDROGENIA SYNDROME

**Tokhunts K., Abrahamyan R., Abrahamyan L.**

*“Prometeus” Medical Center, IPOG MH RA, YSMU, Yerevan*

Comparison of the data of clinical-laboratory examination and study of the specific features of folliculogenesis and ovulatory disorders in patients with ovary (167) and adrenal (76) hyperandrogenia (ОНА and АНА) was conducted.

As a result of the research, a significant increase of LH, combined with the decreased level of FSH, is determined in the patients with polycystic ovary syndrome, vs. the control group.

Interrelations in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian system are characterized by significant correlations between the levels of FSH and LH, estradiol and progesterone.

Compared with the control group, the patients with adrenal hyperandrogenemia showed a significant decrease of FSH and estradiol levels in the blood, and significant correlations between the levels of LH and FSH, LH and estradiol in the blood.

Significant correlations between the content of testosterone and LH in the blood may be indicative of the definite role, played by the change of steroidogenesis in the ovaries of the patients with hyper function of adrenal cortex.

As a result of the multivariate analysis of the data of echography monitoring of the processes of folliculogenesis in the patients with hyperandrogenia syndrome, along with the well-known, in the group of patients with ovary hyperandrogenia, an ovular disorders of defective, “sub capsular” type, or intra ovarian ovulation have also been stated, when no complete destruction of the ovulating follicle wall happens, and the integrity of theca interna is only impaired, while theca externa remains intact. At that, blood flows into the opening of the not ovulating follicle, which often entails pronounced pain syndrome.

**Key words:** folliculogenesis, estradiol levels, progesterone, FSH levels, LH, ovulatory disorders, polycystic ovary syndrome, adrenal hyperandrogenia, ovary hyperandrogenia, echography.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И ЭХОГРАФИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПРОЦЕССОВ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

**Тохунц К.А., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р.**

*Медицинский центр “Прометей”, ИПАГ МЗ РА, ЕрГМУ, г.Ереван*

Проводилось сопоставление данных клинико-лабораторного обследования и изучение особенностей фолликулогенеза и овуляторных нарушений у больных с яичниковой (167) и надпочечниковой (76) гиперандрогениями (ЯГА и НГА).

В результате проведенного исследования установлено, что у обследованных больных с синдромом поликистозных яичников, по сравнению с контрольной группой, достоверно повышено содержание ЛГ в сочетании со сниженным уровнем ФСГ. Взаимоотношения в гипоталамо – гипофизарно – овариальной системе характеризовались достоверными корреляциями между уровнем ФСГ и ЛГ, эстрадиола и прогестерона. По сравнению с контрольной группой у больных с надпочечниковой гиперандрогенией выявлено достоверное снижение уровня в крови ФСГ и эстрадиола и достоверные корреляции между содержанием в крови ЛГ и ФСГ, ЛГ и эстрадиола. Дос-



товерные корреляции между содержанием в крови тестостерона и ЛГ могут указывать на то, что в развитии гиперандрогении у больных с гиперфункцией коры надпочечников определенную роль играет изменение стероидогенеза в яичниках. В результате мультивариантного анализа данных эхографического мониторинга процессов фолликулогенеза у больных с синдромом гиперандрогении, наряду с широко известными, в группе больных с яичниковой гиперандрогенией констатированы также ановуляторные нарушения по типу неполноценной, "субкапсуляр-

ной", или интраовариальной овуляции, когда полной деструкции стенки овулирующего фолликула не происходит, и нарушается целостность лишь внутренней оболочки theca interna, а theca externa остается интактной. При этом в просвет неовулировавшего фолликула изливается кровь, что часто сопровождается выраженным болевым синдромом.

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

---

## РИСК-ФАКТОРЫ СТАНОВЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ

**Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.**

*Тбилисский родильный дом №2*

Желчнокаменная болезнь и хронический холецистит чаще обнаруживается у женщин, чем у мужчин [3,4,7]. Эта разница выявляется с пубертатного возраста и продолжается до репродуктивного периода. Некоторые исследования указывают, что на начальном этапе желчный шлам, диагностированный с применением ультразвукового исследования, является смесью билирубината кальция и кристаллов холестерина в вязкой желчи [6,8]. Шлам чаще наблюдается у женщин во время беременности и после родов [2,10] и исчезает спустя 3 месяца после родов [10,11].

Многие эпидемиологические исследования показали прямую корреляцию между развитием желчнокаменной болезни и количеством предыдущих беременностей [4,7], однако эта связь не подтвердилась другими исследованиями [3]. Последние исследования указывают на достоверную роль в становлении заболеваний желчного пузыря, в том числе желчно-

каменной болезни и хронического холецистита, новых гормонов, синтезированных адипоцитами - лептина и адипонектина [9]. Аналогичные результаты получены и для индекса массы тела до беременности. Таким образом, выявление риск-факторов желчнокаменной болезни является важной медико-социальной проблемой.

Результаты нашего предыдущего исследования [1] показали, что с увеличением срока беременности, физиологическая дислипидемия усугубляется, что может представлять собой метаболическую основу для развития "предстадии" желчнокаменной болезни – холестероза желчного пузыря.

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось определение риск-факторов становления желчнокаменной болезни и хронического холецистита у беременных.



**Материал и методы.** Исследование проводилось по типу случай-контроль. Критериями включения в исследование являлись наличие желчнокаменной болезни и хронического холецистита; а критериями исключения - тяжелые материнские заболевания (преэклампсия, эклампсия, кровотечение) во время беременности и в анамнезе. 30 случаев составили основную группу. Каждому случаю в контрольной группе соответствовали 2-4 беременные (90 беременных).

Для поиска риск-факторов нами была разработана анкета, которая после получения согласия на участие в исследовании и одобрения этической комиссией, заполнялась пациентами с помощью лица, который не был осведомлен о цели исследования. Анкета включала следующие пункты: возраст, профессия, образование, условия жизни, материальное состояние, семейная среда, вредные привычки, характер пищи (улучшение аппетита; прием пищи, богатой жирами, углеводами; нерациональное питание; нарушение режима питания; избыточное потребление соли и сахара), наследственная нагрузка, гинекологический анамнез (начало менструального цикла, продолжительность, интенсивность, нарушение, контрацепция, прием эстрогенсодержащих

препаратов, количество беременностей и родов), результаты прежних беременностей (самопроизвольный аборт, искусственный аборт, осложнения беременности, осложнения родов), наличие висцерального ожирения до беременности (окружность талии > 88 см), течение беременности (общее состояние, расположение плода, движение плода), абдоминальные симптомы в периоде беременности (ощущение тяжести и тупой боли в правой боковой области, иррадиация в области правой лопатки, правого плеча, правой ключицы, тошнота, рвота, изжога, горечь в ротовой полости), осложнения последующих родов (аномалия, кровотечение, травматизм матери, травматизм плода).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной статистической программы MINITAB Release 13 (MINITAB Inc., США, 2000) с определением 95% интервалов достоверности (Confidence Intervals - 95%CI) и соотношения шансов (Odds Ratio - OR).

**Результаты и их обсуждение.** Основные достоверные прогностические факторы желчнокаменной болезни и хронического холецистита представлены в таблице.

Таблица. Риск-факторы становления желчнокаменной болезни и хронического холецистита у беременных

Риск-факторы	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=90)	OR	95%CI
<b>Анамнестические</b>				
прием пищи, богатой жирами	15	15	5,00	2,02-12,36
прием пищи, богатой углеводами	5	2	8,80	1,61-48,12
нерациональное питание	7	3	8,80	1,61-48,12
нарушение режима питания	22	29	5,78	2,30-14,54
висцеральное ожирение	12	18	2,67	1,09-6,52
наследственная нагрузка	15	15	5,00	2,02-12,36
начало менструального цикла >12 лет	25	54	3,33	1,17-9,51
искусственный аборт	10	12	3,25	1,23-8,59
осложнения родов	5	3	5,80	1,30-25,96
<b>Связанные с беременностью</b>				
неудовлетворительное общее состояние при наступлении беременности	9	9	3,85	1,36-10,93
<b>Абдоминальные симптомы в периоде беременности</b>				
ощущение тяжести в правой боковой области	28	3	406,0	64,53-2554,3
ощущение тупой боли в правой боковой области	28	6	196,0	37,40-1027,19
ощущение изжоги	10	3	14,50	3,65-57,56

Риск-факторы становления желчнокаменной болезни и хронического холецистита можно подразделить на анамнестические факторы: а) материальное состояние; б) характер пищи (прием пищи, богатого жирами, углеводами; нерациональное питание; нарушение режима пита-

ния); в) наследственная нагрузка; г) гинекологический (начало менструального цикла выше 12 лет, искусственный аборт, осложнения родов); д) висцеральное ожирение.

Связанные с беременностью: а) общее состояние при

наступлении беременности; б) абдоминальные симптомы в периоде беременности (ощущение тяжести в правой боковой области, ощущение тупой боли в правой боковой области, ощущение изжоги).

Из таблицы явствует, что самыми важными абдоминальными симптомами в периоде беременности для больных желчнокаменной болезнью или хроническим холециститом являются ощущение тяжести в правой боковой области (OR=406,0) и ощущение тупой боли в правой боковой области (OR=196,0). Особое внимание следует обратить и на наличие висцерального ожирения, которое в 2,67 раз чаще встречается в основной группе по сравнению с контрольной.

Таким образом, выявление на любом сроке беременности анамнестических риск-факторов, связанных с беременностью и родами, позволит принять своевременные меры для предотвращения желчнокаменной болезни и хронического холецистита. Результаты исследования требуют дальнейшего подтверждения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили Н., Камладзе С., Сулаберидзе Г. Особенности липидного обмена у беременных. *Georgian Medical News*, 2006, 9(138):86-89.
2. Bartoli E., Calonaci N., Nenci R. Ultrasonography of the gallbladder in pregnancy. *Gastrointest Radiol.*, 1994, 9:35-38.
3. Bennion L.J., Grundy S.M. Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *N Engl J Med.*, 1998, 299:1161-7, 1221-1227.

4. Bockus H.L., Willard W.B., Metzger H.N. Role of infection and of disturbed cholesterol metabolism in gallstones genesis. *Pa Med J.*, 1995, 39:482-493.
5. Beuers U., Pusl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*, 2006, 43(4):647-649.
6. Carey M.C., Cahalane M.J. Whither biliary sludge? *Gastroenterology*, 1988, 95:508-523.
7. Friedman G.D., Kannel W.B., Dawber T.R. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.*, 1966, 19:273-292.
8. Lee S.P., Maher K., Nicholls J.F. Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*, 1998, 94:170-176.
9. Ko C.W., Beresford S.A., Schulte S.J., Matsumoto A.M., Lee S.P. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology*, 2005, 41(2):359-365.
10. Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Pagliaro L. Sludge, stones, and pregnancy (Letter). *Gastroenterology*, 2003, 95: 1160-1161.
11. Maringhini A., Marceno M.P., Lanzarone F. et al. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalence and risk factors. *Hepatology*, 2005, 5:218-223.
12. Mutsukura T. Gallstone disease in pregnancy. *Nippon Rinsho*, 1993, 51:1870-1874.
13. Ropponen A., Sund R., Riikonen S., Ylikorkala O., Aitomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*, 2006, 43(4):723-728.
14. Rutherford A.E., Pratt D.S. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006, 22(3):209-214.
15. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants.*, 2005, 15(3):329-338.

#### SUMMARY

#### RISK-FACTORS OF CHOLELITHIASIS AND CHRONIC CHOLECYSTITIS DURING PREGNANCY

**Merabishvili N., Kamladze S., Sulaberidze G.**

*Tbilisi №2 Maternity Unit*

The peak of cholelithiasis formation in women concurs with reproductive period and physiological pregnancy serves as a starter of pathological processes in bile-excreting system. The aim of investigation was to reveal the risk-factors of cholelithiasis and cholecystitis during pregnancy.

Investigation was a case-control type. A main group consisted of 30 cases. 2-4 pregnant patients in control group were corresponding with each case from main group.

Basic significant prognostic factors of cholelithiasis and cholecystitis were determined. They are: fat-rich diet (OR=5,00), feeding irregularity (OR=5,78), visceral obesity

(OR=2,67), artificial abortion (OR=3,25); among notable abdominal symptoms during pregnancy are - heaviness sensation in right lateral region (OR=406,0), dull ache sensation in right lateral region (OR=196,0) and heartburn sensation (OR=14,50).

Thus, revealing the anamnestic risk-factors related with pregnancy and delivery on any stage of pregnancy will be very useful for prevention of cholelithiasis and chronic cholecystitis. The results need to be confirmed by further investigations.

**Key words:** pregnancy, cholelithiasis, lipid metabolism, risk-factors, characteristic symptoms.

## РЕЗЮМЕ

### РИСК-ФАКТОРЫ СТАНОВЛЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ

Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.

*Тбилисский родильный дом №2*

Пик желчекамнеобразования у женщин совпадает с репродуктивным периодом, а физиологическая беременность служит “пусковым механизмом” патологических процессов в желчевыводящей системе. Целью нашего исследования являлось выявление риск-факторов становления желчнокаменной болезни и хронического холецистита у беременных.

Исследование проводилось по типу случай-контроль. 30 случаев составили основную группу. Каждому слу-

чаю в контрольной группе соответствовали 2-4 беременных (90 беременных).

Основными достоверными прогностическими факторами желчнокаменной болезни и хронического холецистита являются: прием пищи, богатой жирами (OR=5,00), нарушение режима питания (OR=5,78), висцеральное ожирение (OR=2,67), искусственный аборт (OR=3,25); а среди абдоминальных симптомов в периоде беременности следует выделить ощущение тяжести в правой боковой области (OR=406,0), ощущение тупой боли в правой боковой области (OR=196,0) и ощущение изжоги (OR=14,50).

Таким образом, выявление риск-факторов - анамнестических, связанных с беременностью и родами - на любом сроке беременности позволит принять соответствующие меры для предотвращения желчнокаменной болезни и хронического холецистита. Результаты исследования требуют дальнейшего подтверждения.

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

---

## ЗАВИСИМОСТЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ОТ ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.

*Тбилисский родильный дом №2*

Хронические заболевания печени и желчного пузыря обнаруживаются у 3-5% беременных [1-5], желчнокаменная болезнь и холецистит (как острый, так и хронический) остаются одним из более распространенных медицинских проблем, ведущих к хирургическому вмешательству [1,9,10]. В США каждый год проводится приблизительно 500 000 холецистэктомий. В репродуктивном периоде соотношение частот желчнокаменной болезни между женщинами и мужчинами составляет 4:1, с возрастом это соотношение приближается к единице.

В определенной степени это объясняется тем, что изменения гормонального фона во время беременности инициируют разные адаптационные механизмы, в том числе “переключают” энергетический обмен с углеводного на липидный [7]. Липидный обмен у беременных претерпевает существенные изменения [6]. Усиливают-

ся окислительные процессы, происходит повышенная утилизация холестерина в надпочечниках, плаценте для синтеза стероидных гормонов, синтеза кальцитриола в почках. Это приводит к компенсаторной транзиторной гиперхолестеринемии. В крови увеличивается количество общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) практически не изменяется. Возникающая во время гестации физиологическая гиперлипидемия представляет собой метаболическую основу для развития “предстадии” желчнокаменной болезни – холестероза желчного пузыря. Между тем желчный пузырь во время беременности является типичным органом-мишенью липидного дистресс-синдрома [6,8]. В литературе очень мало данных, касающихся риск-факторов этого заболевания. Одним из них считается ожирение [1].

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось определение влияния ожирения на становление желчнокаменной болезни и хронического холецистита у беременных.

**Материал и методы.** Исследование проводилось по типу случай-контроль. Критериями включения в исследование являлись желчнокаменная болезнь и хронический холецистит. Критериями исключения из исследования служили тяжелые материнские заболевания (преэклампсия, эклампсия, кровотечение) во время беременности и в анамнезе. 30 случаев составили основную группу. Каждому случаю в контрольной группе соответствовали 2-4 беременных (90 беременных).

Ожирение оценивалось по индексу массы тела (ИМТ), который определялся по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / высота<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>).

Наличие висцерального ожирения до беременности определялось по окружности талии (ОТ), критерием которого служила величина > 88 см.

Биохимическим методом измерялись следующие показатели липидного обмена: ОХ, ЛПВП, триглицериды (ТГ). Холестерин липопротеидов очень низкой плотно-

сти (ЛПОНП) вычислялся по формуле: ЛПОНП = ТГ/5, для вычисления ЛПНП применялась формула – ЛПНП = ОХ–ЛПВП–ЛПОНП, а индекс атерогенности (ИА): ИА = (ОХ – ЛПВП) / ЛПВП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной статистической программы MINITAB Release 13 (MINITAB Inc., США, 2000) с определением 95% интервала достоверности (Confidence Intervals - 95%CI) и соотношения шансов (Odds Ratio – OR).

**Результаты и их обсуждение.** По ИМТ в основной группе ожирение наблюдалось у 19-и (63,3%) пациентов, а в контрольной – у 18-и (20,0%); следовательно, статистически достоверное соотношение шансов составило OR=6,90 (95%CI – 2,80÷17,07). По ОТ в основной группе висцеральное ожирение было отмечено в 12-и (40,0%) случаях, а в контрольной – в 18-и (20,0%); следовательно, статистически достоверное соотношение шансов составило OR=2,67 (95%CI – 1,09÷6,52).

Результаты исследования средних показателей ожирения в начале и конце беременности в обеих исследуемых группах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования показателей ожирения в исследуемых группах

Параметр	основная группа (n=33)	контрольная группа (n=90)
	средняя±SD	средняя±SD
ИМТ в начале беременности, кг/м <sup>2</sup>	27,9±2,0	21,2±4,5
	p<0,001	
ИМТ к концу беременности, кг/м <sup>2</sup>	35,4±1,2	25,7±3,8
	p<0,001	
ОТ в начале беременности, см	84,0±6,1	81,6±4,0
	p<0,001	
ОТ к концу беременности, см	107,2±4,9	103,1±5,1
	p<0,001	

Следовательно, прирост ИМТ за весь срок беременности составил 7,5±1,6 кг/м<sup>2</sup>; в то же время в контрольной группе этот показатель составил 4,51,6 кг/м<sup>2</sup>; статистический анализ показал, что разница между этими показателями статистически достоверна (p<0,001). Что касается прироста ОТ, за весь срок беременности он соста-

вил 23,2±1,9 см; а в контрольной группе – 18,1±3,8 см; статистический анализ показал, что разница между этими показателями тоже статистически достоверна (p<0,001). Результаты исследования средних показателей липидного обмена к концу беременности в обеих исследуемых группах приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования показателей ожирения в исследуемых группах

ОХ, мг/дл	267,0±33,0	221,3±26,3
	p<0,001	
ЛПВП, мг/дл	50,4±8,4	57,5±9,4
	p=0,002	
ЛПНП, мг/дл	183,4±28,9	128,4±25,4
	p<0,001	
ТГ, мг/дл	191,4±52,1	216,6±57,8
ЛПОНП, мг/дл	38,3±10,4	43,3±11,6
ИА	5,4±0,8	2,8±1,0
	p<0,001	

Из таблицы 2 следует, что показатели ОХ, ЛПВП, ЛПНП и ИА достоверно ниже у пациентов с заболеваниями желчного пузыря по сравнению с контрольной группой, а уровни ТГ и ЛПОНП в основной группе не отличаются от аналогичных показателей контрольной группы.

При заболеваниях желчного пузыря при беременности показатели ИМТ, ОТ и их прирост статистически достоверно увеличиваются, а показатели липидного обмена еще более достоверно ухудшаются; физиологическая дислипидемия усугубляется.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005; 15(3): 329-38.
2. Beuers U., Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*, 2006; 43(4):647-649.
3. Mutsukura T. Gallstone disease in pregnancy. *Nippon Rinsho*, 1993; 51:1870-1874.

4. Ropponen A., Sund R., Riikonen S., Ylikorkala O., Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*, 2006; 43(4):723-728.
5. Rutherford A.E., Pratt D.S. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22(3):209-214.
6. Звенигородская Л.А., Бабурова Н.В., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д. Клинико-морфологические изменения в печени больных с дислипидемией. *Эксп. Клин. Гастроэнтерол.*, 2002; 18(3): 29-32.
7. Панин Л.Е., Третьякова Т.А., Русских Г.С. В кн.: Механизмы адаптации гомеостатических систем при действии на организм субэкстремальных и экстремальных факторов. Новосибирск, 1980; 83-87.
8. Савельев В.С., Петухов В.А. Холестероз желчного пузыря. М.: ВЕДИ, 2002.
9. Pratt D.S. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol.*, 2005; 21(3): 270-274.
10. McGrath B.A., Singh M., Singh T., Maguire S. Spontaneous common bile duct rupture in pregnancy. *Int J Obstet Anesth.*, 2005; 14(2):172-174.

#### SUMMARY

#### RELATIONSHIP OF CHOLELITHIASIS WITH OBESITY IN PREGNANCY

Merabishvili N., Kamladze S., Sulaberidze G.

*Tbilisi №2 Maternity Unit*

The aim of investigation was to study the influence of obesity on the development of cholelithiasis and chronic cholecystitis in pregnant patients. The type of investigation was case-control study. Inclusion criteria were cholelithiasis and chronic cholecystitis. Exclusion criteria were severe maternal diseases (preeclampsy, eclampsy, haemorrhagia) during pregnancy and in past. The main group consisted of 30 cases. For each case 2-4 pregnant patients served as control. Obesity was assessed by body mass index (BMI), and visceral obesity before pregnancy – by waist circumference (WC, criterium of WC >88 cm). In main group obesity by BMI was observed in 19 cases (63,3%), in control group – in 18 subjects (20,0%); therefore statistically significant odds ratio was OR=6,90 (95%CI – 2,80÷17,07). In main

group obesity by WC was observed in 12 cases (40,0%), in control group – in 18 subjects [20,0%; OR=2,67 (95%CI – 1,09÷6,52)]. Increment of BMI during pregnancy in main group was 7,5±1,6 kg/m<sup>2</sup>; in control group – 4,5±1,6 kg/m<sup>2</sup> (p<0,001). As for WC increment during pregnancy, in main group it was 23,2±1,9 cm; and in control – 18,1±3,8 cm (p<0,001). BMI, WC values and their increment are significantly increased in patients with diseases of gall bladder during pregnancy. Physiological dyslipidemia during pregnancy is more aggravated, but in patients with diseases of gall bladder lipid characteristics are even greater deteriorated.

**Key words:** cholelithiasis, cholecystitis, obesity, lipid metabolism, pregnancy.

#### РЕЗЮМЕ

#### ЗАВИСИМОСТЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ОТ ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Мерабишвили Н.В., Камладзе С.О., Сулаберидзе Г.Т.

*Тбилисский родильный дом №2*

Целью нашего исследования являлось изучение влияния ожирения на становление желчнокаменной болез-

ни и хронического холецистита у беременных. Исследование проводилось по типу случай-контроль. Крите-



риями включения больных в исследование являлись желчнокаменная болезнь и хронический холецистит, а исключения из исследования - тяжелые материнские заболевания (преэклампсия, эклампсия, кровотечение) во время беременности и в анамнезе. 30 случаев составили основную группу. Каждому случаю в контрольной группе соответствовали 2-4 беременных (90 беременных). Ожирение оценивалось по индексу массы тела (ИМТ), а висцеральное ожирение до беременности - по окружности талии (ОТ), критерий ОТ >88 см.

По ИМТ в основной группе ожирение наблюдалось у 19-и (63,3%) пациентов, а в контрольной - у 18-и (20,0%); следовательно, статистически достоверное соотношение шансов составило  $OR=6,90$  ( $95\%CI-2,80\div 17,07$ ). По ОТ в основной группе висцеральное ожирение было отмечено в 12-и (40,0%) случаях, а в контрольной - в 18-

и (20,0%); следовательно, статистически достоверное соотношение шансов составило  $OR=2,67$  ( $95\%CI-1,09\div 6,52$ ). Прирост ИМТ за весь срок беременности в основной группе составил  $7,5\pm 1,6$   $кг/м^2$ ; за тот же период в контрольной группе -  $4,5\pm 1,6$   $кг/м^2$  ( $p<0,001$ ). Что касается прироста ОТ, за весь срок беременности он составил  $23,2\pm 1,9$  см; а в контрольной группе -  $18,1\pm 3,8$  см ( $p<0,001$ ).

При заболеваниях желчного пузыря при беременности показатели ИМТ, ОТ и их прирост статистически достоверно увеличиваются, а показатели липидного обмена еще более достоверно ухудшаются. Физиологическая дислипидемия усугубляется.

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

---

## ELECTRICALLY EVOKED AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN COCHLEAR IMPLANT USERS

Hey<sup>1</sup> M., Kevanishvili<sup>2</sup> I., von Specht<sup>3</sup> H., Begall<sup>1</sup> K., Kevanishvili<sup>2</sup> Z.

<sup>1</sup>St. Salvator Hospital, Halberstadt, Germany; <sup>2</sup>Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany

Cochlear implants, CIs, are in a growing use for rehabilitation of hearing loss subjects. In addition, applying current pulses through CIs, auditory evoked potentials, AEPs, can be recorded and measured and information can be obtained thus with respect to the utility of CIs as well as to the physiology of auditory system in general, to the mechanisms of AEPs in particular. Despite achievements in both directions, some problems still remain that demand further elucidation. In the present paper the issues of the topic were selected for examination, which so far have received a little if any attention. First, the waveforms of electrically evoked and acoustically evoked auditory brainstem responses, eeABRs and aeABRs, respectively, were compared. A controversy between speculations on their close resemblance [12,13,16,18] and the factual material in the literature [1-3,6,7,11] was noted and the reason for the discrepancy was tried to explain. Second, the stimulus inten-

sity dependence of eeABRs was estimated. In these investigations, unlike the most of the earlier attempts [2,8,11-13,18,19], not only peak-latencies, PLs, but inter-peak intervals, IPIs, and amplitudes were also analyzed. Considering similarities and dissimilarities with the respective aeABR input/output functions, peripheral and central contributions to the evaluated events were attempted to differentiate. Third, the eeABR parameters in females and males were matched, that has been ignored in previous studies. The revealed differences were thought to promote the judgement of cochlear [4] and brainstem [9] hypotheses that have been advanced in the past for explanation of aeABR gender dissimilarities.

**Material and methods.** The investigations involved 12 female and 12 male CI recipients aged 3-62 years (mean age, 25 years). During investigation the subject sat in a reclin-

ing armchair located in an electrically shielded room. The stimuli were biphasic current pulses with the duration of each phase of 40  $\mu$ s (MedEl CIs) or 100  $\mu$ s (Nucleus CIs). The pulses were presented at a rate of 17/s. The eeABRs were picked up from the scalp. The active electrode was fixed on the vertex, the reference on the mastoid of the stimulated ear, and the ground on the forehead. The derived activity was amplified within the bandwidth of 10-2500 Hz, while was sampled then digitally and averaged in a computer. The bin width was 50  $\mu$ s, analysis time 10 ms, acquisition number 2000. The estimated eeABRs parameters were the PLs of Waves III and V, the IPI III-V, and the amplitude of Wave V.

The analysis of *waveform peculiarities* has been based on the visual inspection of registered eeABRs. The principal attention was paid to the structure and appearance of individual eeABR constituents. The composition of eeABRs was compared with that of aeABRs described in the literature (e.g. [9]) and manifested in previous (e.g. [14,15,17,20]) and concomitant own aeABR investigations.

In the study of *parameter peculiarities*, the eeABRs were recorded at various current levels. The trial usually started from the lowest pulse intensity, just discriminated by the subject, while it ended with the highest intensity, eliciting a clear sensation of stimuli. The PL/intensity, IPI/intensity, and amplitude/intensity functions were estimated in individual CI users. Furthermore, at high pulse intensities the group parameter values of eeABRs were calculated and compared with those of aeABRs. To get aeABR reference data, normally hearing ears were tested in 18 subjects. As the CI recipients, the reference subjects included both sexes in equal proportion (9 females and 9 males), while the ages fell in the range of 5 to 55 years (mean age, 23 years). The clicks were used for aeABR recordings. They were produced by application of 0.13-ms rectangular pulses to the headphones. To imitate the high current strengths in CI subjects, in the reference group the click levels varied in a high intensity range, 80-110 dB SPL, that corresponding

to 65-95 dB nHL. Other experimental designs, e.g. response derivation mode, were also similar in both investigations.

The study of *gender differences* compared eeABR detection thresholds in female and male CI users, while at suprathreshold current pulses the gender dissimilarities of the measured eeABR parameters, the PLs of Waves III and V, IPI III-V, and amplitude of Wave V, were evaluated statistically.

