

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (212) Ноябрь 2012

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (212) 2012

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

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

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

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

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

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

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

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

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Pertia A., Managadze L., Chkhotua A. THE VALUE OF NEPHRON-SPARING SURGERY FOR THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA 4 TO 7 CM IN SIZE.....	7
Chkhotua A., Managadze L., Pertia A. METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA TO CONTRALATERAL ADRENAL GLAND: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE	12
Halilova N. IMPROVING THE PROGNOSIS WAYS OF CENTRAL GENESIS AND MANAGEMENT OPTION IN INFERTILE WOMEN.....	19
Оспельникова Т.П. ВЫЯВЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНДЕФИЦИТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	24
Ржеутская Р.Е. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	33
Накашидзе И.М., Цинцадзе Н.Г., Поцхишвили Ш.Н. ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ (ОБЗОР)	40
Simonovska N., Bozinovska C., Chibishev A., Grchevska L., Dimitrovski K., Neeva V. CHANGES OF SOME HUMORAL IMMUNOLOGIC INDICATORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIA IN HEROIN ADDICTS.....	45
Kharabadze M., Khetsuriani R., Betaneli M., Mekokishvili L., Chkuaseli N. INFLUENCE OF THE SOCIAL AND ECONOMICAL FACTORS ON THE INDICATORS OF HEIGHT AND WEIGHT AMONG THE PUPILS, RESIDENTS OF THE CITY AND VILLAGES IN EASTERN GEORGIA (KAKHETI REGION).....	53
Kherkheulidze M., Kavlashvili N., Kandelaki E., *Manjavidze T. EVALUATION OF NUTRITIONAL KNOWLEDGE OF SECOND GRADE SCHOOL CHILDREN AND ASSESSMENT OF THEIR DIETARY INTAKE	58
Пагава К.И., Мецхваришвили Г.Дж., Гачечиладзе К.К., Коринтели И.А., Хойле Н., Дзулиашвили М.Г. НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРОРАЛЬНО ПРИНИМАЕМЫМИ БАКТЕРИОФАГАМИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ	64
Чемич Н.Д., Захлебаева В.В., Ильина Н.И. ПРОБЛЕМА ОПИСТОРХОЗА В УКРАИНЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ.....	69
Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Зурабашвили З.А., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А. ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЕЛ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА, КОРЫ БАРХАТНОГО ДЕРЕВА И СЕМЯН АМАРАНТА И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	73
Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гайозишвили М.Н., Бараташвили Н.А., Лежава Т.А. ДЕГЕТЕРОХРОМАТИНИЗАЦИЯ ХРОМАТИНА ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ОЛИГОПЕПТИДНЫМ БИОРЕГУЛЯТОРОМ (LYS-GLU-ASP-PRO).....	76

HAYKA

THE VALUE OF NEPHRON-SPARING SURGERY FOR
THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA 4 TO 7 CM IN SIZE

Pertia A., Managadze L., Chkhotua A.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

The incidence of kidney cancer is gradually increasing over the past 2-3 decades [10]. 60 920 new cases of RCC have been diagnosed in the US in 2011 and 13 120 died of cancer [16]. The widespread use of modern radiological studies has substantially changed clinical presentation of the renal tumors. Currently, there is a trend towards more frequent diagnosis of asymptomatic, incidental, smaller lesions [10,18]. Nephron sparing surgery (NSS) was initially used in the treatment of renal cell carcinoma (RCC) only for absolute and relative indications [8]. Excellent oncologic outcome and reduced morbidity after NSS have led to more frequent use of organ preserving surgery in many centers [5,8,9,13]. Elective NSS is currently the treatment of choice for T1a tumors (<4 cm) in the patients with a normal contralateral kidney. Its safety and oncological results have been evalu-

ated in numerous studies [18-21]. The role of NSS in the tumors of 4-7 cm in size is less evaluated and controversial. It could be technically challenging as well [21]. The existing studies suggest that this policy might be feasible and safe. In this paper we present our single centre experience in using the NSS for RCC of 4-7 cm in size.

Materials and methods. We retrospectively reviewed the records of 57 patients who underwent NSS at our institution from 1994 to 2011. All patients were carefully evaluated to exclude the presence of distant metastases. Preoperative evaluation included: ultrasonography of the kidney, CT of the abdomen and chest X-ray in all patients. Renal function was assessed by measuring serum creatinine level and creatinine clearance.

Table 1. Clinico-pathological characteristics of 57 patients operated with NSS

Age at surgery (years)	53.1 (37-68)
Male	35 (61.4 %)
Female	22 (38.6 %)
Tumor location: Left	34 (59.6%)
Right	23 (40.4%)
Upper pole	21 (36.8%)
Mid kidney	7 (12.2%)
Lower pole	29 (51%)
Central	11 (19.3%)
Peripheral	46 (80.7%)
Clinical presentation:	
Incidental	53 (93%)
Presented by haematuria, pain etc.	4 (7%)
Tumor size (mm)	48.1 (41-70)
Stage:	
pT1b	53 (93%)
pT3a	4 (7%)
Fuhrman grade: G1	22 (38.6%)
G2	27 (47.4%)
G3	8 (14%)
Histological subtype (%):	
Clear cell	49 (85.9%)
Pappilary	5 (8.7%)
Chromophobe	2 (3.7 %)
Cystic RCC	1 (1.75%)
Surgical complications:	
Bleeding	1(1.75%)
Urinary leakage	4 (7%)
Disease Recurrence:	
Local recurrence	2 (3.5%)
Distant metastases	4 (7%)

Surgical technique: All patients were operated through extraperitoneal, extrapleural incision above the 12th rib in 38 cases and above the 11th rib in 19 cases. The kidney was completely mobilized to exclude the presence of satellite tumors. Peritumoral fat was left in situ. Sharp incision of the renal capsule was performed 2 to 3 mm away from the tumor margin. The renal pedicle was isolated completely and the renal artery was clamped just before beginning the incision on the renal capsule. The venous clamping was not used in any case. For diminishing the outcomes of renal ischemia vigorous hydration, infusion of Mannitol before the arterial clamping, and renal hypothermia was adopted in all cases. Tumors were enucleated without a layer of normal parenchyma in 17 cases and enucleoresection was performed in 40 cases. Tumor bed was inspected very carefully on the presence of residual tissue. Intraoperative frozen section of tumor bed was routinely performed. The results of frozen section were negative in all cases. The data of the patients who underwent nephrectomy due to positive margins on the frozen section were not included in the study. The visible bleeding vessels and opened calices were closed using running sutures. Finally, tumor bed was coagulated carefully for haemostatic and partly for oncological reasons. The coagulation was performed by means of diathermy. The parenchymal defect was closed using absorbable interrupted sutures. In case of large capsular defect it was covered with free peritoneal graft.

The stained slides from all tumor specimens were reviewed by urological pathologist. Shortly, the resected kidneys were evaluated macroscopically. The maximal tumor size was measured and 1.5 x 2cm tissue samples were taken for further assessment. Specimens were fixed, stained and evaluated by the same pathologist according to conventional technique. Pathological tumor staging was performed according to the 2002 TNM staging system [17] and nuclear grade was assigned according to the Furrhman's grading system [7]. The removed tumor specimen was always inspected by pathologists and the surgical margins were inked.

Follow-up. Patients were followed with renal functional tests, chest X-ray, abdominal ultrasound or CT every 3 months during the first year, once in 6 months for the next two years and annually thereafter. In terms of statistical analysis the probability of cumulative and cancer-specific survival was estimated by the Kaplan-Meier method using the whole number of events.

Results and their discussion. The mean follow-up was 70.1 months (range: 10-157 months). Out of the 57 patients 35 (61.4%) were male and 22 (38.6%) were female. The median patient age was 53.1 years (range: 37-68 years). Left side tumor was detected in 34 (59.6%) cases and right side in 23 (40.4%) cases. The tumor was located in the upper pole in 21 (36.8%), in the mid kidney in 7

(12.2%) and in the lower pole in 29 (51%) patients. Tumors were located peripherally in 46 (80.7%) cases and the central tumor location was detected in 11 (19.3%) cases. The peripheral location was defined as: peripherally located and enveloped by cortical parenchyma tumor, without extension into the renal sinus. At the diagnosis 53 (92.9%) tumors were detected incidentally and 4 (7.1%) were associated with microscopic haematuria. The NSS was performed for absolute indications in 5 (8.7%) and for relative indications in 11 (19.9%) cases. 41 (71.9%) patients underwent NSS for elective indications.

The mean tumour size was 48.1 mm. (range: 41-70 mm). The mean tumor size in the patients who underwent NSS for elective indications was 44.7 mm. and in the patients who underwent NSS for absolute and relative indications was 65.8 mm ($p < 0.04$). The difference between the later two groups was not significant. Fifty three out of 57 tumors were pT1b (92.9%) and 4 (7.1%) were pT3a. Pathological T3a stage was confirmed by tumor microinvasion into the perirenal fat. The final pathological evaluation did not reveal any case of tumor extension out of the inked area of the surgical specimens. Grade I tumor was diagnosed in 22 (38.6%), Grade 2 in 27 (47.4%) and Grade 3 in 8 (14%) cases. Morphological evaluation revealed 49 (85.9%) clear cell, 5 papillary (8.7%), 2 chromophobe (3.7%) and 1 cystic (1.75%) RCCs.

The mean duration of renal ischemia was 22 minutes (range: 18-35 mm). No perioperative mortality and/or serious general complications (myocardial infarction, deep venous thrombosis etc.) have been observed. Postoperative complications occurred in 5 (8.8%) patients including: one (1.7%) postoperative bleeding and 4 (7%) urinary fistulas. The bleeding was observed in peripherally located, large (6 cm. in size) tumor operated for absolute indication. Urinary leakage occurred in two patients operated for centrally located (18.1%) and in two (4.2%) peripherally located tumors. This difference was statistically significant in favor of peripherally located tumors ($p < 0.0001$). All patients required a double "J" stenting. Perirenal hematoma was observed in 2 (3.5%) cases but did not need any intervention and resolved spontaneously. Renal functions were stable in all patients during the follow-up period with a median postoperative creatinine level of 0.9 mg/dl (range: 0.7-1.4 mg/dl). The median hospital stay was 6 days (range: 4-15 days).

The tumor has recurred in 6 (10.5%) patients. Of them, local recurrence was detected in 2 (3.5%) and systemic recurrence in 4 (7%) patients. At the end of the follow-up overall survival was 85.8%, the disease-free survival was 88.2 %. Both disease-free and overall survival were significantly better in groups of relative and elective indications as compared with absolute indication ($p = 0.014$ and $p = 0.023$, respectively) (Fig.).

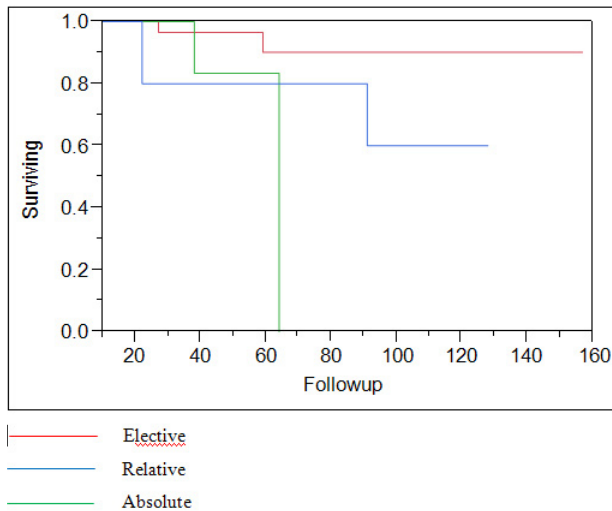


Fig. Cancer-specific survival in the patients with elective, relative and absolute indications for NSS

The widespread use of modern radiological modalities substantially changed clinical presentation of renal tumors in recent decades. Currently, there is a trend towards the diagnosis of asymptomatic, incidental, smaller lesions at lower stages [10,18,21]. The local disease recurrence is the major drawback of NSS mostly due to the incomplete resection of the primary tumor. In this due radical nephrectomy still remains the gold standard for the treatment of RCC [8,21].

Improved diagnostic and surgical techniques have led to wider use of NSS. Uzzo RG. and Novick AC. in their review of the results of more than 1800 cases of NSS have showed that the true biological significance of multicentric renal tumors and its implications for NSS remains to be elucidated [18]. In a prospective, randomized EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) phase 3 study comparing open partial nephrectomy (OPN) with open radical nephrectomy (ORN) in small renal tumors (<5 cm) found comparable oncological results in the both arms [19,20]. Moreover, excellent 5 and 10 year disease-free survival rates of 98.5% and 96.7% have been reported after NSS in non-randomized studies [5,9,13]. These data are now widely accepted. Finally, the recent evidence favoring the NSS over radical nephrectomy in the prevention of chronic kidney disease and possibly linking it to a better overall survival will constitute a strong argument for wider use of NSS. On the other hand, NSS is technically more demanding than RN even for small renal tumors [15]. The previous report of the EORTC 30904 trial revealed that complication rate in NSS was slightly higher than in radical nephrectomy [19].

Based on the success of NSS in the tumors of ≤ 4 cm, it has been increasingly used for the treatment of 4-7 cm. tumors in case of a normal contralateral kidney. Leibovich BC. *Et al.* retrospectively compared the results of NSS

and radical nephrectomy in the tumors of 4 to 7 cm in size. There were no statistically significant differences in cancer-specific survival and distant metastases-free survival after adjusting for important pathological features. Thus, the authors concluded that the NSS has excellent results for the treatment of 4 to 7 cm renal tumors in appropriately selected patients [12].

Dash A. *et al.* compared the outcomes of the patients who had an elective partial or radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. in size. With the median follow-up of 21 months the authors failed to show that radical nephrectomy was associated with a better cancer control than the NSS. In terms of functional results the authors found that the serum creatinine level 3 months after surgery was significantly lower in the patients who had NSS [4].

Becker F. *et al.* reported the excellent results of NSS performed for elective indications. 69 patients with the tumor size of more than 4 cm. underwent NSS. After a mean follow-up of 6.2 years seven patients (10.1%) have died, none of them due to the tumor-related causes. Tumor recurrence was detected in four patients (5.8%). The 5-year overall survival was 94.9%. The 10-year and 15-year overall survival was 86.7%. Cancer-specific survival was 100% at 5, 10, and 15 years. The authors concluded that the selected patients with localized RCC of > 4 cm. can be treated with elective NSS providing optimal long-term outcome. The surgeon's decision for organ-preserving surgery should depend on the tumor location and technical feasibility rather than on the tumor size [3].

Pahernick S. *et al.* compared the results of NSS for the tumors of less and more than 4 cm. in size. Out of 474 treated patients 102 had the tumor of more than 4 cm. The mean follow-up was 4.7 years. The 5 and 10-year cancer-specific survival for small and large tumors were: 97.9% and 95.8%, 94.9% and 95.8%, respectively. In contrast to the tumor size, stage pT3a was associated with a significantly higher risk of tumor related death. The authors advocated that the surgeon's decision with regard to the organ preservation should consider the tumor location and safe surgical resectability, rather than the tumor size [14]. This conclusion has been later supported by Antonelli A. *et al.* [1].

Joniau S. *et al.* presented their results of NSS for the patients with bigger than 4 cm renal tumors. The following data have been collected and analyzed: surgical indication, tumor characteristics, complications, serum creatinine level, time to recurrence and time to the patient death. Local cancer control has been achieved in the vast majority of patients. The renal function was preserved in the patients with elective indications. NSS for absolute indications was significantly correlated with the loss of renal function but not with a cancer-specific survival [11].