**Results. Waveform peculiarities.** In eeABR recordings, Wave I was obscured due to the overlap of stimulus artefacts. The differentiation of Waves II, III, and V, especially at high current levels, usually met no problems. On the other hand, even at high stimulus intensities the eeABRs exhibited dubious, if any, Wave IV, while totally lacked Waves VI and VII (Fig. 1). The deficient pattern of eeABRs contrasted with that of aeABRs. The latter, particularly at high click intensities, along with Waves I-III and V contained definite Waves IV and VI, while in many cases Wave VII also.

*Parameter peculiarities.* The visual detection thresholds of the measured eeABR constituents, Waves III and V, appeared similar (Fig. 2). Both deflections usually were first identified at the current intensities up to 50  $\mu$ A over sensation thresholds. An increase in current levels led to the shortening of eeABR PLs. At sensation thresholds, the PLs of Waves III and V fell in the ranges of 2.1-2.9 and 4.1-4.8 ms, respectively, while at high intensities, 400-600  $\mu$ A above thresholds, they were into the ranks of 1.8-2.2 and 3.5-3.9 ms, respectively. The increase in current levels from thresholds to maximal values shortened the PLs of Waves III and V by 0.3-0.7 and 0.4-0.8 ms, respectively. Due to the steeper input/output function of the PL Wave V than of the PL Wave III, the IPI III-V tended to shorten at higher vs. lower stimulus intensities. Stimulus strength alteration dramatically modified eeABR magnitudes also. At threshold current levels the eeABR Wave V amplitude amounted to 0.2-0.4  $\mu$ V, while at 400-600  $\mu$ A above, it reached 1.5-2.0  $\mu$ V (Fig. 2).

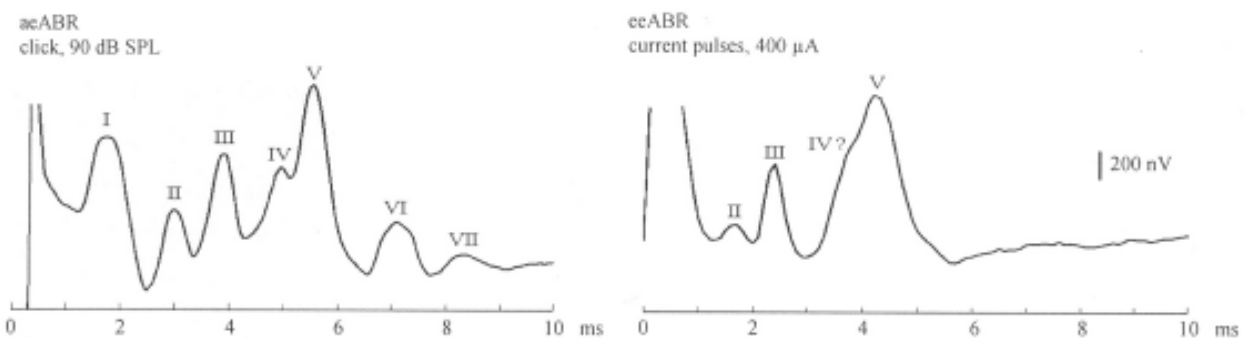


Fig. 1. Representative aeABR and eeABR registered in normally hearing subject and in CI recipient, respectively. In this and in Fig. 2, the upward deflection corresponds to the positivity under the active electrode.

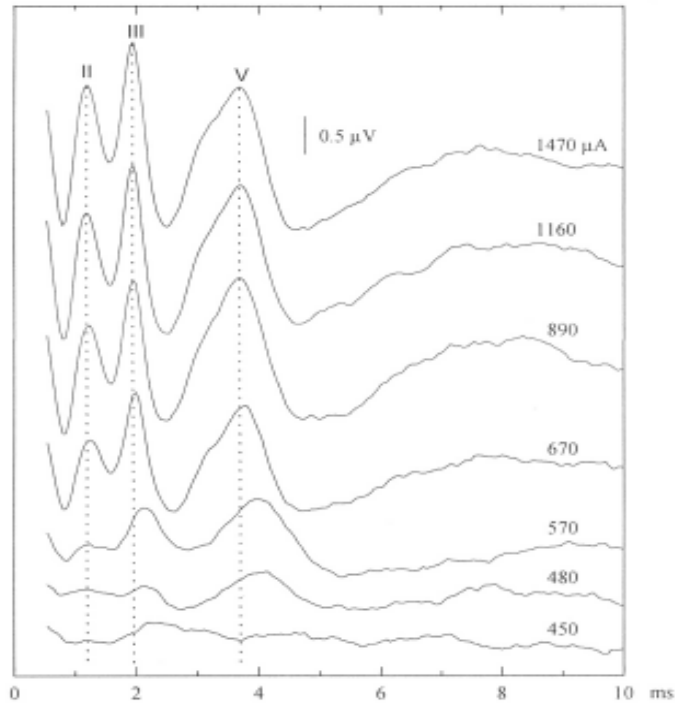


Fig. 2. Representative set of eeABRs registered in CI recipient at various stimulating current levels. To trace PLs, verticals are drawn through peaks of eeABR recorded at highest current level.

Table. PL of Wave III, PL of Wave V, IPI III-V (in ms), and amplitude of Wave V (in  $\mu V$ ) of aeABRs and eeABRs (means  $\pm$  standard deviations,  $N = 18$  and  $N = 9$ , respectively) and PL and IPI differences (diff.) and amplitude ratio (rat.) of aeABRs and eeABRs.

	aeABR	eeABR	diff.	rat.
PL Wave III	3.88 $\pm$ 0.06	2.17 $\pm$ 0.20	1.71	
PL Wave V	5.69 $\pm$ 0.05	3.86 $\pm$ 0.2	1.83	
IPI III-V	1.95 $\pm$ 0.15	1.69 $\pm$ 0.09	0.26	
Wave V amplitude	0.62 $\pm$ 0.04	1.34 $\pm$ 0.49		0.46

Parameter means of aeABRs and eeABRs differ from each other at  $p < 0.001$  level (Student's *t* test).

The group parameter values of eeABRs were calculated at high current levels, 400-600  $\mu A$  over sensation thresholds, and were compared with those of aeABRs. The PLs of both measured components, Waves III and V, were shorter in eeABRs (Table). The differences amounted to 1.7-1.8 ms. The IPI III-V was also shorter in eeABRs than in aeABRs. The mean gap was 0.26 ms. The eeABRs possessed the greater magnitudes as well. In the amplitude of Wave V, eeABRs surpassed aeABRs more than two-fold. The differences between eeABRs and aeABRs both in temporal and amplitude parameters were proved to be highly significant ( $p < 0.001$  for all comparisons).

**Gender differences.** The detection thresholds of eeABRs were lower in female than in male CI recipients. At the lowest current levels, 0-25  $\mu A$  over sensation thresholds, the eeABRs were differentiated in about half of inspected subjects and all of them were females. The eeABR PLs were also shorter in female vs. male CI users. For the range

of the most dense data points, 150-300  $\mu A$  over sensation thresholds, the gender differences were significant in PLs of both Waves III and V ( $p < 0.05$ , standardized sum test). In contrast, no difference was seen in the IPI III-V. It was not significant in the Wave V amplitude either, although a trend to its greater values was noted in females.

**Discussion. Waveform peculiarities.** The deficiency of Waves IV, VI, and VII, the persistent constituents of aeABRs, was a common feature of eeABRs in our material. This finding seems to be at variance with the standard belief of a close resemblance of eeABRs and aeABRs [12,13,16,18]. However, the shallow pattern of eeABRs is evident in illustrations presented in previous papers as well [1,2,6,7,10,11]. It is particularly apparent in papers, demonstrating eeABRs in about 50 CI recipients [12,13,16,18]. To comprehend the reason of the peculiar shape of the ABR in CI users, one should consider its generation mechanism. The consecutive ABR components

are traditionally linked with sequential structures along the auditory pathway. Waves I to VII were initially thought to stem from the 8th nerve, cochlear nucleus, superior olivary complex, lateral lemniscus, inferior colliculus, medial geniculate body, and acoustic radiation, respectively [9]. Later, the subcollicular origin of the whole ABR complex was proposed [14]. Shifting the ABR mechanism downward, the sequential principle of its origin was nevertheless preserved [9,13]. This is particularly true with respect to the considered ABR constituents. Thus, Wave III is now linked to the trapezoid body, while Wave IV to the next structure, the superior olivary complex. Correspondingly, Wave V is now believed to arise in the lateral lemniscus, while Wave VI in the next structure, the inferior colliculus, and Wave VII in the further nucleus of the auditory chain, the medial geniculate body.

Both former and contemporary sequential theories fail to account for the ambiguous appearance of Wave IV and absence of Waves VI and VII in the eeABR. Nor do the ambiguous appearance of Wave IV and absence of Waves VI and VII fit the idea of their initiation in structures that follow the generators of Waves III and V, respectively. As a matter of fact, under electrical stimulation, as under acoustic one, the activation of generators of Waves III and V, e.g. of the trapezoid body and the lateral lemniscus, respectively, should be followed by the activation of the consecutive structures, the superior olivary complex and both the inferior colliculus and the medial geniculate body, respectively. This should result in the initiation of Waves IV, VI, and VII, if the sequential principle of the origin of the ABR constituents would be right.

When pondering over the vague appearance of Wave IV in the eeABRs, one should recall the particular sensitivity of this deflection to the acoustic stimulus phase: an increase with stimuli of a rarefaction phase and a decrease or elimination with those of a condensation phase [15]. Rarefactions and condensations induce the opposite displacements of the basilar membrane. In CI recipients the basilar membrane shifts are lacking. Consequently, the phase information is not initiated in the cochlea and phase-sensitive neural units are thus either not properly activated in the brainstem (presumably, in the medial olivary nucleus) or not activated at all.

Viewing the sequential theories as inadequate to explain the absence of Waves VI and VII in the eeABR, the alternative hypothesis of their genesis should be remembered [17]. The concept rejects the origination of Waves V, VI, and VII in sequential brainstem loci. Instead, they are assumed to arise in the *same* structure that discharges repeatedly due to the consecutive bombardment from the basal and apical parts of the cochlea, respectively. The consecutive bombardment, determining the repeated discharges and, hence, the gaps between Waves V, VI, and

VII, is related to the time required for the travelling wave to cross the distance from the basal part of the cochlea to the consecutive regions of the apical part. The hypothesis simplifies likely intricate cochlear and retrocochlear events. However it well explains the results of experiments with application of selective masking and derivation techniques that offer an opportunity to pursue contributions from individual cochlear slices. No obvious Waves VI and VII were traced in these experiments when inspecting basal contributions, the preceding ABR components being clearly distinguished. Conversely, the components were dominated in apical contributions, matching Waves VI and VII in unmasked ABRs.

The absence of Waves VI and VII in the eeABR supports the non-traditional opinion of their origin. *Vice versa*, proceeding from this opinion, the absence of Waves VI and VII in the eeABR can satisfactorily be explained. In CI recipients the travelling wave mechanism is missing. The applied current pulses trigger the 8th nerve fibres of both the basal and apical parts of the cochlea simultaneously but not consecutively. Hence, the respective generator structure in the brainstem is activated synchronously but not repeatedly. This promotes the initiation of Wave V of higher amplitudes, while the absence of repeated discharging determines the lack of Waves VI and VII.

The discussion above does not reject any succession in brainstem activation in origination of ABRs. We are only of the opinion that it comprises the lower brainstem rather than the whole length of the central auditory pathway. Also, we regard the point-to-point assignment of the consecutive ABR waves to the consecutive brainstem structures as the oversimplification of a complex event.

*Parameter peculiarities.* The PL shortening and the amplitude growth of AEPs that follow an increase in acoustic stimulus intensity are traditionally attributed to the shift of the region over the basilar membrane, maximally contributing to the respective neural responses [5]. At lower stimulus levels the apical cochlear regions are thought to be the preferential generators of AEPs. Due to logarithmic decay of travelling wave velocity from the base to the apex, the latter cochlear region is activated with a delay and gradually (asynchronously). This leads to the longer PLs and smaller amplitudes of central events. With the increase in stimulus level the cochlear regions, maximally contributing to neural responses, are considered to shift in a basal direction. The shift results in the earlier activation and better synchronization of the reactive units that being manifested in PL shortening and amplitude gain. Changes of eeABR parameters regularly accompanied the current level alterations in the present study too. Despite the restricted dynamic range of stimulation, the shifts in PLs were as much as 0.8 ms, while those in amplitudes exceeded 1.0-1.5  $\mu\text{V}$ . Our observations, as previous studies



[2,3,11,13,16,18], confirm actually the same dependence of eeABR parameters on the stimulus level. Despite the absence of a travelling wave mechanism, the eeABR parameters similarly follow thus the stimulus level alterations. The aeABR parameter modifications, accompanying the changes in the acoustic stimulus level, should not solely depend therefore on the travelling wave delay and apex-to-base shift of cochlear contributing regions. Intensity-related ordinary physiological processes seem to be incorporated also, e.g. a synaptic efficacy, a temporal and spatial summation of excitation, a speed of involvement of individual units into excitation patterns, etc.

On the other hand, cochlear processes are likely involved in the stimulus intensity dependence of the aeABR IPI III-V. As noted, in the eeABR this IPI remains stable or even tends to shorten with the increase in stimulating current. On the contrary, the aeABR IPI III-V, like other IPIs, is lengthened at higher acoustic stimulus levels [20]. The different behaviour can be explained, basing upon the idea (cf. [20]) that at both low and high acoustic stimulus levels the generator of Wave V is activated from the same cochlear region. Conversely, the generators of the earlier components, e.g. that of Wave III, at low stimulus levels are thought to be activated from more apical, i.e. later involved cochlear regions, while at high levels from more basal, i.e. earlier involved regions. The apex-to-base shift in cochlear activation should result in an advance in activation of corresponding brainstem generators, leading to the lengthening of intervals between the peaks of earlier ABR components, e.g. that of Wave III, and the peak of Wave V. It appears thus that the IPIs in aeABRs are lengthened at higher vs. lower stimulus levels just due to the cochlear mechanisms. When the latter are excluded, e.g. in eeABRs, the IPI lengthening at higher stimulus levels ceases and the opposite trend occurs even. It can be explained by faster neural propagation at higher stimulus levels due to intensification of summation processes and better synchronization of neural discharges. The central events should exist in stimulus-intensity dependence of aeABR IPIs too. However, their efficacy should be obscured by more prominent peripheral (cochlear) mechanism of the opposite direction.

The shorter PLs of eeABRs than of aeABRs are a common finding of all relevant previous investigations [2,8,11-13,18,19]. The other ABR parameters have received less attention. The shorter IPIs of eeABRs vs. aeABRs are mentioned in some papers only [6,8,13], while are rejected in most reports [7,11,12,18,19]. On the other hand, the amplitude identity of eeABRs and aeABRs was *a priori* assumed [16], although eeABR magnitudes have hardly ever been estimated systematically (cf. [7]) or, when measured, been compared with those of aeABRs [6,7,11,12,18]. In the present study the eeABRs as compared with the aeABRs along with the shorter PLs had greater amplitudes and re-

duced IPIs. The amplitude difference can be explained by the divergence in applied stimuli. With an electrical stimulus the 8th nerve fibres are triggered instantaneously, resulting in highly synchronized discharging volley over the chain of ABR generators. With an acoustic stimulus due to the inert travelling-wave mechanism the nerve fibres are excited sequentially. The superior synchronization of peripheral elements with electrical vs. acoustic stimulation should lead to the better neural synchronization and, hence, greater amplitudes of the respective central events, e.g. of ABRs [6]. The better synchronization should also promote the shortening of time between consecutive activation of ascending neural structures, causing the shortened IPIs. The better synchronization should be responsible for the shorter PLs as well. Nevertheless, the principal cause of the shorter PLs should be the absence of sound transmission through the middle and inner ear as well as the lack of synaptic transfer between receptor cells and 8th nerve dendrites [2,12,18]. Both events need 1.5-2.0 ms and this time just corresponds to the PL incongruities that exist between aeABRs and eeABRs [13].

*Gender differences.* It has long been known that aeABRs have shorter PLs and IPIs and greater amplitudes in females than in males [9]. In females the thresholds of aeABRs are also closer to those of psychophysical sensations. The sex dependence of ABRs is conventionally attributed to the gender divergence of central auditory structures. The shorter PLs and greater amplitudes of aeABRs in females are in particular thought to be the consequence of a shorter brainstem, promoting the earlier and more efficient activation of the respective neural aggregates. The aeABR gender differences are alternatively considered to be the result of a shorter cochlear length in females vs. males [4]. However, in present investigations eeABRs similarly tended to own lower thresholds, shorter PLs, and greater amplitudes in females than in males. A sound transmission via the cochlea should hardly be considered thus to be at least the only determinant of ABR gender differences. They should primarily be the result of sex-related structural/functional features of the central auditory path.

## REFERENCES

1. Abbas P.J., Brown C.J. Electrically evoked brainstem response: Refractory properties and strength-duration functions. *Hear Res* 1991; 51: 139-148.
2. Allum J.H.J., Shallop J.K., Hotz M., Pfaltz C.R. Characteristics of electrically evoked 'auditory' brainstem responses elicited with the Nucleus 22-electrode intracochlear implant. *Scand Audiol* 1990; 19: 263-267.
3. Brown C.J., Abbas P.J., Fryauf-Bertschy H., Kelsay D., Gantz B.J. Intraoperative and postoperative electrically evoked auditory brain stem responses in Nucleus cochlear implant users: Implications for the fitting process. *Ear Hear* 1994; 15: 168-176.



4. Don M., Ponton C.W., Eggermont J.J., Masuda A. Gender differences in cochlear response time: An explanation for gender amplitude differences in the unmasked auditory brainstem response. *J Acoust Soc Am* 1993; 94: 2135-2148.
5. Elberling C. Modelling action potentials. *Rev Laryngol (Bordeaux)* 1976; Suppl. 97: 527-537.
6. Firszt J.B., Chambers R.D., Kraus N., Reeder R.M. Neurophysiology of cochlear implant users I: Effects of stimulus current level and electrode site on the electrical ABR, MLR, and N1-P2 response. *Ear Hear* 2002; 23: 502-515.
7. Galligo S., Truy E., Morgon A., Collet C. EABRs and surface potentials with a transcutaneous multielectrode cochlear implant. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 164-168.
8. Gardi J.N. Human brain stem and middle latency responses to electrical stimulation: Preliminary observation. In: *Cochlear Implants*. New York: Springer, 1985: 351-363.
9. Hall H.W. Handbook of Auditory Evoked Responses. Boston: Allyn and Bacon, 1992.
10. Hay-McCutcheon M.J., Brown C.J., Clay K.S., Seyle K. Comparison of electrically evoked whole-nerve action potential and electrically evoked auditory brainstem response thresholds in Nucleus CI24R cochlear implant recipients. *J Am Acad Audiol* 2002; 13: 416-427.
11. Hodges A.V., Ruth R.A., Lambert P.R., Balkany T.J. Electric auditory brain-stem responses in Nucleus multichannel cochlear implant users. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1093-1099.
12. van den Honert C., Stypulkowski P.H. Characterization of the electrically evoked auditory brainstem response (ABR) in cats and humans. *Hear Res* 1986; 21: 109-126.
13. Kasper A., Pelizzone M., Montandon P. Electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implant patients. *ORL* 1992; 54: 285-294.
14. Kevanishvili Z. Sources of the human brainstem auditory evoked potentials. *Scand Audiol* 1980; 9: 75-82.
15. Kevanishvili Z., Aphonchenko V. Click polarity inversion effects upon the human brainstem auditory evoked potentials. *Scand Audiol* 1981; 10: 141-147.
16. Kim L.S., Kang M.K., Park H.S., Kim S.J., Heo S.D. Electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implant patients. *Adv Otorhinolaryngol* 1997; 52: 92-95.
17. Pantev C., Lagidze Z., Pantev M., Kevanishvili Z. Frequency-specific contributions to the auditory brainstem response derived by means of pure-tone masking. *Audiology* 1985; 24: 275-287.
18. Pelizzone M., Kasper A., Montandon P. Electrically evoked responses in cochlear implant patients. *Audiology* 1989; 28: 230-238.
19. Starr A., Brackmann D.E. Brain stem potentials evoked by electrical stimulation of the cochlea in human subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 550-556.
20. Styrzebecher E., Kevanishvili Z., Werbs M., Meyer E. BERA-Untersuchungen an Normalhörenden und an Patienten mit einseitigen Haarzellschaden als Grundlage für die Frühdiagnostik von Akustikusneurinomen. *HNO-Praxis* 1982; 7: 215-221.

## SUMMARY

### ELECTRICALLY EVOKED AUDITORY BRAINSTEM RESPONSE IN COCHLEAR IMPLANT USERS

Hey<sup>1</sup> M., Kevanishvili<sup>2</sup> I., von Specht<sup>3</sup> H., Begall<sup>1</sup> K., Kevanishvili<sup>2</sup> Z.

<sup>1</sup>St. Salvator Hospital, Halberstadt, Germany; <sup>2</sup>Centre of Audiology and Hearing Rehabilitation, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany

The waveforms and parameters of electrically evoked auditory brainstem responses, eeABRs, registered in cochlear implant users, were compared with those of acoustically evoked auditory brainstem responses, aeABRs, recorded in normally hearing subjects. The eeABRs, in contrast to the aeABRs, contained dubious Wave IV, while missed Waves VI and VII. The eeABRs possessed also shorter peak-latencies, shorter inter-peak intervals, and greater amplitudes. The revealed differences have been explained by the lack of cochlear mechanisms in cochlear implant recipients. On the other hand, eeABRs and aeABRs exhibited similar stimulus intensity dependence. Both had also lower thresholds, shorter peak-latencies, and greater amplitudes in females than in males.

**Key words:** cochlear implants; electrically evoked auditory brainstem response; waveform, parameter peculiarities; stimulus intensity dependence; gender differences.

## РЕЗЮМЕ

### ЭЛЕКТРИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЙ СЛУХОВОЙ СТВОЛОМОЗГОВОЙ ОТВЕТ У ЛИЦ С КОХЛЕАРНЫМИ ИМПЛАНТАМИ

Хай<sup>1</sup> М., Кеванишвили<sup>2</sup> И.З., фон Шпехт<sup>3</sup> Х., Бегалл<sup>1</sup> К., Кеванишвили<sup>2</sup> З.Ш.

<sup>1</sup>Больница им. Санта Салватора, Хальберштадт, Германия; <sup>2</sup>Центр аудиологии и слуховой реабилитации, Грузия; <sup>3</sup>Университет им. Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Сравнивались конфигурации и параметры электрически вызванных слуховых стволотомозговых ответов, эвССО, регистрируемых у лиц с кохлеарными имплантами, и акустически вызванных слуховых стволотомозговых ответов, авССО, регистрируемых у лиц с нормальным слухом. В эвССО, в отличие от авССО, плохо дифференцировалась Волна IV, а Волны VI и VII вообще отсутствовали. По сравнению с авССО, эвССО имели более короткие пиковые латентные периоды и межпиковые интервалы и более высокие амплитуды. Выявленные различия объясняются отсутствием у реципиентов имп-

ланта кохлеарных механизмов. С другой стороны, эвССО и авССО показывали сходную зависимость от интенсивности стимулов. Кроме того, оба потенциала имели более низкие пороги, более короткие пиковые

латентные периоды и большую амплитуду у женщин, чем у мужчин.

*Рецензент: д.м.н., проф. Ш.В. Джапаридзе*

---

## ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОТ СТЕПЕНИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Шенгелия<sup>1</sup> И.Б., Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Тананашвили<sup>2</sup> Д.Э.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии;

<sup>2</sup>Институт физики им. Э. Андроникашвили

Метаболический синдром (МС) является одним из сложнейших медико-социальных проблем. Его широкое распространение, тесная связь с образом жизни и вызванные им высокие показатели смертности требуют разработки и внедрения превентивных мероприятий [9,11]. Главным патогенетическим звеном в становлении МС многие авторы указывают на инсулинорезистентность (ИР) [2,4].

ИР является результатом дефекта инсулиновых рецепторов, нарушения транспорта и метаболизма глюкозы на пострецепторном уровне [5]. Причинами этого явления считают нарушения активности фермента тромбокиназы, действия, фосфорилирования и десфосфорилирования транспортера молекулы глюкозы и изменения той ферментной системы, которая участвует в синтезе гликогена и липидов [6,7].

Большинство исследователей отдает предпочтение симптоматическому лечению компонентов МС по традиционной схеме патогенеза атеросклероза, а малая часть клиницистов, которые первичным патогенетическим звеном в становлении атеросклероза рассматривают ИР в совокупности с висцеральным ожирением, основной стратегической целью ставят действия, направленные на уменьшение степени ИР [9,10]. Tuomilehto J. [10] считает, что ключевые принципы лечения МС должны быть направлены на раннюю идентификацию риска, эффективное лечение и регулярный периодический мониторинг образа жизни и мишени лечения. Первым

шагом в уменьшении кардиоваскулярного риска должна быть адаптация образа жизни (частичная редукция массы тела и повышенная физическая активность), которая должна соответствовать европейским гайдлайнам лечения [3].

Целью нашего исследования явилось изучение зависимости показателей компонентов метаболического синдрома от степени инсулинорезистентности на фоне изменения образа жизни – сбалансированной диеты и умеренной физической нагрузки.

**Материал и методы.** Нами исследованы 33 больных МС (средний возраст - 49,1±8,7 лет). МС был определен по модифицированной классификации ВОЗ 2002 г. [1].

Дизайн исследования был определен следующим образом: каждому пациенту были разъяснены цель и задачи исследования, были получены их согласия на участие в исследовании и защищены этические нормы. На начальном этапе всем пациентам определялись нижеприведенные клинико-лабораторные показатели: гликемия натощак и постпрандиально - глюкозооксидационным методом; С-пептидемия натощак - хемилюминесцентным методом; индексы β-клеточной функции (НОМА-%В), чувствительности к инсулину (НОМА-%S) и инсулинорезистентности (НОМА-IR) - по модели НОМА [8]; показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холе-

стерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и индекс атерогенности (ИА) - биохимическим методом; антропометрические показатели: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ); показатели артериального давления.

Каждому пациенту назначалась малокалорийная сбалансированная диета (ограничение легкоусвояемых углеводов и жиров и потребление продуктов с высоким содержанием клетчатки) и умеренная физическая нагрузка (60 мин. ходьбы 3 раза в неделю). Через 6 меся-

цев после начала исследования вышеприведенная схема повторялась. Полученные результаты были обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерной программы STATISTICA/W 6.0 (StatSoft, USA).

**Результаты и их обсуждение.** На фоне сбалансированной диеты и умеренной физической нагрузки изменения показателей индексов НОМА приведены в таблице 1. Из таблицы явствует, что чувствительность к инсулину спустя 6 месяцев достоверно повышается, а индекс ИР достоверно понижается.

Таблица 1. Показатели индексов НОМА на фоне изменения образа жизни

Индекс НОМА	Период исследования	
	в начале	спустя 6 месяцев
НОМА-%В	99,8±71,4	128,1±39,5
НОМА-%S	28,3±6,6	38,5±5,6
	p<0,001	
НОМА-IR	3,6±0,7	2,6±0,4
	p<0,001	

Индекс ИР, в той или иной степени, понижался у всех пациентов и показатель понижения составил 1,0±0,5 (он варьировал в диапазоне 0,1÷2,2). Исходя из этого, посчитали целесообразным разделить исследуемого контингента на две группы: I группу составили пациенты, у которых уменьшение индекса НОМА-IR было мень-

ше 1,0 (n=19); и II – пациенты, у которых уменьшение индекса НОМА-IR было ≥1,0 (n=14). Показатели изменения основных метаболических и антропометрических параметров в группах на фоне сбалансированной диеты и умеренной физической нагрузки и их статистический анализ приведены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели основных метаболических и антропометрических параметров в группах

Параметры	знаки перед средним значением: - уменьшение; + повышение		
	I группа (n=19)	II группа (n=14)	p
НОМА-IR	-0,7±0,2	-1,4±0,3	<0,001
Возраст, л.	44,5±13,7	54,1±6,6	0,022
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-3,4±1,2	-2,8±0,7	NS
ОТ, см	-6,3±4,5	-6,1±3,7	NS
НОМА-%В, %	7,1±46,1	32,8±19,0	0,058 (NS)
НОМА-%S, %	8,5±2,3	11,7±2,8	0,001
Гликемия, мг/дл натощак	-20,0±17,6	-58,1±34,4	<0,001
постпрандиально	-36,6±26,0	-94,6±44,2	<0,001
С-пептид, нг/мл	-0,7±0,2	-1,1±0,3	<0,001
ОХ, мг/дл	-36,6±16,6	-68,3±29,3	<0,001
ТГ, мг/дл	-55,4±32,0	-94,9±26,0	<0,001
ЛПВП, мг/дл	9,6±6,7	11,5±4,4	NS
ЛПНП, мг/дл	-35,1±17,2	-60,8±28,2	0,003
ЛПОНП, мг/дл	-11,1±6,4	-19,0±5,2	<0,001
ИА	-4,7±3,9	-6,6±2,9	NS
Артериальное давление, мм.рт.ст. систолическое	1,6±15,8	-5,0±25,6	NS
диастолическое	-1,8±11,5	-5,7±11,6	NS

Следует обратить внимание на то, что несмотря на одинаковую редукцию массы тела и ОТ, во II группе по сравнению с I группой достоверно резче понижаются гликемия натощак и постпрандиально, уровень С-пептида, ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, а показатель индекса чувствительности к инсулину повышается достоверно большим приростом. Разница между приростами индекса  $\beta$ -клеточной функции в группах близка к пороговому значению достоверности. Изменения других показателей в группах достоверно не отличаются друг от друга.

Положительное изменение основных метаболических показателей компонентов МС на фоне изменения образа жизни сильно зависит от степени понижения ИР, что должно стать главной стратегической мишенью при лечении пациентов с МС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 2002; 19: 539-553.
2. Avogaro A. Insulin resistance: trigger or concomitant factor in the metabolic syndrome. *Panminerva Med.*, 2006; 48(1): 3-12.
3. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.*, 2003; 24: 1601-1610.
4. Despres J.R., Mallette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol.*, 1994; 5(4): 274-289.
5. Ginsberg H.N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000; 106: 453-458.
6. Kasuga M., Zick Y., Blith D.L. et al. Insulin stimulation of phosphorylation of the beta subunit of the insulin receptor. Formation of both phosphoserine and phosphotyrosine. *J Biol Chem.* 1982; 257(17): 9891-9894.
7. Katz A. Modulation of glucose transport in skeletal muscle by reactive oxygen species. *J Appl Physiol.* 2006; 196: 326-332.
8. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Homeostasis model assessment. *Diabetes Care*, 1998; 21: 2191-2192.
9. 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.
10. Tuomilehto J. Cardiovascular risk: Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2005; 68S2: S28-S35.
11. Virsaladze D. Do we need a wide clinical implementation of insulin resistance syndrome. *Metabolic Syndrome & Related Disorders*, 2006; 4(3): 165-171.

#### SUMMARY

#### THE DEPENDENCE OF CHANGES OF PARAMETERS OF METABOLIC SYNDROME FEATURES ON THE REDUCTION OF DEGREE OF INSULIN RESISTANCE DURING LIFESTYLE INTERVENTION

Shengelia<sup>1</sup> I., Virsaladze<sup>1</sup> D., Javashvili<sup>1</sup> L., Tananashvili<sup>2</sup> D.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Dept of Endocrinology; <sup>2</sup>E. Andronikashvili Institute of Physics

The aim of our investigation was to study the dependence of changes of parameters of metabolic syndrome (MS) features on the reduction of degree of insulin resistance during lifestyle intervention - balanced diet and moderate exercise. 33 patients with MS have been investigated (mean age - 49,1±8,7 years). MS was confirmed by WHO definition of 2002. All parameters of MS features have been determined baseline and after 6 months of study initiation. Balanced diet (restriction of easy-digestible carbohydrates and lipids and consumption of products with high cellulose content) and moderate exercise (60 min. walking three times per week) have been prescribed to all patients. After 6 months IR index was decreased from 3,6±0,7 to 2,6±0,4 (p<0,001). Investigated subjects were divided on two groups: I group consisted of patients HOMA-IR index of whom after 6 months decreased by magnitude less than 1.0 (n=19); and II group - patients HOMA-IR index of whom after 6 months decreased by magnitude greater or equal 1.0 (n=14). In spite of similar reduction of body mass and waist circumference, the parameters of carbohydrate and lipid metabolism in II group decreased significantly sharply than in I group. The more positive changes of metabolic parameters of MS features during lifestyle intervention strongly depend on the degree of reduction of insulin resistance which has to become the main strategic target during MS treatment.

**Key words:** metabolic syndrome, balanced diet, moderate exercise, insulin resistance, HOMA indices.

#### РЕЗЮМЕ

#### ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОТ СТЕПЕНИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Шенгелия<sup>1</sup> И.Б., Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Тананашвили<sup>2</sup> Д.Э.

Целью нашего исследования явилось изучение зависимости показателей компонентов метаболического синдрома (МС) от степени инсулинорезистентности (ИР)

на фоне изменения образа жизни – сбалансированной диеты и умеренной физической нагрузки. Были исследованы 33 больных МС (средний возраст - 49,1±8,7 лет). МС был определен согласно модификации классификации ВОЗ 2002 г. В начале исследования и спустя 6 месяцев всем пациентам определялись показатели параметров компонентов МС. Каждому пациенту назначалась малокалорийная сбалансированная диета (ограничение легкоусвояемых углеводов и жиров и потребление продуктов с высоким содержанием клетчатки) и умеренная физическая нагрузка (60 мин. ходьбы 3 раза в неделю). Через 6 месяцев индекс ИР уменьшился с 3,6±0,7 до 2,6±0,4 (p<0,001). Исследуемый контингент

был разделен на две группы: I группу составили пациенты, у которых уменьшение индекса НОМА-IR было меньше 1,0 (n=19); а II – пациенты, у которых уменьшение индекса НОМА-IR было ≥1,0 (n=14). Несмотря на одинаковую редукцию массы тела и окружности талии, во II группе по сравнению с I достоверно резко изменяются показатели углеводного и липидного обмена. Положительное изменение основных метаболических показателей компонентов МС на фоне изменения образа жизни сильно зависит от степени понижения ИР, что должно стать главной стратегической мишенью при лечении пациентов с МС.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.В.Кавтарадзе

---

## FN/RBV TREATMENT INDUCED NEUTROPENIA AND ITS CORRECTION WITH NEUPOGEN IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

Sharvadze<sup>1,2</sup> L., Gochitashvili<sup>2</sup> N., Tophuria<sup>3</sup> A., Bolokadze<sup>2</sup> N., Tsertsvadze<sup>1,2</sup> T.

<sup>1</sup>Iv. Javakchishvili Tbilisi State University, Department of Infectious Diseases of Medical Faculty;

<sup>2</sup>Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia, <sup>3</sup>Medical Combine №2

By the recent estimations, there are about 180 million persons living with HCV worldwide, and this number is growing constantly. Approximately 3,5 million people in the USA are chronically infected with the hepatitis C virus. Liver failure from chronic hepatitis C is one of the most common reasons for liver transplants.

Infection with HCV remains chronic in about 75% of patients. In 20-40% cases chronic hepatitis C infection leads to liver cirrhosis after 15-20 years of HCV infection. Complications of HCV related cirrhosis are liver decompensation, which occurs in 18% of patients after 5 years or hepatocellular carcinoma (HCC) with a 5-year risk of 7%. Mortality associated with compensated HCV-induced liver cirrhosis is 9% at 5 years, but once symptoms of liver decompensation occur, the 5-year mortality increases to 50% [2].

In June 2002, a consensus conference sponsored by the US National Institutes of Health accepted the combination therapy with pegylated interferon alfa (PEG-IFN alfa) 2a or 2b, and ribavirin (RBV) as therapy of choice for the initial treatment of chronic hepatitis C. The primary goal of anti-HCV therapy is the eradication of the virus or a sus-

tained viral response (SVR) - undetectable plasma HCV RNA 6 months after the end of therapy [8,4,6].

The most significant factor predicting SVR is the HCV genotype. HCV genotype 1 is the most frequent genotype (74% in the US, 56% in Europe and 59% in Georgia) responds less well to therapy with an SVR rate of 42% to 51% in combination therapy with PEG-IFN and RBV. HCV genotypes 2 and 3 are less common (23% in the US, 35% in Europe) but have a high SVR rate of about 76-82% with PEG-IFN and RBV [7,1].

However, HCV medications have many side effects. Neutropenia is a common side effect of pegylated interferon with or without ribavirin. Clinical studies have shown that as many as 95% of people on HCV treatment experience some reduction in neutrophil count below the normal range and about 30% of patients develop significant (severe) neutropenia [1,3,5,8-10].

According recent guideline Interferon dose reductions became the standard of care (SOC) for management of neutropenia during HCV combination therapy. But sometimes



patients because of severe neutropenia ( $ANC < 500 \text{ mm}^3$ s) need discontinuation of Interferon treatment until ANC values return to more than  $1000 \text{ mm}^3$  [10].

It is well known that either dose reduction or stoppage of interferon reduces treatment effectiveness and results in a lower SVR [7,10]. On the contrary of Interferon dose reduction (or sometimes stoppage of interferon), neutropenia can be managed with administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, or filgrastim, brand name Neupogen) -300 mcg s/c weekly. However, G-CSF has not been well studied for interferon-induced neutropenia and is not FDA-approved for this purpose. The decision about how to manage neutropenia is a complicated process that requires expert guidance from a medical providers.

**The aim of** 24 months follow up study was to observe the frequency of neutropenia during Pegylated Interferon/Ribavirin therapy in patient with chronic hepatitis C. Correction of developed neutropenia either with Interferon dose reduction or with Neupogen. To compare the treatment effectiveness rate (SVR) in patients with Pegylated Interferon dose reduction and in patients managed neutropenia by using of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) filgrastim (brand name Neupogen).

**Materials and methods.** Study enrolled 47 patients with chronic active hepatitis C, aged 23-64. (38 male and 9 female).

All enrolled patients had HCV genotype 1b. All patients who developed neutropenia (moderate or severe) during combination therapy with Pegylated Interferon alfa and Ribavirin were divided into two groups. The patients in whom neutropenia was corrected by Interferon dose reduction and some times by temporary stopping of Interferon (I group) and the patients in whom developed neutropenia was managed by Neupogen, 300 mcg s/c weekly (II group).

All patients were treated as out-patients at Georgian Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology research Center. Treatment regimen for chronic hepatitis C patients was as follows: Pegylated interferon alfa 2a (Pegasys) 180  $\mu\text{g}$  or alfa 2b (PegIntron) 1, 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . and ribavirin (RBV). RBV daily dose was adjusted by body weight- 1000/1200mg. Treatment duration was 48 weeks as all patients had HCV genotype 1b.

In the 1<sup>st</sup> group patients in case of neutropenia with ANC (absolute neutrophil count)  $< 750 \text{ mm}^3$  Pegylated interferon alfa 2a (Pegasys)-dose was reduced from 180  $\mu\text{g}$  to 135  $\mu\text{g}$  or Pegylated interferon alfa 2b (PegIntron) from 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . In case of severe neutropenia with ANC (absolute neutrophil count)  $< 500 \text{ mm}^3$

treatment was stopped until ANC values return to more than  $1000 \text{ mm}^3$ .

In the 2<sup>nd</sup> group patients the treatment induced neutropenia was managed by administration of Neupogen at 300 mcg s/c weekly. Sustained viral response (SVR) was controlled at 6 months after the end INF/RBV combination therapy. The diagnosis of HCV infection was made based on detection of HCV antibodies by ELISA and confirmed by RIBA. Detection of HCV RNA (qualitative) and HCV RNA Viral load - by (RT)-PCR. HCV genotypes were detected by INNO-Lipa method.

**ELISA principle:** ORTO® HCV 3.0 ELISA is a qualitative, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of antibody to hepatitis C virus (anti-HCV) in human serum or plasma. The assay procedure is a three-stage test carried out in a microwell coated with a combination of recombinant hepatitis C virus (rHCV) antigen (c22-3, c200 and NS5).

**RIBA principle:** CHIRON RIBA HCV 3.0 SIA (Strip Immunoblot Assay) is an in vitro qualitative enzyme immunoblot assay for the detection of antibodies to Hepatitis C Virus. The assay utilizes recombinant HCV-encoded antigens and synthetic HCV encoded peptides immobilized as individual bands onto test strips. The two recombinant antigens (c33c and NS5) and two of the synthetic peptides (c100p and 5-1-1p) are derived from putative non-structural regions of the virus, while the third peptide (c22p) corresponds to the putative nucleocapsid (core) viral protein.

**HCV RNA detection by PCR. (qualitative):** AMPLICOR® Hepatitis C Virus (HCV) Test, version 2.0 is a qualitative in vitro diagnostic test for the detection of Hepatitis C Virus RNA in human serum or plasma specimens. The test is based on five major processes: Isolation of HCV RNA from human serum or plasma; reverse transcription of the target RNA to generate complementary DNA (cDNA); PCR amplification of target cDNA using HCV specific complementary primers, hybridization of the amplified products to oligonucleotide probes specific to the target(s), and detection of the probe-bound products by colorimetric determination.

**HCV RNA detection by PCR. (quantitative):** The AMPLICOR HCV MONITOR® Test, version 2.0 is an in vitro nucleic acid amplification test for the quantitation of Hepatitis C Virus RNA in human serum or plasma. The test is based on five major processes: Isolation of HCV RNA from human serum or plasma; reverse transcription of the target RNA to generate complementary DNA (cDNA); PCR amplification of target cDNA using HCV specific complementary primers, hybridization of the amplified products to oligonucleotide probes specific to the target(s), and de-

tection of the probe-bound amplified products by colorimetric determination. The AMPLICOR HCV MONITOR® Test, version 2.0 permits simultaneous reverse transcription and PCR amplification of HCV target RNA and HCV Quantitation Standard RNA.

The VERSANT® HCV Genotype Assay (LiPA) is a line probe assay designed to identify HCV genotypes 1 to 6. Roche HCV PCR test kits (AMPLICOR® Hepatitis C Virus (HCV) Test, version 2.0 or AMPLICOR HCV MONITOR® Test, version 2.0) are utilized for isolation of HCV RNA from human serum or plasma, reverse transcription of the target RNA to generate complementary DNA (cDNA) and PCR amplification of target cDNA using HCV specific complementary primers. Resulted from these steps amplicons are subsequently used in the VERSANT® HCV Genotype Assay (LiPA) which utilizes reverse hybridization principle. Unhybridized DNA is washed from the nitrocellulose strip, and alkaline phosphatase labeled streptavidin (conjugate) is bound to the bitinylated hybrid. BCIP/NBT chromogen (substrate) forms a purple/brown precipitate when it reacts with the streptavidin-alkaline phosphatase complex, resulting in a banding pattern on the nitrocellulose strip.

**Results and discussion.** All 47 enrolled patients with HCV genotype 1b had transient influenza-like symptoms (e.g. fever, myalgia, arthralgia) at the beginning of therapy. Within several months of therapy some patients developed neuropsychiatric symptoms, which appropriately were managed according treatment guideline. Some patients develop pancytopenia with varying degrees of anemia, neutropenia and thrombocytopenia.

In total significant neutropenia ( $ANC < 750 \text{ mm}^3$ ) and severe neutropenia ( $ANC < 500 \text{ mm}^3$ ) developed in 41 patients out of 47 (87%). 41 patients who developed neutropenia (moderate or severe) were randomized into two groups: 22 patients who received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, or filgrastim) 300 mcg s/c weekly for correction of neutropenia (I group) and 19 patients in whom for managing treatment induced neutropenia we used either Interferon dose reduction or temporary stopping Interferon until ANC restore more than  $1000 \text{ mm}^3$  (II group).

In all 22 patients from the I group who received neupogen 300 mcg s/c weekly neutropenia was normalized without reduction and/or stoppage of Pegylated interferon. In this group of patients SVR at 6 months after treatment termination was received in 12(55%) patients. Neupogen was well tolerated and in all 22 patients the improvement of quality of life (QOL) was observed.

Out of 19 patients (II group) 4 patients developed severe neutropenia with  $ANC < 500 \text{ mm}^3$  treatment had stopped

temporarily. In 15 patients (out of 19) Pegylated interferon alfa 2a (Pegasys) dose was reduced from  $180 \mu\text{g/kg}$  to  $135 \mu\text{g/kg}$  or Pegylated interferon alfa 2b (PegIntron) from  $1,5 \mu\text{g/kg}$  to  $1,0 \mu\text{g/kg}$ . In this group of patients SVR at 6 months of treatment termination were received in 5 (26%) patients. Using Neupogen (granulocyte colony-stimulating factor-G-CSF) gave us possibility to manage neutropenia by maintaining Pegylated interferon dose which itself improves treatment efficiency. Rate of SVR was significantly higher in neupogen group patients.

Dose reduction or temporary stopping of Pegylated Interferon negatively acts on antiviral treatment response in patients with HCV genotype 1. In patients with PEG-IFN/RBV therapy Neupogen effectively manages treatment induced neutropenia and gives opportunity to maintain interferon dose (without reduction). Neupogen has the potential to improve adherence rates, which may in turn improve SVR.

## REFERENCES

1. Bernstein D., Kleinman L., Barker C.M., Revicki D.A., Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002; 35: 704–708.
2. Freeman A.J., Dore G.L., Law M.G. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809-816.
3. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1): 237-244.
4. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Goncalves F.L. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
5. Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley W.G., Dusheiko G.M., Lee S.S., Balart L., Reindollar R., Reddy R.K. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680.
6. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1303-1313.
7. McHutchison J.G., Manns M., Patel K., Poynard T., Lindsay K.L., Trepo C., Dienstag J. et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-1069.
8. NIH Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002 June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002.
9. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273-1279.
10. Van Thiel D.H., Faruki H., Friedlander L. et al. Combina-

tion treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 907-912.

## SUMMARY

### IFN/RBV TREATMENT INDUCED NEUTROPENIA AND ITS CORRECTION WITH NEUPOGEN IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

Sharvadze<sup>1,2</sup> L., Gochitashvili<sup>2</sup> N., Tophuria<sup>3</sup> A., Bolokadze<sup>2</sup> N., Tsertsvadze<sup>1,2</sup> T.

<sup>1</sup>*Iv. Djavakchishvili Tbilisi State University, Department of Infectious Diseases of Medical Faculty;* <sup>2</sup>*Infectious Diseases, AIDS & Clinical Immunology Research Center, Tbilisi, Georgia,* <sup>3</sup>*Medical Combine №2*

The aim of the study was to observe the frequency of neutropenia during Pegylated Interferon/Ribavirin therapy in patient with chronic hepatitis C; to compare the efficacy of two strategies of management of neutropenia – with Interferon dose modification and with Neupogen administration; to compare the effectiveness rate of sustained viral response (SVR) in patients with Pegylated Interferon dose modification and in patients treated by using granulocyte colony-stimulating factor G-CSF- filgrastim. (Neupogen). Study enrolled 47 patients with chronic active hepatitis C, aged 23-64. (38 male and 9 female). All patients had HCV genotype 1b. Significant neutropenia (ANC <750 mm<sup>3</sup>) and severe neutropenia (ANC <500 mm<sup>3</sup>) developed in 41 of 47 patients (87%). 41 patients with neutropenia were randomized into two groups. The first group – 22 patients who received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, or filgrastim) 300 mcg s/c weekly for correction of neutropenia and the second group – 19 patients treated either with Interferon dose reduction or temporarily inhibit of Interferon treatment. In all 22 patients of the first group neutropenia was normalized without reduction and/or inhibit of Pegylated interferon. Neupogen was well tolerated and in all 22 patients the improvement of quality of life (QOL) was observed. It was concluded that dose reduction or temporary inhibit of Pegylated Interferon in the second group negatively acts on antiviral treatment response in patients with HCV genotype 1. In patients with PEG-IFN/RBV therapy Neupogen effectively manages neutropenia and gives opportunity to maintain interferon dose (without reduction). Neupogen has the potential to improve adherence rates, which may in turn improve SVR.

**Key words:** neutropenia, Neupogen, HCV infection, INF/RBV, Pegylated Interferon, Ribavirin.

## РЕЗЮМЕ

### НЕЙТРОПЕНИЯ, ВЫЗВАННАЯ ТЕРАПИЕЙ ИНТЕРФЕРОНОМ И РИБАВИРИНОМ, И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ НЕЙПОГЕНОМ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С

Шарвадзе<sup>1,2</sup> Л.Г., Гочиташвили<sup>2</sup> Н.Т., Топурия<sup>3</sup> А.Ш., Болакадзе<sup>2</sup> Н.Е., Церцвадзе<sup>1,2</sup> Т.Н.

<sup>1</sup>*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, департамент инфекционных заболеваний медицинского факультета;* <sup>2</sup>*Центр инфекционных заболеваний, СПИДа и клинической иммунологии, Тбилиси;* <sup>3</sup>*Лечебный комбинат №2, Тбилиси*

Целью данного исследования явилось определение частоты распространения нейтропении при применении интерферона и рибавирина у больных гепатитом С; сравнение эффективности лечения нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) – нейпогеном и снижением дозы интерферона; определение частоты стойкого вирусного ответа при снижении дозы интерферона и применении нейпогена. В исследование были включены 47 больных хроническим активным гепатитом С в возрасте 23-64 лет. Все пациенты имели генотип HCV 1b. В процессе лечения значительная (абсолютное число нейтрофилов <750 мл<sup>3</sup>) и тяжелая (абсолютное число нейтрофилов <500 мл<sup>3</sup>) нейтропения развилась у 41-го (87%) пациента из 47-и, которые были рандомизированы в две группы: 22 из них с целью коррекции нейтропении получали нейпоген в дозе 300 мкг в/к в неделю (I группа); и 19-и пациентам, с целью коррекции нейтропении производили снижение дозы интерферона, а иногда временное прекращение препарата (II группа). У всех пациентов из первой группы (n=22) уровень нейтрофилов нормализовался без снижения дозы интерферона. 12 (55%) больных этой группы достигли стойкого вирусологического ответа на 6-ом месяце после прекращения лечения. У всех 22-х пациентов отмечалось улучшение качества жизни. Из 19-и пациентов второй группы у 4-х развилась тяжелая нейтропения (с абсолютным числом нейтрофилов <500 мл<sup>3</sup>), поэтому интерферон был временно прекращен. 15-и пациентам доза интерферона была уменьшена. В этой группе стойкого вирусологического ответа на 6-ом месяце после прекращения лечения достигли только 5 (26%) больных. Снижение дозы или прекращение лечения ПЕГ-интерфероном отрицательно влияет на ответ в случаях больных с генотипом HCV 1b. Нейпоген эффективно корригирует нейтропению, вызванную лечением, без необходимости снижения дозы интерферона и содействует соблюдению режима, что способствует достижению стойкого вирусологического ответа.

Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Махвиладзе

## THE DENSITOMETRY SURVEY OF OSTEOPOROSIS IN YOUNG POPULATION IN AJARIA

Beridze S., Kistauri A.

*Tbilisi State Medical University, Department of Internal Diseases*

Osteoporosis (OP) is a very common disease associated with increased morbidity, mortality and costs. OP is the pressing problem to many branches of medicine [4]. OP is treated as the disease of the elderly though it can prevail in the youth [7]. For a 50-year old woman the lifetime risk of an osteoporotic fracture is 40%, while for a man of the same age the risk is 13% [14]. According to investigations osteoporosis poses a threat to 22 million Americans health including the 80% of women. About 20-40% of women of climacteric age are ill with osteoporosis in Germany and the total number of them is more than 4 million [8]. At present 10 million people are suffering from osteoporosis in the U.S and the decrease of bone density is found in 18 million [6]. OP is a disease of bone in which the bone mineral density (BMD) is reduced, bone microarchitecture is disrupted, and the amount and variety of non-collagenous proteins in bone is altered. Osteoporotic bones are more at risk of fracture [2]. During OP the balance is broken between the formation of bone tissue and resorption, that causes the reduction of bone content on its volume index. Due to it bone density is significantly decreasing that is complicated by fracture and disablement [9]. According to the estimation made by the WHO this problem is the fourth after cardiovascular, oncologic diseases and diabetes mellitus. That is caused by its wide-spreading variety of disablement [3]. Due to its hormonal component, more women, particularly after menopause, suffer from osteoporosis than men. In addition it may be caused by various hormonal conditions, smoking and medications (specifically glucocorticoids) as well as many chronic diseases. Most of the previous studies examined the issue in middle-aged or older adults. There are few data on the BMD in younger women, and in young men. There is currently great interest in identifying factors that are associated with BMD in younger individuals because these factors may be important for attainment of peak bone mass [10,12,13]. First osteoporosis surveys were in Georgia was conducted by A. Kistauri in 1980-es [2]. Since that time the interest on this issue increased, which manifested in number of researches [1,3,7,11] and in establishment of Osteoporosis association in 2003. Still there is no entire statistic datum of osteoporosis spread in Georgia. It is necessary to study climate-geographic and social influence on clinical trend and solution of osteoporosis [2].

The aim of the survey was examination of bone mineral density in young healthy population of Adjara (Georgian).

**Material and methods.** 90 individuals were examined. Among them women 58 (64,44%) – I group; men 32 (35,56%) – II group; average age  $24,75 \pm 2,04$ .

Every examined filled the special blank in which they noted the risk- factors influencing on them and their intensity; such as their origination, traumatic injures, endocrinopathy, vitamin usage, sport, menses beginning, the beginning of sexual life, relaxation rule, tobacco, alcohol, coffee abuse, dietary habits, stress, financial position.

The selection of individuals was conducted by the use of rapid survey method (RSM). The search has been done by densitometer- ЭХООСТЕОМЕТР-ЭОМ-01-ц. We put transmitters on the midshuft of the tibia and fixed the figure data on the equipment, that was the speed of ultrasound (v) (method of prof. A. Kistauri).

Received data are processed by the package program of statistic analysis. Arithmetic mean and standard deviation (M+S) of index are calculated. Significant is estimated according to the T criteria. The difference is significant if  $p < 0,05$ . The relation of parameters are analyzed with parameter method of correlation analyzes (The coefficient of Pirson's correlation).

**Results and their discussion.** The average age of examined women was significantly low comparing to the average age of men ( $24,3 \pm 2,3$ ;  $24,3 \pm 2,3$ ;  $p < 0,005$ ). The average height ( $176,6 \pm 3,45$ ) and weight ( $70,88 \pm 8,51$ ) of men was relatively high comparing to analogical parameters of women ( $167 \pm 6,49$ ;  $57,74 \pm 8,26$ ) ( $p < 0,001$ ). The average indexes of densitometer survey amounted to  $3121 \pm 121,2$ ; in women and  $3176 \pm 124$  in men, though the difference between them were insignificant ( $p > 0,05$ ).

The difference between groups was insignificant ( $p > 0,05$ ) relating to the post traumatic, stress disorder and sports habits. A large number of women ( $0,39 \pm 0,5$ ;  $0,06 \pm 0,24$ ;  $p < 0,05$ ) were registered in vitamin therapy. The menstrual circle is started in women at the average  $12,96 \pm 0,82$  ages. A large number of men  $2,6 \pm 6,9$ ;  $12,35 \pm 7,27$ ;  $p < 0,001$ .

According to the dietary habits the significant difference was manifested relating to meat ( $p < 0,01$ ) and egg ( $p < 0,05$ ). Such dietary habits were characteristic feature for men. As for the diary products, fish, vegetables and fruits they were used by the same number of women and men ( $p > 0,05$ ).



The survey manifested the fact that average number of women 1,19±0,77 and men 1,52±1,21 walk. The difference was insignif-

icant. The average number women 0,39±0,5 and 0,53±0,5 men were in stress order. The difference was insignificant.

Table. The average result of parameters and the significant of their difference

Parameters to be examined	Women (n=23) M±S	Men (n=17) M±S
Age	24,3-2,3	24,3-2,3(p>0,05)
Height	167-6,49	176,6-3,45(p<0,001***)
Weight	57,74-8,26	70,88-8,51(p<0,001***)
Pressure	109,1-9,49	117,1-6,86(p<0,01**)
Pulse	71,83-18,37	72,94-6,53(p>0,05)
Densitometer	3121-121,2	3176-124(p>0,05)
Hormones therapy	0,47-0,39	0,06-0,24(p<0,001***)
Trauma	0,09-0,29	0,12-0,33(p>0,05)
Vitamin therapy	0,39-0,5	0,06-0,24(p<0,05*)
Sport	2,13-4,2	2,07-5,03(p>0,05)
Menses	12,96-0,82	
Sexual Contact	2,6-6,9	12,35-7,27(p<0,001***)
Pregnancy	0,13-0,47	
Meat	2,13-1,06	3,47-1,66(p<0,01**)
Diary Product	3,44-2,31	3,88-2,32(p>0,05)
Fish	1,13-0,87	1,24-0,75(p>0,05)
Vegetables	4,09-1,65	4,59-2,24(p>0,05)
Egg	2,22-2,11	3,71-2,23(p<0,05)
Fruits	5,17-1,95	4,82-1,98p>0,005
Walking	1,19-0,77	1,52-1,21(p>0,05)
Stress	0,39-0,5	0,53-0,5(p>0,05)

*p<0,05\** - less significant; *p<0,01\*\** - average significant;  
*p<0,001\*\*\** - high significant, *p>*there is no significant difference

Correlation analysis is held between the result of densitometer survey and other parameters. Counter relation took place.

First group - between the densitometer results and weight  $r=-0,3265$ , There was negative correlation between the vegetable usage and densitometer estimations and it reached  $r=-0,62865$ . that is the index of high certainty ( $p<0,001$ ). There was a weak correlation ( $p<0,05$ ) between the fruit quantity and densitometer survey. The correlation was positive between densitometer and the quantity of fish ( $r=0,2$ ) and meat ( $r=0,26$ ) in the diet as well as at the beginning of sexual life ( $r=0,5685$ ) pregnancy ( $r=0,56978$ ) and densitometer estimations with high significant  $p<0,001$ .