In our study the local disease recurrence was detected in 2 (3.5%) and the systemic recurrence in 4 (7%) patients. We could not reveal any changes in the serum creatinine level pre- and postoperatively in the both groups, despite cold ischemia which used in all patients. Both, the cancer-specific and overall survival was significantly better in the groups of relative and elective indications as compared with the absolute indication ($p < 0.014$ and $p < 0.023$, respectively). These data are similar to the results of the eight-institution multicentre review of 1048 NSS procedures [15].

It has been shown by Badalato GM. *et al.* in their recent publication that the oncological efficacy of NSS for pT1b renal tumors was comparable to that of radical nephrectomy [2]. The authors compared the NSS with radical nephrectomy in the patients with T1b RCC using a propensity scoring approach. 11 256 cases of 4-7 cm. tumors that underwent partial or radical nephrectomy have been evaluated. The propensity score analysis was used to adjust for the potential differences in the baseline characteristics of the patients between the two groups. Overall and disease-free survival of the patients was compared in stratified and adjusted analysis, controlling for propensity scores. For the entire patient cohort, no difference in the survivals was found in the NSS and radical nephrectomy groups. The survival difference between the groups in a propensity-adjusted cohort of patients could not be confirmed even when stratified by the tumor size and patient age.

We've observed that the NSS for centrally located tumors was associated with a higher complication rate. This goes in accordance with the data of Ficarra V. *et al.* who recently proposed a new tumor scoring system [6]. According to the authors this system can better predict the complications after NSS than linear tumor size.

The weak points of our study are retrospective nature and absence of control group consisting of RN patients. However, the prospective randomized study is very difficult to conduct especially in the era of minimally invasive approaches for the treatment of RCC.

In conclusion, the NSS is a feasible procedure for RCCs of 4-7 cm in size. The local cancer control can be achieved in most patients. Oncological outcome of the treatment is negatively related with the tumor size. Long-term prospective studies on the higher number of patients are required to prove the similar oncological efficacy of NSS and radical nephrectomy in the RCCs of 4-7 cm. in size.

REFERENCES

1. Antonelli A. *et al.* Nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7 cm. *Eur Urol* 2008; 53: 803-809.
2. Badalato GM. *et al.* Survival after partial and radical nephrectomy for the treatment of stage T1bN0M0 renal

cell carcinoma (RCC) in the USA: a propensity scoring approach. *BJU Int* 2012; 109: 1457-1462.

3. Becker F. *et al.* Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. *Eur Urol* 2006; 49: 1058-64.
4. Dash A. *et al.* Comparison of outcomes in elective partial vs radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006; 97: 939-945.
5. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000; 163: 442-445.
6. Ficarra V. *et al.* Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2009; 56: 786-793.
7. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-663.
8. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol* 2005; 173: 705-708.
9. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year follow-up. *J Urol* 1999; 161: 33-34.
10. Hollingsworth JM. *et al.* Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-1334.
11. Joniau S. *et al.* Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009; 103: 1344-1348.
12. Leibovich BC. *et al.* Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004; 171: 1066-1070.
13. Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996; 155: 1868-1873.
14. Pahernik S. *et al.* Elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2008; 179: 71-74.
15. Patard J-J. *et al.* Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *Eur Urol* 2007; 52: 148-154.
16. Siegel R. *et al.* Cancer Statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236.
17. Sobin L, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumours. New York, John Wiley & Sons: 2002; vol. 6: 193.
18. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001; 166: 6-18.
19. Van Poppel H. *et al.* A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for lowstage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007; 51: 1606-1615.
20. Van Poppel H. *et al.* A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 59: 543-552.

21. Van Poppel H. et al. Treatment of localized Renal cell Carcinoma. Eur Urol 2011; 60: 662-672.

SUMMARY

THE VALUE OF NEPHRON-SPARING SURGERY FOR THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA 4 TO 7 CM IN SIZE

Pertia A., Managadze L., Chkhotua A.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

Nephron-sparing surgery (NSS) is a treatment of choice for renal cell carcinoma (RCC) less than 4 cm. in size. However its efficacy in the treatment of RCC from 4cm to 7 cm is not well defined and is still controversial. We retrospectively reviewed the records of 57 patients who underwent NSS at our institution for RCC of 4–7 cm in size, from 1994 to 2011. NSS was done by means of enucleoresection and/or euclation. The mean follow-up was 70.1 months (range: 10-157 months). Mean patient age was 53.1 years. NSS was performed for absolute indications in 5 (8.8%), for relative indications in 11 (19.3%) and for elective indications in 41 (71.9%) patients. The tumour size was significantly higher in the patients with absolute indication as compared with the patients operated for relative and elective indications ($p<0.04$). The difference between the later two groups was not significant. The tumour recurred in 6 (10.5%) patients. Of them, local recurrence was detected in 2 (3.5%) and systemic recurrence in 4 (7%) patients. At the end of follow-up overall survival was 85.8%, disease-free survival was 82.4%. Both, overall and disease-free survivals were significantly better in the patients operated for relative and elective indications as compared to absolute indication ($p<0.014$ and $p<0.023$, respectively). NSS is a feasible procedure for RCCs 4 cm to 7 cm in size. Local cancer control can be achieved in most patients. Oncological outcome was negatively related with the tumor size. Long-term prospective studies are required to prove the similar oncological efficacy of NSS and radical nephrectomy (RN) in RCC of 4 cm to 7 cm in size.

Keywords: Nephron-sparing surgery, renal cell carcinoma, radical nephrectomy.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТЧНОГО РАКА РАЗМЕРОМ ОТ 4 ДО 7 СМ

Пертия А.Р., Манагадзе Л.Г., Чхотуа А.Б.

Национальный центр урологии, Тбилиси, Грузия

Органосохраняющие операции (ОО) являются методом выбора при лечении почечно-клеточного рака (ПР) раз-

мером менее 4 см. Однако их эффективность в лечении рака в размерах от 4 до 7 см изучена недостаточно. Ретроспективно изучены данные 57 пациентов с ПР которым проведена ОО (энуклеация и энуклеорезекция) с 1994 по 2011 гг. Средняя продолжительность наблюдения составила 70,1 месяцев (10-157 месяцев). Операции были проведены по абсолютным показаниям 5 (8,8%) больным, по относительным показаниям 11 (19,3%) и по селективным показаниям 41 (71,9%) больному. Размер опухоли был статистически достоверно больше у больных, оперированных по абсолютным показаниям по сравнению с больными с относительными и селективными показаниями ($p<0,04$). Рецидив опухоли развился у 6 (10,5%) больных: локальный рецидив - у 2 (3,5%), системный рецидив - у 4 (7%) больных. К концу наблюдения общая выживаемость составила 85,8%, рако-специфическая выживаемость 82,4%. Оба эти показателя были достоверно лучше у больных, оперированных по относительным и селективным показаниям, в сравнении с больными с абсолютными показаниями ($p<0,014$ и $p<0,023$).

ОО эффективны при ПР размером 4-7 см. У большинства пациентов удается достичь локального контроля заболевания. Онкологические результаты зависят от размера опухоли. Необходимы проспективные исследования с большими сроками наблюдения для доказательства идентичности результатов ОО и радикальной нефрэктомии при ПР размером 4-7 см.

რეზიუმე

ორგანოსმენახველი ოპერაციის როლი თირკმლის 4-7 სმ ზომის სიმსივნეების მკურნალობაში

ა. პერტია, ლ. მანაგაძე, ა. ჩხოტუა

უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

თირკმლის 4 სმ-ზე ნაკლები ზომის სიმსივნეების მკურნალობის არჩევის მეთოდია ორგანოსმენახველი ოპერაცია, კერძოდ კი, ენუკლეაცია და ენუკლეორეზექცია. 4-7 სმ-ზე მეტი ზომის თირკმლის სიმსივნეების, ორგანოსმენახველი ოპერაციების როლი კი კარგად შესწავლილი არ არის და სადავოა. ჩვენ შევისწავლეთ 57 პაციენტის მონაცემები, რომელთაც 1994-2011 წლებში ჩვენს კლინიკაში ჩატარდა ორგანოსმენახველი ოპერაცია 4-7სმ. ზომის თირკმელუჯრედოვანი კიბოს გამო. პოსტოპერაციული მეთვალყურეობის საშუალო ვადა იყო 70,1 თვე (10-157 თვე). ოპერაცია ჩატარდა: აბსოლუტური ჩვენებით 5 (8,8%), პირობითი ჩვენებით 11 (19,3%) და სელექციური ჩვენებით 41 (71,9%). სიმსივნის ზომა სარწმუნოდ მეტი იყო აბსოლუტური ჩვენებით ნაოპერაციებ პაციენტებში, პირობითი და სელექციური ჩვენებით

ნაოპერაციებ პაციენტებთან შედარებით ($p<0.04$). განსხვავება ამ უკანასკნელ 2 ჯგუფს შორის სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო. სიმსივნის რეციდივი აღინიშნა 6 (10,5%) შემთხვევაში. მათგან, ლოკალური 2 (3,5%) და სისტემური - 4 (7%) შემთხვევაში. მეთვალყურეობის ვადის ბოლოს ცოცხალი იყო პაციენტთა 85,5%, ხოლო კიბო-სპეციფიკური სიკვდილიანობა შეადგენდა 82,4%-ს. როგორც საერთო, ისე კიბო-სპეციფიკური სიკვდილიანობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უარესი იყო აბსოლუტური ჩვენებით ნაოპერაციებ პაციენტებში, პირობითი

და სელექციური ჩვენებით ნაოპერაციებ პაციენტებთან შედარებით ($p<0.014$ და $p<0.023$). ორგანოშემნახველი ოპერაციები ეფექტურია 4-7სმ ზომის თირკმლუჯრედოვანი კიბოს დროს. სიმსივნის ლოკალური კონტროლი მიიღწევა შემთხვევათა უმეტესობაში. ოპერაციის გამოსავალი ნეგატიურ კორელაციურ კავშირშია სიმსივნის ზომასთან. აუცილებელია მეტი პროსპექტული კვლევის ჩატარება აღნიშნული ზომის სიმსივნეების დროს რადიკალური ნეფრექტომიისა და ორგანოშემნახველი ოპერაციების იდენტური ეფექტურობის დასადასტურებლად.

METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA TO CONTRALATERAL ADRENAL GLAND: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Chkhotua A., Managadze L., Pertia A.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

Urooncological diseases account about 40% of all oncological pathologies in men and more than 10% in women. Renal cell carcinoma (RCC) accounts for about 4% of all adult malignancies and is the most lethal urological cancer. 60 920 new cases of RCC have been diagnosed in the US in 2011 and 13 120 died of cancer [33]. The patient death rate from RCC has decreased in the last 15 years due to the improvements in early diagnosis and surgical treatment of the disease [33]. However, it is estimated that 1/3 of the patients with localized cancer will develop distant metastasis after radical treatment [25]. Therefore, early identification of metastatic disease, timely and proper treatment is the main goal in the management of RCC.

The most common sites of metastases of RCC are: lymph nodes, lungs, liver, bones and brain [17]. It is known that the disease can metastasize to almost every organ. Adrenal metastasis of RCC is relatively rare. It can be: synchronous or metachronous; ipsilateral, contralateral or bilateral; solitary or part of a massive metastatic spread. Malignant involvement of the ipsilateral adrenal gland has been detected in up to 10% of the radical nephrectomy specimens [1,23,29,30,41]. Contralateral adrenal metastasis however, is uncommon. In the autopsy study of more than 400 patients who had undergone nephrectomy for RCC, the solitary contralateral adrenal metastasis has been detected in only 2.5% of cases [32].

The predisposing factors for the disease spread and the optimal treatment of this complication are not fully understood. It is well-known that some patients with isolated metastasis may benefit from surgical treatment. However, the optimal diagnosis and treatment of the contralateral adrenal metastasis is not yet well defined. The available information on the outcomes of various treatment options of metastatic RCC to the contralateral adrenal gland is limited and mainly based on a sporadic case reports.

In the current paper we present our experience of treatment of four patients with contralateral adrenal metastases of RCC. Surgical, pathological and oncological results have been assessed. We've analyzed all 65 cases of the contralateral adrenal metastases reported in the literature. The current view on the pathogenesis, diagnosis and management of this rare complication is presented.

Materials and methods. The records of six hundred twenty nine patients who underwent radical nephrectomy for RCC in our center between 1991 and 2005 have been analyzed. The mean patient age was 55.7 ± 11.3 years (range: 12-85 years). 422 (67.2%) were man and 207 (32.8%) were women. The mean follow-up is 60.5 ± 1.7 months (range: 1-187 months). The pathological stage distribution of the tumor was the following: T1 – 132 (21%); T2 – 229 (36.4%); T3 – 256 (40.7%); T4 - 12 (1.9%) patients. 123

(19.4%) cancers were G1, 277 (44.1%) - G2 and 229 (36.5%) - G3. Morphological evaluation revealed clear cell RCC in 475 patients (75.6%). 38 (6.1%) patients had lymph node and 28 (4.5%) patient had distant metastases at the time of surgery. 170 (27%) tumors were discovered incidentally, 332 (52.8%) were locally symptomatic and 127 patients (20.2%) had a systemic disease symptoms.

Four cases (0.6%) of isolated contralateral adrenal metastasis have been diagnosed on the CT with the mean follow-up of 83.3 months (range: 23-196 months). The metastases have been detected synchronously in one (0.1%) and metachronously in three (0.5%) cases. Mean age of the patients was 56 years (range: 47-68 years). All the patients underwent adrenalectomy through flank incision above the 11th rib. No patient received any form of adjuvant systemic therapy.

All four patients had undergone contralateral radical nephrectomy due to the conventional RCC. All removed kidneys and adrenal were sent to the department of pathology of the same institution (National Centre of Urology). The same team of personnel according to the single protocol has technically processed all the tissue specimens. The surgical margins of the primary nephrectomy specimens were recorded as positive or negative based on the gross and microscopic examination of the specimen.

Table 1. The characteristics of four patients with contralateral adrenal metastasis

N	Age	Sex	Time from surgery to metastasis (months)	Side of metastasis	Stage	Grade	Follow-up	Patient status
1	47	M	18	Right	T3a	3	31	Dead
2	58	M	64	Right	T2	3	78	Dead
3	57	F	24	Right	T3a	3	165	Alive
4	73	F	156	Left	T2	2	180	Alive

One patient had synchronous contralateral adrenal metastasis. The mean time from the primary nephrectomy to contralateral adrenal metastasis for the remaining three patients was 65.5 months (range: 18-156 months). All metastases were identified by CT.

Adrenalectomy was uneventful in all patients. The mean operation time was 136 minutes (range: 110-160 minutes). All metastases were clear cell RCC tumors. The mean blood loss was 175 ml (range: 50-350 ml). The mean hospital stay was 6 days (range: 4-10 days). No patient had positive surgical margins from the adrenalectomy.

Two patients are alive 141 and 24 months after adrenalectomy without signs of disease recurrence. Two patients died from multiple metastases 13 and 14 months after adrenalectomy, including the patient with synchronous contralateral adrenal metastasis.

The adrenal gland was examined macroscopically, sliced in 2- to 3-mm cross sections and processed for further microscopic evaluation.

Morphological parameters assessed for both the primary and metastatic tumors included: stage, histological subtype, nuclear grade and presence of tumor necrosis. The stained slides from all tumor and metastases specimens were reviewed by urological pathologist, as described previously [26]. Shortly, the resected kidneys and adrenals were evaluated macroscopically. The maximal tumor size was measured and 1.5x2cm tissue samples were taken for further assessment. Specimens were fixed, stained and evaluated by the same pathologist according to conventional technique. The tumors were staged according to the AJCC classification system and graded according to Fuhrman's grading system.

Results and their discussion. The mean (range) diameter of the primary renal tumor was 76±27.9 mm (12-200 mm) and the mean diameter of the adrenal metastases was 6.4 cm (range: 3-9 cm). The clinical and pathological features of the primary tumors for the 4 patients with contralateral adrenal metastasis are summarized in Table 1. The pathological stage of the adrenal metastasis was pT₂N0 and pT3aN0 in two patients each. Grade 2 tumor was detected in one and grade 3 in three cases.

For the entire group of patients, the 5 and 10 years disease-specific survival rates were 61.5 % and 25.6%, respectively. The 5-year overall survival for metastatic (N+ and M+) disease (6.25%) was significantly worse as compared with the non-metastatic disease (72.8%) (p=0.0001).

There was no statistically significant difference when the survival of patients with solitary adrenal lesions was compared to that of the patients with organ-confined primary RCC. Furthermore, no differences in survival have been detected between the patients with synchronous or metachronous adrenal metastasis (p=0.346 for overall survival; p=0.256 for disease-specific survival). With multivariate statistical analysis the presence of solitary adrenal metastases was not predictive of the clinical prognosis of the patients following adrenalectomy.

Table 2 summarizes the data of 65 patients with contralateral adrenal metastasis reported in the literature [2,3,6-

12,14,15,18-20,22,24,27,28,31,35,37-39]. Characteristics of the patients (age, sex), interval between the primary surgery and diagnosis of the adrenal metastasis, and clinical outcome of the patients are described.

Table 2. The characteristics of the patients treated for the contralateral adrenal metastasis published in the literature

Reference	N of cases	Chronicity	Age (years)	Sex	Time from	Side	Method of diagnosis	Follow-up (years)	Patient status
11	1	s	NS	NS	0	NS	NS	0.6	NED
13	2	s, s	58, 80	M, M	0, 0	L, R	NS, IVP	1.5, 1.8	DOD, NED
14	2	s, s	54, 57	M, F	0, 0	R, L	Art, Art	3, NS	NED, NS
15	2	s, s	54, 55	F, F	0, 0	L, R	CT, Art	1.7, 2	NED, NED
16	2	m, m	57, 46	M, F	0.5, 1	R, L	CT, CT	2.2, 1.8	NED, NED
17	2	s, m	67, 68	M, M	0, 15	R, L	CT, CT	0.4, 1	NED, NED
18	2	m, m	46, 69	M, M	2, 4	L, R	CT, CT	2.5, 4	DOD, NED
19	1	s	60	F	0	R	CT	0.8	NED
20	7	s, s, m, s, m, m, s	63, 55, 55, 48, 70, 57, 71	All M	0, 0, 3.6, 0, 7, 6.8, 0	L, R/L, R, R, L, L, L	NS	14.3, 4.8, 0.8, 0.6, 5, 2.7, 6.7	DOD, DOD, DOD, DOD, NED, NED DOD
21	2	m, m	49, 82	M, M	5, 5	R, R	CT, CT	0.3, 1.3	NED, NED
22	5	All m	47, 59, 69, 57, 72	F, F, F, M, M	1.5, 1.5, 5.3, 2, 17.8	NS	All CT	2, 0.7, 3.7, 5.3, 3.5	DOD, DOD, NED, NED, NED
23	2	s, m	63, 64	M, F	0, 4	L, L	CT, CT	1, 5	NED, NED
24	1	s	52	M	0	R	CT	7	NED
25	1	m	52	M	0.8	R	CT	7.3	NED
26	1	m	NS	M	23	NS	NS	1	NED
27	1	s	NS	NS	0	NS	CT	NS	NS
28	4	s, s, s, m	All NS	All NS	0, 0, 0, NS	NS	NS	9, 5.4, NS, NS	DOD, AWD, NS, NS
29	1	m	63	M	22	L	CT	5.6	NED
30	1	m	50	F	7.5	R	CT	2.5	NED
31	11	m, m, m, m, s, m, m, m, s, m, m	69, 43, 49, 64, 54, 54, 67, 53, 68, 70, 79,	M, M, M, M, M, M, F, M, M, F, M	6.1, 7.3, 9.2, 9.1, 0, 1, 6.7, 5.8, 0, 0.8, 1	L, L, R, R, R, L, L, L, R, R, L	All CT	1.7, 0.9, 1.9, 0.5, 6.6, 9.9, 3.4, 3.7, 9.2, 4.4, 1.2	DU, DOD, DOD, NED, DOD, DOD, DOC, DOD, NED, DOD, DOD,
32	8	s-6, m-2	NS	NS	NS	NS	All CT	NS	NS
33	1	s	64	M	0	R	CT	0.5	NED

Art, arteriography; AWD - alive with disease; DOC - dead of other causes; DOD - dead of disease;
DU - dead of unknown cause; F - female; IVP - intravenous pyelogram; L - left; m, metachronous; M - male;
NED - no evidence of disease; NS - not stated; R - right; s - synchronous

These are mainly the case reports of 1-2 cases. The biggest series of 11 cases has been reported by Lau WK, et al. from the Mayo clinic in 2003. In this report 82% of the metastases were metachronous, diagnosed at the mean 4.2 years (0-9.2 years) after nephrectomy. Other relatively big series of 7 and 8 patients have been reported by Plawner J. and Antonelli A. in 1991 and 2006, respectively.

57% of all metastases reported up to now have been detected synchronously and 43% were discovered metachronously at the mean 2.8 years (0-23 years) after the radical nephrectomy. 58% of the patients were male and 42% were female. The majority (62%) of metastases developed on the left side. Abdominal CT was the preferred method of

diagnosis in the vast majority of cases (82%) followed-up by arteriography (6%) and IVP (2%).

At the mean follow-up of 6.8 years (0.3-14.3 years) 29 patients (55%) were alive without evidence of disease and 18 patients (34%) were dead of disease. Surgical removal of the adrenal gland was the only treatment used in these patients. None of the patients received any form of adjuvant systemic therapy.

The natural course of the RCC is unpredictable. The disease can metastasize to any organ, any time even many years after the operation [21,24]. Metastasis from the RCC has been discovered as late as 31 years after the radical ne-

phrectomy [4]. The contralateral adrenal metastasis from RCC is extremely rare. Only 69 cases (including our series) can be found in the literature. The contralateral adrenal metastasis has been detected as late as 23 years after the nephrectomy [21].

The exact reasons of late development of the adrenal metastasis are not completely clear. One of the possible explanations could be that some metastases, especially those of low grade, can grow very slowly. Besides, improper patient follow-up i.e. not using a routine imaging studies for a long time might explain the late detection of some metastasis.

Adrenal metastasis from renal tumors is more common to the ipsilateral adrenal gland. The pathological mechanisms for secondary involvement of the contralateral adrenal gland by RCC are unknown. It is thought that the disease spreads via hematogenous route as is the case of other organ metastases. However, the autopsy studies illustrate that contralateral adrenal metastases occur far more often than should be expected on the basis of organ size [7]. Explanation of this fact can be a rich blood supply of the adrenal gland and its high blood volume-to-unit weight ratio [5]. It has been speculated that as far as the contralateral adrenal metastasis has occurred the adrenal gland is suggestive to have a higher affinity to the RCC cells than other organ tissues [30]. In another words, if the tumor cell reaches the adrenal gland the later acts as a fertile soil and stimulates raise of these cells [7]. In consistent with this theory some studies are showing that the adrenal metastases from the contralateral primary RCC grew to a considerable size without metastasing to other organs. Utsumi T, *et al.* describe a huge (85X90mm) contralateral adrenal metastasis that had invaded the kidney, renal vein, and inferior vena cava but without any involvement of other organs [38].

The risk-factors for development of the adrenal metastasis have been analyzed by some of the studies. Importance of the several clinicopathological features of the primary RCC has been reported. These are: tumor size, left sided tumor, advanced T-stage, and upper-pole tumor location [13,30].

Adrenal metastases are usually anatomically and functionally silent and patients rarely have symptoms or signs of adrenal insufficiency. Therefore, abdominal imaging is not routinely used for follow-up and the isolated contralateral adrenal metastasis from RCC is rarely diagnosed during a lifetime. This should contribute to the late disease diagnosis, treatment and the worse prognosis.

Due to rare occurrence the optimal diagnostic approach to a solitary contralateral adrenal metastasis in the patients with a history of RCC is controversial. It can be different from the adrenal incidentalomas. Imaging studies usually cannot verify with certainty the adrenal masses detected in the patients previously operated due to the RCC. It is

always difficult to determine whether the mass is: primary adrenal tumor (carcinoma), benign tumor (i.e. an adrenal cortical adenoma) or metastasis. Preoperative diagnosis of synchronous adrenal metastases is relatively easy and is mainly based on radiological findings from abdominal CT and/or MRI. The finding of solitary adrenal mass without elevated serum adrenocortical hormones is strongly suggestive of a metastatic lesion. Metastatic adrenal tumors are usually well-vascularized as compared with the adrenal cortical adenoma or primary adrenal carcinoma. The later ones are more hypovascular [18].

CT is a highly specific in diagnosing adrenal metastases. In 82% of cases reported in the literature, contralateral adrenal metastases have been diagnosed by abdominal CT. Antonelli *et al.* reviewed clinical records of 1179 surgically treated RCC patients and found that 15 had suspicious findings in the contralateral adrenal glands on CT. Only one of the 15 surgically removed adrenals was found to be free of tumor. The authors reported positive and negative predictive value of CT as 73% and 96% in detecting the adrenal metastases. Remarkably, the positive predictive value of CT in diagnosing the contralateral adrenal metastases was higher [25]. It should be noted that accuracy of CT for distinguishing between benign and malignant contralateral adrenal nodules has improved recently using CT protocols to evaluate the wash-out of contrast media [16]. In accordance with these data all four metastases in our patients have been detected by CT.

Adrenal biopsy can be advocated in some cases. The biopsies of RCC has been lately abandoned due to the following reasons: a) the predictive value of the imaging findings usually is so high that a negative biopsy result would not alter the management strategy; b) 10-20% of biopsies are reported to be non-conclusive; c) high risk of complications associated with the biopsy [34].

Early diagnosis and treatment of metachronous adrenal metastases is more challenging as it can occur many years after the operation. This depends on the mode of follow-up, diagnostic techniques used and early referral of the patient to the specialized clinic. In our study the adrenal metastases have been detected at the mean 65.5 months after radical nephrectomy. A wide variability of latency in diagnosis of the metastases has been reported by others as well. These data indicate on the necessity of prolonged surveillance, especially in the high risk patients i.e. with advanced disease stage [2,36].

The survival of patients with RCC mainly depends on the disease spread. Widely metastatic RCC usually have a poor prognosis with a mean survival of 11 months. On the contrary, in the patients with solitary or limited metastases resection of the metastases can be associated with prolonged survival (30% survival at 5 years) [34]. Reports of successful outcomes and subsequent long-term survival

after treatment of solitary metastases of the RCC justify an aggressive surgical approach [24]. In light of the existing data, complete resection of the primary renal and metastatic adrenal tumors should be the main clinical strategy in these patients. Thus, in case of adrenal metastases whether it is synchronous or metachronous, ipsilateral or contralateral, complete removal of adrenal gland is a treatment of choice providing the best results [18]. Adrenalectomy can be performed either laparoscopically, retroperitoneoscopically or by robotic surgery, decreasing the surgery-associated morbidity and hospital stay [8]. There are no data on the efficacy of any form of systemic therapy in the treatment of solitary adrenal metastasis.

The available data on the outcome of the surgical treatment of the contralateral adrenal metastases from RCC are limited and biased. The biggest number of the patients reported in the literature is 11 [18]. This number is small for making the strong conclusions. Majority of the available studies indicate that the surgical treatment of contralateral adrenal metastases from RCC is worthwhile in selected patients [3,35]. One study demonstrated that patients in whom RCC metastases (both synchronous and metachronous) were clinically confined to the adrenal gland had statistically better survival rates than those with diffuse metastasis [2]. In about one-third of the RCC patients with isolated adrenal metastasis, surgical resection of the metastasis led to an apparently curative outcome [38]. The longest disease-free survival after removing a contralateral adrenal metastases from RCC reported in the literature is 12.1 years [40], and the longest overall survival is 14.3 years [8]. In accordance with the literature we didn't find statistically significant difference between the patients with localized RCC and solitary contralateral adrenal metastasis. Furthermore, with multivariate statistical analysis the presence of solitary adrenal metastases was not predictive of the clinical prognosis of the patients following adrenalectomy.

The exact reason why do these patients survive longer remains unclear. The several possible explanations exist. It has been speculated that this is a localized disease and that complete removal of the tumor improves prognosis. Another explanation is that the patient immune system can probably inhibit microscopic disease after tumor debulking. Finally, it has been postulated that this may be a naturally selected group of patients with slow-growing cancer which is not very aggressive and does not metastasize readily [27].

Conclusion

Solitary contralateral adrenal metastasis from RCC is an extremely rare clinical complication that can occur very late after the radical nephrectomy. The increased use of radiological diagnostic tests like: ultrasound, CT and MRI has led to more efficient detection of such lesions. Aggressive surgery remains the treatment of choice in these cases improving prognosis in some of the patients. There is no

doubt that the existing data are limited and we need more studies to define the optimal management strategy in the patients with contralateral adrenal metastasis from RCC.

REFERENCES

1. Angervall L, Wahlqvist L. Follow up and prognosis of renal carcinoma in a series operated by per fascial nephrectomy combined with adrenalectomy and retroperitoneal lymphadenectomy. *European Urology* 1978; 4(1): 13-17.
2. Antonelli A. et al. Surgical treatment of adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a single-centre experience of 45 patients. *BJU International* 2006; 97(3): 505-508.
3. Barnes RD, Abratt RP, Cant PJ, Dent DM. Synchronous contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma: a 7 year survival following resection. *The Australian and New Zealand journal of surgery* 1995; 65(7): 540-541.
4. Bloom DA, Kaufman JJ, Slith RB. Late recurrence of renal tubular carcinoma. *Journal of Urology* 1981; 126(4): 546-548.
5. Campbell CM, Middleton, RG, Rigby OF. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Urology* 1983; 21(4): 403-405.
6. Chevillat JC. et al. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival. *Journal of Urology* 2001; 166(2): 453-456.
7. Dieckmann KP, Wullbrand A, Krolzig G. Contralateral adrenal metastasis in renal cell cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1996; 30(2): 139-143.
8. Elashry OM. et al. Laparoscopic adrenalectomy for solitary metachronous contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 1997; 157(4): 1217-1222.
9. Ertl CW, Darras FS. Solitary metachronous contralateral adrenal metastasis from renal cell carcinoma. *Urology* 1999; 54(1): 162.
10. Fourcar E, Dehner LP. Renal cell carcinoma occurring with contralateral adrenal metastasis. A clinical and pathological trap. *Archives of Surgery* 1979; 114(8): 959-963.
11. Hasegawa J. et al. Renal cell carcinoma with solitary contralateral adrenal metastasis. *Urology* 1988; 32(1): 52-53.
12. Huisman TK, Sands JP Jr. Renal cell carcinoma with solitary metachronous contralateral adrenal metastasis: experience with 2 cases and review of the literature. *Urology* 1991; 38(4): 364-368.
13. Ito A, et al. Adrenal metastasis from renal cell carcinoma: Significance of adrenalectomy. *International Journal of Urology* 2002; 9(3): 125-128.
14. Kessler OJ. et al. Metachronous renal cell carcinoma metastasis to the contralateral adrenal gland. *Urology* 1998; 51(4): 539-543.
15. Kim SH. et al. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998; 82(2): 389-394.
16. Korobkin M. CT characterisation of adrenal masses: the time has come. *Radiology* 2000; 217(3): 629-632.