In the second group there is a weak negative correlation between the weight ( $r=0,39824$ ) physical training ( $r=-0,46505$ ) and the quantity of diary products in diet ( $r=-0,3408$ ) and densitometer survey. Strong but negative correlation was found between the beginning of sexual life ( $r=-51703$ ) and densitometer data.

According to the densitometer survey in Ajara region, the tendency of bone mineral density decrease was prevailed in the groups of young people. That provides the ground for the risk of osteoporosis disease. As the certain reason was not stressed, we can resume that many risk-factors

have unnoticed, low rate intensity affects that can lead us to the formation of disease step-by step.

The index of bone mineral density in young people in Ajara region is decreased; out of 90 examined only 48 (53,33%) had normal index of bone mineral density.

The index of bone mineral density in the group of young men is better comparing to the women group; The significant number of women under hormonal therapy was high comparing to men, that was the cause of oral contraceptives usage. Strong negative correlation was marked between the beginning of sexual life and bone density.

The densitometer survey of practically healthy young people in Ajara region shows the variety of bone mineral density. In this very case it is associated with such osteoporosis risk-factors as the low level of calcium per day usage and the low body mass index; that indicates the necessity of maintaining the body normal mass index not only for the formation of top bone mass, but also for profilactic of bone less to the late ages.

## REFERENCES

1. ლ. კილახონია ოსტეოპოროზი - ეტიოლოგია, დიაგნოსტიკა, მკურნალობა, პროფილაქტიკა. თბი-



ლისი, 2003: 14-19.

2. ა. ქისტაური. შაქრიანი დიაბეტი და ძვალი. საბჭოთა საქართველო. თბილისი, 1984. 15: 81.
3. ცხაკაია ნ. ოსტეოპოროზი. მონოგრაფია. თბილისი. 2002.
4. Баранова И.А. Факторы риска остеопороза. Атмосфера. М., 2000; 4: 18-21.
5. Белова А.Е., Пасман Н.М. Постменопаузальный остеопороз М.: Consilium Medicum, 2004; 5: 51-53.
6. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М., 2003: 503.
7. Копалиანი М., Киласонია ლ. Показатели костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани у здоровых молодых женщин. Georgian Medical News, 2005; 3: 58-61.
8. Мылов М.Н. Рентгенологическая диагностика остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2000; 3: 7-8.
9. Gullberg B., J.Honell O., Konis J.A. Osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis international. Spain, 2002; 13: 96-97.
10. Heaney R.P., Abrams S., Dawson-Hughes B., Looker A., Marcus R., Matkovic V., Weaver C. Peak bone mass. Osteoporos Int. 2000; 11: 985-1009.
11. Kistauri A., Sodelava M., Mamaladze T., Tskovrebashvili N. An osteoporosis clinical study of female postmenopausal population in refugees from Abkhazja. Osteoporosis International, 2002; 13: 158.
12. Khosla S., Lufkin E.G., Hodgson S.F., Fitzpatrick L.A., Melton L.J. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. Bone. 1994; 15(5): 551-5.
13. Mussolino M.E., Jonas B.S., Looker A.C. Depression and Bone Mineral Density in Young Adults: Results From NHANES III. Psychosomatic Medicine. 2004; 66: 533-537.
14. Vescini F., Francucci C.M., Buffa A., Stefoni S., Caudarella R. Does bone mineral density predict fractures comparably in women and men? J. Endocrinol Invest. 2005; 28(10 Suppl): 48-51.

## SUMMARY

### THE DENSITOMETRY SURVEY OF OSTEOPOROSIS IN YOUNG POPULATION IN AJARIA (GEORGIA)

**Beridze S., Kistauri A.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Internal Diseases*

There is currently great interest in identifying factors that are associated with bone mineral density (BMD) in younger individuals because these factors may be important for attainment of peak bone mass and risk of osteoporosis development. The aim of the survey was to examine the bone mineral density practically in healthy young people in Ajara region. To obtain epidemiologic data on osteoporosis in the young Ajarian (Georgia) population, 90 (58 women and 32 men) residents average age 24,75±2,04 were the

investigated. Determination of change in bone mineral density (BMD) was conducted using densitometry technique. The index of bone mineral density in young people in Ajara region is decreased; Out of 90 examined only 48 (53,33%) had normal index of bone mineral density. The index of bone mineral density in the group of young men showed better results comparing to the women group;

**Key words:** bone mineral density, osteoporosis, densitometry survey.

## РЕЗЮМЕ

### ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА СРЕДИ МОЛОДЕЖИ АДЖАРСКОГО РЕГИОНА ГРУЗИИ

**Беридзе С.В., Кистаური А.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренних болезней*

Остеопороз справедливо считают заболеванием цивилизации. Это системное заболевание скелета из групп метаболических остеопатий, характерными проявлениями которого являются снижение массы костной ткани и нарушение ее микроархитектоники, что приводит к снижению прочности кости, к переломам и инвалидности.

К сожалению, масштабы распространения остеопороза и остеопатий в Грузии по сей день полностью не изучены. Диагностическая база остеопороза в нашей стране не совершенна, а информативность населения и медицинского персонала об этом заболевании не высока.

Целью исследования явилось определение минеральной плотности костной ткани среди молодой популяции в Аджарском регионе. Методом исследования являлась денситометрия.

На основании проведенного исследования установлено, что данные денситометрического исследования в Аджарском регионе в молодежной возрастной группе в общем понижены. Из 90 исследуемых только у 48-и обнаружен соответствующий норме денситометрический результат, у остальных отмечено понижение костной массы. Выявилась тенденция понижения прочности кости и у практически здоровой молодежи, что само собой создает рост риска увеличения числа лиц, больных остеопорозом. Так как не выявлено непосредственной и достоверной причины этого, следует предположить, что множество риск-факторов незаметными, маленькими дозами и интенсивностью со временем воздействуют на население Аджарского региона и ведут к формированию болезни.

*Рецензент: д.м.н., проф. Л.О. Киласония*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕПАКИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ)

Кашиа В.Ш., Бандзеладзе Л.Г., Ниорадзе Е.Г., Ткешелашвили Н.М., Цитлидзе Л.М.

*НИИ психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия*

Несмотря на большие успехи, достигнутые в последние десятилетия в понимании механизмов различных психопатологических состояний, вопрос о нейрохимической основе отдельных клинических проявлений по-прежнему остается неизученным и психофармакологическая терапия по сей день носит, в основном, эмпирический характер.

Эффективность лекарственной терапии психотропными средствами оценивается соответствием выбора препарата клинической картине болезни, адекватностью режима лечения, способом введения и длительностью терапевтического курса.

Для обеспечения терапевтического эффекта обязательно соблюдение принципа динамического подхода, который предполагает смену терапевтической тактики в соответствии с изменениями состояния больных. Оптимальным является комплексный подход к лечению с одновременным использованием препаратов разного клинического действия в сочетании с нелекарственными методами, в том числе, психотерапии.

За последние десятилетия, начиная с 1950 года, когда французский ученый Р. Шорентье синтезировал первый нейролептик хлорпромазин, было создано 6 весьма значимых классов психотропных средств: нейролептики, антидепрессанты, нормотимики, транквилизаторы, стимуляторы, ноотропы. За последние годы спектр представленных групп препаратов значительно расширился.

Систематика форм шизофрении, основанная на различной степени прогрессивности болезни, учете синдромальных состояний и особенностях ее развития, диктует необходимость дифференцированного подхода к решению вопросов лечения. При определении клинических показаний к назначению психофармакологических методов лечения в каждом конкретном случае необходимо учитывать ряд параметров, в том числе особенности психопатологических симптомов и синдромов, определяющих психическое состояние больного; клинический диагноз, формы и стадии заболевания (хроническое состояние, экзацербация, фаза, приступы, ремиссия), особенности его течения, темп развития, степень генерализации и тяжести психопатологических расстройств, степень нарастания негативных изменений.

Многие из новых препаратов имеют значительные преимущества перед используемыми ранее, так как облада-

ют лучшей переносимостью и большей безопасностью. Поскольку в нашем исследовании лечение проводилось препаратом нормотимиком, необходимо хотя бы вкратце описать историю создания данной группы препаратов.

Появление нормотимиков связано с открытием в 1949 году австралийским психиатром Code I. антимианикальных свойств лития. Позднее были выявлены профилактические свойства лития, выражающиеся в его способности сглаживать аффективные колебания при биполярных аффективных расстройствах. Соли лития систематически используются в качестве профилактического средства с 1971 года. Позднее подобные свойства были выявлены и у некоторых антиконвульсантов - карбамазепина и солей вальпроевой кислоты.

Таким образом, к нормотимикам относят средства, регулирующие аффективные проявления и обладающие профилактическим действием при фазнопротекающих аффективных психозах.

Результаты клинических исследований противосудорожных препаратов за последние 5-8 лет позволили клиницистам проводить альтернативную терапию пациентов с шизоаффективными приступами и маниакальными состояниями (20-40%), которые адекватно не отвечали на терапию литием или не переносили ее. Ряд двойных слепых исследований эффективности лечения вальпроатом, длительностью в 21 день каждое, проведенное 242-ум пациентам, а также выполненные ранее неконтролируемые исследования выявили, что вальпроат при лечении указанных состояний может быть также эффективен, как и карбонат лития.

Анализ эффективности лечения показывает, что частота применения монотерапии вальпроатом и комбинации вальпроата и лития увеличилась с 0% до 25% по сравнению с другими схемами противоманиакальной фармакотерапии, используемыми в лечении шизоаффективных расстройств, и с 0% до 38% в лечении биполярных аффективных расстройств [1,2].

К нормотимикам относят соли металлов (соли лития, - рубидия хлорид, цезия хлорид) и группу антиконвульсантов - карбамазепин, вальпромид, вальпроат натрия (депакин, конвулекс) и ламотриджин.

Механизм терапевтического действия антиконвульсантов неоднозначен. Так, в основе действия карбамазепи-

на лежит его влияние на бензодиазепиновые рецепторы и кальциевые каналы, что обуславливает угнетение киндлинг-эффекта (эффект “раскачки”), когда подпороговые сигналы ведут к развитию аффективной фазы. Терапевтический эффект солей вальпроевой кислоты обеспечивается, в основном, влиянием на ГАМКергическую (гамма-аминомасляная кислота) нейротрансмиссию. К ГАМКергической системе относятся интернейроны коры, афферентные волокна, идущие от полосатого тела к бледному шару и черной субстанции, а также клетки Пуркиньи мозжечка. Активация ГАМКергических рецепторов вызывает гиперполяризацию нейронов, в результате чего они становятся менее чувствительными к стимулам [3,6,7,10].

Целью исследования явилась оценка эффективности депакина при лечении больных эндогенными психозами.

**Материал и методы.** 20 пациентам, находящимся на лечении в стационаре НИИ психиатрии им. М. Асатиани, в возрасте 18 лет и старше (все мужского пола) было предложено участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись несогласие пациентов на участие в исследовании, применение терапии вальпроатом, в анамнезе: судороги, цереброваскулярные заболевания или повреждение структур головного мозга в результате травм, а также очаговая неврологическая симптоматика при объективном обследовании или признаки какого-либо прогрессирующего неврологического заболевания, или критерии DSM-III зависимости от психоактивных веществ. Исследование длительностью в 21 день было разработано исключительно для изучения комплексного воздействия вальпроата и антипсихотических препаратов на аффективные расстройства при различных формах и течениях шизоаффективного процесса [5,9].

Настоящее перспективное рандомизированное исследование проводилось открытым методом при назначении нефиксированных доз препарата.

Препарат депакин-хроно, фирмы «Sanofi Aventis» (Франция, форма выпуска - таблетки 500 мг), назначался 20-и больным в возрасте от 25 до 45 лет. У всех больных отмечалось психическое заболевание эндогенного спектра, из них у 15-и больных – приступообразная форма течения шизофрении, у 3-х - шизоаффективный психоз, у 2-х больных – маниакально-депрессивный психоз (МДП).

Длительность заболевания варьировала в пределах 3-10 лет. У всех пациентов, наряду с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой, отмечались выраженные аффективные нарушения в широком диапазоне - дисфорическая, тревожная депрессия, а также смешанные маниакальные состояния [4,8,11].

Депакин назначался в течение 21-го дня с целью облегчения симптомов текущего маниакального или депрессивных эпизодов, в виде долговременной терапии - для уменьшения риска возобновления мании и депрессии и с целью психосоциальной реабилитации, а также помочь пациенту понять болезнь и справиться с ней.

Для более объективной оценки его эффективности, депакин назначался в виде монотерапии, без сочетания с солями лития или карбамазепином, в два приема. Дозы меняли на каждый 3-ий день лечения в зависимости от переносимости препарата и его терапевтической эффективности. Суточные дозы препарата варьировали в пределах 250-1500 мг/сут.

Оценка эффективности препарата осуществлялась по шкале (0-4 баллов) в процессе терапии на 1-ый, 3-ий, 5-ый, 10-ый, 14-ый, 21-ый дни.

Хорошим результатом считалось значительное улучшение с полной редукцией аффективной патологии, достижением стабилизации, гармоничным уменьшением идеаторных проявлений.

Удовлетворительный результат оценивался с учетом уменьшения аффективной патологии и колебаний галлюцинаторно-бредовых проявлений.

Незначительный эффект – как результат малой редукции аффективного симптомокомплекса и глобальной оценки общего психотического состояния пациента.

Отрицательный результат считали при отсутствии каких-либо изменений в существовавшей клинической картине или ухудшении состояния.

В начале лечения выявлены психопатологические проявления в виде аффективно-галлюцинаторных – 4 больных, аффективно-параноидных -7, тревожно-депрессивных – 4 гипоманиакальных - 5.

Пациентам, наряду с депакином, проводилось параллельное лечение нейролептическими препаратами, как типичным, так и атипичным нейролептиками; чаще - галоперидол в суточной дозе 10-20 мг/сут, трифтазин 20-30 мг/сут. В ночное время, как правило, назначался азалептин в дозе 50-150 мг/сут.

**Результаты и их обсуждение.** Препарат, в общей сложности, хорошо переносился пациентами. Эффективность препарата, в основном, проявлялась на 10-14-ый дни терапии. Наиболее эффективным препарат оказался у пациентов с гипоманиакальными проявлениями, которые отмечались в рамках МДП и характеризовались повышенным фоном настроения, речевым напором, усиленной жестикуляцией и двигательной актив-

ностью, не выраженной переоценкой собственной личности, нарушением сна.

Действие препарата наблюдалось в течение первой недели, что проявлялось в уменьшении двигательной активности, беспокойства, редукции повышенного аффекта. Больные начинали подчиняться режиму, не беспокоили окружающих, становились критичными к своему состоянию. Доза депакина колебалась в пределах 500-750 мг/сут. и в дальнейшем не требовала повышения. При наличии вышеуказанных показателей эффективность препарата оценивалась в 3-4 балла.

В 3-х случаях, в которых наблюдались смешанные гипоманиакальные состояния с присутствием неконгруэнтных бредовых высказываний, с выраженными колебаниями настроения и элементами дисфорической раздражительности на 14-ый день терапии депакином в дозах 750-1250 мг/сут. также был получен удовлетворительный результат. Следует отметить, что улучшение и послабление аффективного фона соответствует редукции бредовых расстройств.

При терапии депакином больных приступообразной шизофренией с ведущим аффективно-галлюцинационным по структуре приступом (4 больных), явлениями вербального галлюциноза, комментирующего и угрожающего характера в клинической картине, аффективные расстройства определялись монотонно пониженным фоном настроения. Превалировало чувство тревоги, страха, напряженности. Бредовые высказывания не носили систематизированного характера, критического отношения к болезни не отмечалось. Положительная динамика начала появляться спустя 2 недели после начала лечения при дозах депакина 1000-1250 мг/сут.

В первую очередь определялся седативный эффект с редукцией как аффективных (депрессивных), так и галлюцинаторных расстройств, заметно ослабевала напряженность, тревога, раздражительность. Настроение заметно менялось в лучшую сторону, особенно к вечеру.

Препарат переносился хорошо, не отмечалось общей вялости, заторможенности. Не было необходимости в увеличении доз нейролептиков и корректоров.

В группе больных аффективно-бредовым состоянием (7 пациентов) бредовая симптоматика была представлена в виде бреда отношения, преследования, отравления на фоне тоскливо-мрачного настроения. Выраженность депрессивных расстройств отличалась разной степенью глубины - от легкой, ограничивающейся жалобами на пониженное настроение, с заторможенностью и уменьшением активности, до более тяжелых проявлений, когда депрессивное настроение сочеталось с депрессивным бредом (идеи самообвинения) с выра-

женной тоской, тревогой (3 пациента). У 4-х больных превалировали жалобы на чувство подавленности, физической разбитости, раздражительности и слабости, утраты прежней активности, жизнерадостности и работоспособности.

У всех больных данной группы лечение депакином проводилось на фоне терапии нейролептиками (рисполепт - 4-6 мг/сут, трифтазин - 20-40мг/сут, азалептин - 75-150мг/сут.).

Изменение психопатологической симптоматики отмечалось в виде депрессии спустя 2 недели после начала лечения и выражалось в повышении двигательной активности, появлении инициативы и интереса к окружающим и самим себе. Депрессивный эффект, в основном, характеризующийся дисфорическим оттенком, поддавался обратному развитию. Отмечалась тенденция к редукции бредовых проявлений. Следует отметить, что подобное изменение состояния оценивалось нами в 2-3 балла.

Характерно, что при комплексном лечении нейролептиками и депакином (1000-1500 мг/сут.) отмечалась хорошая переносимость нейролептиков, даже при повышении их доз, не требовалось увеличения доз корректоров. Отмечалось заметное улучшение поведения пациентов. Они свободно подчинялись режиму, меньше конфликтовали, лучше общались между собой и с родственниками.

У 4-х больных с преобладанием тревожно-депрессивных проявлений отмечались страхи, беспокойство, суеверность, раздражительность, ожидание неминуемой беды, опасения за судьбу близких. Они выглядели хмурыми, подавленными, неохотно делились своими переживаниями, часто предъявляли жалобы соматического характера.

У всех больных отмечались расстройства функции вегетативной нервной системы в виде чувства нехватки воздуха, повышенной потливости, тенденции к запорам.

В результате лечения депакином 750-1000 мг/сут. с 10-го дня уменьшались напряженность, беспокойство, стабилизировалось настроение, снижалась тревога. Настроение становилось устойчивым, уменьшались вегетативные проявления, в первую очередь, нормализовался пульс и действие желудка.

У 2-х больных наблюдалось значительное улучшение. У других 2-х - улучшение состояния. Пациенты данной группы страдали шизоаффективным расстройством.

Все 20 больных, получавших депакин-хроно, до конца довели лечение, что обусловлено хорошей переносимостью препарата. Депакин почти не имеет побочных



действий; из них можно отметить потенцирование действия седативных препаратов (3) и гастроинтестинальные расстройства (тошнота - 3, отрыжка - 4, изжога - 2). Подобных расстройств удавалось избежать, принимая препарат вместе с пищей или вяжущими препаратами.

Особенностью данного исследования явилось применение депакина не только в случаях биполярных психических нарушений с преобладанием в клинической картине классических фазных проявлений (в виде чистой мании или депрессивной фазы), но и при расстройствах, которые приближались по своей клинической структуре к этим состояниям. В указанных случаях также достигнут хороший терапевтический эффект. При применении препарата в средних дозах (500-1000 мг/сут.), уже в течение первых 7-10-и дней происходило снижение аффективных расстройств, особенно у больных с преобладанием повышенного аффекта. Менее выраженное улучшение отмечалось при депрессивных нарушениях с последующей тенденцией к стабилизации. Поэтому полагаем, что депакин обладает как купирующим, так и стабилизирующим действием при данной психической патологии.

Особый интерес представляет действие депакина в сложных психических состояниях при шизофрении, когда почти в равной степени выражены аффективные (в наших наблюдениях депрессивные) и галлюцинаторно-бредовые расстройства.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что препарат депакин оказывает положительное терапевтическое действие на аффективные расстройства и тем выше его эффективность, чем больше клинически аффективные нарушения приближаются к классическим.

Следует отметить, что при дисфорических депрессиях препарат оказывает как стабилизирующее, так и купирующее действие. Доза препарата в этих случаях колеблется в пределах 1000-1500 мг/сут. Депакин проявляет также корригирующее влияние на поведение больных (спустя 2 недели).

Особенно ценно, что депакин хорошо взаимодействует как с классическими, так и атипичными нейролептиками, не усугубляет побочных экстрапирамидных явлений и не понижает концентрации внимания. Ни в одном из наблюдений не отмечалось осложнения или углубления депрессии, равно, как и понижения порога судорожной активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кек П., Макелрой Е., Тургал К. и др. Применение вальпроата при лечении острых маний. Архив психиатрии, 2002; 3(30): 4-7.

2. Фенн Г., Робинсон Д.В. и др. Направление фармакотерапии шизоаффективных расстройств и биполярных аффективных расстройств: пятилетнее естественноисторическое исследование. Ж.Архив психиатрии, 2002; 3(30): 2-4.
3. Bowden C.L., Bruqger A.M., Swann A.C. et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *Jama* 1994; 271: 918-924.
4. Emrich H., Carbamazepine, Oxcarbamazepine and Valproate in Psychiatry Treatment Biol. Psychiatry. 1991; 2: 255.
5. Kimmol S.E., Calabiase I.R., Woyshville M.S. et al. Clozapine in treatment- revrectory mood disorders. *I Clin. Psychiatry* 1994; 55: 91-93.
6. Mc Elroy Sh., Keck J.P. Treatment quidelines for valproate in bipolar and schizoaffektive disorder. *Can I Psychiatry*. 1993; 38: 562-566.
7. Olpe H-R., Schmutz M., Brugee F. at all. Mechanism of action of antiepileptic drugs with special refrence to carbamazepine and valproate. *Biol. Psychiatry*. 1991; 2: 252.
8. Pert M. Pratt Lithium current status in psychiatric disorder. *Drugs*, 1993; 46: 7.
9. Segals B.M., Brooks Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double blind randomized controlled study. *Clin neuropharmacol* 1998; 21: 176-180.
10. Tohen M., Castillo S., Pope H. et al. Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoafektiv disorder. *J Clin. Psychopharmacol* 1994; 14: 67-70.
11. Wess R.D., Urenfield S.F., Hajavits L. et al. Medication compliance amond patients with bipolar disorder and subsanse use disorder. *J of clinical Psychiatry*, 1998; 59(4): 172-174.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF DEPAKIN TREATMENT OF PATIENTS WITH ENDOGEN PSYCHOSIS (CLINICAL TRIAL)

**Kashia V., Bandzeladze L., Nioradze E., Tkeshelashvili N., Tsitlidze L.**

*M. Asatiani Psychiatric Scientific Research Institute, Tbilisi, Georgia*

The aim of the work is to research the effect of Depakin – anticonvulsant drug in the therapy of schizo-affective and affective psychosis in combination with antipsychotic drugs. Preparation Depakin-chrono, 500 mg tablets, was used in 20 patients, males of 25-45 years old. The daily dose of the drug varied 250-1500 mg/day. All the patients were characterized with the psychical diseases of endogen spectrum (attack-like schizophrenia, schizo-affective psychosis and manic-depressive psychosis). The results of the performed trials were positive. The expression of the side effects is not fixed. The drug combines with typical as well as atypical antipsychotic drugs quite well.



**Key words:** schizophrenia, schizo-affective psychosis, maniac phase, depakin.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕПАКИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ)

Кашиа В.Ш., Бандзеладзе Л.Г., Ниорадзе Е.Г., Ткешелашвили Н.М., Цитлидзе Л.М.

*НИИ психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси, Грузия*

Исследование посвящено одной из важных проблем в лечении психических болезней – использованию препаратов - антиконвульсантов в сочетании с нейрореплетиками при шизоаффективных и аффективных психозах.

Механизм терапевтического действия антиконвульсантов неоднозначен. Терапевтический эффект со-

лей вальпроевой кислоты обеспечивается, в основном, влиянием на ГАМКергическую нейротрансмиссию.

Препарат депакин-хроно, фирмы "Sanofi Aventis" (Франция, форма выпуска - таблетки 500 мг) назначался 20-и больным мужского пола в возрасте от 25 до 45 лет. Суточная доза препарата колебалась в пределах 250-1500 мг/сут. У всех больных отмечались психические заболевания эндогенного спектра (приступообразная форма шизофрении, шизоаффективный психоз и маниакально-депрессивный психоз – маниакальная фаза).

Результаты проведенного исследования выявили эффективность депакина при лечении больных эндогенными психозами. Выраженных побочных действий не зафиксировано. Препарат хорошо сочетается как с типичными, так и атипичными нейрореплетиками.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. Ш.А. ГамкRELИДзе*

---

## АНТИМИКРОБНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ОПЕРАТИВНОЙ УРОЛОГИИ

Антелава Н.А., Пирцхалайшвили Н.Н., Антелава А.В., Пачкория К.З.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
департамент фармакологии, Грузия*

Одной из сложных проблем урологии на современном этапе является внутрибольничное инфицирование и развитие инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Несмотря на применение современных методов профилактики, совершенствование методов стерилизации инструментария и соблюдение санитарно-гигиенических требований, трансуретральные эндоскопические и другие урологические операции, в том числе трансуретральная резекция аденомы предстательной железы, сопровождаются инфекционно-воспалительными

осложнениями. Уровень этих осложнений после трансуретральной резекции аденомы предстательной железы достаточно высок и достигает 29,8% [3,5,9,10]. Трудность лечения госпитальной инфекции связана с селекцией и распространением в хирургических стационарах резистентных к большинству антибактериальных препаратов штаммов возбудителей, а также с возникновением вторичного иммунодефицитного состояния больных в послеоперационном периоде, на фоне которого эффективность антибактериальной терапии оказывается сниженной. Применение природных и синтетических антибиотиков подавляет защитные иммунные

реакции, усиливая имеющуюся иммуносупрессию, оказывает неблагоприятное влияние на физиологические процессы в тканях, ведет к развитию дисбактериоза, создавая тем самым условия для эндогенного инфицирования мочевых путей условно-патогенной флорой [7]. Все вышеизложенное обуславливает необходимость совершенствования методов периоперационной профилактики в урологии и разработки принципов рационального ее проведения. Периоперационная антибиотикопрофилактика инфекционно-воспалительных осложнений в урологии остается актуальной проблемой.

Реальная польза антибиотикопрофилактики отмечена при определенных хирургических операциях и является обязательной ввиду высокого риска контаминации и развития инфекции в колоректальной хирургии, оперативной гинекологии, сердечно-сосудистой хирургии, при артропластике и др. Во всех этих случаях опасность развития тяжелых послеоперационных инфекций обуславливает необходимость проведения повторной операции.

Вопрос о предоперационной антибактериальной профилактике в урологии остается дискуссионным и общие подходы к ее проведению все еще не разработаны.

Различные источники литературы указывают как на негативные, так и позитивные стороны антибактериальной профилактики при любом виде урологического вмешательства [16,20,21,27]. Так, нет единого мнения по поводу периоперационной профилактики у немецких урологов [16], периоперационная профилактика применялась ими лишь в 51% вмешательств на органах мочевыделительной системы, 9% опрошенных урологов из 350-и не используют профилактику даже при операциях, включающих вмешательство на кишечнике. По данным нескольких контролируемых исследований, при трансуретральной резекции (ТУР) простаты частоту развития послеоперационной бактериурии можно снизить благодаря периоперационной профилактике, что, однако, не всегда позволяет уменьшить частоту возникновения симптомов мочевых инфекций или предупредить их появление [17,19,26].

Таким образом, периоперационная антибиотикопрофилактика инфекционно-воспалительных осложнений в урологии остается актуальной и неразрешенной проблемой. В настоящее время совершенствуются методы периоперационной профилактики в урологии и разрабатываются принципы рационального ее проведения.

Целью настоящего обзора явилось освещение различных подходов к проблеме периоперационной антибио-

тикопрофилактики в урологии, а также ознакомление хирургов, урологов и клинических фармакологов с современными методическими рекомендациями по ее осуществлению.

Целью периоперационной профилактики является уменьшение вероятности развития инфекции, связанной с хирургическим вмешательством. В частности, предупреждение, сопровождающихся лихорадкой, инфекций мочевыводящих путей, таких, как острый пиелонефрит, простатит, эпидидимит и уросепсис, а также раневых послеоперационных инфекций, включая послеоперационную асимптоматическую бактериурию и даже легкие послеоперационные раневые инфекции, которые могут быть излечены амбулаторно. Ряд исследователей выдвигают также и вопрос – необходимо ли при урологических манипуляциях проводить антибиотикопрофилактику неурологических инфекций, например эндокардита и послеоперационной пневмонии? Вероятно, периоперационная антибактериальная профилактика в урологии должна выходить за пределы традиционной цели периоперационной антибиотикопрофилактики, которая обычно заключается лишь в профилактике послеоперационной раневой инфекции [24,25].