17. Kozłowski JM. Management of distant solitary recurrence in the patient with renal cancer: contralateral kidney and other sites. *Urologic Clinics of North America* 1994; 21(4): 601–624.
18. Lau WK, et al. Contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma: treatment, outcome and a review. *BJU International* 2003; 91(9): 775–779.
19. Lemmers M, et al. Renal adenocarcinoma with solitary metastasis to the contralateral adrenal gland: report of 2 cases and review of the literature. *Journal of Urology* 1989; 141(5): 1177–1180.
20. Mesurolle B, et al. Late presentation of solitary contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma. *European Radiology* 1997; 7(4): 557–558.
21. Mesurolle B, et al. Late presentation of solitary contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma. *European Radiology* 1997; 7(4): 557–558.
22. Neal PM, et al. Renal cell carcinoma: recognition and treatment of synchronous solitary contralateral adrenal metastasis. *Journal of Urology* 1982; 128(1): 135–136.
23. O'Brien WM, Lynch JH. Adrenal metastases by renal cell carcinoma. Incidence at nephrectomy. *Urology* 1987; 29(6): 605–607.
24. O'Dea MJ, et al. The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *Journal of Urology* 1978; 120(5): 540–542.
25. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 2001; 166(5): 1611–1623.
26. Pertia A, et al. Importance of cell cycle regulatory proteins and proliferation markers in conventional renal cell carcinoma. In: Watanabe HS, (ed.) *Horizons in Cancer Research*, Nova Science Publishers, Inc., New York: 2011; vol. 42: 191–205.
27. Plawner J. Results of surgical treatment of kidney cancer with solitary metastasis to contralateral adrenal. *Urology* 1991; 37(3): 233–236.
28. Previte SR, Willscher MK, Burke CR. Renal cell carcinoma with solitary contralateral adrenal metastasis: experience with 2 cases. *Journal of Urology* 1982; 128(1): 132–134.
29. Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? *Journal of Urology* 1986; 135(3): 453–455.
30. Sagalowsky AI, et al. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 1994; 151(5): 1181–1184.
31. Sagalowsky AI, Molberg K. Solitary metastasis of renal cell carcinoma to the contralateral adrenal gland 22 years after nephrectomy. *Urology* 1999; 54(1): 162.
32. Saitoh H, et al. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *Journal of Urology* 1982; 127(6): 1092–1095.
33. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal, A. *Cancer Statistics, 2011*. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212–236.
34. Silverman SG, et al. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2009; 240(1): 6–22.
35. Stein A, Mecz Y, Sova Y, Lurie M, Lurie A. Synchronous and metachronous contralateral adrenal metastases

- from primary renal cell carcinoma. *Urology International* 1997; 58(1): 58–60.
36. Stephenson AJ, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *Journal of Urology* 2004; 172(1): 58–62.
37. Turini D, et al. Biological, diagnostic and therapeutic aspects of a case of renal cell carcinoma occurring with bladder and contralateral adrenal metastasis. *Urology International* 1988; 43(5): 293–296.
38. Utsumi T, et al. Renal cell carcinoma with a huge solitary metastasis to the contralateral adrenal gland: A case report. *International Journal of Urology* 2008; 15(12): 1077–1079.
39. Yamasaki Y, et al. The role of surgery in renal cell carcinoma with solitary metachronous metastasis to contralateral adrenal gland. *Anticancer Research* 1999; 19(6C): 5575–5576.
40. Yokoyama Sapienza P, et al. Renal carcinoma with a solitary synchronous contralateral adrenal metastasis: a case report. *Anticancer Res* 1997; 17(1B): 743–747.
41. Winter P, et al. On the necessity of adrenal exstirpation combined with radical nephrectomy. *Journal of Urology* 1990; 144(4): 842–843.

SUMMARY

METASTASIS OF RENAL CELL CARCINOMA TO CONTRALATERAL ADRENAL GLAND: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Chkhotua A., Managadze L., Pertia A.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

Isolated metastasis of renal cell carcinoma (RCC) to the contralateral adrenal gland is a rare complication occurring in 2.5% of cases. The optimal diagnosis and treatment of this condition is not well defined. We present our experience of treatment of four patients with contralateral adrenal metastasis of RCC. Six hundred twenty nine patients with RCC have been operated at our institution from 1991 to 2005. Four cases (0.6%) of isolated contralateral adrenal metastasis have been diagnosed on CT with the mean follow-up of 83.3 months (range: 23–196 months). The metastases have been detected synchronously in one and metachronously in three cases. All patients underwent adrenalectomy through flank incision above the 11th rib. Pathological stage of the tumor was pT2N0 and pT3aN0 in two patients each. Grade 2 tumor was detected in one and grade 3 in three cases. Adrenalectomy was uneventful in all patients. The mean operation time was 136 minutes (range: 110–160 minutes). No serious perioperative complications have been detected. Two patients are alive 47 and 63 months after adrenalectomy without signs of disease recurrence. Two patients died from multiple metastases 19 and 38 months after adrenalectomy, including patient with synchronous contralateral adrenal metastases. Isolated metastasis of RCC in the contralateral adre-

nal gland is a very rare complication. Surgical treatment is feasible and should be recommended in all cases as long-term curable effect can be observed in some cases.

Keywords: contralateral adrenal metastasis of renal cell carcinoma, surgical treatment, adrenalectomy.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ МЕТАСТАЗОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ПОЧКИ В КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫЙ НАДПОЧЕЧНИК

Чхотуа А.Б., Манагадзе Л.Г., Пертия А.Р.

Национальный центр урологии, Тбилиси, Грузия

Изолированные метастазы почечно-клеточного рака почки (РП) в контралатеральную надпочечную железу весьма редки и встречаются в 1,5% случаев. Оптимальные методы диагностики и лечения этого осложнения не определены. В статье приведен наш опыт лечения 4 случаев метастаза РП в контралатеральный надпочечник и краткий обзор литературы на данную тему. 629 пациентов с РП были оперированы в центре урологии с 1991 по 2005 гг. Средний срок постоперационного наблюдения составил 83,3 месяцев (23-196 месяцев). Изолированный метастаз в контралатеральный надпочечник был диагностирован с помощью КТ. Метастазы были выявлены синхронно с основным заболеванием в одном и послеоперационно - в 3 случаях. Всем пациентам была произведена адреналэктомия XI межреберным доступом. Стадия заболевания была: p T₂N₀ (n=2) и T₃aN₀ (n=2). Операция прошла без осложнений у всех пациентов. Средняя продолжительность операции составила 136 минут (110-160 минут). Серьезных послеоперационных осложнений не наблюдалось. 2 пациента умерли от множественных метастазов спустя 19 и 38 месяцев после операции. 2 пациента живы без признаков заболевания 47 и 63 месяца после адреналэктомии. Изолированные метастазы РП в контралатеральный надпочечник встречаются редко. Хирургическое лечение должно быть рекомендовано всем пациентам. У некоторых из них удается достичь продолжительного положительного эффекта.

რეზიუმე

კონტრალატერალურ თირკმელზედა ჯირკვალში თირკმელუჯრედოვანი კიბოს იზოლირებული მეტასტაზების მკურნალობა

ა. ჩხოტუა, ლ. მანაგაძე, ა. პერთია

უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

თირკმელუჯრედოვანი კიბოს იზოლირებული მეტასტაზი კონტრალატერალურ თირკმელზედა ჯირკვალში იშვიათი გართულებაა და გვხვდება შემთხვევათა 2,5%-ში. მისი ოპტიმალური დიაგნოსტიკა და მკურნალობა ჯერ კიდევ დადგენილი არ არის. აღნიშნულ ნაშრომში გაანალიზებულია კონტრალატერალურ თირკმელზედა ჯირკვალში თირკმელუჯრედოვანი კიბოს იზოლირებული მეტასტაზის 4 შემთხვევა. აღ. წულუკიძის უროლოგიის ეროვნულ ცენტრში, 1991 წ-დან 2005 წ-მდე გაკეთდა რადიკალური ნეფრექტომიის 629 ოპერაცია. პოსტოპერაციული მეტავალყურეობის საშუალო ვადა შეადგენდა 83,3 თვეს (23-196 თვე). მეტავალყურეობის ამ ვადაში დიაგნოსტირებული იქნა კონტრალატერალური თირკმელზედა ჯირკვლის იზოლირებული მეტასტაზის 4 (0,6%) შემთხვევა, მათგან 1 აღმოჩენილი იქნა ძირითად დაავადებასთან სინქრონულად, ხოლო 3 – მეტაქრონულად. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ადრენალექტომია XI ნეკნთაშორისი მიდგომით. პირველადი სიმსივნის პათოლოგიური სტადია იყო pT₂N₀ და pT₃aN₀ 2 შემთხვევაში თითოეული. ადრენალექტომიას რაიმე სერიოზული გართულება არ მოჰყოლია. ოპერაციის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 136 წთ. (110-160 წთ.). ოპერაციიდან 47 და 63 თვის შემდეგ 4-დან 2 პაციენტი ცოცხალია დაავადების რეციდივის გარეშე. ოპერაციიდან 19 და 38 თვის შემდეგ 2 პაციენტი გარდაიცვალა მრავლობითი მეტასტაზებისგან. კონტრალატერალურ თირკმელზედა ჯირკვალში თირკმელუჯრედოვანი კიბოს იზოლირებული მეტასტაზი იშვიათი გართულებაა. ოპერაციული მკურნალობა ნაჩვენებია და ზოგიერთ შემთხვევაში მიიღება ხანგრძლივი ეფექტი.

IMPROVING THE PROGNOSIS WAYS OF CENTRAL GENESIS AND MANAGEMENT OPTION IN INFERTILE WOMEN

Halilova N.

Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan

Human infertility has developed into important social, medical and psychological problem in the worldwide today. At the frequency of infertile couples 15% and higher this problem is growing up to national problem and may influence demographic parameters. Female reproductive health condition closed with social problems and stresses of modern life rhythm still did not lose own actuality.

In the foundation of durable menstrual disorders stands breach of physiological relation mechanisms in neuro-endocrinological functional system. Most central forms of primary and secondary amenorrhoea are results of subcortical regions dysfunction [1-5]. From other side long lasting hormone therapy may affect the highest neurocontrol mechanisms by putting the brake on hypophyseal gonatrop function. Despite the realized successful managing approach and assisted reproductive techniques no one is giving 100% effect. Recovery of central forms menstrual disorders in infertile women still not enough studied and presents as more complex group from this point of view.

Materials and methods. This study was carried out on 159 married infertile women, who attended infertility clinic and Gynecological ward at Research Institute of Obstetrics and Gynecology, MOH, Baku. Retrospective study included stationary case records were reviewed during the period from 1997 till 2002. Prospective research was implemented from the first visit the infertility clinic.

Menstrual function analysis revealed that delayed age rate at menarche was from 16 years till 19 years. Oligomenorrhoea numbered 116 cases (73%), amenorrhoea-43 cases (27%) subsequently. Menstrual disorders from the period at menarche included 82 women (51.6%), from married life-77 women (48.4%) subsequently. 122 patients were observed with primary infertility (76.7%), 37 patients- with secondary infertility (23.3%). In all 159 women anovulation was documented with low basic serum progesteron, hyperprolactinemia was detected in 2 patients (1.3%), testosterone level was high in 7 patients (4.4%). LH/FSH ratio higher than 2.5 times was detected in 3 women (1.9%), T3, T4 and TSH were normal. 17- CS excretion in diurnal urine was high in 17 patients (10.7%).

Abdominal and transvaginal ultrasound was performed and PCOS was diagnosed almost in half of the patients (69 patients, 43.4%). Laparoscopy was performed in 54 women (34%). By this approach PCOS was visualized in 21 patients (31.2%), endometrial polyp- in 8 patients (5%), endometrial hyperplasia- in 3 patients (1.9%), endometrial atrophy- in 2 patients.

For neural study in 159 observed women skull x-ray was performed. According to the indications patients were consulted by neurologist and ophthalmologist, electroencephalography was performed to find involved axis level dysfunction caused menstrual disorders and infertility. Electroencephalography revealed 4 types of functional pathology: diencephalic, diencephalic-hypothalamic, hypophyseal and with absence any pathological dysfunctional changes on electroencephalograms.

In group I, the patients received tegretol tab 100mg BID during the period 3 to 6 months, finlepsin 100mg BID 3-6 months, sinnarizin 25mg BID or TID 2-3 months, sedative management- persen forte 1 tab TID, elenium 1/2-1/3capsule 10 days-1 month, verospiron 25mg TID 2-3 months, kavinton 5mg TID under BP control. Among the patients of group I, those belonged to subgroup D did not receive tegretol treatment due to not found pathology on their electroencephalograms.

In group II, patients received estrogen- progestin combinations as Diane-35, Marvelon, Tri-Regol subsequently in generally accepted dosage regimen during the period 12 months- more than one year documented in stationary case records from 1997 till 2000. Ovulation was documented with normal luteal phase progesteron (WHO criteria). Pregnancy was diagnosed with the presence of a fetal sac with a positive fetal heart activity by using abdominal and transvaginal ultrasound.

Statistical analysis was performed using chi-square analysis where appropriate, Fisher's Exact Test were quantitative parameter less than 5 and non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test. The data was analyzed using computer software Microsoft Excel 2000 and S-PLUS 2000.

Results and their discussion. The length of infertility was between 1-12 years. The age range of the patients was from 17-43 years. According to achieved findings of gynecological and neurological states 88 of 159 patients who received neuro-mediatorial correction (regardless 5 patients included in subgroup D) and 66 of 159 patients received hormone therapy were almost similar. Difference was found during analysis of menstrual function. Majority women in group I (52.7%) had menstrual disorders from the period at menarche

In group II menstrual disorders started from the period at menarche and from married life period had the same percentage (50%).

Menstrual cyclicity recovered in 26 patients (28%) in Group I as shown in (Table 1). It is significantly higher in comparison with Group II, where only in 3 patients menstrual cycle became regular (4.5%). P value <0.001. Pregnancy occurred in 17 women (18.3%) in Group I, In Group II- in 3 women (4.5%) (p<0.05%). 9 of 26 patients with regulated menstrual cyclicity in Group I did not get pregnancy (9.7%). 33 women in Group I (35.5%) mentioned improvement in their general condition, disappeared headache and

disturbances in sleep, disappeared anxiety, decreased hair growth around the body, reduced body weight. In group II such chances mentioned 5 patients (7.6%) (p<0.001).

Pregnancy occurred in 16 women in Group I (17.2%) after 3 months of therapy, in Group II was not attained (p<0.005). In 1 woman in Group I pregnancy happened during the 1 year and 3 months after received treatment, in compared Group II was not occurred.

Table. Comparison of parameters in both groups after received management

Parameters	Group I (n=93)		Group II (n=66)		p
	number	%	number	%	
Regular menstrual cyclicity	26	28	3	4,5	< 0.001
Occurred pregnancy	17	18,3	3	4,5	< 0.05
Improvement in general condition	33	35.5	5	7.6	< 0.001
Pregnancy attained period 3-5 months	16	17,2	0	0	< 0.005
Pregnancy attained period 1 year and 3 months	1	1,1	0	0	
Total length of management	3-6 months		1-12 years		< 0.001

The analysis of results obtained from this study showed that the percentage of central forms oligomenorrhoea and amenorrhoea in 159 infertile women choiced by random method was higher (92%) in comparison with the rest 13 patients included in subgroup D (8%). Electroencephalography revealed different levels of cerebral structures participated in common pathologic chain ended in infertility. A literature review supports that menstrual function is dependent upon on intact hypothalamic-pituitary-ovarian axis [6-10]. The present study revealed that diencephalic-hypothalamic structures (subgroup B) had prevalence due to their participation degree in highest neurocontrol (50.3%). Subgroup B electroencephalographic picture reflected background activity, which presented with predominated P-waves oscillations (Fig.).

EEG study showed that both diencephalic and hypothalamic structures can be involved simultaneously or one of the levels presented in dysfunctional condition can involve the other one.

Diencephalic type of dysfunction (subgroup A) characterized by expressive generalized bilateral-simultaneous releasing of θ -and δ -waves on EEG and percentage of participation was 28.3%.

Pituitary type (subgroup C) distinguished itself by regional qualities disorders were reflected on EEG as differences between the regions. Percentage of activity of this level was 13.2%.

Neurologically were diagnosed: neurasthenia (8.8%), vegetoangiodistonia (4.4%), neurosis (1.9%), neurotic condition (1.3%), Ophthalmologist mostly found constriction of arteries and dilatation of veins at the eyeground (6.2%), in of no account cases – eyesight nerve atrophy, wall eye, angiopathy.

Skull x-ray picture mostly demonstrated different changes of turkish sacrum shape: flat turkish sacrum, broad turkish sacrum, closed entry into turkish sacrum, arctated entry into turkish sacrum, turkish sacrum wall osteoporosis; override signs, overventilation of temporal bone pyramid intensified impression of cerebral vessels,- as well.

Clinically in both groups were observed the prevalence of primary infertility (in group I- 78.5%, in Group II- 74.2%) and the prevalence of oligomenorrhoea (in Group I- 74.2%, in Group II-71.2%). Percentage of dilated age at menarche was significantly higher in Group II (39.4%) in comparison with Group I, where the percentage of the same parameter was 18.3% (p<0.005). In both groups PCOS was the leading diagnosis, confirmed by ultrasound and laparoscopy.

In correlation with skull x-ray findings, ophthalmological, neurological and electroencephalographic findings we may conclude that chronic conditions of anovulation were stood in foundation of oligomenorrhoea and amenorrhoea observed in both compared groups caused by dysfunctional disorders of central regular mechanisms, chronic hypertension, long lasting irritability of cortical neurons until convulsive preparation.

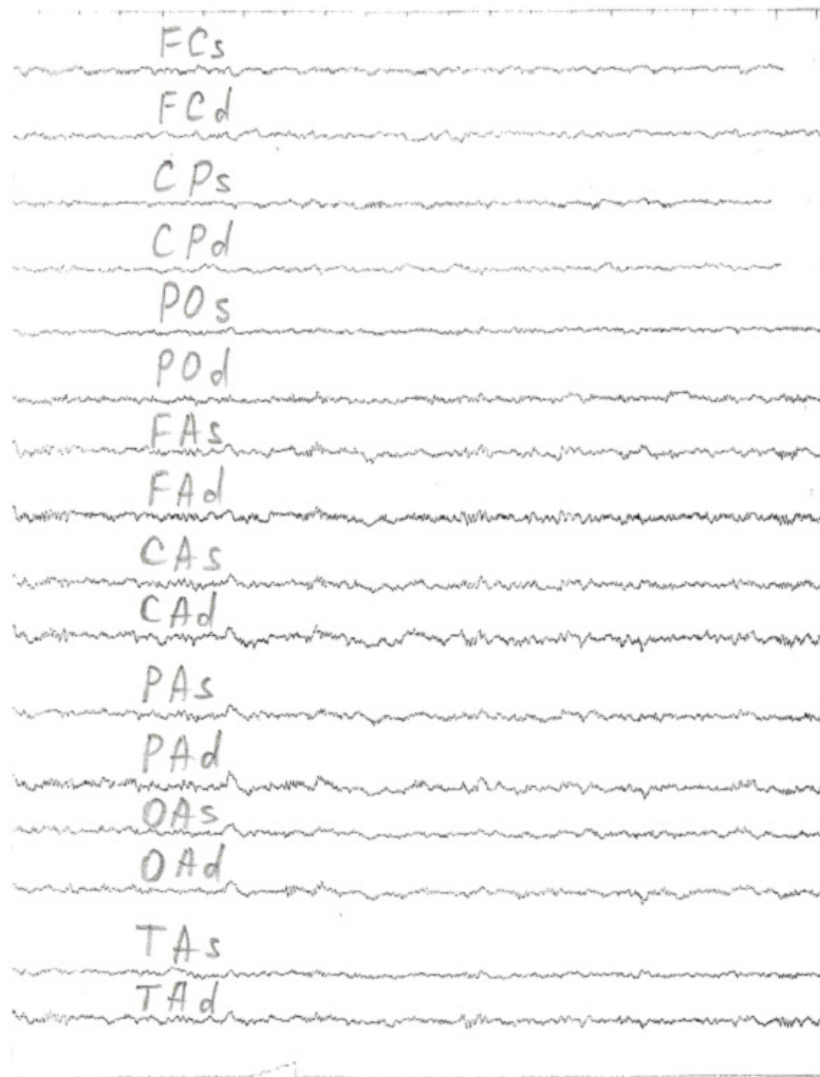


Fig. Electroencephalograms of subgroup B showed background activity with predominated B-waves oscillations

Tegretol is known anticonvulsant and medicine with neuromediatorial action. In a few articles available in Russian language already was discovered normalized electrical activity of the brain and recovery of menstrual rhythm in gynecological patients with secondary amenorrhoea received tegretol management. The literatures were reviewed in English language include limited studies regarding correlation between subcortical structures of the brain and menstrual disorders in infertile women and content hormone therapy.

The present study revealed significantly higher efficacy of pathogenetic management compared to the conventional hormone therapy. In Group I ovulatory dysfunction recovered at the background of tegretol management without hormone support. There was significant difference in the length of management between Group I (3-6 months) and Group II (1-12 years) ($p < 0.001$). Pregnancy was obtained during shorter period in Group I in comparison with Group II. Majority patients in Group

I mentioned improvement in their general condition, disappeared headache and anxiety, reduced hair growth all around the body and reduced body weight (35.5%). The percentage is significantly higher in comparison with Group II, where the same improvement was observed in 5 patients (7.6%) (p value < 0.001).

Conclusion:

Our study revealed that durable menstrual disorders as oligomenorrhoea and amenorrhoea in infertile women are highly suspicious for central genesis. From this point of view it is necessary to study their neurological kind of complaints as headache, hypertension, disorders in sleep, anxiety "without any reason". It is suggested that such patients should be sent for electroencephalography and if needed can be consulted by neurologist.

Therefore, we may affirm that patients with central forms of oligo- and amenorrhoea should be managed firstly with neuromediatorial correction purpose.

REFERENCES

1. Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Довлетханова Э.Р., Олейникова О.М., Зыряева Н. А. Применение карбамазепина в лечении центрального генеза. *Акушерство и гинекология* 2001; 3: 20-22.
2. Baird D.T. Amenorrhoea. *Lancet* 1997; 350: 275-279.
3. Barnea F. Hypothalamic amenorrhoea syndrome. *The hypothalamus in health and disease*. Ed Givens J. Chicago 1989; 302-310.
4. Hillary O.D. Critchley. Amenorrhoea and oligomenorrhoea and hypothalamic-pituitary-dysfunction. In: Show R.W., Soutter W.P., Stanton S.L. *Gynaecology*, 3rd edn. 2003; 17: 232.
5. Judd S., Stranks S., Michailov L. Gonadotropin-releasing hormone pacemaker sensitivity to negative feedback inhibition by estradiol in women with hypothalamic amenorrhoea. *Fertility. Sterility* 1989; 51(1-2), 257-262.
6. Pfeifer S. M. NMS National medical series for independent study. *Obstetrics and Gynecology*. USA 2008: 249.
7. Show R.W., Butt W.R., London D.R., Marshall J.C. Variation in response to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) at different phases of the same menstrual cycle in normal women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1974; 81: 632-639.
8. Wang C.F., Lusley B.L. Lein A., Yen SSC. The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Methabolism* 1976; 42: 718-724.
9. Yen SSC, Quigley M.E., Reid R.L., Cetel N.S. Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactic secretion. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1985; 152:485-493.
10. Show R.W. Control of hypothalamic-pituitary-ovarian function. In: Show R.W., Soutter W.P., Stanton S.L. *Gynaecology*. 3rd ed. 2003; 15: 203-213.

SUMMARY

IMPROVING THE PROGNOSIS WAYS OF CENTRAL GENESIS AND MANAGEMENT OPTION IN INFERTILE WOMEN

Halilova N.

Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Minisrty of Health, Baku, Azerbaijan

To study central genesis of disfunctional menstrual disorders was based particularly on electroencephalography and find out efficacy of pathogenetic management in infertile women with central forms of oligomenorrhoea and amenorrhoea compared to generally accepted hormone therapy.

Depending on received management, all 159 patients were divided into two groups. Group I included 93 women with infertility and menstrual disorders treated by taking into ac-

count the found cerebral dysfunction. Group II included 66 women received generally accepted hormone therapy.

26 women belonged to group I were found to have regulated menstrual cyclicality (28%) after neuro-mediatorial management with tegretol, finlepsin, cinnarizin, phenazepam,- received during 3-6 months. In group II, in 3 women (4.5%) was obtained improvement and period became regular by using hormone treatment, included Diane-35, Tri-Regol, Marvelon subsequently by generally accepted way during long lasting courses (12 months- more than 1 year). Pregnancy occurred in 17 cases in group I (18.3%). The difference was significantly higher in this group in comparison with group II, where pregnancy was attained only in 3 women (4.5%).

Our findings indicate that in the basis of menstrual disorders observed in 159 infertile women were stood dysfunctional changes of central regular mechanisms. Pathogenetic therapy showed that we have taken into consideration neuro-mediatorial correction of found central nervous system level dysfunction. By this way our study reveals significant success of management with neuro-mediatorial purpose compared to the generally accepted hormone therapy.

Keywords: Infertility, menstrual disorders, central nervous system, oligomenorrhoea, amenorrhoea.

РЕЗЮМЕ

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Халилова Н.Н.

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Минздрав Азербайджана, Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение дисфункциональных поражений менструальной функции центрального генеза у женщин, страдающих бесплодием и олиго- и аменореей и оценка эффективности проведенного целенаправленного патогенетического лечения в сравнительном аспекте с результатами общепринятой гормонотерапии.

В зависимости от проведенного лечения, все 159 обследованных женщин были подразделены на 2 группы. I группу составили женщины с расстройствами менструальной и репродуктивной функций, которым была проведена корригирующая терапия с учетом выявленных церебральных нарушений - 93 женщины. II группу составили 66 женщин, получавшие традиционную гормонотерапию.

У 26 (28%) обследованных I группы отмечено восстановление менструального цикла на фоне терапии препаратами нейρο-медиаторного действия (тегретол, финлепсин, циннаризин, феназепам) в течение 3-6 месяцев. Во II группе, в которой лечение проводилось длительными курсами (в течение 12 месяцев и дольше) комбинированными гормональными препаратами (марвелон, Диане-35, трирегол), менструальная функция восстановилась только у 3 (4,5%) женщин. У женщин I группы беременность наступила в 17 (18,3%) случаях. Разница показателей достоверно высока.

Полученные данные указывают, что причиной нарушения менструальной функции по типу олиго- и аменореи у 159 бесплодных женщин являются дисфункциональные расстройства центральных механизмов регуляции. Терапия препаратами нейρο-медиаторного направления предназначалась для целенаправленной патогенетической коррекции дисфункции ЦНС.

Таким образом, результаты исследования указывают на успешность терапии препаратами нейρο-медиаторного действия в сравнении с общепринятой консервативной гормонотерапией, не учитывающей дисфункции ЦНС.

რეზიუმე

ცენტრალური გენეზის უშვილობის პროგნოზირების გაუმჯობესების და მკურნალობის ოპტიმალური ტაქტიკის შერჩევის გზები ქალებში

ბ. ხალილოვა

მეანობისა და გინეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, აზერბაიჯანის ჯანდაცვის სამინისტრო, ბაქო, აზერბაიჯანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოლიგო- და ამენორულ უშვილო ქალებში მენსტრუალური ციკლის დისფუნქციური მოშლის შესწავლა და მიზნობრივად ჩატარებული პათოგენეზური მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება, საყოველთაოდ აღიარებულ ჰორმონოთერაპიასთან შედარებით ასპექტში.

შესწავლილ იქნა ოლიგო- და ამენორული მიზეზით უშვილო 159 ქალის გინეკოლოგიური და ნევროლოგიური მდგომარეობა.

ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით, ყველა ქალი გადანაწილდა 2 ჯგუფში. I ჯგუფს შეადგენდნენ ქალები, რომელთაც დარღვეული ჰქონდათ მენსტრუალური და რეპროდუქციული ფუნქციები და, რომელთაც გამოვლენილი ცერებრალური დარღვევების შესაბამისად, ჩატარდა მაკორექტირებელი თერაპია. ასეთი იყო 93 ქალი. II ჯგუფის 66 ქალს ჩატარდა ტრადიციული ჰორმონოთერაპია.

ნეირო-მედიატორული მოქმედების პრეპარატებით (ტეგრეტოლო, ფინლეპსინი, ცინარიზინი, ფენაზეპამი) მკურნალობის შედეგად, I ჯგუფის 26 (28%) ქალს 3-6 თვის განმავლობაში აღუდგა მენსტრუალური ციკლი.

II ჯგუფში, სადაც მკურნალობის ხანგრძლივი კურსი (12 თვის და მეტი განმავლობაში) კომბინირებული ჰორმონალური პრეპარატებით (მარველონი, დიანე-35, ტრირეგოლი) მიმდინარეობდა, მენსტრუალური ფუნქცია მხოლოდ 3 (4,5%) ქალს აღუდგა. I ჯგუფიდან 17 (18,3%) ქალი დაორსულდა. მონაცემთა შორის განსხვავება სარწმუნოდ მაღალია.

მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ოლიგო- და ამენორულ ტიპით მენსტრუალური ციკლის მოშლის საფუძველს 159 უშვილო ქალში ცენტრალური მექანიზმის რეგულაციის მოშლა წარმოადგენს. ნეირო-მედიატორული პრეპარატებით მკურნალობა მიზნობრივად მიმართული იყო პათოგენეზური დისფუნქციის კორექციისკენ, რომელშიც ჩართული იყო ცნს. ამგვარად, გამოკვლევებმა ცხადყო ნეირო-მედიატორული პრეპარატებით მკურნალობის უპირატესობა და წარმატება საყოველთაოდ აღიარებულ კონსერვატორულ ჰორმონოთერაპიასთან შედარებით, რომელიც არ ითვალისწინებს ცნს-ის დისფუნქციას.

ВЫЯВЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНДЕФИЦИТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Оспельникова Т.П.

ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России

Воспалительные гинекологические заболевания (хронические и острые) встречаются практически у каждой второй гинекологической больной. Причиной воспалительных процессов при гинекологических заболеваниях являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии и др.), запускающие каскад защитных реакций [24,44]. Известно, что при возникновении любого инфекционного процесса первым барьером на его пути является система интерферона (ИФН) [6,31,41], одна из главных составляющих системы врожденного иммунитета организма. Известно также, что снижение функциональной активности системы ИФН зачастую приводит к хронизации инфекционного процесса, обеспечивая переход острого инфекционного процесса в хронический [6,16].