Антибиотикопрофилактика – это один из компонентов мероприятий по предупреждению развития инфекции [3,13,15,25]. Антибактериальная профилактика никогда не компенсирует плохую оперативную технику, она является лишь одним из компонентов профилактики инфекции. Необходимо строго соблюдать условия, способствующие профилактике госпитальной инфекции [9,10-13], такие как: короткий срок пребывания в больнице; короткий предоперационный период; тщательный уход за катетерами и дренажами; при обструкции – смена катетера на стерильный; использование закрытой дренажной системы; строгое соблюдение санитарно-гигиенических требований.

Необходимость проведения антибиотикопрофилактики зависит от типа вмешательства и индивидуального риска для каждого пациента. В опубликованном руководстве по периоперационной антибиотикопрофилактике в оперативной урологии Европейской ассоциации урологов [8] указаны факторы риска послеоперационного инфицирования, которые необходимо учитывать при предупреждении хирургических инфекций, таких, как например, синдром хронической усталости, обменные нарушения (сахарный диабет), иммуносупрессия, неудовлетворительные условия проведения операции, повторная операция, искусственные клапаны сердца (таблица 1). Отмечено, что увеличение вероятности эндогенного инфицирования можно ожидать при операциях с вовлечением участков кишечника или при транс-

ректальной биопсии простаты толстой иглой. Кроме того, бактериальная контаминация мочевыводящих путей часто ассоциирована с применением ка-

тетеров или с обструкцией, что может обусловить необходимость изменения тактики применения антибиотиков.

*Таблица 1. Основные факторы, повышающие риск послеоперационного инфицирования при урологических вмешательствах, обусловленные состоянием пациента и увеличением бактериального обсеменения*

<b>Факторы риска, обусловленные:</b>	
<b>состоянием пациента:</b>	<b>увеличением бактериального обсеменения:</b>
ухудшение общего состояния, обменные нарушения (сахарный диабет), Иммуносупрессия, повторная операция, специфические факторы риска (например, искусственные клапаны сердца)	операции с использованием сегментов кишки, трансректальная биопсия простаты, длительная катетеризация мочевыводящих путей, обструкция мочевыводящих путей

При отсутствии факторов риска и наличии стерильной мочи профилактика может быть не столь необходимой. Если же прогнозируемый риск изменится во время операции (например, при случайной перфорации кишки или органов мочевыделительной системы), то немедленно следует решить вопрос об интраоперационном назначении антибиотиков.

При предоперационной подготовке должна быть выявлена любая инфекция. Особенно это касается инфекции мочевыводящих путей. Если операция не может быть отсрочена, даже несмотря на наличие инфекции, антибактериальную терапию необходимо начать эмпирически до операции и продолжить после нее, по возможности в соответствии с чувствительностью выделенного штамма возбудителя, как только она станет известна.

Подчеркивается [6,8], что с микробиологической точки зрения, любая периоперационная антибиотикопрофилактика представляет собой некий компромисс, так как “позитивный” эффект снижения бактериального обсеменения уравновешивается возможностью “негативного эффекта” – селекции резистентных штаммов и возможности развития связанных с приемом препарата нежелательных реакций. Периоперационная антибиотикопрофилактика, с одной стороны, предупреждает бактериальное обсеменение, а с другой, повышает возможность развития нежелательных реакций, селекции резистентных штаммов.

При антибактериальной профилактике инфекционно-воспалительных осложнений урологических вмешательств, в том числе трансуретральных операций на предстательной железе, необходимо придерживаться двух принципов профилактики [9,10].

Первичная профилактика должна включать предотвра-

щение продвижения инфекции из источника вне мочевых путей (инструмент, катетер, ирригационная жидкость, периуретральная флора).

Вторичная профилактика заключается в снижении риска инфицирования в пределах мочевых путей (очаги инфекции в простате, на камнях, катетерах).

Перед трансуретральными операциями обязательна антибактериальная профилактика, даже при отсутствии инфекции мочевыводящих путей (ИМП) перед операцией. Инфицирование возможно как во время операции (из вскрываемых инфицированных аденоидов простаты, нестерильного ирригационного раствора, инструментария, кожи пациента), так и после вмешательства - так, установка уретрального катетера приводит часто к восходящему инфицированию мочевых путей [6,9,10].

Арсенал средств antimicrobial терапии и профилактики инфекций чрезвычайно велик и включает большое число препаратов различных групп, охватывающих большинство возбудителей инфекций человека. Многие из них близки по спектру действия, отличаясь по степени антибактериальной активности, скорости формирования устойчивости, переносимости и др.

К антибиотикам, применяемым в профилактике послеоперационных осложнений, предъявляется ряд требований, к основным из которых относятся: спектр действия, включающий большинство предполагаемых возбудителей раневой инфекции, высокая эффективность, быстрая скорость наступления бактерицидного эффекта, хорошая переносимость, низкая стоимость. У пациентов, длительно находящихся в стационаре до проведения оперативного вмешательства, должен быть принят во внимание спектр нозокомиальных микро-

организмов с учетом их антибиотикорезистентности. Наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей и раневой инфекции являются *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, (*Candida spp.*).

В периоперационной урологии используются многие антибиотики, в частности, цефалоспорины II, III, IV поколений, фторхинолоны, ингибиторозащищенные аминопенициллины, карбапенемы, аминогликозиды. К лекарственным средствам резерва относятся аминогликозиды, цефалоспорины III и IV поколений, ингибиторозащищенные  $\beta$ -лактамы, карбапенемы и ванкомицин. Эти препараты должны назначаться с целью профилактики крайне редко и осторожно, только если есть уверенность в контаминации места операции полирезистентными госпитальными штаммами [2,6].

Цефалоспорины являются в настоящее время основной и наиболее эффективной группой антибиотиков, применяемых для профилактики инфекции в урологии. Эти препараты характеризуются широким спектром действия, активностью в отношении чувствительных и устойчивых к бензилпенициллину штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, большинства энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*), клостридиальных и неклостридиальных анаэробов. Цефалоспорины бактерицидны, малотоксичны и хорошо переносятся больными, особенно при коротких курсах антибиотикопрофилактики. Частота возникновения аллергических реакций на цефалоспорины ниже, чем при назначении пенициллинов. Среди цефалоспоринов, применяемых с профилактической целью, предпочтение следует отдавать препаратам I и II поколений.

Преимуществами цефалоспоринов II поколения являются меньшая стоимость по сравнению с препаратами III поколения, а по сравнению с препаратами I поколения - высокая активность в отношении *Enterobacter*, индолположительного протея. Ряд препаратов (цефокситин, цефотетан, цефметазол) обладают высокой активностью в отношении *Bacteroides fragilis* и некоторых штаммов *Serratia*; Цефалоспорины III поколения с целью профилактики применяются с ограничениями. К числу аргументов против их широкого назначения при "чистых" и "условно-чистых" операциях относятся: очень высокая антибактериальная активность этих антибиотиков, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, способность подавлять нормальную микрофлору даже при коротких курсах введения, селекционировать множественноустойчивые штаммы грамотрицательных бактерий, особенно группы *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* - продуцентов бета-лактамаз расширенного

спектра. Отчетливо прослеживается корреляция между объемом применения цефалоспоринов III поколения и частотой обнаружения микробов-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра. В связи с этим цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), а также IV поколения (цефпиром, цефепим), карбапенемы (имипенем, меропенем) с профилактической целью назначаются преимущественно при плановых операциях у тяжелых больных, когда возрастает угроза контаминации операционного поля множественноустойчивыми госпитальными штаммами возбудителей; в неблагоприятных стационарах с доказанной циркуляцией госпитальных штаммов, а также при оперативных вмешательствах в областях, где присутствие анаэробов является правилом. Цефалоспорины III поколения (особенно цефтазидима) высокоэффективны при смешанной аэробно-анаэробной инфекциях, у больных с первичным или вторичным иммунодефицитом, у которых угроза развития инфекций, обусловленных *Pseudomonas aeruginosa* наиболее высока.

Внутри каждой группы цефалоспоринов выбор осуществляется на основании оценки преимуществ в спектре действия, степени антибактериальной активности, фармакокинетики (продолжительное действие цефтриаксона, средне-продолжительная фармакокинетика цефотетана и др.), удобства применения для больного, сравнительных стоимостных показателей.

Для профилактики раневой инфекции при операциях в урологии целесообразны комбинированные препараты ингибиторов бета-лактамаз и полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия (амоксциллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавулановая кислота). Эти препараты высокоактивны против пенициллиназообразующих стафилококков, энтеробактерий, и при этом обладают выраженным антианаэробным действием.

При первоначальном выборе антибиотика во время поступления больного в стационар необходимо помнить, что основными возбудителями внебольничной мочевой инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, в частности - *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, а также грамположительные микроорганизмы - *Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*. У больных с внебольничными штаммами микроорганизмов, как правило, отмечается хорошая чувствительность ко многим антибиотикам, если пациент не лечился антимикробными препаратами в течение длительного времени амбулаторно [2,4,9,10]. Первоначально назначают антибиотик широкого спектра действия, но как только становятся известны данные бактериологических анализов, его заменяют на анти-

биотик узкого спектра действия, основываясь на данных чувствительности микроорганизмов [4,6,9,10].

При назначении антимикробных препаратов определяющее значение имеет резистентность микроорганизмов к антибиотикам. По мнению некоторых авторов [6], при анализе чувствительности основных возбудителей госпитальной ИМП в урологических стационарах отмечается следующее:

*Pseudomonas aeruginosa* наиболее чувствительна к цефтазидиму, карбапенемам (меропенем, имипенем), нетилмицину, менее чувствительна к амикацину и цефепиму.

*E. coli*: высокая чувствительность к цефтазидиму и левофлоксацину, далее к цефотаксиму, цефоперазону, цефуроксиму, ципрофлоксацину, норфлоксацину, гентамицину, фосфомицину.

*Enterococcus faecalis* наиболее чувствителен к ванкомицину, фуразидину, нетилмицину, гентамицину, доксициклину.

*Enterobacter spp.*: высокая чувствительность к имипенему, меропенему, цефтазидиму, цефепиму, амикацину, левофлоксацину, менее - к гентамицину, цефотаксиму.

*Streptococcus spp.* чувствителен к ванкомицину, цефотаксиму, фуразидину, гентамицину, ципрофлоксацину, норфлоксацину.

*Staphylococcus epidermidis* чувствителен к ванкомицину, цефотаксиму, гентамицину, нетилмицину, цефалексину, оксациллину, доксициклину, фуразидину.

Таким образом, наиболее значимыми для лечения ИМП в настоящее время являются: карбапенемы - меропенем, тиенам; ванкомицин (для грамположительных); цефалоспорины - цефтазидим (фортум), цефепим (максипим), цефотаксим (клафоран); аминогликозиды - нетилмицин, амикацин, гентамицин; фторхинолоны - левофлоксацин (таваник), ципрофлоксацин, норфлоксацин (нолицин); для лечения грамположительных - фуразидин (фурагин) [2,4,10-12]. Из этих препаратов наиболее широко применяются цефалоспорины II поколения, к группе резерва обычно относят карбапенемы, ванкомицин, цефтазидим, цефепим, аминогликозиды, фторхинолоны, сульперазон, метронидазол.

Аминогликозиды должны быть зарезервированы для пациентов, входящих в группы риска или с аллергией на  $\beta$ -лактамы. Антибиотики широкого спектра, такие, как цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные аминопенициллины и карбапенемы, должны использоваться в единичных случаях, когда место операции обсеменено мультирезистентными нозоко-

миальными микроорганизмами. Желательно, чтобы назначение этих препаратов было ограничено лечением инфекций с тяжелым клиническим течением [11,12,14,17]. То же самое касается и применения ванкомицина, так как чрезмерно частое его использование может вызвать появление и распространение ванкомицинорезистентных стафилококков и энтерококков.

Выбор антибиотика также зависит от фармакокинетических параметров и особенностей дозирования, которые следует учитывать при достижении достаточной тканевой концентрации во время операции. Необходимо, чтобы была достигнута терапевтическая концентрация выбранного антибиотика в тканях [8,26].

Для антибиотикопрофилактики при урологических операциях желательно использовать препараты, создающие высокую концентрацию в моче. Не рекомендуется применять один и тот же антибиотик для лечения и профилактики, необходимо периодически менять препараты для антибактериальной профилактики в клинике, для уменьшения селекции резистентных штаммов микроорганизмов [9,10]. Рекомендации по периодической смене антибиотиков для снижения селекции резистентности не лишены основания, однако нуждаются в дополнительном исследовании.

Основные исследования показали, что раневая инфекция предотвращается в том случае, если антибиотики назначаются до того, как произошла контаминация [7,8], т.е. необходимо создание высокой концентрации антибактериального препарата в сыворотке крови (и в тканях) к началу оперативного вмешательства [7]. Рекомендуется парентеральное, предпочтительно внутривенное введение антибиотика. Оптимальное время для антибиотикопрофилактики – 30-60 мин. до начала операции (внутривенное введение антибиотика), т.е. в начале анестезиологических мероприятий. При развитии интраоперационных осложнений антибиотик должен быть назначен немедленно. Этот подход особенно эффективен в неотложной хирургии.

Результаты клинических исследований показали значительный рост частоты возникновения послеоперационных инфекций, если профилактическая доза антибиотика была назначена не в пределах одного часа до проведения операции [7]. Любой антибактериальный препарат, введенный после закрытия операционной раны, не влияет на вероятность развития раневой инфекции. В общем, однократное введение адекватного антибактериального препарата в целях профилактики не менее эффективно, чем многократное. Только при длительном вмешательстве (более 3-х часов) требуется дополнительная



доза, величина и время введения которой зависят от фармакокинетики назначаемого препарата. Антибиотикопрофилактика не может продолжаться более 24-х часов [6,7,17], так как в этом случае применение антибиотика рассматривается уже как терапия, а не как профилактика. Такая необходимость может возникнуть, если очаг инфекции не ликвидирован во время операции или в случае массивной контаминации. При отсутствии эффекта в течение 72-х часов от начала терапии следует пересматривать антимикробную терапию. При неэффективности выбранного антибиотика необходимо заменить его на альтернативный препарат, относящийся к другому классу антибиотиков (фторхинолоны на  $\beta$ -лактамы,  $\beta$ -лактамы на аминогликозиды и т. д.), или комбинации фторхинолонов с аминогликозидами, либо  $\beta$ -лактамные антибиотики с аминогликозидами [1,11-13]. Рекомендовано также использование ступенчатой терапии - перевод на пероральный способ приема с внутривенного для препаратов, имеющих две лекарственных формы, в частности, левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, амоксицилин, некоторые цефалоспорины.

Следует отметить, что антибактериальное лечение ИМП на фоне обструктивных уропатий неэффективно, а наоборот способствует селекции и размножению резистентных штаммов микроорганизмов. Эффективное лечение антимикробными препаратами возможно только после дренирования мочевых путей и устранения обструкции оперативным путем. Временное дренирование обструктивной уропатии катетерами и дренажами, являющееся лечебной процедурой, также открывает входные ворота инфекции, появляется новый очаг инфекции для организма, который проявляется в виде асимптоматической бактериурии. При отсутствии клинических проявлений инфекции асимптоматическая бактериурия не требует лечения. При подготовке пациента к операции с бактериурией необходима антибактериальная подготовка за 1-2 дня до операции; иногда достаточно антибактериальной профилактики за час до операции [4,9-11].

Для периоперационной антибактериальной профилактики урологических вмешательств подразделяют на открытые, эндоскопические и диагностические манипуляции в таблице 2 [8].

Таблица 2. Классификация урологических операций/манипуляций относительно периоперационной антибиотикопрофилактики

Открытые операции:
на мочевыводящих путях с применением сегментов кишки
на мочевыводящих путях без использования сегментов кишки
специфические, не затрагивающие мочевыводящие пути: с использованием имплантантов - протезов полового члена, сфинктера и яичек; реконструктивные операции на половых органах - неотложные и повторные
Эндоскопические операции:
на уретре
на простате
на мочевом пузыре
на мочеточнике и почке
дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ)
лапароскопические
Диагностические манипуляции:
биопсия простаты - трансректальная, чрескожная
уретероцистоскопия
уретеронефроскопия
чрескожная пиелоскопия
лапароскопические

Рекомендуемые антибиотики [8] для периоперационной профилактики в урологии представлены в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации по периоперационной антибиотикопрофилактике при урологических вмешательствах

Вмешательство	Наиболее часто встречающиеся патогены	Препараты выбора	Препараты резерва	Примечания
<b>Открытые операции</b>				
на мочевыводящих путях с использованием сегментов кишки	Энтеробактерии, энтерококки, анаэробы; при раневой инфекции - стафилококки	Ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения+ метронидазол	У пациентов с высоким риском: цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные аминопенициллины	Всем пациентам (дискутабелен вопрос о необходимости длительной послеоперационной антибиотикопрофилактики при замещающих операциях на мочевом пузыре)
на мочевыводящих путях без использования сегментов кишки	Энтеробактерии, энтерококки; при раневой инфекции - стафилококки	фторхинолоны*, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения	У пациентов с высоким риском: цефалоспорины III поколения (у больных уже получавших стандартные антибиотики, при наличии постоянного катетера и нефростомического дренажа), ингибиторозащищенные аминопенициллины	Пациентам с повышенным риском инфицирования
Имплантаты/протезы полового члена, яичек, сфинктера	Стафилококки	Цефалоспорины I-II поколения	–	Всем пациентам
реконструктивные на половых органах	Стафилококки	Цефалоспорины I-II поколения	–	Пациентам с повышенным риском инфицирования и при повторных операциях
другие вмешательства вне мочевыводящих путей	Стафилококки	Цефалоспорины I-II поколения	–	Пациентам с повышенным риском инфицирования
<b>Эндоскопические операции:</b>				
на уретре, простате, мочевом пузыре, мочеточнике и почке, дистанционная ударно-волновая литотрипсия	Энтеробактерии, энтерококки, стафилококки	Фторхинолон*, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения, фосфомицин трометамол	Котримоксазол, аминогликозиды	Пациентам с повышенным риском инфицирования, у пациентов подвергающихся ТУР простаты, дополнительными факторами риска является большая масса простаты (более 45г), время операции (свыше 90 мин и острая задержка мочи (31) Если пациент может принимать препарат внутрь, в качестве препарата выбора для профилактики следует использовать фторхинолоны (внутрь, однократно) или фосфомицин трометамол ( 2 дозы внутрь)
<b>Диагностические вмешательства</b>				
Трансректальная биопсия простаты (толстой иглой)	Энтеробактерии, энтерококки, анаэробы, стрептококки	фторхинолоны*, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения + метронидазол	Аминогликозиды, котримоксазол	Всем пациентам
чрезкожная биопсия простаты, уретероцистоскопия, уретеронефроскопия, чрезкожная пиелоскопия, лапароскопические манипуляции	Энтеробактерии, энтерококки, стафилококки	Фторхинолоны*, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения + метронидазол	Котримоксазол	Пациентам с повышенным риском инфицирования

\* - фторхинолоны со значимой почечной экскрецией

Таким образом, антибиотикопрофилактика, несомненно, снижает риск возникновения инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО) в оперативной урологии, однако далеко не всегда позволяет их избежать, а в ряде случаев оказывается неэффективной. Разработаны рекомендации по периоперационной профилактике в урологии. Необходимо подчеркнуть, что проблема профилактики ИВО требует комплексного, всестороннего подхода. Применение антибактериальных препаратов является лишь частью общих профилактических мероприятий. Разработаны рекомендации по периоперационной антибиотикопрофилактике в урологии; однако, интенсивный поиск оптимальных методов предупреждения ИВО в оперативной урологии продолжается.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии: руководство для врачей. М.: 1999.
2. Венцел Р.П. Внутрибольничные инфекции: пер. с англ. М.: Медицина, 1990.
3. Гресь А.А. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений при хирургическом лечении больных ДГПЖ с сопутствующим хроническим простатитом. Медицинские Новости. 1999; 10: 61-63.
4. Гришина Т.И. Нарушение иммунитета в хирургической практике. Медицинская газета, 2006; 30: 8-9.
5. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гущин Б.Л. Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоурологических операций. В кн.: Всероссийское научное общество урологов. Пленум: материалы. Киров, 2000. С. 253-263.
6. Мустафаев Э.М., Мартов А.Г., Наумов А.Г., Синюхин И.Н., Шакир Ф., Меринов Д.С., Амелин А.В., Степанова Е.Н., Ткаченко А.Ю. Профилактика и лечение воспалительных осложнений после трансуретальной резекции аденомы предстательной железы Лечащий врач. 2006; 7: 9.
7. Набер К. Оптимальная терапия инфекций мочевыводящих путей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999; 1 (1): 23-30.
8. Набер К., Бергман В., Бишоп М., Бьерклунд-Йохансен Т., Ботто Г., Лобел Б., Круз Дж., Сельваги Ф.. Руководство по периоперационной антибиотикопрофилактике в оперативной урологии Европейской ассоциации урологов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000; 2 (3): 12.
9. Перепанова Т.С. Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. 1996.
10. Перепанова Т.С. Основные принципы антибактериальной терапии и профилактики госпитальной инфекции. Метод. указания. М., 2005.
11. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес, 2002.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Боргес, 2002: 436.
13. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003.
14. ASHP commission on therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. Clin Pharm 1992; 11: 483-513.
15. Blumenberg E.A., Abrutyn E. Methods for reduction of urinary tract infection. Curr Opin Urol 1997; 7: 47-51.
16. Bruns T., Hochel S., Tauber R. Penoperative Antibiotikaprofylaxe in der operativen Urologie. Urologe B 1998; 38: 269-72.
17. DGKH: Empfehlungen der DGKH zur perioperativen Antibiotikaprofylaxe. Hyg Med 1994; 19: 213-22.
18. Dellinger E.P., Gross P.A., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 182-8.
19. Hargreave T.B., Botto H., Rikken G.H.J.M., Hindmarsh J.R., Mc Dermott T.E.D., Mjølnerod O.K., Petays P., Schalkhauser K., Stellos A. European collaborative study of antibiotic prophylaxis for transurethral resection of prostate. Eur Urology 1993; 23: 437-43.
20. Hedelin H., Bergman B., Fridomdt-Moller C., Grabe M., Nurmi M., Vaage S., Walter S. Antibiotikaprofylax vid diagnostiska och terapeutiska urologiska ingrepp. Nord Med 1995; 110: 9-11.
21. Hofstetter A. Urogenitale Infektionen. Berlin: Springer. Heidelberg. New York, etc; 1999.
22. Knopf H.J., Weib P., Schafer W., Funke P.-J. Nosocomial infections after transurethral prostatectomy. Eur Urol 1999; 36: 207-12.
23. Merle V., Germain J. M., Bugel H., Nouvellon M., Leme-land J. F., Czernichow P., Grise P. Nosocomial urinary tract infections in urologic patients: assesment of a prospective surveillance program including 10 000 patients. Eur. Urol. 2002; 41: 483-489.
24. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C., Bjerklund Johansen T.E., Botto H., Lobel B., Jimenez Cruz F., Selvaggi F. P. Guidelines on Urinary and Male Genital Tract Infections. European Association of Urology, 2000-2003.
25. Naber K.G. Antibakterielle Chemoprophylaxe bei transurethraler Resektion der Prostata. Aktuel Urol 1987; 18: 34-7.
26. Raz R., Almog D., Elhanan G., Shental J. The use of ceftriaxon in the prevention of urinary tract infection in patients undergoing transurethral resection of the prostate (TUR-P). Infection 1994; 22: 347-9.
27. Wilson N.I.L., Lewi H.J.E. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice. Br. J. Urol. 1985; 57: 478-82.

## SUMMARY

### ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN UROLOGICAL SURGERY

**Antelava N., Pirtskhalaishvili N., Antelava A., Pachkoria K.**

*Tbilisi State Medical University, Department of pharmacology, Georgia*

The present review is dedicated to the problem of perioperative antimicrobial prophylaxis in urological surgery. There are considered modern guidelines for perioperative antimicrobial prophylaxis in urology. There are discussed; aims, timing, and duration of perioperative antimicrobial prophylaxis, risk factors of postoperative infections in urological surgery, pharmacological properties of major antimicrobial drugs, selection and route of administration of antibacterial agents. There are presented the recommendations of perioperative antimicrobial prophylaxis for the various types of urological surgery, as well as, are given in detail the recommendations about clinical uses of antibiotics for the different types of urological interventions. There are concluded, that perioperative antimicrobial prophylaxis reduces risk of postoperative infections in urological surgery, but sometimes this prophylaxis is not effective and the problem of perioperative antimicrobial prophylaxis in urology is debatable at present. It is necessary to continue search of optimal methods of perioperative antimicrobial prophylaxis in urology. These reviews are designed for urologists and clinical pharmacologists.

**Key words:** antimicrobial prophylaxis, perioperative prophylaxis, urology, surgery.

## РЕЗЮМЕ

### АНТИМИКРОБНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В ОПЕРАТИВНОЙ УРОЛОГИИ

**Антелава Н.А., Пирцхалайшвили Н.Н., Антелава А.В., Пачкория К.З.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент фармакологии, Грузия*

В данном обзоре освещены различные подходы к проблеме периоперационной антимикробной профилактики в оперативной урологии и современные рекомендации по ее осуществлению. Рассматриваются цели, время и длительность периоперационной антибиотикопрофилактики, особенности ее проведения в зависимости от вида урологического вмешательства, фармакологическая характеристика отдельных групп препаратов, а также вопросы выбора антибактериального препарата и пути его введения. Обобщается, что антибиотикопрофилактика, несомненно, снижает риск возникновения инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО) в оперативной урологии, однако далеко не всегда позволяет их избежать, а в ряде случаев оказывается неэффективной. Подчеркивается, что проблема профилактики ИВО требует комплексного, всестороннего подхода, применение антибактериальных препаратов является лишь частью общих профилактических мероприятий. Несмотря на разработанные рекомендации по периоперационной антибиотикопрофилактике в урологии, интенсивный поиск оптимальных методов предупреждения ИВО в оперативной урологии продолжается.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Гонгадзе*

## АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОТЕКЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Гегешидзе М.М., Месхели М.К.

*Институт неврологии и нейрохирургии им. акад. П.М. Сараджишвили*

Профилактика и лечение отека головного мозга остаются одной из актуальных проблем современной клинической и теоретической медицины, так как эта патология является наиболее частой и грозной общей реакцией головного мозга на различные процессы широкого спектра, развивающиеся как в нем, так и вне нервной системы [1,2,4].

Для объяснения возникновения вторичных повреждений в головном мозге, после первичных повреждений (например: ишемия, травма и т.д.) Baethmann A. [7] предложил концепцию об участии химически и физиологически активных веществ, которые оказываются связывающим звеном между первичным и вторичным повреждением головного мозга, включаясь в процесс образования его отека.

Цель исследования – на экспериментальной модели отека головного мозга изучить отдельные стороны и дисфункции лизосомальной системы клеток мозга, установить патохимическую значимость активации лизосомальных ферментов в патогенезе отека.

**Материал и методы.** Опыты проводили на 20-и взрослых кроликах обоих полов весом 1,5-2 кг; животные находились в виварии на одинаковом полноценном рационе. Так как условия опытов отличались, эксперименты были разбиты на две группы: контрольную и основную – с осмотическим отеком головного мозга. В эксперименте у кроликов, наркотизированных уретаном (1 г/кг внутривенно), осмотический отек мозга возникал в результате непрерывной внутривенной инфузии дистиллированной воды, которую вводили со скоростью 8-12 мл/мин с помощью насоса “Перипамп” (ВР). Осмотический отек головного мозга постепенно развивался у подопытных кроликов в течение 30 мин. - 1 ч. Использовали 2 признака отека головного мозга: повышение уровня поверхности мозга, выбухающего из трепанационного отверстия, которое определяли с помощью стереотаксического прибора, и увеличение содержания воды в ткани коры головного мозга. Уровень поверхности мозга в трепанационном отверстии повышался постепенно на протяжении опытов в среднем на 4-5 мм относительно исходного. О наличии отека свидетельствовало и достоверное увеличение количества воды в мозговой ткани, которое до начала опытов составляло в среднем  $69,8 \pm 6,7\%$  от массы мозга (9 гр.), а после возникновения отека увеличивалось в среднем до  $93,8 \pm 0,9\%$  (т.е., в среднем, на 24%) [3].

Экспериментальная модель осмотического отека была разработана нами под руководством проф. Мчедлишвили Г.И. в лаборатории физиологии и патологии кровообращения в Институте физиологии им. И.С. Бериташвили.

С помощью спектрофотометрических методов исследования в гомогенате мозга кроликов определяли общую, свободную и неседиментируемую активность следующих лизосомальных ферментов: кислая фосфатаза – КФ (КФ 3.1.3.2), катепсин Д (КФ 4.4.23.5) и кислые нуклеазы – кислая рибонуклеаза кРНК-аза (КФ 3.14.23), кислая дезоксирибонуклеаза кДНК-аза (КФ 3.1.4.6). При обработке результатов использовали программу “STAT SOFT”, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований было установлено, что выраженный осмотический отек головного мозга характеризуется резким повышением как общей, так и свободной и неседиментируемой активности всех исследуемых лизосомальных ферментов по сравнению с контролем (таблица 1).

При этом выявлен ряд закономерностей, в частности, изменения активности различных гидролаз отличаются степенью выраженности [6]. Это объясняется разной локализацией ферментов в лизосомах (связанные с мембранами, растворимыми в матриксе) и их субстратной специфичностью. Замечено также, что солгобилизация и активация всех лизосомальных ферментов происходит одновременно [9,10], чем и можно объяснить превалирование свободной и неседиментируемой активности КФ над остальными показателями активностей исследуемых ферментов [6,8].

Однако, чрезвычайную клиническую и теоретическую значимость представляет установление критерия деструкции лизосомальных мембран, сопряженных с высвобождением лизосомальных ферментов, являющихся ключевым звеном в патогенезе отека головного мозга. Для этого целесообразно четко дифференцировать две стадии повреждения лизосомальных мембран – разрешение латентности и солубилизация ферментов. Важным тестом для определения мембранного статуса лизосом является одновременное определение свободной и неседиментируемой активности в % от общей. При повышении свободной и неседиментируемой активностей на, соответственно, более 22% и 8% можно судить о дестабилизации мембранных структур лизосом [5].



Таблица 1. Активность лизосомальных ферментов в головном мозге кролика в норме и при экспериментальном отеке

Условия опытов	Активность	Кислая фосфатаза	Катепсин Д	Днк-аза	РНК-аза
Контроль	общая свободная неседиментируемая	24,80±0,87	0,776±0,04	0,522±0,017	1,30±0,04
		4,96±0,16	0,139±0,004	0,091±0,003	0,195±0,06
		1,73±0,06	0,046±0,001	0,036±0,001	0,078±0,002
Отек	общая свободная неседиментируемая	29,0±0,92	0,929±0,04	0,563±0,02	1,456±0,041
		12,60±0,61	0,374±0,03	0,14±0,01	0,351±0,01
		5,22±0,16	0,115±0,003	0,064±0,003	0,18±0,005
Степень достоверности		p <sub>4-1</sub> <0,002	p <sub>4-1</sub> <0,001	p <sub>4-1</sub> <0,05	p <sub>4-1</sub> <0,01
		p <sub>5-2</sub> <0,001	p <sub>5-2</sub> <0,001	p <sub>5-2</sub> <0,002	p <sub>5-2</sub> <0,01
		p <sub>6-3</sub> <0,001	p <sub>6-3</sub> <0,001	p <sub>6-3</sub> <0,001	p <sub>6-3</sub> <0,05

примечание: М±м - средние данные из 10-и опытов; единицы измерения активности: кислой фосфатазы, катепсина Д (общей, свободной, неседиментируемой) - мкмоль х мин<sup>-1</sup> х мг белка<sup>-1</sup>, ДНК-азы, РНК-азы - о.е х час<sup>-1</sup> х мг белка<sup>-1</sup>

Активация лизосомальных ферментов (ЛФ) при осмотическом отеке головного мозга характеризуется резкими, параллельными повышениями как свободной, так и неседиментируемой активности в % от общей и соот-

ветствует для КФ - 43±4,5%; 18±1,53%; Кат Д 40±3,35%; 12±0,96%; ДНК-аза 24±2,0%; 11,3±1,2%; РНК-аза - 24±1,03%; 12,2±1,03%; (таблица 2).

Таблица 2. Изменение свободной и неседиментируемой активности лизосомальных ферментов в гомогенате мозга кролика в разных экспериментальных сериях (М±м), % от общей

ЛФ	Отек головного мозга	
	Свободная активность	Неседиментируемая активность
КФ	43±4,55	18±1,53
КАТД	40±3,35	12±0,96
ДНК-аза	24±2,0	11,3±1,2
РНК-аза	24±1,03	12,2±1,03

Такое резкое повышение свободной и неседиментируемой активности объясняется деструкцией мембранных структур лизосом, что вызывает солибилизацию широкого спектра содержащихся в лизосомах гидролитических ферментов с последующей декомпартментализацией и деструкцией цитологического материала и свидетельствует о грубых и во многом уже необратимых изменениях в очаге поражения [5,7].

Таким образом, возникновение вторичных повреждений в мозге после его первичных повреждений (ишемия, травма) связано с деструкцией мембранных структур мозга за счет активаций лизосомальных ферментов. Резюмируя вышеприведенный анализ экспериментальных данных, можно сделать соответствующее заключение, согласно которому отек головного мозга характеризуется активацией ЛФ, нарушением лизо- и нейромембран клеток, и можно предположить, что именно эти исследуемые параметры являются важнейшими агентами патохимического механизма в генезе отека головного мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

- Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Изменение структуры нейронов головного мозга человека и млекопитающих при отеке и набухании мозгового вещества. Цитология 1988; 20(1): 27-33.
- Месхели М.К. Клинико-нейровизуальные и патохимические характеристики отека головного мозга при острых цереброваскулярных поражениях: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тбилиси, 1999.
- Мчедлишвили Г.И., Сихарулидзе Н.В. Сосудистое сопротивление и кровоток в головном мозге при развитии осмотического отека у кроликов. В кн.: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. М.: Медицина, 1987.
- Мчедлишвили Г.И., Иткис М.Н. Механические свойства головного мозга в процессе развития постишемического отека. Вопр. нейрохирургии, 1982; 4: 17-20.
- Панин Л.Е. и др. Лизосомы: Роль в адаптации и восстановлении. Новосибирск: Наука, 1987.
- Семченко В.В., Полуэктов Л.Р. Роль перекисного окис-

ления липидов и повреждения нейронов мозга при ишемии и в постишемическом периоде. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1993; 96 (7): 12-14.

7. Baethmann A. Pathophysiological and pathochemical aspects of cerebral edema. Neurosurg. Rev. 1978; 1:85-100.

8. Gegeshidze M.M., Sikharulidze N.V., Mchedlishvili G.I. Rate of lipide peroxidation in rabbit brain during the development of edema materials of International symposium on cerebral

blood flow and metabolism. Budapest - Hungary, 1989.

9. Hirashima Y., Kosshu K. The activities of phospholipase A1, A2, lysophospholipase and ACYL - co A. Recent Progress in the study and therapy of brain edema. Plenum Press 1986; 4.

10. Unterburg A., Majer-Hauff K. Role of mediator compounds in secondary brain damage. – Mechanisms of secondary brain Damage. Plenum Press, London: 2000.

## SUMMARY

### ACTIVITY OF LYSOSOMAL ENZYMES IN RABBIT BRAIN DURING THE DEVELOPMENT OF EDEMA

Gegeshidze M., Meskheli M.

*Institute of neurology and neurosurgery*

Liberation and consequent activation of lysosomal enzymes seems to play significant role in the development of brain edema.

In the present experiment with adult rabbits, anesthetized with urethane we investigated in the brain tissue homogenates the activity of four lysosomal enzymes, such as desoxyribonuclease, ribonuclease, katepsine D and acid phosphatase following the development of osmotic brain edema as well as in control animals. The activities of the lysosomal enzymes were investigated with a spectrophotometric technique.

Experiments showed that the activity of lysosomal enzymes increased sharply during development of brain edema.

Thus the obtained results demonstrate the behaviour of activity of the lysosomal enzymes in the brain tissue during development of brain edema and a way of normalization of these processes.

**Key words:** brain edema, lysosomal enzymes, desoxyribonuclease, ribonuclease, katepsine D, acid phosphatase.

## РЕЗЮМЕ

### АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОТЕКЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Гегешидзе М.М., Месхели М.К.

*Институт неврологии и нейрохирургии им. акад. П.М. Сараджшвили*

Цель исследования – на экспериментальной модели отека головного мозга изучить отдельные стороны и дисфункции лизосомальной системы клеток головного мозга, установить патохимическую значимость активации лизосомальных ферментов в патогенезе отека головного мозга.

В эксперименте у кроликов, наркотизированных уретаном, осмотический отек мозга возникал в результате непрерывной внутривенной инфузии дистиллированной воды. В гомогенате мозга кроликов определяли общую, свободную и неседиментируемую активность следующих лизосомальных ферментов: кислая фосфатаза, катепсин Д, кислая рибонуклеаза (РНК-аза), кислая дезоксирибонуклеаза (ДНК-аза).

Оказалось, что выраженный осмотический отек головного мозга характеризуется резким повышением как общей, так и свободной и неседиментируемой активности всех исследуемых лизосомальных ферментов. Такие сдвиги в активации А<sup>1</sup> лизосомальных ферментов объясняются деструкцией мембранных структур лизосом, что вызывает солиubilization широкого спектра содержащихся в лизосомах гидролитических ферментов с последующей декомпартментализацией и деструкцией цитологического материала и свидетельствует о грубых и во многом уже необратимых изменениях в очаге поражения.

*Рецензент: д.биол. н., проф. Г.К. Гегелашвили*

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ОСИ ГИПОФИЗ-ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Абзианидзе Э.Н.

*Институт экспериментальной морфологии им. А. Натишвили*

Одной из актуальных медико-социальных проблем современности является бесплодный брак. Число бесплодных браков постепенно растет и составляет в среднем 12-18% от общего количества браков, что, в основном, обусловлено мужской стерильностью или какой-либо патологией в генеративной системе.

Среди профессиональных заболеваний, вызывающих различные сексуальные расстройства, ведущее место занимает вибрационная болезнь, этиологическим фактором которой является производственная вибрация. Эта патология часто встречается у лиц, работающих в машиностроении, горнодобывающей промышленности, сельском хозяйстве, на транспорте.

Увеличение частоты мужской сексуальной дисфункции может быть вызвано многими факторами, в том числе и усиленным влиянием вредных антропогенных факторов, к числу которых относится производственная вибрация.

Согласно литературным данным, вибрация оказывает общебиологическое влияние на организм. На воздействие механических колебаний отвечает организм в целом, его отдельные системы и все его органы. Одним из механизмов формирования вибрационной патологии является расстройство метаболизма тканей, которое носит вторичный характер и вызвано нарушением нейроэндокринной регуляции [1,5,8,10]. Известно, что за метаболизм тканей ответственны тиреоидные гормоны, в частности, трийодтиронин -  $T_3$  и тироксин -  $T_4$ . Нет сомнений, что в патогенезе мужской сексуальной дисфункции ведущую роль занимают изменения в эндокринной оси гипофиз-гонада, однако немаловажную роль выполняет и щитовидная железа [2-4,6].

Исходя из вышеизложенного, при исследовании патологии репродуктивной системы, необходимо изучить функции щитовидной железы, так как по мнению многих авторов у бездетных мужчин ее функция понижена [2,6,9].

Целью нашего исследования явилось установление гормональных изменений в системе гипофиз-щитовидной железы в условиях вибрационной болезни и их коррекция жидким кислородом и анаболическим стероидом – ретаболилом.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 110-ти сексуально зрелых белых лабораторных крысах-самцах массой 180-200 г. Вибрационную патологию в

виде общей вибрации вызывали ежедневным одночасовым вибросеансом (частота вибрации - 50 Гц, амплитуда - 3 мм) в течение двух месяцев.

Подопытные животные были разделены на три группы. Животным I группы (n=20) вибросеанс проводился в течение двух месяцев; II группы (n=20) - в течение 2-х месяцев, на фоне ежедневного вибросеанса, через день вводили инъекции жидкого кислорода. (Manufactured by "AQUAGEN" International, PVC. Oxygen Supplement). Одна капля аквагена разводилась в 1 мл инъекционной воды (вычисление дозы препарата проводилось в соответствии с весом животного). Животным III группы (n=20), на фоне вибрационного стресса, в течение второго месяца эксперимента в неделю один раз производили инъекцию анаболического стероида – ретаболила в дозе 0,01 мл - всего 5 инъекций (вычисление дозы препарата проводилось в соответствии с весом животного). Контролем для всех групп являлись 50 сексуально зрелых лабораторных крыс-самцов.

Методом иммуноферментного микроанализа в плазме крови всех животных определяли концентрацию тиреотропного гормона гипофиза – ТТГ и гормонов щитовидной железы -  $T_3$  и  $T_4$ .

Полученные данные обрабатывались статистическим методом. Все исходные данные (норма) были приняты за 100%.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования выявили, что в I группе экспериментальных животных после формирования вибрационной патологии, в отличие от животных контрольной группы, отмечались изменения концентрации ТТГ и тиреоидных гормонов в плазме крови. В частности, концентрация ТТГ в плазме крови оказалась в пределах 0,25- 0,27 mkiU/l, а у интактных животных составила 0,45-0,48 mkiU/l, т.е. на фоне вибрационного стресса концентрация указанного гормона снизилась на 46% по сравнению с контрольными показателями. Что касается гормонов щитовидной железы, их уровень также понизился по сравнению с контрольным показателем. Концентрация  $T_3$  в плазме крови в I группе экспериментальных животных составила 0,60-0,73 nmol/l (в контроле 1,6-1,8 nmol/l). Концентрация  $T_4$  в норме была 74-83 nmol/l, а после формирования вибропатологии варьировала в пределах 48-54 nmol/l., т.е. уровень  $T_3$  по сравнению с первоначальным понизился на 61%, а  $T_4$  - на 34%.

После коррекции вибропатологии жидким кислородом (II группа) в крови подопытных животных также были выявлены изменения концентрации гормонов щитовидной железы и их регулирующего тиреотропного гормона. На фоне инъекции жидкого кислорода концентрация ТТГ изменялась в пределах 0,44-0,58 mkiU/l, т.е. увеличилась на 13% по сравнению с исходными данными, а по сравнению с I группой животных - на 142%. Концентрация T<sub>3</sub> в плазме крови менялась в пределах 0,95-1,2 nmol/l, что указывает на 38% снижение концентрации гормона по сравнению с контрольными животными. Уровень T<sub>4</sub> составил 56-64 nmol/l, т.е. его концентрация по сравнению с таковой интактных животных понизилась на 22%.

В условиях коррекции вибропатологии анаболическим стероидом – ретаболилом в III группе животных выявились гормональные изменения: концентрация ТТГ в плазме крови составила 0,3-0,4 mkiU/l, т.е. уменьшилась на 20% по сравнению с таковой контрольных животных. Концентрация гормонов щитовидной железы в плазме крови также понизилась по сравнению с интактными животными. Уровень T<sub>3</sub> в плазме крови равнялся 0,8-1,0 nmol/l, т.е. его концентрация понизилась на 44% по сравнению с контрольным показателем, а уровень T<sub>4</sub> уменьшился на 27% и составил 53-60 nmol/l (таблица).

Таблица. Изменения концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов в эксперименте

Гормоны	Норма	I группа	II группа	III группа
ТТГ	0,45-0,48 mki/l	0,25-0,27 mki/l	0,44-0,58 mki/l	0,3-0,4 mki/l
T <sub>3</sub>	1,6-1,8 nmol/l	0,6-0,73 nmol/l	0,95-1,2 nmol/l	0,8-1,0 nmol/l
T <sub>4</sub>	74-83 nmol/l	48-54 nmol/l	56-64 nmol/l	53-60 nmol/l

Известно, что тиреотропный гормон гипофиза стимулирует функцию и активность своего органа мишени – щитовидной железы. С другой стороны, циркулирующие в крови тиреоидные гормоны T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>, по принципу обратной связи, контролируют секрецию тиреотропного гормона гипофиза. Полученные нами данные, по всей вероятности, позволяют судить о нарушении процесса обратной связи между гипофизом и щитовидной железой в I и III группах подопытных животных. Об этом свидетельствует уменьшение концентрации как тиреотропного, так и обоих тиреоидных гормонов в плазме крови в этих группах. Во в II группе подопытных животных выявилось незначительное повышение уровня ТТГ по сравнению с нормой; уровни T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> по сравнению с контрольными были понижены, а в сравнении с остальными подопытными группами - повышены.

рации тиреотропного и тиреоидных гормонов. Ретаболил же является анаболическим стероидом и принимает участие в процессах регуляции белкового обмена, стимулирует синтез белков в организме, повышает массу мышц и костей и почти не участвует в окислительно-восстановительных процессах, следовательно, коррекция вибропатологии ретаболилом не оказалась успешной.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что влияние вибрации на организм крыс-самцов вызывает значительные изменения в эндокринной оси гипофиз-щитовидная железа, в частности, формируется гипофункция щитовидной железы, что в дальнейшем может стать одним из этиологических факторов сексуальной дисфункции.

#### ЛИТЕРАТУРА

Известно, что вибрация вызывает генерализованный ангиоспазм, гипоксию тканей и, исходя из данных нашего эксперимента, гипофункцию щитовидной железы, что может быть обусловлено недостаточностью метаболизма кислорода, а гормоны щитовидной железы регулируют метаболические процессы и являются стимулятором процесса окисления [1].

1. ვ. სააკაძე პროფესიული დაავადებები. თბ., “ზეკარი”, 2000; 591.
2. რ. კაპანაძე ანდროლოგია - სწავლება მამაკაცის შესახებ. თბ., 1993: 292.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология: учеб. пособие. М.: Медицина. 1989; 416.
4. Кетайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. М.: «Невский диалект» - «Издательство БИНОМ», 2001; 336.
5. Шенаева Т.А. Влияние вибрации и шума на генеративную функцию и состояние системы гипоталамус-гипофиз-гонады в эксперименте: Автореф. дисс. канд. биол. наук; 1992: 26.
6. Bardin M.D., Wayne C. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. Fifth Edition. New York, 1994: 230.
7. Llitovskaya A.V., Egorova I.V. Immune status in industrial workers and significance of immunity disturbance in forming occupational pathology. Presented at Inabis 1998-5th internet world congress on biomedical science at McMaster University. Canada, Dec.7-16th, www.McMaster.Ca.inablis. 98 occupational.
8. Occupational and Environmental medicine. Second addition. Edited by Dou J. La. USA, Mexico or Canada. 1997.

Проведенная нами коррекция вибропатологии жидким кислородом оказывает положительное влияние на организм, что проявляется в нормализации концент-

9. Stefaanski V. Hormonal responses and immune cell distribution. *Psychoneuroendocrinology*, 2000; 15(4): 389-406.

10. Szamanska J. Dentist's hand symptoms and high-frequency vibration. *Ann Agric Environ Med*. 2001; 8: 7-10.

#### SUMMARY

### THE REACTION OF HORMONES OF HYPOPHYSIS-THYROID GLAND'S ENDOCRINAL AXIS ON VIBRATION PATHOLOGY AND ON CONDITION OF IT'S CORRECTION WITH LIQUID OXYGEN AND ANABOLIC STEROIDS

Abzianidze E.

*Al. Natishvili Institute of Morphology. Tbilisi, Georgia*

The experiment was held on white male rats. After the tests had been finished, by means of immunoferrmental method the concentration of thyroid ( $T_3$  and  $T_4$ ) and thyrotrophic (TSH) hormones were defined in the blood of animals in condition of vibropathology and it's correction with liquid oxygen and retabolil.

The research showed, that the level of TSH,  $T_3$  and  $T_4$  decreased in condition of vibropathology and it's correction with anabolic steroid compare with control groups. But against of background liquid oxygen's injection the level of TSH increased, but the concentration of  $T_3$  and  $T_4$  were reduced compare with control group, though they were increased compare with the rest groups of experimental animals.

As a result of the search, it was established, that the impact of vibration on the organism of male rats causes important changes in the hypophysis-thyroid gland's endocrinal axis, particularly it takes place the hypofunction of thyroid gland. And it's worth to mention that the correction of vibropathology with liquid oxygen cause positive influence and changes in the organism. There is a positively expressed normalization of thyroid and thyrotrophic hormones' concentration, but the correction of vibropathology with anabolic steroid has not been a successful one.

**Key words:** vibropathology, thyroid gland,  $T_3$  and  $T_4$ , thyrotrophic (TSH) hormones.

#### РЕЗЮМЕ

### ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ОСИ ГИПОФИЗ-ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА В УСЛОВИЯХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Абзианидзе Э.Н.

*Институт экспериментальной морфологии им. А. Нативили*

В эксперименте на белых крысах-самцах в условиях вибрационной болезни исследованы гормоны щитовидной железы и регулирующий их тиреотропный гормон и проведена коррекция уровня этих гормонов жидким кислородом и анаболическим стероидом - ретаболилом. Исследования показали, что в условиях вибропатологии концентрация тиреотропного и тиреоидных гормонов понизилась в крови животных по сравнению с контролем и при ее коррекции ретаболилом. На фоне инъекции жидкого кислорода выявлено повышение уровня ТТГ, понижение  $T_3$  и  $T_4$  по сравнению с контролем, однако повышение по сравнению с остальными подопытными группами.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что влияние вибрации на организм крыс-самцов вызывает значительные изменения в эндокринной оси гипофиз-щитовидная железа, в частности, формируется гипофункция щитовидной железы.

Коррекция вибропатологии жидким кислородом оказывает положительное влияние на организм, отмечается нормализация концентрации как  $T_3$  и  $T_4$ , так и ТТГ, а коррекция вибропатологии ретаболилом не оказалась успешной.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н. К. Чичинадзе*



## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ УНО ДЕ ГАТО

Миминошвили Ш.М., Гвамичава Т.А., Мдинарадзе Н.Л.

*Институт морфологии А.Натишвили, департамент клинической патологии и судебной медицины*

Пародонтит является одной из важнейших проблем современной стоматологии. Согласно данным литературы [6], число заболеваний пародонта значительно повысилось и на сегодняшний день представляет общемедицинскую и социальную проблему, так как пародонтит приводит к потере зубов, а очаги инфекции в пародонтальных карманах отрицательно влияют на организм в целом.

Усилия исследователей и врачей-стоматологов направлены на раннюю диагностику и изыскание оптимальных лекарственных препаратов для успешного лечения этой патологии [8]. Множество исследователей указывают на происходящие при пародонтите морфо-функциональные изменения клеточных элементов и основного вещества, поэтому подбор средств для лечения этой патологии является достаточно сложным и не всегда адекватным. Авторами предлагаются различные способы лечения пародонтита [1,5,7].

Исходя из вышеизложенного, наряду с применением традиционных средств лечения, считаем необходимым использование фито-препаратов, которые, как известно, характеризуются антиаллергическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами [3].

Среди арсенала современных методов все большее внимание уделяется применению биоактивных веществ естественного происхождения. С этой точки зрения заслуживает внимания препарат уно де гато компании ADH Health Product. Формула препарата разработана на кафедре клинической нутрициологии Российского университета дружбы народов. Препарат выходит в виде капсул в дозе 500 мг.

Целью исследования явилось определить эффективность фито-препарата уно де гато при лечении пародонтита в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперимент проводился на 54-х белых беспородных крысах-самцах, массой 150-200 гр, которые были разделены на 3 группы. I группа - контрольная (n=20), II группа - моделированный пародонтит (n=15), III группа- моделированный пародонтит с лечением уно де гато (n=19). Пародонтит воспроизводили, накладывая лигатуру на нижние резцы по методу Воложина А.И. и Виноградова С.И. [4], вызывая механическое поражение. В качестве анестетика использовали инъекцию нембутала, внутримышечно (0,1 мл на 10 гр массы).

Лечение проводили раствором уно де гато (500 мг в 50 мг дистиллированной воды), который накладывали в виде аппликации на десна, в течение 20-ти минут. Проводилось морфологическое исследование слизистой оболочки десны, ряда соединительнотканых элементов, в частности фибробластов при пародонтите.

Животных забивали декапитацией на 7-ой, 14-ый и 21-ые сутки. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки ткани фиксировали в 1% буферном растворе четырехоксида осмия, приготовленном по Паладе на фосфатном буфере (ph - 7,2-7,4). Обезвоживание ткани производили в спиртах возрастающей концентрации. Заливку производили в смесь аралдита или эпона-812 и полимеризовали в течение 24-х часов при температуре 58° С.

Экспериментальное исследование подобного характера проводится впервые.

**Результаты и их обсуждение.** Морфологическое исследование структур пораженного пародонта при развитии пародонтита (пародонтит проявлялся на 14-ый день) показало, что эпителиальная выстилка при пародонтите утолщена и в ней выявляются участки вакуольной, а иногда баллонной дистрофии (рис. 1). Встречались участки с некробиозом и некрозом. Апикальная часть эпителия довольно часто десквамирована. Значительные изменения наблюдались в кровеносных сосудах, мелкие капилляры характеризуются нарушением целостности их стенки. Подтверждением описанного является обнаружение участков диапедеза вокруг таких сосудов. Нередко выявляются участки престаза и стаза. Наблюдаются определенные изменения в эндотелиальных клетках, которые, как известно, обладают способностью меняться морфологически и функционально в зависимости от микроокружения, что превращает эндотелий в гетерогенную структуру. Эндотелиальные клетки в участках поражения чаще неровной, реже - лентовидной формы. Местами эндотелиальные клетки становятся утолщенными, форменные элементы полностью закрывают просвет сосудов. В единичных случаях наблюдается гиалиноз стенки мелких капилляров. Таким образом, морфологическое исследование кровеносного русла при пародонтите показало, что нарушение сосу-

дистой сети приводит к местной гипоксии слизистой оболочки десны (рис. 2).

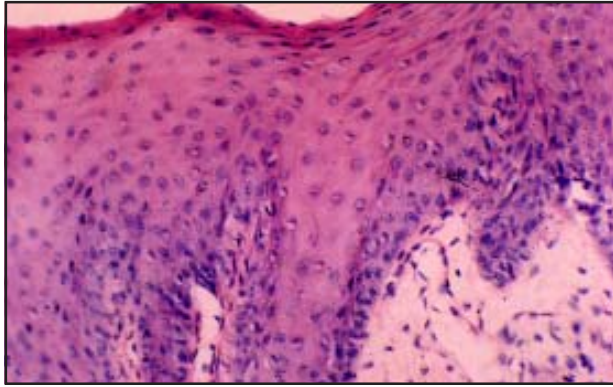


Рис. 1. Моделированный пародонтит. Наличие вакуольной и баллонной дистрофии в слизистой оболочке десны. 5x10x200

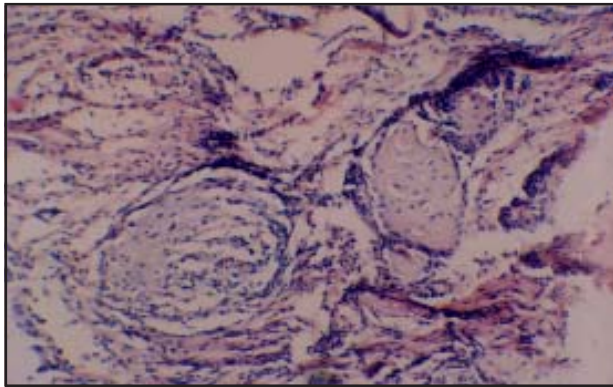


Рис. 2. Моделированный пародонтит. Нарушение целостности стенки сосудов, участки диapedеза и стаза. 5x10x200

Изучение соединительной ткани показало, что основными клеточными элементами являются фибробласты. Стромальные фибробласты различаются по степени зрелости и функциональной активности. При пародонтите происходит количественное перераспределение взаимосвязанных типов фибробластов. Юные фибробласты обнаруживаются реже, а зрелые - чаще. Ультраструктурно в цитоплазме зрелых фибробластов отмечается пластинчатый комплекс, который нередко гиперплазирован. Гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен обычно цистернами канальцевого типа, часто расположенными рядами вдоль длинной оси клетки. Обнаруживается большое количество свободных рибосом. Многочисленные митохондрии имеют различные структуры - компактные с обычным расположением крист, в некоторых из них кристы плохо различаемы, а также крупные, светлые митохондрии с укороченными кристами (рис. 3). Изучение волокнистых структур показало, что они, в основном, представлены коллагеновыми волокнами. Большое количество грубых коллагеновых волокон интенсивно окрашено пик-

рофуксином. В некоторых случаях диффузно окрашенные грубые волокна проникают вглубь эпителия и принимают вид стержня. Таким образом, при пародонтите в определенной степени нарушаются процессы созревания фибробластов, что особенно наглядно прослеживается в участках поражения. Изменение степени зрелости и функциональной активности фибробластов при пародонтите отмечают и другие исследователи [2].