Острые воспалительные гинекологические заболевания (ОВГЗ) представляют собой первично острые заболевания и обострения хронических воспалительных заболеваний. Острый воспалительный гинекологический процесс может протекать с гнойными поражениями маточных труб и яичников. Сопутствующие осложнения в виде пельвиоперитонита, диффузного и разлитого перитонита, формирования пиосальпинксов и tuboовариальных гнойных образований, а также переход воспаления в хроническую стадию, могут привести к нарушению менструальной и репродуктивной функции женщин. Считается [1,3,15,17], что мультимикробную этиологическую структуру острых воспалений представляют условно-патогенные и патогенные аэробные и анаэробные возбудители в различных ассоциациях и комбинациях с хламидиями, гонококками, вирусами семейства герпеса, в отличие от хронических воспалительных гинекологических заболеваний (ХВГЗ), основными причинными агентами которых являются вирусы [12,14,37]. Хронические, продолжающиеся годами, периодически обостряющиеся, воспалительные процессы постепенно вовлекают в патологический процесс другие органы и системы (нервную, эндокринную), приобретая характер полисистемных заболеваний [12,18].

Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов представляет важнейшую часть проблемы охраны здоровья женщин [2,10,11,13,19,20]. Научно обоснованная и правильно организованная лечебно-профилактическая помощь больным с воспалительными заболеваниями женской половой сферы

существенно влияет на трудоспособность, социальные и семейные условия жизни женщины, ее репродуктивную функцию. К тому же, успешная терапия воспалительных заболеваний женских половых органов имеет значение не только в восстановлении функций половой системы, но и в устранении сопутствующих нарушений эндокринной, нервной и других систем организма.

Целью исследования явилось повышение эффективности терапии при воспалительных гинекологических заболеваниях с помощью индукторов интерферона в комплексной противовоспалительной терапии.

Материал и методы. Обследовано 157 женщин с воспалительными гинекологическими заболеваниями в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст составил 28 ± 6 лет).

I группу составили 108 женщин с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями (ХВГЗ), клиническими диагнозами: хронический аднексит (52,8%), кольпит, эндоцервицит (45,4%), вульвит (1,8%). Кроме того, у некоторых больных встречались такие осложнения как невынашивание беременности (18,1%), первичное (3,15%) или вторичное (3,9%) бесплодие. Продолжительность ХВГЗ составила от года до 6 лет.

II группу составили 49 женщин с ОВГЗ придатков матки. При этом первично острое воспаление выявлено у 45,2% обследованных, обострение хронических воспалительных гинекологических заболеваний – у 54,8%. У 39 пациенток отмечено тяжелое течение воспалительного процесса с развитием осложнений в виде tuboовариальных образований, пельвиоперитонита, перитонита.

Группу контроля составили 15 женщин фертильного возраста от 20 до 45 лет, обратившихся за консультацией по поводу контрацепции, без какой-либо воспалительной гинекологической патологии в анамнезе.

Используемые препараты: низкомолекулярные индукторы интерферона с широким спектром биологической активности, обусловленной сочетанием этиотропных, иммуномодулирующих и патогенетических эффектов, парентерального (Меглюмина акридонацетат) и перорального (Тилорон) способами применения при ВГЗ в комплексной терапии с целью повышения эффективности лечения.

Пациентки с ХВГЗ получали традиционную комплексную противовоспалительную терапию (КПВТ): антибиотики с учетом выявленных возбудителей 10 дней, нистатин, метронидазол; при наличии герпес вирусной инфекции - ацикловир, зовиракс; витаминотерапию 10 дней. После окончания антибактериальной терапии с целью восстановления нормального микробиоценоза назначались эубиотики - бифидумбактерин и ацилакт, в течение 10 дней. Больные ХВГЗ были разделены на 3 группы: I группу составили 10 пациенток, получавшие традиционную КПВТ; во II группу вошли 50 больных, которым наряду с базисной терапией проводилось лечение Тилороном; III группу составили 48 пациенток, у которых КПВТ сочеталась с Меглюмина акридоацетатом.

В связи с тяжестью острого воспалительного гинекологического заболевания 80% пациенток были подвергнуты оперативному вмешательству. Всем пациенткам с ОВГЗ в стационаре проводили комплексную противовоспалительную терапию: антибактериальную/противогрибковую, дезинтоксикационную, десенсибилизирующую, общеукрепляющую, рассасывающую. Больные ОВГЗ были разделены на 2 группы: I группу составили 26 больных, получавших традиционную КПВТ; во II группу вошли 23 пациентки, которым проводилась базисная терапия с применением Меглюмина акридоацетата.

Меглюмина акридоацетат. Схема применения препарата при ВГЗ: в/м по 250мг (2 мл) 1 раз в день на 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 сутки, курс лечения - 10 инъекций.

Тилорон. Схема применения препарата при ХВГЗ: по 2 таблетки (0,250 г) 2 раза в неделю в течение 2 недель, курс лечения - 8 таблеток.

Методы исследования.

Выявление инфекционных агентов.

Инфицированность вирусами семейства герпеса (ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ) и хламидий определяли методом ПЦР. Для выявления антигенов хламидий, микоплазм и уреаплазм использовали метод флюоресцирующих антител в прямой модификации. Для определения титров антител (IgG, IgM) к ВПГ и ЦМВ использовали метод ИФА. При проведении бактериологического исследования материал собирался в транспортную среду Эймса и засеивался на твердые среды: агар Сабуро, агар Эндо, желточно-солевой агар, 5% кровяной агар для термостатирования в атмосфере CO₂ и анаэробных условиях. Выросшие колонии подсчитывались и идентифицировались с использованием API-систем фирмы «Bio-Merieux» (Франция). Чувствительность к антибиотикам определялась на анализаторе «АТВ-Expression» той же фирмы с учетом тинкториальных свойств микроорганизмов.

Определение иммунного статуса.

1) Оценку клеточного звена иммунитета проводили с использованием моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ и проточной цитофлуометрии ("Facsan" фирмы "Becton Dickinson" (США).

2) Оценку гуморального звена иммунитета - содержание иммуноглобулинов (Ig) G, M, A в сыворотке крови, определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini et al., используя отечественные диагностические наборы.

Определение ИФН статуса.

Показатели ИФН-статуса определяли микрометодом в цельной гепаринизированной крови по ранее описанной методике [6].

Расчет статистических параметров осуществлялся на базе программы «Biostat», основанной на руководстве по медико-биологической статистике С. Гланца [4]. При расчетах количественных изменений, произошедших в одной группе до и после лечения, использовался парный критерий Стьюдента. Различия между параметрами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании биоматериалов, полученных при гинекологическом обследовании больных хроническими ВГЗ, выделены следующие инфекционные агенты: герпес вирусы (ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ), Chlamidia trachomatis, Candida albicans. Только в 26,8% случаев ХВГЗ обнаружена моноинфекция (16 больных-ВПГ 1 или 2 типов-14,8%; 13 больных-ЦМВ-12%), а в 73,2% случаев определяется микст-инфекция. Сосуществование инфекционных агентов в организме больного представлено их разнообразным сочетанием, наиболее характерными из них по результатам наших исследований были: вирусно-хламидийно-кандидозные (58 больных-53,8%) и вирусно-вирусные (21 пациентка-19,4%). Как нами выявлено, микст-инфекции при ХВГЗ характеризовались обязательным присутствием вирусов семейства Herpesviridae, персистенция которых в организме человека, как известно, способствует модуляции вирусом иммунитета хозяина, обеспечивая выживание как вируса, так и хозяина [33].

Анализ иммунного статуса ХВГЗ по группам, исходя из общих этиологических инфекционных агентов, позволил установить, что наиболее выраженные изменения клеточного звена иммунитета встречаются при вирусной инфекции, как моно-, так и вирусно-вирусной (таблица 1). Установлено, что степень иммунной недостаточности тесно коррелирует со степенью тяжести заболевания [1,12]. Эти исследования подтверждаются полученными нами результатами. Проведенный детальный анализ обнаружил снижение активности

клеточного звена иммунитета, дисбаланс иммунорегуляторных Т-лимфоцитов. Так, значительное снижение показателей CD4+ выявлено у 79,2% больных, соотношения CD4/CD8 - у 63,9%. В меньшей мере снижены показатели цитотоксических лимфоцитов (52,8%) и общее количество Т-клеток (26,4%). Эти изменения, возможно, связаны с сочетанным воздействием вирусных агентов (ВПГ и ЦМВ), приводящих к вторичному иммунодефициту, выражающемуся в снижении показателей Т-клеточного звена иммунной системы, и дисбалансу соотношения иммунорегуляторных субпопуляций за счет снижения доли лимфоцитов, экспрессирующих CD4+ антиген [12]. Таким образом, нами выявлена преобладающая смешанная инфекция при

ХВГЗ, что, возможно, является результатом не только одномоментного или последовательного инфицирования, приводящего к иммунодефициту, но и проявлением вторичного иммунодефицита, приводящего к реактивации латентных герпес-вирусных инфекций. Сниженные показатели NK (CD16+) являются проявлением все того же вторичного иммунодефицита (таблица 1). Причем, как следует из полученных данных, наибольшее влияние на показатели иммунного статуса, особенно его клеточного звена, оказывают вирусы как в виде моно-инфекции, так и смешанной вирусно-вирусной. Со стороны показателей гуморального иммунитета достоверных отличий в количественном содержании IgG, IgA, IgM не обнаружено.

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у больных ХВГЗ различной этиологии (n=108)

Показатели	Суммарные показатели	ЦМВ	ВПГ	ВПГ+ЦМВ	ВПГ+ЦМВ+Хламидии+Candida	Группа контроля (n=15)	Норма
CD3	60,94±13,67	47,5±11,6*	55,4±4,4^	50,1±2,9	63,8±1,5	67,6±2,6	64,6±3,3
CD4	35,61±9,4	29,6±7,0^	41,7±3,8	37,2±2,9	37,3±2,5	42,1±2,8	44,3±2,8
CD8	21,64±8,74	19,3±2,6*	25,1±4,8	24,8±2,8	19,3±1,7**	21,7±2,1	25,9±2,0
CD4/CD8	1,93±0,14	1,6±0,3	1,8±0,3	1,5±0,2	2,0±0,2	1,9±0,2	2,0±0,4
CD16	14,84±7,42	23,3±3,9*	9,9±3,0^	12,0±0,9	15,0±2,2	13,4±1,5	14,0±4,0
CD19	9,45±5,28	14,3±4,9	9,1±1,7	8,4±1,0	9,6±0,6	8,7±0,7	10,0±2,3
IgG	1287,1±51,1	1501,5±150	1350,0±50,0	1260,0±78,1	1321,2±96,6	1260,3±102	950,0±255,0
IgA	205,6±10,8	178,2±44,1	226,7±26,0	181,0±17,4	229,1±21,7	163,5±19,7	343,0±122,0
IgM	140,92±8,46	124,8±58,9	146,7±27,3	161,5±10,9	136,6±14,2	130,7±6,8	155,0±67,0

* $p < 0,05$ - достоверное различие по сравнению с контролем;

** $p < 0,02$ - достоверное различие по сравнению с контролем;

^ $p < 0,1$ - тенденция к достоверному различию

Вирусные инфекции, как известно, являются мощным триггером интерферонового ответа [30,41]. Однако, многие вирусы в процессе эволюции выработали различные механизмы противодействия эффектам ИФН и других цитокинов как во внеклеточном пространстве, так и на уровне внутриклеточного проведения сигнала цитокина [41].

Состояние системы врожденного и адаптивного иммунитета организма, многие другие факторы, негативно влияющие на состояние иммунной системы, такие как стрессовые ситуации, социально-психологическая напряженность, ухудшающаяся экологическая обстановка - все это создает условия для реактивации уже существующей латентной инфекции, приводящей к более тяжелому течению и частым рецидивам заболевания [7,27,38,39,42]. В свою очередь, длительный хронический процесс приводит к негативной иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности с угнетением реакций клеточного иммунитета, снижением функций врожденной защиты организма, выражающейся в угнетении способности лейкоцитов к продукции ИФН [2,14,21,27,29].

При проникновении вируса в клетку развитие инфекционного процесса напрямую зависит от эффективности включения системы ИФН и способности клеток хозяина противостоять репродуктивным и антиинтерфероновым механизмам вирусов. К сожалению, выясняется, что адаптационные механизмы вирусов с их «стратегией выживаемости» опережают эволюционирование иммунной системы [34,40]. В связи с вышеизложенным, было бы правомерным рассмотреть систему ИФН при ХВГЗ, т.к. отражая общую иммунологическую реактивность организма, система ИФН является первой линией врожденной защиты организма при вирусных инфекциях.

Как уже указывалось, снижение функциональной активности системы ИФН зачастую приводит к хронизации инфекционного процесса. Изучение ИФН статуса у больных ХВГЗ указывает на достоверное снижение показателей α - и, особенно, γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов крови (таблица 2). По результатам титрования γ -ИФН составляет 16-32 ед/мл в среднем ($p < 0,05$) (при норме 128-256 ед/мл). Более чем

у половины обследованных продукция γ -ИФН отсутствовала полностью. Выраженный дефект продукции γ -ИФН лейкоцитами больных, по-видимому, связан именно с вирусами семейства Herpesviridae. У больных с различными формами хронической воспалительной гинекологической патологии инфицированность герпес вирусами (ВПГ-1,2, ЦМВ) и хламидиями (внутриклеточные микроорганизмы) достигает 80-100%. В процессе эволюции вирусы научились размножаться в условиях мощного врожденного и адаптивного иммунного ответа хозяина. Они развивают свои стратегии, чтобы уклониться от системы ИФН [25,32,34,40,41]. Выявлено, что во время инфекции, вызванной ВПГ-2, происходит мощное изменение в иммунной системе с крайне низкими уровнями продукции ИФН 1 типа (ИФН- α и ИФН- β), несмотря на наличие большого числа клеток, способных их синтезировать. Блокада вирусом ВПГ-2 продукции ИФН 1 типа врожденной иммунной системы, скорее всего, и может быть основным фактором, позволяющим вирусу прорвать оборону

слизистой хозяина [37]. Сниженная продукция γ -ИФН при этом приводит, по-видимому, к развитию вторичного иммуно-интерферон-дефицитного состояния, хронизации воспалительного процесса и прогрессированию основного заболевания [21,22,27,29]. Как известно, γ -ИФН, секретируемый активированными вирусным антигеном Th1 лимфоцитами, может подавлять репродукцию вируса, нарушая внутриклеточные процессы вирусной репликации. И этот механизм плохо срабатывает или вообще не срабатывает, если имеется дефицит/дефект системы ИФН, что и отмечено при ХВГЗ. Продукция α -ИФН у большинства пациенток по сравнению с нормой достоверно снижена в 2-4 раза. Содержание сывороточного ИФН, как правило, не превышало его физиологических значений (<2-8 ед/мл), однако, у 15% пациенток определялось в пределах 32-64 ед/мл в сочетании с повышенной продукцией спонтанного ИФН (8-16 ед/мл при норме <2 ед/мл). В целом продукция спонтанного ИФН оказалась повышенной у 40% обследованных.