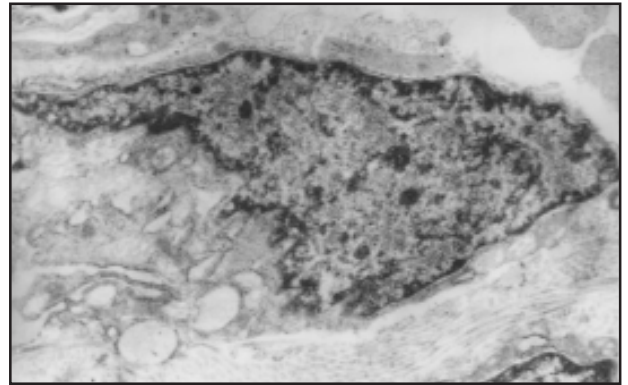


Рис. 3. Нарушение процессов созревания фибробластов, гиперплазированный пластинчатый комплекс. Увел. 4000x2,38

Результаты проведенного лечения пародонтита препаратом уно де гато показало, что происходит частичное восстановление слизистой оболочки десны. Морфологически это проявляется в восстановлении эпителиальной выстилки. В некоторых участках обнаруживаются клетки с вакуольной дистрофией, а в единичных сосудах - стаз и престаза. Отмечается отсутствие некротических участков. В соединительной ткани выявляются новообразованные капилляры (рис. 4).

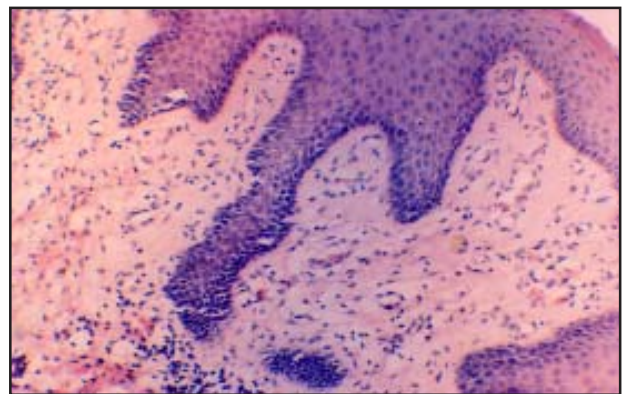


Рис. 4. Леченый пародонтит. Частичное восстановление слизистой оболочки десны. Новообразованные капилляры. 5x10x200

Фибробласты преимущественно зрелые, коллаген-продуцирующие, что выявлено ультраструктурным исследованием. В соединительной ткани, наряду с грубыми фуксинофильными волокнами, встречают-

ся нежные фибриллы, которые указывают на восстановление функциональной активности фибробластов (рис. 5).

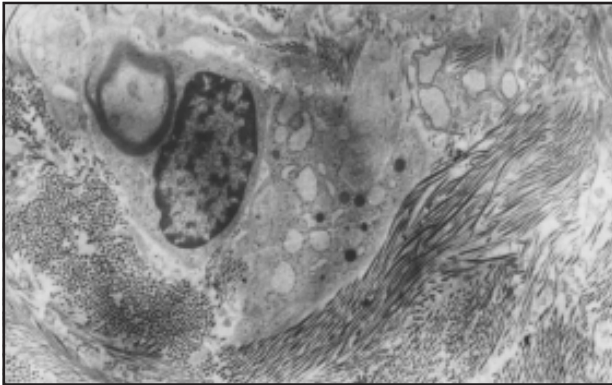


Рис 5. Леченый пародонтит. Наличие нежных волокон. Увел. 4000x2,38

Таким образом, проведенное морфологическое исследование выявило эффективность фито-препарата уно де гато при лечении пародонтита в эксперименте. Исследование целесообразно продолжить в клинических условиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барченко Г.В., Акопян О.Г., Агаджанян А.А., Быкова И.А. Оценка уровня дифференцировки клеток эпителия в отпечатках с разных участков слизистой оболочки полости рта здоровых людей. Ж. Стоматология. 1997; 1: 12-156.
2. Бобро Л.И. Фибробласты и их значение в тканевых реакциях. Арх. патологии. 1990; 12: 65-68.
3. Булгакова А.И., Мургазизов М.З., Медведев Ю.А., Изгина Э.Р., Валеев И.В., Вахитов К.М. Результаты лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием диспергированного биоматериала аллоплант. Стоматология, 2004; 1.
4. Воложин А.И., Виноградова С.И. Показатели экспериментального пародонтита в кроликах. Стоматология, 1991; 4: 15-19.
5. Григорьян А.С., Григорьянц Л.А., Каспаров А.С. Экспериментально-морфологическое исследование эффекта действия излучения диодного лазерного скальпеля с длиной волны 0,97 мкм на слизистую оболочку рта. Стоматология, 2006; 1: 8-13.
6. Григорьян А.С., Фролова А.О., Иванова Е.В. Морфогенез ранних стадий воспалительных заболеваний пародонта; Стоматология, 2002; 1.
7. Грудянов А.И. Замечание по поводу научных сообщений по вопросам пародонтологии; Ж. Стоматология, 1996; 2: 26-28.
8. Mdinardze N. Comprehensive treatment of generalized parodontitis. Georgian Medical News. 2006; 6: 60-63.

#### SUMMARY

#### MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF EXPERIMENTAL PARODONTITIS DURING ITS TREATMENT WITH A PHYTO-PREPARATION UNO DE GATO

Miminoshvili Sh., Gvamichava T., Mdinardze H.

A. Natishvili Institute of Morphology. The Department of Clinical Pathology and Forensic Medicine

Examination of new methods of treatment of parodontitis is stipulated by the significant increase in the number of patients with parodontitis. Experiments were conducted on white outbred male rats weighing 150-200 gr, which were divided into three groups. The first group was a reference one (n=20). The second group includes induced parodontitis (n=15) and the third group includes induced parodontitis with the treatment of uno de gato (n=19).

We simulated parodontitis in the following way: on the lower nippers in the field of a neck we attached a ligature causing mechanical damage. We used an intramuscular injection of Nembutal as a means of narcotization (0,1 ml - 10 g per mass).

The present work is dedicated to morphological studies of the structures of damaged parodontium during its treatment with a phyto-preparation uno de gato. The undertaken treatment has demonstrated partial restoration of the mucous tunic of the gum. Newly formed capillaries were found in the connective tissue. The fibroblasts are mostly mature and collagen-producing.

Thus, the study has demonstrated that there is a certain tendency of the tissue restoration and the treatment has produced the best therapeutic results.

**Key words:** parodontitis, pathogenesis, treatment.

#### РЕЗЮМЕ

#### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ УНО ДЕ ГАТО

Миминошвили Ш.М., Гвамичава Т.А., Мдинардзе Н.Л.

Институт морфологии А.Натишвили, департамент клинической патологии и судебной медицины

Изыскание новых методов лечения пародонтита обусловлено тем, что число больных значительно повысилось. Исходя из актуальности этой проблемы, проведен эксперимент на 54-х белых беспородных крысах-сам-



цах, массой 150-200 гр, которые были разделены на 3 группы. I группа - контрольная (n=20). Во II группе моделировали пародонтит (n=15), животным III группы (n=19) моделированный пародонтит лечили препаратом уно де гато.

Пародонтит воспроизводили следующим образом: на нижние резцы в области шеи накладывали лигатуру, создавая механическое поражение. В качестве анестетика внутримышечно (0,1 мл на 10 г массы) использовали инъекцию нембутала. Лечение проводили раствором уно де гато (500 мг в 50 мг дистиллированной воды).

Исследовались морфологические структуры пораженного пародонта при лечении его фито-препаратом уно де гато. Проведенное лечение показало, что происходит частичное восстановление слизистой оболочки десны. В соединительной ткани выявлены новообразованные капилляры и преимущественно зрелые, коллаген-продуцирующие фибробласты.

Таким образом, в результате исследования выявлен положительный эффект лечения пародонтита препаратом уно де гато, что проявилось в восстановлении ткани.

*Рецензент: д.м.н., проф. Т.Г. Мачавариани*

---

## STUDY OF THERAPEUTIC POTENTIAL OF THE EXPERIMENTAL *PSEUDOMONAS* BACTERIOPHAGE PREPARATION

Dzuliashvili<sup>1</sup> M., Gabitashvili<sup>1,2</sup> K., Golidjashvili<sup>2</sup> A., Hoile<sup>1</sup> N., Gachechiladze<sup>1</sup> K.

<sup>1</sup>G. Eliava Institute of bacteriophages, microbiology and virology; <sup>2</sup>Union "Biochimpharm"

Opportunistic pathogen *P.aeruginosa* is characterized by high natural and acquired resistance against antibiotics, antimicrobial chemotherapeutic remedies and disinfectants [8,10]. They carry a leading role in etiology of nosocomial infections, urological diseases and purulent-surgical infections [6,18]. Risk of infections caused by *P. aeruginosa* tends to increase in immunodeficient patients [12,14]. During the last 20 years *Pseudomonas aeruginosa* mucoidal strains (60%) remain to be the most frequently isolated microbe in patients with serious cystic fibrosis – mucoviscidosis disease, from which 90 % of cases of bronchopulmonary disease cause significant complications and lethality worldwide [13,15]. The ability of mucoidal strains of *P. aeruginosa*, isolated from patients with cystic fibrosis to form biofilms makes this pathogen resistant to the therapeutic concentration of antibiotics. Phages are able to penetrate into *P. aeruginosa* biofilm, multiplying intensively, revealing high therapeutic efficacy and considerable decrease of production of alginate – exopolysaccharide; this phenomenon confers specific priority to phage therapy in treatment and prevention of

infection progresses in patients with cystic fibrosis caused by *P. aeruginosa* [3,9]. In general, treatment of *Pseudomonas* infections using contemporary methods remains difficult, consequently it is relevant for practical medicine to create efficient, safe and natural treatment-prophylactic phage preparation [3-5,7,11,16,17].

The goal of the study was research and development of experimental therapeutic - prophylactic *P.aeruginosa* bacteriophage preparation with high therapeutic efficacy.

**Material and methods.** *Bacterial strains:* 206 strains of *P. aeruginosa* have been used during our research: (I) 15 strains of *P. aeruginosa* isolated from lungs of patients with cystic fibrosis – mucoviscidosis (S. Lori at the University of Washington Dept. of Microbiology, Seattle, USA); (II) 130 strains of *P. aeruginosa* isolated in Tbilisi from patients with *pseudomonas* infections (1. Collection of "Diagnosis-90"; 2. Sepsis Center; 3. Children's Republic Hospital); (III) 61 strains of *P. aeruginosa* isolated in USA from patients with *pseudomonas* infections [2].

*Bacteriophages*: 9 virulent bacteriophage clones active against *P. aeruginosa* isolated from sewage in Tbilisi, Georgia [1].

Biochemical properties of *P. aeruginosa* strains have been studied by API 20 NE (BioMerieux, Inc., Duram NC/USA) diagnostic systems. Antimicrobial susceptibility pattern of bacterial strains was determined by disk – diffusion method (Navashin S, 1982). Phage resistant mutants against bacteriophages were obtained by Luria/Delbruck method. The serological relationship of phages was determined by antiphage sera by direct and cross neutralization (Adams, 1959; Stent, 1965). Neutralization frequency constant was revealed and the index of neutralization percentage was calculated. Study of host-cell interaction phases (adsorption, latent period, phage average burst size) by standard methods (Adams, 1959) was performed. To investigate non-hereditary (phenotypic) variability of phages, a study of host-cell controlled restriction/modification phenomenon was carried out (Luria, 19; Kruger, 1988). Autonomy of bacteriophages by their ability to multiply on ultraviolet inactivated microbial cells was determined. (Stent G., 1965). In vitro (efficacy of preparation, sterility, stability) and in vivo (safety of preparation and therapeutic efficacy) testing of experimental therapeutic – prophylactic bacteriophage preparation was performed.

**Results and their discussion.** 1. Microbiological study of *P. aeruginosa* strains. 206 isolates of *P.aeruginosa* strains were studied. The mucous strains – 19,4% of strains (15 strains from lungs of patients with cystic fibrosis and 25 strains isolated from patients with pseudomonas

infections) produce non cellular type of mucus that binds to the cell wall by a thin layer. 80% of 15 strains of cystic fibrosis and 54% of 191 strains of pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* made  $\alpha$ -hemolytic zones on blood agar plates 80% of *P. aeruginosa* strains synthesize water soluble phenazine pigment – pyocyanin, 6,3% - synthesize pyoverdin, 5,3% - L-oxiphenazine, 2% - pyorubin, 3% - pyomelanine and 3,4% of strains were not able to synthesize any pigment.

Antimicrobial susceptibility study of the *P. aeruginosa* strains showed a high resistance pattern to various antibiotics, especially cystic fibrosis specific *P. aeruginosa* strains. The strains were comparably highly sensitive to following groups of antibiotics: 53% were sensitive to macrolides, 40% to polymyxines, 27% to aminoglycosides. Pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* strains reveal comparably high sensitivity to polymyxines (54,5% of strains), fluoroquinolones (64,9%), aminoglycosides (41,4%).

*P. aeruginosa* specific bacteriophages. 9 virulent *P. aeruginosa* specific bacteriophages - CF1/1, CF1/7, CF3/4, CF1/6, CF3/5, P.a.N1; P.a.N2; P.a.N3, P.a.N4 - were selected for studying of their therapeutic-prophylactic potential [1]. In the process of construction of active therapeutic phage preparation, high lytic activity and wide spectra of the phages were chosen with special significance. Study of the host range of nine *P. aeruginosa* specific phage clones on 206 strains of *P. aeruginosa* specific to cystic fibrosis and pseudomonas infections revealed that the phages show high lytic activity and broad spectra (fig. 1).

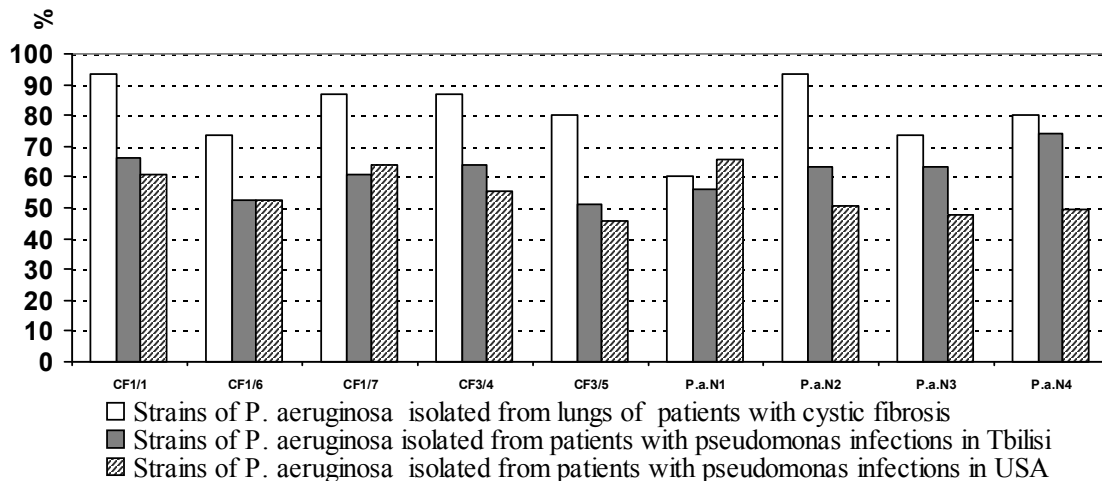


Fig. 1. Host range of the phages

Detailed screening analyses of bacteriophages showed, that 5 phage clones – CF1/1; CF1/7; P.a.N4; P.a.N2; P.a.N1 – out of 9 active phages interplay each other by lytic activity. Joint lytic activity range of above mentioned 5 phage clones on 206-strain collection of *P. aeruginosa* amounts to 100%. Correspondingly, introduction of these

phages into a composition of therapeutic – prophylactic phage preparation determines high active therapeutic potential of this preparation.

It was studied that frequency of formation of phage resistant bacterial mutants against *P. aeruginosa* specific



phages is sufficiently low, it varies from  $1,5 \times 10^{-9}$  to  $9 \times 10^{-8}$  that provides wide spectra of lytic activity and lytic stability of therapeutic phage preparation.

Study of cross resistance on phage resistant bacterial mutants of *P. aeruginosa* to specific phages showed

that phages differ from each other by lytic ability of secondary resistant strains and interplay each other by lytic specificity (table 1), correspondingly introduction of these phages into therapeutic phage preparation determines wide spectra of lytic activity of the latter.

Table 1. Cystic fibrosis specific and Pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* phages cross resistance on original and secondary phage resistant mutant strains of bacteria

Cystic fibrosis specific <i>P. aeruginosa</i> phages cross resistance on original and secondary phage resistant mutant strains of bacteria			#	Pseudomonas infection specific <i>P. aeruginosa</i> phages cross resistance on original and secondary phage resistant mutant strains of bacteria.					
P. aeruginosa specific bacteriophages		P. aeruginosa strains		P. aeruginosa strains	P. aeruginosa specific bacteriophages				
CF1/1	CF1/6				CF1/7	P.a.N1	P.a.N2	P.a.N3	P.a.N4
+	-	+	CF1	1	P.a.T573	+	+	-	-
-	+	-	CF1/ CF1/1 c.1	2	P.a.T573/ P.a.N1 c.1	-	+	+	+
-	+	+	CF1/ CF1/1 c.2	3	P.a.T573/P.a.N1 c.2	-	-	+	+
+	+	+	CF6	4	P.a.T157	-	+	+	+
+	-	+	CF6/ CF1/6 c.1	5	P.a.T157/ P.a.N2 c.1	+	-	-	+
+	-	+	CF6/ CF1/6 c.2	6	P.a.T157/ P.a.N2 c.2	-	-	+	+
+	-	+	CF7	7	P.a.T157/ P.a.N3 c.1	+	+	-	-
+	-	-	CF7 / CF1/7 c.1	8	P.a.T157/ P.a.N3 c.2	+	-	-	+
+	+	-	CF7 / CF1/7 c.2	9	P.a.T133	+	-	+	+
				10	P.a.T133/ P.a.N4 c.1	+	+	+	-
				11	P.a.T133/ P.a.N4 c.2	+	+	-	-

In order to investigate immune properties of active bacteriophages against *P. aeruginosa*, two specific antiphage sera were obtained by immunization of rabbits: 1. Cystic fibrosis specific bacteriophage CF1/1(Siphoviridae) antiphage serum and 2. Pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* bacteriophage P.a.N2 (Myoviridae) antiphage serum. For the comparative characterization of the *P. aeruginosa* specific phages neutralization reaction by antisera was carried out. Study of direct and cross neutralization revealed that the Siphovirus phages CF1/1; CF1/6 and P.a.N4 are serologically related phages (with antiphage

serum of CF1/1 phage:  $5' - CF1/1 - K=284,6 \text{ mn}^{-1}$ ;  $CF1/6 - K=230,0 \text{ mn}^{-1}$ ;  $P.a.N4 - K=262,5 \text{ mn}^{-1}$ ). At the same time they represent complete difference from Myovirus phages CF1/7; CF3/4; Pa.N2 and Podovirus CF3/5; P.a.N1; P.a.N3. Also serologically related are phage representatives CF1/7; CF3/4; Pa.N2 from family Myoviridae (with antiphage serum of P.a.N2 phage:  $5' - CF1/7 - K=233,4 \text{ mn}^{-1}$ ;  $CF3/4 - K=231,0 \text{ mn}^{-1}$ ;  $P.a.N2 - K=295,2 \text{ mn}^{-1}$ ). At the same time, these phages are completely serologically different from Siphovirus CF1/1; CF1/6; P.a.N4 and Podovirus CF3/5; P.a.N1; P.a.N3 (fig. 2,3).

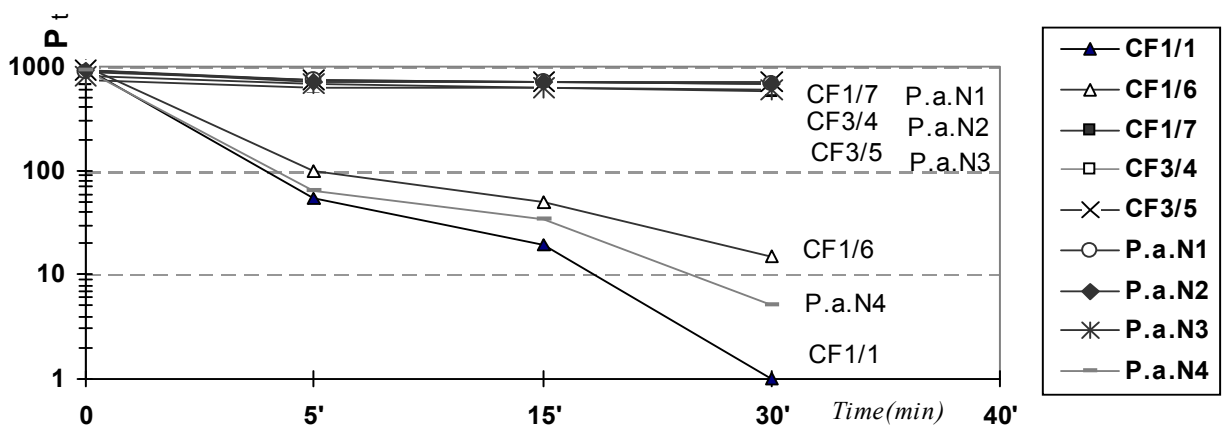


Fig. 2. Dynamic description of direct and cross neutralization of cystic fibrosis and pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* bacteriophages by antiphage serum of CF1/1 phage

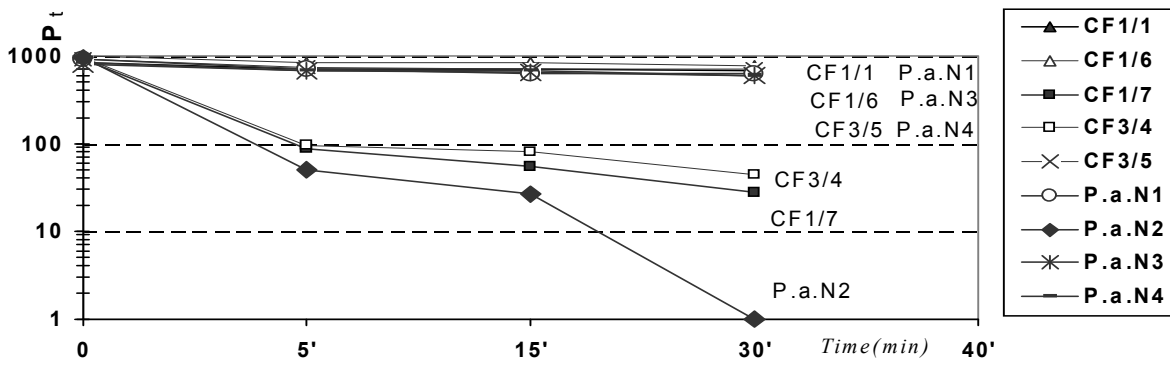


Fig. 3. Dynamic description of direct and cross neutralization of cystic fibrosis and pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* bacteriophages by antiphage serum of *P.a.N2* phage

Thus, study of serological properties of active bacteriophages against *P. aeruginosa* showed that cystic fibrosis and pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* phages that represent the same morphological family belong to serologically related phages, correspondingly morphologically different phage representatives represent serologically non-related phages.

To determine general regulations of intracellular reproduction of phages, single phases: adsorption, latent period, phage average burst size on infected cell, and interaction of *P. aeruginosa* specific phages with host-cell were studied.

The high index (83-87,8%) of adsorption on host-cell within short period of time on cystic fibrosis and pseudomonas infections, specific *P. aeruginosa* bacteriophages CF1/1; CF1/6; CF1/7; P.a.N1; P.a.N2; P.a.N3; P.a.N4 indicates the virulent nature of studied phage clones.

Study of single cycle reproduction of *P. aeruginosa* specific phages (CF1/1; CF1/7; P.a.N2) on host-cell showed that

the phages are characterized by short latent period (20-24 min) of reproduction and high burst size (135-153) of phages after the lysis of bacterial cell, that is typical to virulent phages. Lysis of the bacterial cell starts after 31 -33 minutes from the infection of host-cell by bacteriophages and 135-153 active phage particles released, that points out the high therapeutic potential of studied phages.

Study of one of the protective mechanisms against activity of bacterial cell restriction enzymes of active bacteriophages against *P. aeruginosa* - phage phenotype modification-restriction phenomenon was carried out. Experimental results of restriction/ modification study (I and II stages) and modification reversion (III stage) of *P. aeruginosa* specific bacteriophages are presented in tables No 2, 3. It was estimated that pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* phages P.a.N1, P.a.N2, P.a.N3, P.a.N4 carry protection mechanisms against restriction systems of bacteria. They under the influence of host-cell undergo the phenotype modification (by increasing of efficacy index), that determines high therapeutic potential of phage preparation.

Table 2. Results (I-II stages) of modification-restriction experiments of *P. aeruginosa* specific bacteriophages

Phage	Host-cell X	Host-cell Y	Phage titer on strains by Gratia bilayer method(pfu/ml)			
			X	Y	XYX	XYX
P.a.N1	P.a.T573	P.a.T157	$1 \times 10^{10}$	$5 \times 10^2$	$3 \times 10^9$	$5 \times 10^9$
P.a.N2	P.a.T157	P.a.T35	$7 \times 10^8$	$2 \times 10^3$	$4 \times 10^8$	$3 \times 10^8$
P.a.N3	P.a.T157	P.a.T573	$5 \times 10^9$	$2 \times 10^2$	$4 \times 10^9$	$2 \times 10^9$
P.a.N4	P.a.T133	P.a.T67	$3 \times 10^9$	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^9$	$6 \times 10^8$

Table 3. Results (III stage) of modification-reversion experiments of *P. aeruginosa* specific phages

Phage (φxyyx)	Phage titer on strains by Gratia bilayer method(par/ml)	
	X	Y
P.a.N1	$8 \times 10^9$	$3 \times 10^2$
P.a.N2	$5 \times 10^8$	$6 \times 10^2$
P.a.N3	$6 \times 10^9$	$5 \times 10^1$
P.a.N4	$2 \times 10^9$	$5 \times 10^2$

Selection of truly virulent phage clones remains to be very important in the construction of therapeutic-prophylactic phage preparation. Study of autonomic reproduction ability on ultraviolet inactivated strains was chosen as basic

criteria to determine virulent nature of bacteriophages. At first it was determined that host-cell strains of *P. aeruginosa* irradiated with 2537A<sup>0</sup> length light for complete inactivation require different exposure times (table 4).

Table 4. Combined table of reproduction of cystic fibrosis specific *P. aeruginosa* bacteriophages on ultraviolet inactivated bacterial strains

#	Cystic fibrosis specific <i>P. aeruginosa</i> -phages	Host-cell of <i>P. aeruginosa</i>	Inactivation time (min)	Original number (cell/ml) of bacterial cells	Original number (cell/ml) of phages	Dynamic of titer growth of phages on ultraviolet inactivated strains(pfu/ml)				Phage control(par/ml)
						0	2 h	6 h	18 h	
1	CF1/1	CF1	40'	5x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	6 x10 <sup>9</sup>	1x10 <sup>10</sup>
2	CF1/6	CF6	55'	3 x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	3 x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	6x10 <sup>7</sup>	1x10 <sup>10</sup>	2x10 <sup>10</sup>
3	CF1/7	CF7	50'	5 x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	4x10 <sup>6</sup>	7x10 <sup>9</sup>	3x10 <sup>10</sup>
4	CF3/4	CF4	35'	4 x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	4 x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	7x10 <sup>6</sup>	1x10 <sup>9</sup>	1x10 <sup>9</sup>
5	CF3/5	CF5	50'	4 x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5 x10 <sup>7</sup>	1x10 <sup>10</sup>	5x10 <sup>10</sup>

Study of the autonomic reproduction ability of cystic fibrosis and pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* phages on ultraviolet inactivated host-cells revealed that phage titer remains stable during 2 hours (5x10<sup>5</sup> pfu/ml), and starts to increase after 6 hours (4-7x10<sup>6</sup> – 2x10<sup>8</sup> pfu/ml),

after 18 hours titer consists of 1-6x10<sup>9</sup> – 1-4x10<sup>10</sup> pfu/ml. Thus number of plaque forming units increases in average by 4-5 times compared with initial titer (5x10<sup>5</sup> pfu/ml). In control average phage titer was 1x10<sup>9</sup>-1x10<sup>11</sup> pfu/ml (table 5).

#	<i>P. aeruginosa</i> specific phages	<i>P. aeruginosa</i> host-cell	Inactivation time (min)	Original number (cell/ml) of bacterial cells	Original number of phages (par/ml)	Dynamic of titer growth of phages on ultraviolet inactivated strains(pfu/ml)				Phage control (par/ml)
						0'	2 h	6 h	18 h	
1	P.a.N1	P.a.T573	50'	5x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	4x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>7</sup>	4x10 <sup>10</sup>	1x10 <sup>11</sup>
2	P.a.N2	P.a.T157	45'	5x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	1x10 <sup>8</sup>	6x10 <sup>9</sup>	2x10 <sup>10</sup>
3	P.a.N3	P.a.T157	45'	5x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>8</sup>	2x10 <sup>10</sup>	4x10 <sup>10</sup>
4	P.a.N4	P.a.T133	45'	3x10 <sup>8</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	5x10 <sup>5</sup>	7x10 <sup>6</sup>	5x10 <sup>9</sup>	1x10 <sup>10</sup>

Data obtained illustrates that cystic fibrosis and pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* bacteriophages – CF1/1, CF1/6, CF1/7, CF3/4, CF3/5, P.a.N1, P.a.N2, P.a.N3 and P.a.N4 – carry autonomic ability of reproduction on ultraviolet inactivated host-cells. Autonomy of phages means that they don't need activation of synthesis of host-cell DNA. During the infection of host-cells with ultraviolet inactivated genome, genome of noted phages completely provides synthesis of all enzymes and regulated substances necessary for reproduction of viral progeny.

nutrient media of truly virulent phage clones: CF1/1, CF1/7, P.a.N4, P.a.N2 and P.a.N1 was produced. According to Appelman method, cystic fibrosis (CF) and pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* inoculation race titer was 10<sup>-7</sup>, and by double agar overlay method -2x10<sup>9</sup> pfu/ml, growth time equals to 12-18 hours, lysability of 15 strains of *P. aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis in our collection was –100% (P.a.CF), and in 191 strains from patients with pseudomonas infections –99.5% (P.a.T/USA) (fig. 4).

Polyclonal inoculation race of *P. aeruginosa* specific phage by multiple passage and direct multiplication methods in liquid

In our study *P. aeruginosa* specific experimental therapeutic-prophylactic phage preparation was prepared. Preparation has passed in vitro control: preparation

efficacy, sterility and stability. *P. aeruginosa* specific experimental therapeutic-prophylactic phage preparation activity by Appelman was  $10^{-6}$ , and by double agar overlay method was  $1 \times 10^8$  pfu/ml; host range of lytic activity of the phage preparation on 206-strain collection was 99.5%

(*P.a.CF/T/USA*). On newly isolated pseudomonas infection specific *P. aeruginosa* clinical strains (95 strains) 84% (*P.a.T* new), on newly isolated 10 strains of *P. aeruginosa* (*USA*, R.Kolter, Harvard medschool) from patients with cystic fibrosis was 80% (*P.a.CF* new) (fig. 4.).

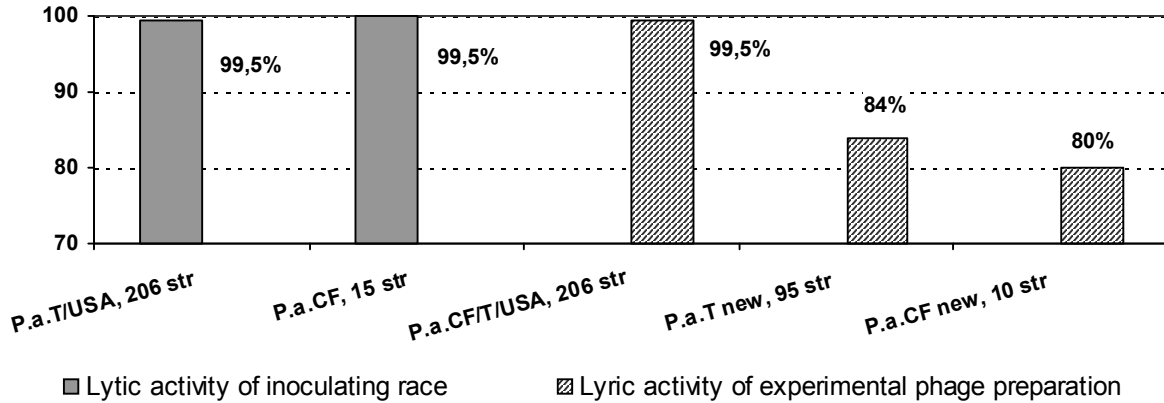


Fig. 4. Lytic activity of inoculating race and experimental preparation

In vivo control of safety of preparation and therapeutic affect on experimental animals (on *E.coli* phage modified method) after in vitro testing (sterility, activity, stability) of *P. aeruginosa* specific experimental therapeutic-prophylactic phage preparation was performed.

To determine the safety of the preparation, 1 ml of the preparation was subcutaneously injected in 3 14-16 gr. mice. Mice were observed during 3 days. The experimental, *P. aeruginosa* specific therapeutic-prophylactic preparation successfully passed safety testing.

To determine in vivo therapeutic potential of *P. aeruginosa* specific experimental treatment-prophylactic phage preparation we have elaborated *P. aeruginosa* infection model: it was estimated that lethal dose for white mice of *P. aeruginosa* microorganism (*P.a.T157*)

consisted  $5 \times 10^8$  and  $LD_{50}$  equals to  $3 \times 10^7$ .  $LD_{50}$  was used to study treatment efficacy of *P. aeruginosa* bacteriophage therapeutic-prophylactic preparation. Experimental animals were divided into 5 groups: I group – white mice, infected by  $LD_{50}$  of *P. aeruginosa* bacteria, that were injected with a previously estimated dose of antibiotic – ciprofloxacin. II group - white mice, infected by  $LD_{50}$  of *P. aeruginosa* bacteria, that were intramuscularly injected with *P. aeruginosa* bacteriophage experimental therapeutic-prophylactic preparation  $3 \times 10^4$  (1:1000). III group - white mice, infected by  $LD_{50}$  of *P. aeruginosa* bacteria, that were intramuscularly injected with *P. aeruginosa* bacteriophage experimental therapeutic-prophylactic preparation  $3 \times 10^4$  (1:1000) and antibiotic – ciprofloxacin. IV group - white mice, infected with  $LD_{50}$  of *P. aeruginosa* bacteria. V group – control group – noninfected white mice.

Table 6. Experimental, therapeutic -prophylactic *P. aeruginosa* phages preparation and antibiotic therapeutic efficacy on  $LD_{50}$  infected white mice

Time from infection till start of treatment	Number and % of survived mice during 10 days				
	*) every group consisted of 10 experimental mice				
	I group antibiotic ciprofloxacin	II group experimental preparation of <i>P. aeruginosa</i> phages	III group experimental preparation of <i>P. aeruginosa</i> phages and antibiotic ciprofloxacin	IV group without treatment	V group noninfected white mice
0	8(80%)	10(100%)	10(100%)	3 (30%)	10(100%)
4	6(60%)	9(90%)	10(100%)		
8	5(50%)	8(80%)	9(90%)		

Intramuscular injection of *P. aeruginosa* bacteriophage experimental therapeutic-prophylactic preparation and antibiotic was performed separately and in combination.

Single dose in various intervals from infection were injected (at the time of infection - 0', after 4 and 8 hours). Results of experiment are presented in table 6.

According to our results it was established that therapeutic effect of experimental therapeutic-prophylactic preparation of *P. aeruginosa* bacteriophages is higher than therapeutic effect of antibiotic (ciprinol). Therapeutic effect of the phage preparation in experimental animals varied from 80 to 100%.

In vivo experimental results completely correspond to in vitro experimental results. It is significant that in infections caused by *P. aeruginosa* combined use of antibiotics and bacteriophage preparation resulted in 100% treatment efficacy.

Thus in our study from newly isolated *P. aeruginosa* specific virulent phage clones, experimental therapeutic-prophylactic *P. aeruginosa* preparation with high therapeutic potential that successfully passed in vitro (sterility, activity, stability) and in vivo (safety of preparation and its therapeutic efficacy in experimental animals) testing was prepared.

## REFERENCES

1. Dzuliashvili M., Gabitashvili K., Golijashvili A. et al. Comparative characteristics of bacteriophages active against *P. aeruginosa* specific to the cystic fibrosis and pseudomonal infections with some virulence confirming criteria (in Geo). J. Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Ser A, 2006; 32 (6): 1259-1267.
2. Gabitashvili K., Dzuliashvili M., Gachechiladze K., Kutter E. Some peculiarities of clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in USA from various infection pathologies and their sensitivity to phages. J. Proc. Georgian Acad.Sci.Biol.Ser A, 2006; 32 (6): 11131-1138
3. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага: надежды, перспективы, проблемы безопасности, организация. Генетика, 2001; 37 (7): 869-887
4. Barrow P.A, Soothill I.S. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. Trends Microbiol. 1997; 7: 268-271.
5. Carlton R.M. Phage therapy: Past history and future prospects. J. Arch. Immunol. Ther. Exper. 1999; 47: 267-274.
6. Foca M.K., Jakob S. et al. Epidemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 695-700.
7. Gorski A. et al Phage therapy – advantages over antibiotics? The Lancet 2000; 356: 1418.
8. Hanckok R.E., Piers K., Brown M., et al. Cationic peptides: a class of antibiotics able to access the self-promoted uptake pathway across the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane. ASM Press. Washington DC 2005; 441-450.
9. Hanlon G.W., Denyer S.P., et al. Reduction in Exopolysaccharide Viscosity as an Aid to Bacteriophage Penetration through *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms, J. Applied and Environmental Microbiology, 2001; 67(6): 2746-2753.
10. Li X-Z., Ma D., Livermore D.M. et al. Role of efflux

pumps in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. 1994; 38 (8): 1732-1752.

11. Lorch A. Bacteriophages: An alternative to antibiotics? Biotechnology and development monitor 1999; 39: 14-17.
12. Mendelson M.H., Gurtman A., Szabo S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with AIDS. Clin. Inf. Dis. 1994; 18: 886-895.
13. Parad R.B., Gerard C.J., Zurakowski D. et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis in Influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. Infection and Immunity. 1999: 4744-4750.
14. Pollak M. *Pseudomonas aeruginosa* In: Mandel G. Benet I. Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 1980-2003.
15. Romling U., Fiedler B., Bosshammer J., et al. Epidemiology of chronic *pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. J. Infect. Dis. 1994; 170 (6): 1616-1621.
16. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Geleen Morris. Bacteriophage Therapy. J. Antimicrobial agents and chemotherapy. (ASM) 2001; 45(3): 649-659.
17. Wiblin R.T. Nosocomial pneumonia. In: Wenzel RP, editor. Prevention and control of nosocomial infections. 3rd ed. Baltimore: Baltimore: Williams and Wilkins; 1997: 807-819.

## SUMMARY

### STUDY OF THERAPEUTIC POTENTIAL OF THE EXPERIMENTAL *PSEUDOMONAS* BACTERIOPHAGE PREPARATION

**Dzuliashvili<sup>1</sup> M., Gabitashvili<sup>1,2</sup> K., Golidjashvili<sup>2</sup> A., Hoyle<sup>1</sup> N., Gachechiladze<sup>1</sup> K.**

<sup>1</sup>*G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology;* <sup>2</sup>*Union “Biochimpharm”*

Wide expansion of the infections caused by multi-antibiotic resistant strains of *P. aeruginosa* revived the idea of phage therapy with *pseudomonas* phage preparations for treatment and prevention of the bacterial infection diseases. The purpose of this study was examination of an experimental series of the therapeutic-prophylactic *pseudomonas* bacteriophage preparation, with wide spectra of lytical activity and high therapeutic potential.

Newly isolated phage clones of *P. aeruginosa* were studied by the basic tests (such as host range, lysis stability, physiological and immunogenic properties of the phages, host dependent restriction/modification phenomena and automatic reproduction ability of the phages on the UV inactivated strains) determining their virulent nature.

An experimental series of the therapeutic-prophylactic *pseudomonas* phage preparation were developed from the



genuine virulent phage clones CF1/1; CF1/7; P.a.N1, P.a.N2 and P.a.N4. The phage preparation successfully passed *in vitro* (efficacy, sterility, stability) and *in vivo* (safety, definition of therapeutic potential) controls on experimental animals (white mice).

The host range of the experimental *pseudomonas* phage preparation equals 99.5% of 206 strains of *P. aeruginosa*. Preclinical testing of the experimental *pseudomonas* phage preparation on white mice revealed that the therapeutic efficacy of the phage preparation was higher (80-100 %) than that of the antibiotic – ciprofloxacin (50-80 %). Noteworthy, 100% therapeutic efficacy was observed after combined application of the antibiotic and the phage preparation.

**Key words:** phage, *Pseudomonas aeruginosa*, phage therapy, Cystic fibrosis.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПСЕВДОМОНАДНОГО ФАГОВОГО ПРЕПАРАТА

Дзулиашвили<sup>1</sup> М.Г., Габиташвили<sup>1,2</sup> К.А., Голиджаши-  
вили<sup>2</sup> А.О., Хоил<sup>1</sup> Н.Дж., Гачечиладзе<sup>1</sup> К.К.

<sup>1</sup>Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава; <sup>2</sup>АО «Биохимфарм»

В связи с широкомасштабным распространением инфекций, вызванных множественно антибиотикорезистентными микроорганизмами *P. aeruginosa*, в медицинской практике вновь стала актуальной фаготерапия – использование псевдомонадных фаговых препаратов для лечения и превенции бактериальных инфекцион-

ных заболеваний. Целью данного исследования явилось изготовление экспериментальных серий лечебно-профилактического псевдомонадного фагового препарата с широким спектром литического действия и высоким терапевтическим потенциалом.

Проведено исследование свежевыделенных фаговых клонов *P. aeruginosa* по основным тестам (диапазон литического действия фагов, стабильность лизиса, физиологические и иммуногенные свойства бактериофагов; феномен фенотипической модификации-рестрикции фагов; способность автоматического размножения фагов на инактивированных УФ лучами штаммах), детерминирующим их вирулентную природу.

Из истинно-вирулентных псевдомонадных фаговых клонов: CF1/1; CF1/7; P.a.N1, P.a.N2 and P.a.N4 были изготовлены экспериментальные серии лечебно-профилактического фагового препарата, который успешно прошел контроль *in vitro* по тестам активности, стерильности, стабильности и контроль *in vivo* на безвредность и определение терапевтического потенциала препарата на экспериментальных животных.

Диапазон литического действия экспериментального псевдомонадного фагового препарата на 206 штаммов *P. aeruginosa* составляет 99,5%. Доклиническое испытание фагового препарата на белых мышах показало, что терапевтический эффект исследуемого фагового препарата (80-100%) превышает таковой антибиотика ципрофлоксацина (50-80%). Следует отметить 100% лечебный эффект комплексного применения антибиотика и препарата бактериофага при лечении инфекций, вызванных бактериями *P. aeruginosa*.

Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. Т.Г. Чанишвили

## ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

Самсония М.Д., Лесиовская\* Е.Е., Канделаки М.А.

*Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, Грузия;*

*\*НИИ токсикологии, Санкт-Петербург, Россия*

В настоящее время общепринято положение, что злокачественная опухоль и организм-опухоленоситель находятся в сложной взаимосвязи. По сей день, нет единого мнения о влиянии удаления опухоли в терминальной стадии на выживаемость организма-опухоленосителя. Известны экспериментальные исследования, в которых показано, что наблюдаемое после циторедуктивных операций усиление метастазирования связано не только с массивной диссеминацией неопластически трансформированных клеток, но и с ускорением роста микрометастазов, которые уже до операции находились в органах и тканях [1,3,5]. Интересные экспериментальные данные были получены Балицким К.П. и соавт. [1]. При удалении первичного опухолевого очага происходила резкая генерализация процесса, чего не наблюдалось при контрольном удалении здоровой лапы у мышей с карциномой. Однако, в наших экспериментах [7] радикальное удаление (на 5-ые сутки после прививки) лимфосаркомы Плисса (ЛСП), локализованной в regio abdominalis lateralis, обеспечивало достоверное увеличение как продолжительности жизни, так и выживаемости крыс ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными неоперированными животными. Несмотря на небольшую массу резецируемой саркомы ( $m=2-5$  г), рецидивы опухоли возникли у всех животных после радикального удаления ЛСП. При этом летальность составила 100%. Достоверных различий по массе и массовой доле рецидивной ЛСП между прооперированными и контрольными животными не наблюдалось.

На рост и метастазирование злокачественных новообразований помимо нейроэндокринных и иммунных факторов, оказывает ключевое влияние и система гемостаза (функциональное состояние микроциркуляторного русла, реологические свойства крови, проницаемость капилляров, состояние свертывающей и фибринолитической систем и т.д.). Именно патологические процессы в системе гемостаза могут ускорить образование микрометастазов после экстравазии. Многочисленные исследования крови на опухолевые клетки подтвердили мнение о том, что карцинемия - один из характерных признаков опухолевого процесса [5,10]. По мнению ряда специалистов [8,11] количество опухолевых клеток, циркулирующих в кровеносной системе, непостоянно и зависит от распространения опухолевого процесса; гистологической структуры опухоли; степени поражения физиологических барьеров; интенсивности выхода их из первичного очага; активности протеолитических ферментов крови; эффективности анти-

бластических механизмов иммунологической природы и состояния фибринолитической системы крови. Исходя из этого, целенаправленная фармакокоррекция нарушений в системе гемостаза организма-опухоленосителя может замедлить процесс метастазирования и увеличить продолжительность жизни.

В отдельных экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что резкое снижение имплантационной способности опухолевых клеток (после экстравазии) возможно на фоне активной иммунотерапии организма опухолевыми антигенами. Индуцированный иммунизацией противоопухолевый иммунитет оказывает селективное цитотоксическое действие не только на неопластически трансформированные клетки переносимых штаммов опухолей, но и на неоплазии, вызванные химическими и биологическими канцерогенами [2,4,13]. Однако, активированный иммунотерапией противораковый иммунитет недостаточно силен, чтобы элиминировать из организма активно растущую опухоль, однако может быть достаточно эффективным для ингибирования пролиферации и диссеминации относительно небольшого числа опухолевых клеток [2,4,7,13]. Нами установлено, что применение экстрактов (плацентарного, эмбрионального и опухолевого) в качестве монотерапии агрессивных форм лимфосарком в условиях эксперимента неэффективно [7]. Введение плацентарного биостимулятора с профилактической целью ингибирования роста опухоли не вызывало. При этом не увеличивалась и выживаемость. Что же касается опухолевого экстракта, то его подкожное введение сопровождалось артериоподобной реакцией (имело место образование парентерального асептического инфильтрата) и прививка ЛСП у этих крыс вызывала воспалительную реакцию, которая не предотвращала дальнейшего развития рецидива саркомы у проиммунизированных крыс, ввиду того, что количество клеток в прививаемом растворе значительно превосходило то количество, которое может быть удалено из организма иммунной системой ( $1\text{ см}^3$  опухоли содержит в среднем  $10^9$  неопластически трансформированных клеток). Следует обратить внимание и на тот факт, что в некоторых случаях применение опухолевых экстрактов и противоопухолевых вакцин может вызывать прогрессию опухоли, как на фоне индукции толерантности к опухолевым антигенам, так и в результате стимуляции фрустрированного фагоцитоза с необычайно сильным экзоцитозом медиаторов и альтерацией объекта. Что касается оценки фармакологического эффекта при использовании противоопухолевых вакцин и

онколизатов следует отметить следующее: классические показатели противоопухолевой активности, применяемые для оценки цитостатиков, такие как регрессия опухоли, стабилизация процесса или задержка развития опухоли, могут применяться при оценке эффективности иммунотерапии. Однако необходимо учитывать, что в отличие от химиотерапевтических препаратов, действующих прямо на опухолевые клетки и вызывающих значимый клинический эффект уже через 2-4 нед. вакцины и опухолевые экстракты действуют опосредованно, индуцируя клеточный иммунный ответ, максимальный уровень которого может наблюдаться гораздо позже, даже через месяцы от начала вакцинации, тогда как в начале использования специфической иммунотерапии увеличение опухолевой массы возможно [4]. Хотя химиотерапевтические средства могут вызывать гибель опухолевых клеток в короткие сроки от начала введения, клинический эффект может длиться всего несколько недель. В отношении противоопухолевых вакцин этот период составляет от нескольких месяцев до нескольких лет [4,12,13]. Важным фактором, определяющим эффективность иммунотерапии, является и размер опухоли, поскольку существует некоторое критичное соотношение между количеством опухолевых клеток и эффекторных цитолитических Т-лимфоцитов, способных элиминировать опухолевые клетки. При большой опухолевой массе такое эффективное соотношение и, соответственно, клинический эффект труднодостижимы [4,12].

Давно известно, что у больных с различными формами рака наблюдается значительное подавление Т-клеточного иммунитета. Это выражается в задержке рассасывания кожных гомотрансплантатов и торможении гиперчувствительности замедленного типа. В исследованиях Southam Ch. [14] установлено, что у опухолевых больных, имеющих нарушенную иммунологическую реактивность (судя по задержке у них отторжения кожных гомотрансплантатов), в большем проценте приживаются аутооттрансплантаты опухолей (содержащие от  $10^5$  до  $10^7$  клеток), чем у больных с нормальным иммунологическим статусом. При введении  $10^8$  опухолевых клеток аутооттрансплантаты растут независимо от состояния иммунитета, а при инокуляции  $10^4$  клеток аутооттрансплантаты не приживаются. Эти данные показывают, что у больных с подавленным Т-клеточным и гуморальным иммунитетом имеется большая вероятность имплантации собственной опухоли [2,4,11]. Экспериментально установлено, что пороговая доза опухолевых клеток, необходимая для перевивки, может быть увеличена специфической иммунизацией организма опухолевыми антигенами и соответственно имплантационный потенциал опухоли будет снижен.

В настоящее время доминирует мнение о том, что чем раньше производится удаление опухоли, тем выше оцениваются шансы на полное выздоровление и соответ-

ственно, если процесс запущен, то прогноз неблагоприятный. Анализируя динамику изменения аутопротеолитической активности крови (АПАК) крыс с лимфосаркомой Плисса, можно выделить на графике три стадии (рис.): 1) начальную стадию (3-5 сутки после прививки опухоли), когда аутопротеолитическая активность крови в пределах нормы, а ЛСП небольших размеров и трудно пальпируется (на этой стадии летальность нулевая); 2) стадию пика (8-11 сутки после прививки ЛСП). На этой стадии происходит быстрое увеличение АПАК до максимума. Подъем активности совпадает с периодом интенсивного нарастания опухолевой массы. Инвазивный рост опухоли осуществляется по экспоненциальному закону. К 10-11-му дню опухоли у отдельных животных некротизируются, а гибель крыс начинается с 11-14-го дня, что совпадает с падением АПАК; 3) условно терминальную стадию (16-25 сутки после прививки ЛСП), когда постепенно происходит снижение АПАК до нормы. На этой стадии прирост опухолевой массы минимальный, массовая доля опухоли может колебаться в пределах 20-45%. Кахексия, интоксикация продуктами распада опухоли, гиподинамия и гипотермия четко выражены. Имеет место присоединение оппортунистической инфекции (у некоторых крыс развивался инфекционный блефарит). Летальность после прививки лимфосаркомы Плисса составляет 100%.



Рис. Изменение аутопротеолитической активности крови крыс после прививки лимфосаркомы Плисса (8)

Динамика АПАК у крыс с ЛСП четко показывает, что чем больше АПАК, тем выше темп инвазивного роста опухоли, и естественно лучше всего осуществлять удаление опухоли тогда, когда АПАК минимальная, т.е. или в начальной, или, как ни парадоксально, в терминальной стадии процесса. Удаление опухоли на стадии пика, приведет к более быстрому возникновению рецидива, так как небольшое количество оставшихся после операции опухолевых клеток при высокой АПАК представляет более серьезную угрозу, чем такое же количество клеток при низкой АПАК. Наше предположение по поводу сроков операции «организма-опухоленосителя»

совпадает с данными литературы, свидетельствующих, что удаление спонтанных остеосарком у собак на III стадии достоверно увеличивает продолжительность и выживаемость животных по сравнению с хирургическим вмешательством на II стадии болезни [6]. В наших исследованиях радикальное удаление лимфосаркомы Плисса (на 14-22 сутки после прививки опухоли,  $M_{\text{саркомы}} = 35-54$  г) смогли произвести только у 35,71% животных. Именно у этих крыс на фоне отсутствия местного рецидива и применения опухолевого экстракта наблюдали полное излечение. В остальных случаях рецидивы болезни возникли в виде саркоматоза органов брюшины, местного рецидива и парааортальных опухолевых конгломератов, хотя по выживаемости, массе саркомы и массовой доле опухоли прооперированные на 14-22 сутки крысы достоверно отличались от крыс, прооперированных на 5-ые сутки. Высокая частота возникновения местных рецидивов является характерной чертой сарком мягких тканей. Обычно такой рецидив локализуется на месте ложа удаленной опухоли [11] и лимфосаркома Плисса не относится к исключениям.

Таким образом, сравнительный анализ данных литературы и результатов собственных экспериментальных исследований позволяет обосновать рациональность применения иммунобиологических препаратов после циторедуктивных операций с целью выведения организма из состояния иммунологической ареактивности. Вместе с тем, коррекция аутопротеолитической активности крови организма-опухоленосителя в предоперационном периоде даст возможность значительно повысить эффективность комплексного воздействия на опухолевый процесс в целом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев: Наукова думка; 1987: 248.
2. Бергольц В.М. Терапия рака и иммунный ответ организма. Вопросы онкологии, 1970; т. XVI, №12: 82-92.
3. Доненко Ф.В., Мороз Л.В. БЭБиМ, 1995; т. СІХ, №1: 62-64.
4. Коростелев С.А. Противоопухолевые вакцины. Актуальные вопросы клинической онкологии 2004; 4: 210-215.
5. Лян Н.В., Евтюхин А.Л. Анестезия и опухолевый процесс. Томск; 1992: 372.
6. Митин В.Н., Мхеидзе Д.М., Соловьев Ю.Н., Ячников С.А., Козлавская Н.Г., Гаранин Д.В., Пирогова Н.А. Новый терапевтический подход к профилактике легочных метастазов спонтанной остеогенной саркомы. БЭБиМ, 1998; 10: 448-450.
7. Самсония М.Д., Лесиовская Е.Е., Кудрицкая О.Ю. Изучение влияния комбинации эмбрионального и опухолевого экстрактов на безрецидивную выживаемость крыс после удаления опухоли. Материалы международной научной конференции «Актуальные проблемы фундаментальных исследований в области биологии и медицины». ИЭМ-СПБ 2000: 153-154.

8. Сопоцинская Е.Б. Фибринолитическая активность крови и гематогенное метастазирование экспериментальных опухолей. Вопросы онкологии, 1974; 20 (7): 44-47.
9. Филов В.А., Петухов В.И., Соринов А.Н. Изменение аутопротеолитической активности крови крыс после трансплантации лимфосаркомы. Вопросы онкологии, 1969; XV (1): 52-54.
10. Чиссов В.И., Русаков И.Г., Щитков К.Г. Циркуляция опухолевых клеток в кровеносном русле во время оперативного вмешательства у больных раком желудка. Сов. Медицина. 1983; 12: 47-51.
11. Шугабейкер П.Х., Малнаур М.М. Хирургия сарком мягких тканей и костей. М.: Медицина, 1996: 438.
12. Hitt E. Cancer in the Americas. Lancet Oncol. 2003; 4: 9.
13. Hodi F.S., Mihm M.C., Soiffer R.J. et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2003; 100 (8): 4712-7.
14. Southam Ch. Europ. J. Cancer. 1968; 4 (5): 507.

#### SUMMARY

#### CYTOREDUCTIVE SURGERY AND IMMUNOTHERAPY

**Samsonia M.D., Lesinovskaia\* E.E., Kandelaki M.A.**

*A. Tsereteli Kutaisi State University, Georgia; \*Scientific Research Institute of Toxicology, St Petersburg*

The aim of the article was to treat Pliss lymphosarcoma by means of Cytorreductive surgery to improve patient outcomes by taking into consideration the dynamics of Blood Auto-Proteolytic Activity (BAPA). In rats suffering from tumour proves to be obvious that higher the BAPA, more intensive is the process of invasive growth of tumour. Therefore, the performance of cytorreductive surgery is more reasonable when BAPA is at its minimal level, i. e. either at the early stage of tumour, though this may sound as a paradox. Removal of the tumour at the maximal level of BAPA will favour rapid development of a recurrent tumour. This can be explained by the fact that the remained cells tend to be more serious threat when BAPA level appears to be high.

**Key words:** blood, proteolytic activity, cytorreductional operation, Pliss lymphosarcoma, immunotherapy.

#### РЕЗЮМЕ

#### ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ

**Самсония М.Д., Лесиовская\* Е.Е., Канделаки М.А.**

*Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, Грузия; \*НИИ токсикологии, Санкт-Петербург, Россия*

Динамика аутопротеолитической активности крови (АПАК) крыс с лимфосаркомой Плисса четко показы-

вает, что чем больше АПАК, тем выше темп инвазивного роста опухоли и, естественно, предпочтительнее осуществлять удаление опухоли в случаях, когда АПАК минимальная, т.е. в начальной, или, как ни парадоксально, в терминальной стадии процесса. Удаление опухоли на стадии пика (АПАК минимальна), приведет к более

быстрому возникновению рецидива, так как небольшое количество оставшихся после операции олухолевых клеток при высокой АПАК представляет более серьезную угрозу, чем такое же количество клеток при низкой АПАК.

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

\* \* \*