Таблица 2. Показатели ИФН статуса у больных ХВГЗ различной этиологии (n=108)

Показатели	Суммарные показатели	ЦМВ	ВПГ	ВПГ+ЦМВ	ВПГ+ЦМВ+ Хламидии± Candida	Контроль
ИФН- α	273,5 \pm 41,3*	123,6 \pm 40,8*	204,3 \pm 94,3*	349,9 \pm 75,3 [^]	386,0 \pm 61,1	960,0 \pm 320,0
ИФН- γ	26,0 \pm 4,0*	17,2 \pm 4,0*	15,1 \pm 3,5*	32,4 \pm 7,8*	24,3 \pm 5,2*	96,0 \pm 32,0
Сывороточный ИФН	7,6 \pm 1,54	7,8 \pm 2,3	5,43 \pm 1,21	6,78 \pm 2,51	7,33 \pm 2,69	5,0 \pm 3,0
Спонтанный ИФН	3,7 \pm 0,8	4,0 \pm 1,32	3,8 \pm 1,4	3,4 \pm 1,07	3,6 \pm 1,0	<2

* $p < 0,05$ - достоверное различие по сравнению с контролем;

[^] $p < 0,1$ - тенденция к достоверному различию

В целом, можно отметить, что у больных ХВГЗ наиболее характерным признаком дисфункции системы ИФН является подавление продукции γ -ИФН лейкоцитами (почти 4-х-кратное снижение по сравнению с контролем), что играет определяющую роль в хроническом рецидивирующем течении. Возможно, что причиной возникновения и хронизации ВГЗ является изначальная недостаточность системы ИФН, которая по мере развития заболевания и его длительного течения еще более усугубляется, способствуя персистенции инфекционных агентов в организме больного. Длительный хронический процесс приводит к негативной иммунной перестройке организма: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению врожденных защитных реакций организма, выражающихся в сниженной способности клеток к продукции ИФН, гипоиммуноглобулинемии, сенсибилизации к антигенам вируса [7,21,29,42]. Можно отметить рост числа больных, имеющих ту или иную степень иммунодефицита [42].

ХВГЗ, как мы показали, характеризуются обязательным присутствием вирусов в виде моно- или смешанной вирусно-вирусной инфекции. Поэтому включение препаратов-индукторов ИФН в комплексную противо-

воспалительную терапию можно рассматривать как наиболее рациональный подход лечения больных ХВГЗ, поскольку индукторы ИФН с одной стороны обладают широким спектром неспецифического противовирусного воздействия, с другой - иммуномодулирующей способностью, т.е. корригируют нарушения как в системе иммунитета, так и ИФН. Это препараты выбора (либо Меглюмина акридонацетат, либо Тилорон), препараты индивидуального подбора при ХВГЗ, рекомендация применения конкретного препарата зависит от предварительно выявленной чувствительности/ответственности лейкоцитарных клеток пациенток к тому или иному препарату [5]. В качестве критерия эффективности воздействия препаратов на организм больного, наряду с клиническими, иммунологическими данными и результатами микробиологического и молекулярно-биологического исследований, был выбран ИФН статус, отражающий функциональную активность системы ИФН и иммунореактивность организма в целом.

Сходная динамика показателей клеточного, гуморального иммунитета больных ХВГЗ до и после лечения Меглюмина акридонацетатом или Тилороном указывает на увеличение содержания общих Т-лимфоцитов (CD3+) в основном за счет CD4+ клеток. В результате

лечения отмечается тенденция к нормализации соотношения иммунорегуляторных Т-лимфоцитов, которое, как известно, является важнейшим показателем функционального состояния иммунитета. Согласно результатам определения ИФН статуса, после проведенного лечения указанными индукторами ИФН (рис. 1) можно отметить нормализацию продукции α - и γ -ИФН лейкоцитами *in vitro* у большинства больных, что, как правило, сопровождалось повышением

содержания циркулирующего в крови ИФН, обусловленного ИФН-индуцирующим действием препаратов. При повторных исследованиях (через месяц) титры сывороточного ИФН снижались до физиологической нормы при сохранении достигнутой в ходе лечения α - и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов. Выявленный до лечения ХВГЗ повышенный уровень спонтанного ИФН, после лечения имел тенденцию к снижению до нормальных значений.

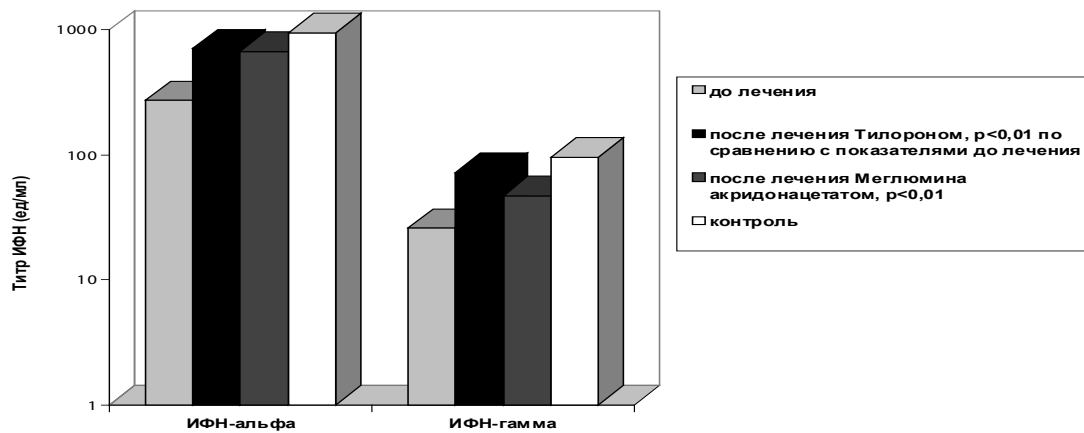


Рис. 1. Оценка воздействия Тилорона и Меглюмина акридоацетата на показатели ИФН статуса у больных ХВГЗ

В процессе лечения постепенно (в течение 2-3 недель) исчезали клинические признаки воспаления. Так, после I курса лечения Меглюмина акридоацетатом или Тилороном полное выздоровление по результатам лабораторных исследований определялось у 32(34) пациентов соответственно с нормализацией показателей ИФН статуса. В течение 1-3 месяцев последующего наблюдения у этих больных не обнаруживались вирусы, хламидии, Candida. Клиническая эффективность предложенных индукторов ИФН составила 66,7-68% после I курса лечения. Остальным пациентам при отсутствии выраженного клинического эффекта назначался II, а при необходимости и III курс лечения соответствующим индуктором ИФН до нормализации ИФН статуса, коррелирующей с отрицательными результатами идентификации возбудителей и клиническим выздоровлением больных. Отдаленные результаты в течение последующих 6 месяцев (профилактические осмотры) прослежены практически у половины пациентов. Жалоб они не предъявляли, в мазках определялась I-II степень чистоты влагалищной флоры.

Таким образом, нами показано, что низкомолекулярные индукторы ИФН-Меглюмина акридоацетат или Тилорон в КПВТ при хронических ВГЗ способствуют коррекции интерферондефицита, дисбаланса иммунитета, имеют сходную терапевтическую эффективность и способны занять одно из ведущих мест в комплексной противовоспалительной терапии хронических воспалений гениталий.

У больных с острыми ВГЗ одновременно были выявлены следующие инфекционные агенты: факультативные и облигатные анаэробы и аэробы (стафилококки, стрептококки, энтерококки, коринебактерии и др.) в сочетании с микоплазмами, уреоплазмами, вирусами (ВПГ-1,2, ЦМВ), Candida albicans. Эту довольно разнородную группу объединяло обязательное 100% присутствие бактериальных агентов, присоединение которых и обусловило остроту воспалительного процесса. Все обследованные женщины в зависимости от выявленных инфекционных агентов были подразделены на 2 группы. Первая группа - 30 больных, у которых, наряду с бактериями, хламидиями, грибами рода Candida присутствовала вирусная инфекция (бактериально-вирусная; 61,6%) и вторая группа - 19 больных, у которых присутствовала только бактериальная инфекция (бактериальная; 38,4%).

При исследовании клеточного, гуморального иммунитета и системы ИФН у больных ХВГЗ, было установлено, что наиболее информативные изменения выявляются в показателях ИФН статуса, ввиду того, что отдельные показатели ИФН статуса отражают не только количественно содержание различных популяций иммунокомпетентных клеток, участвующих в синтезе различных типов ИФН, но и их функциональную активность в формировании естественной резистентности организма. Учитывая все выше сказанное, у больных ОВГЗ проводились исследования только ИФН статуса. Анализ результатов исследования ИФН статуса у боль-

ных ОВГЗ выявил (таблица 3) достоверно сниженные ($p < 0,05$) суммарные показатели продукции α - и γ -ИФН, причем, продукция α -ИФН подавлена более чем в 20 раз по сравнению с контролем, продукция же γ -ИФН - более чем в 7 раз. Следует отметить, чем тяжелее протекал воспалительный процесс, тем ниже

была продукция *in vitro* α - и γ - ИФН лейкоцитами больных ОВГЗ, что можно считать прогностически неблагоприятным признаком. Так, самый низкий титр α -ИФН (< 10 ед/мл) наблюдался у 2 пациенток ОВГЗ с тубоовариальными образованиями и выявленным сифилисом.

Таблица 3. Показатели ИФН-статуса у больных ОВГЗ бактериально-вирусной и бактериальной этиологии ($n=49$)

Показатели	Общие суммарные показатели	Группы				Контроль
		Бактериально-вирусная (Бактерии+ВПГ+ЦМВ)	Бактериальная			
			Суммарные показатели	Суммарные показатели	Бактерии	
ИФН- α	45,7 \pm 6,6*	69,2 \pm 24,8*	35,3 \pm 6,2*	36,5 \pm 10,5*	24,0 \pm 5,8*	960,0 \pm 320,0
ИФН- γ	12,9 \pm 2,0*	15,2 \pm 3,3*	8,9 \pm 1,5*	6,7 \pm 2,0*	9,3 \pm 3,5*	96,0 \pm 32,0
Сывороточный ИФН	12,7 \pm 0,1	15,2 \pm 0,4	12,0 \pm 0,6	10,5 \pm 0,8	13,3 \pm 0,1	5,0 \pm 3,0

* $p < 0,05$ - достоверное различие по сравнению с контролем

У 58% обследованных титр α -ИФН не превышал суммарного среднего значения (45,7 \pm 6,6 ед/мл), причем, у 7% из них титр α -ИФН был менее, чем 10 ед/мл. Дефект системы ИФН по γ -звену прослеживался практически у всех обследованных. В целом у 62% больных титр γ -ИФН не превышал 16 ед/мл, в том числе, крайне низкий уровень (< 2 ед/мл, т.е. фактически отсутствие способности к продукции γ -ИФН) наблюдался у 10% больных. Содержание циркулирующего ИФН в крови в среднем составило 12,7 \pm 0,1 ед/мл, однако, у отдельных лиц (19,4%) определялось его повышение в пределах 16-32 ед/мл, доходя до 64 ед/мл при физиологической норме $< 2-8$ ед/мл.

Известно, что врожденная и адаптивная иммунная система играют исключительно важную роль в защите организма хозяина [31]. Как известно, контрольно-регуляторная система организма - система интерферона, является одним из первых рубежей защиты организма от чужеродной генетической информации, осуществляя элиминацию вирусов на ранних этапах болезни. Кроме того, система ИФН обеспечивает пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, регулирует их активность, играя роль связующего звена между механизмами врожденного и адаптивного иммунитета [22,25,34]. Под действием ИФН развивается целый каскад реакций, проявляющихся на клеточном, системном и организменном уровнях, и это выражается в противовирусном, антипролиферативном, противовоспалительном и иммуномодулирующем эффектах. Так, ИФН- α/β и γ -ИФН влияют на активность макрофагов, НК-клеток, дендритных клеток (ДК) и Т-клеток путем усиления презентации антигена, клеточной пролиферации и дифференциации, и экспрессии профилей, в конечном счете, приводя к усилению противовирусных эффекторных функций [5,30].

При остром воспалении, массивной инвазии бактериальных агентов, происходит угнетение функций защитных систем организма. Так, распределение по группам (бактериально-вирусная и бактериальная) позволило выявить (таблица 3) наибольшее угнетение продукции α - и γ -ИФН (в 27 и 11 раз соответственно, по сравнению с контролем) при бактериальных инфекциях. Что касается больных с бактериально-вирусной этиологией, то средние значения как α -, так и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов даже превышали аналогичные показатели по группе больных ОВГЗ в целом. Возможно, это обусловлено подавлением размножения вирусов бактериальными агентами.

Отличие острого процесса от хронического при ВГЗ заключается в присоединении бактериальной патогенной или условно-патогенной микрофлоры, поэтому при ОВГЗ система ИФН находится в еще более дефектном состоянии, чем при ХВГЗ, причем основополагающим фактором можно считать бактериальный, поскольку обязательное присутствие бактериальной инфекции вызывает угнетение функциональной активности ИФН. Можно отметить, что в отличие от ХВГЗ, система ИФН при ОВГЗ характеризуется более выраженной супрессией продукции α -ИФН, чем γ -ИФН лейкоцитами больных, т.е. преобладание угнетения продукции α -ИФН является патогномичным для больных ОВГЗ при наличии у них бактериальной инфекции.

Наличие дефекта системы ИФН, иммуносупрессивное состояние при массивной антибиотикотерапии у больных ОВГЗ явилось обоснованием для включения в КПВТ индуктора ИФН - Меглюмина акридоната. Эффективность проводимого лечения оценивалась на основании клинических признаков (улучшение общего

самочувствия, уменьшение болевого синдрома, нормализация температуры тела), гематологических показателей, значений ИФН статуса и развития осложнений в послеоперационном периоде.

В ходе проведенного лечения отмечаются положительные сдвиги в лейкоцитарной формуле: снижение лейкоцитов в периферической крови в процессе лечения. Так, на 3 сутки лейкоцитоз сохранялся у 72% больных I группы (базисная терапия) и лишь у 34% II группы (базисная терапия с включением Меглюмина акридонацетата). Сдвиг лейкоцитарной формулы влево исчез в I группе на 5-8 сутки, во II - на 4-5 сутки. Одновременно с положительными изменениями в течении ОВГЗ при проведенной терапии изменялись и показатели ИФН статуса. Результаты, представленные на рис. 2, показывают достоверное увеличение показателей α - и γ -ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов у больных ОВГЗ после лечения Меглюмина акридонацетатом; хотя показатели не достигают значений нормы, прослеживается их четкая тенденция к нормализации. У больных I группы - незначительное повышение титров α - и γ -ИФН в процессе лечения. Снижение титров сывороточного ИФН наблюдалось у больных как в I, так и во II группах, что свидетельствовало о постепенном стихании острого воспалительного процесса. Применение Меглюмина акридонацетата в КПВТ при острых ВГЗ стимулирует систему ИФН, что ускоряет реабилитацию больных в послеоперационном периоде. Повторный курс был необходим 4 пациенткам по клиническим показаниям и по результатам идентификации инфекционных агентов. Следует заметить, что не отмечено ни одного случая возникновения послеоперационного осложнения, в том числе нагноения послеоперационной раны, у больных, леченных Меглюмина акридонацетатом, в то время как при чисто базисной терапии в 7,6% случаев выявлены осложнения.

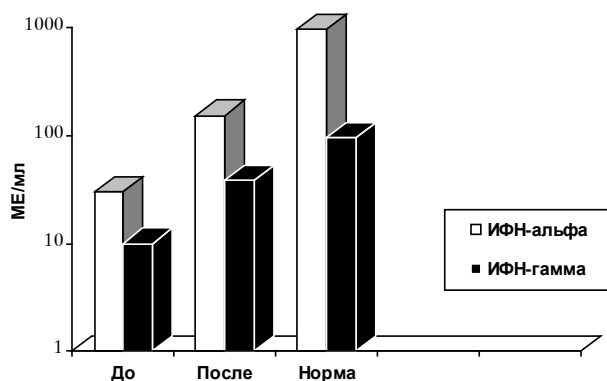


Рис. 2. Оценка воздействия Меглюмина акридонацетата на показатели ИФН статуса у больных ОВГЗ
примечание: $p < 0,05$ - после лечения по сравнению с показателями до лечения

Таким образом, включение в комплексную противовоспалительную терапию низкомолекулярного индуктора

ИФН - Меглюмина акридонацетата больным ОВГЗ, оказывает нормализующее влияние на показатели системы ИФН и иммунологической реактивности организма, что способствует благоприятному клиническому течению послеоперационного периода и снижению частоты послеоперационных осложнений, сокращает сроки иммунореабилитации и клинического выздоровления указанных больных.

Обобщая вышеизложенный материал, следует заметить, что при ВГЗ страдает не только система ИФН, а также системы комплемента и пропердина, фагоцитарная активность лейкоцитов, динамика белковых фракций по мере хронизации воспалительного процесса [12]. Успешный терапевтический подход напрямую связан с рациональным и грамотно подобранным корригирующим лечением препаратами с разным механизмом действия. Для этого необходимо применение в КПВТ иммуноактивных препаратов [7-10, 12, 16, 28, 36, 43], таких как интерфероны и их индукторы, иммуномодуляторы, которые оказывают влияние на врожденный и адаптивный иммунитет, что приводит к восстановлению функциональной активности клеток по способности к продукции ИФН, нормализации активности НК клеток, ключевым регулятором созревания и активации которых является ИФН, и в конечном итоге - к улучшению клинического состояния больных.

Выводы.

Проведенные исследования у больных ХВГЗ и ОВГЗ выявили преобладающую микст-инфекцию в их этиологии. Выявлено, что при ХВГЗ, как правило, присутствуют герпес вирусы в виде моно- или микст-инфекции, при ОВГЗ - в 100% случаев обнаружена бактериальная флора в самых разнообразных ассоциациях, в том числе и с вирусами.

ИФН статус при ВГЗ - информативный показатель иммунореактивности организма, отражающий хроническое (преобладание дефицита γ -ИФН) или острое (преобладание дефицита α -ИФН) течение заболевания.

Низкомолекулярные индукторы ИФН - Меглюмина акридонацетат или Тилорон в комплексной противовоспалительной терапии при хронических ВГЗ способствуют повышению терапевтической эффективности и коррекции интерферон-иммунодефицита.

Применение Меглюмина акридонацетата в комплексной противовоспалительной терапии при острых ВГЗ стимулирует систему ИФН, что ускоряет реабилитацию больных в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания придатков матки. Этиология, клиника, диагностика, терапия. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 1990.

2. Антонова Л.В., Ершов Ф.И., Григорян С.С., и др. Интерфероновый статус женщин с гинекологическими заболеваниями, осложненными вирусной, хламидийной и грибковой инфекцией. Вестник Росс. Ассоц. Акуш.-гинекол. 1996; 2: 80-83.
3. Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. М.: Медицина; 1978: 222-318.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999, 459.
5. Григорян С.С., Оспельникова Т.П., Ершов Ф.И. Определение индивидуальной чувствительности людей к индукторам интерферона и другим препаратам (по воздействию на интерфероновый статус). Методические рекомендации. М.: 2000.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996: 147-155.
7. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. Инфекции и антимикробная терапия 2001; 3(4): 100-104.
8. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2005.
9. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
11. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Гончаров С.Б. и др. Опыт применения циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Русский медицинский журнал 2009; 16: 1035-1040.
12. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М.: Триада-Х; 2003.
13. Кунцевич Л.Д., Шибаява Е.В., Комарова В.Д. и др. Значение местного применения индукторов интерферона в комплексном лечении женщин с папилломатозновирусной инфекцией. Акушерство и гинекология 2010; 6: 49-53.
14. Оспельникова Т.П. Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1998.
15. Подзолкова Н.М. Патогенез, диагностика и лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М.: 1993.
16. Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста: Рук. для врачей. М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Ф.И. Ершов. М.: Литтерра; 2009: 51-115.
17. Савельева Г.М., Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. М.: Медицина; 1987.
18. Сметник В.П., Тумилевич Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. 3-е изд. М.: 2002; 402-405.
19. Уджуху В.Ю. Опыт комплексного лечения генитального герпеса у женщин. Акушерство и гинекология 2011; 8: 95-97.
20. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Consilium Medicum 2011; 13(6): 49-54.
21. Azwa A, Barton SE. Aspects of herpes simplex virus: a clinical review. J Fam Plann Reprod Health Care 2009; 35(4): 237-42.
22. Belland RJ, Nelson DE, Virok D, et al. Transcriptome analysis of chlamydial growth during IFN-gamma-mediated persistence and reactivation. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(26): 15971-6.
23. Biron CA. Yet another role for natural killer cells: cytotoxicity in immune regulation and viral persistence. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109(6): 1814-5.
24. Chegini N. TGF-beta system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. Semin Reprod Med. 2008; 26(4): 298-312.
25. Gale MJr, Sen GC. Viral evasion of the interferon system. J Interferon Cytokine Res. 2009; 29(9): 475-6.
26. Garcia-Sastre A, Biron CA. Type 1 interferons and the virus-host relationship: a lesson in détente. Science 2006; 312(5775): 879-82.
27. Hant R. Viriology- chapter eleven. Herpes viruses. Microbiology and Immunology. Online. 2010.
28. Jonston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomized, open-label, cross-over trials. Lancet 2012; 379(9816): 641-7.
29. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern Med Rev. 2003; 8(3): 223-246.
30. Malmgaard L, Paludan SR. Interferon (IFN)-alpha/beta, interleukin (IL)-12 and IL-18 coordinately induce production of IFN-gamma during infection with herpes simplex virus type 2. J Gen Virol. 2003; 84(Pt 9): 2497-500.
31. Malmgaard L. Induction and regulation of IFNs during viral infection. J Interferon Cytokine Res. 2004; 24(8): 439-454.
32. Medzhitov R. Innate immunity: quo vadis? Nature Immunol. 2010; 11(7): 551-553.
33. Miller-Kittrell M., Sparer TE. Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation. Virol J. 2009; 9(6): 4.
34. Mossman KL. Activation and inhibition of virus and interferon: The herpesvirus story. Viral Immunology. 2002; 15(1): 3-15.
35. Nish S, Medzhitov R. Host defense pathways: role of redundancy and compensation in infectious disease phenotypes. Immunity. 2011; 34(5): 629-36.
36. Ospelnikova T.P., Grigogian S.S., Ershov F.I., Savelieva G.M., Prozorovskaya K.N. IFN inducers in treatment of chronic and acute genital inflammatory diseases. J Interferon Cytokine Res. 1997; 110.
37. Peng T, Zhu J, Klock A, et al. Evasion of the mucosal innate immune system by herpes simplex virus type 2. J Virol. 2009; 83(23): 12559-68.
38. Preston CM, Efstathiou S. Molecular basis of HSV latency and reactivation. Chapter 33 in book "Human Herpes viruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis". Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. 2007.

39. Prösch S, Wendt CE, Reinke P, et al. A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology*. 2000; 272(2): 357-65.
40. Roizman B. The checkpoints of viral gene expression in productive and latent infection: the role of the HDAC/CoREST/LSD1/REST repressor complex. *J Virol*. 2011; 85(15): 7474-82.
41. Umbach JL, Cullen BR. The role of RNAi and microRNAs in animal virus replication and antiviral immunity.

Genes Dev. 2009; 23(10): 1151-1164.
42. World Health Organization. Herpes simplex type 2. www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_std/en/index3.html
43. Wu JJ, Brentjens MH, Torres G, et al. Valacyclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster, and other viral infections. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7(5): 372-81.
44. Yazdi AS, Guarda G, D'Ombrain MC, Drexler SK. Inflammatory caspases in innate immunity and inflammation. *J Innate Immun*. 2010; 2(3): 228-237.

SUMMARY

DETECTION OF THE INTERFERON DEFICIENCY IN INFLAMMATORY GYNECOLOGICAL DISEASES AND ITS CORRECTION WITH INTERFERON INDUCERS

Ospelnikova T.

The Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of Russia

Interferons deficiency has a negative influence on the development of infection and inflammation in general. The use in the complex of anti-inflammatory therapy of interferon inducers (Meglumine acridonacetate, Tilorone), combining antiviral, immunomodulatory, interferon correction effects with etiopathogenic action leads to the

correction of the interferon system defects and eliminate etiological infectious agents, that is confirmed by laboratory data and clinical efficacy.

Keywords: inflammatory gynecological diseases, interferon deficiency, interferon inducers, cycloferon.

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ИНТЕРФЕРОНДЕФИЦИТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Оспельникова Т.П.

ФГБУ «НИИЭМ им.Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России

Интерферондефициты негативным образом влияют на развитие инфекционного и воспалительного процессов в целом. Применение в комплексной противовоспалительной терапии препаратов - индукторов интерферона (меглумина акридонацетат, тилорон), сочетающих в себе антивирусный, иммуномодулирующий, интерфе-

ронкорректирующий эффекты с этиопатогенетической направленностью действия, приводит к коррекции выявленных дефектов системы интерферона и устранению этиологических инфекционных агентов, что подтверждается лабораторными данными и клинической эффективностью.

რეზიუმე

ინტერფერონდეფიციტის გამოვლინება და კორექცია ანთებითი გინეკოლოგიური დაავადებების დროს

ტ. ოსპელნიკოვა

რუსეთის ჯანდაცვისა და სოცგანვითარების სამინისტრო, “ნ. გამაღვის სახ. ექსპერიმენტალური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი”

ინტერფერონდეფიციტები ინფექციურ და ანთებით პროცესებზე ზოგადი ნეგატიური მოქმედებით ხასიათდება. სტატიაში აღნიშნულია, რომ კომპლექსურ ანთების საწინააღმდეგო თერაპიაში ინტერფერონის ინდუქციის თვისებების მქონე პრეპარატების (მეგლუმინი, აკრიდონაცეტატი, ტილორონი) გამოყენება, რომლებიც ითავსებენ ანტივირუსულ, იმუნომოდულირებელ და ინტერფერონმაკორეგირებელ

ეფექტებს, მოქმედების ეთიოპათოგენეზური მიმართულებით იწვევს ინტერფერონის სისტემის გამოვლენილი დეფექტების კორექციას და ეტიოლოგიური ინფექციური აგენტების მოცილებას, რაც ლაბორატორიული მონაცემებით და კლინიკური ეფექტურობის დადებითი მახასიათებლებით დასტურდება.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ржеутская Р.Е.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, Минск, Республика Беларусь*

Проблема внебольничной пневмонии (ВП) является весьма актуальной в связи с высокой заболеваемостью и смертностью [11,12], особенно у лиц пожилого возраста ввиду наличия сопутствующей хронической патологии и низкой физической активности. Особую проблему представляют лица, злоупотребляющие алкоголем, у которых ВП сопровождается выраженной интоксикацией и быстрым развитием осложнений. Распространенность пневмоний в Республике Беларусь составляет в среднем 4 случая на 1000 населения [5]. У 1-10% больных отмечается тяжелое течение внебольничной пневмонии, требующее госпитализации в отделение интенсивной терапии [11,7]. Смертность от тяжелых пневмоний составляет 8,7 на 100 тыс. населения. Удельный вес посуточной летальности в реанимационных отделениях достигает 50%. Среди умерших преобладают лица трудоспособного возраста [5].

С позиций доказательной медицины ранняя и адекватная антибактериальная терапия является основой медикаментозного лечения тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) [7,9,11,12]. Тяжелое течение пневмоний обычно сопровождается гипоксией тканей, острой интоксикацией [1], и развивается на фоне вторичного иммунодефицита [6]. Гипоксия и интоксикация взаимосвязаны и взаимообусловлены (эффект взаимного потенцирования или отягощения) и являются основными факторами танатогенеза [8], следовательно, полноценное лечение ТВП должно быть не только этиотропным, но и патогенетическим [7].

Таким образом, разработка новых методик патогенетической терапии ТВП с применением иммуномодуляторов, дезинтоксикационных и антиоксидантных препаратов представляется актуальной.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных с тяжелой внебольничной пневмонией в отделениях реанимации и интенсивной терапии за счет оптимизации схем интенсивной терапии с использованием иммуномодуляторов, антиоксидантов и антигипоксантов.

Материал и методы. В исследование были включены 142 больных ТВП в возрасте от 19 до 78 лет, лечившихся в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) 6 ГКБ г. Минска. Клинический диагноз ТВП основывался на критериях Американского торакального общества [11]. Оценивался также класс тяжести

ВП по шкале M. Fine [13]. Пациенты были разделены на 4 группы. Первая группа (контрольная) состояла из 70 человек (средний возраст 47,5±2,0), которым проводилась базисная интенсивная терапия (ИТ) в соответствии с «Протоколами диагностики, анестезии, реанимации и интенсивной терапии критических состояний в стационарных условиях» (Приказ № 200 МЗ РБ, 2004 г.). II группу составили 27 больных (средний возраст 42,7±3,4), которые кроме базисной ИТ получали 1,5% раствор реамберина (антиоксидант, антигипоксант, детоксицирующий препарат НТФФ «Полисан», Россия) по 400 мл внутривенно капельно 1 или 2 раза в сутки. III группу составили 23 больных (средний возраст 46,0±3,8), получавших 12,5% раствор циклоферона (иммуномодулятор, индуктор синтеза интерферона, НТФФ «Полисан», Россия) по 2 мл внутривенно струйно 1 раз в сутки в комплексе лечения. IV группу составили 22 больных (средний возраст 45,2±3,1), которым в комплекс лечения были включены 1,5% раствор реамберина по 400 мл внутривенно капельно, 1 или 2 раза в сутки и 12,5% раствор циклоферона по 2 мл внутривенно струйно, 1 раз в сутки. По классу тяжести по шкале M. Fine [13] ($\chi^2=2,64$, $p>0,05$), возрасту ($\chi^2=4,09$, $p>0,05$), полу ($\chi^2=1,37$, $p>0,05$), осложнениям группы были сопоставимы. Преобладающими осложнениями во всех группах были плевральный выпот, деструкция/абсцедирование, инфекционно-токсический шок, сепсис, синдром полиорганной недостаточности. В качестве контроля была обследована группа 12 первичных доноров (8 здоровых мужчин и 4 женщины), средний возраст которых составил 36,0±2,8 лет. По возрасту и полу группа доноров достоверно не отличалась от групп исследуемых больных ($p>0,05$).

Базисная интенсивная терапия (ИТ) проводилась по следующим направлениям: 1) антибактериальная терапия; 2) инфузионная терапия (30-50 мл/кг в сутки) под контролем показателей гемодинамики; 3) респираторная поддержка проводилась аппаратами среднего и высокого класса (Raphael, Gallileo) в режимах P-SIMV, SIMV+, ASV; 4) антикоагулянты (фраксипарин); 5) антиагреганты (пентоксифиллин); 6) бронхолитики (эуфиллин), 7) муколитики (муко-сол, амброксол).

Антибактериальная терапия в 1-3 сутки лечения в ОИТР проводилась эмпирически и была представлена комбинацией цефалоспоринов III поколения (цефо-

таксим, цефтриаксон) + макролид внутривенно или антипневмококковый фторхинолон у пациентов без риска *P. aeruginosa*; у пациентов с риском *P. aeruginosa* (структурные заболевания легких, истощение, системная терапия глюкокортикоидами, антибактериальная терапия препаратами широкого спектра более 7 дней в течение последнего месяца) - антисегнойный β -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, тиментин, пиперациллин/тазобактам) + цiproфлоксацин; антисегнойный β -лактам + аминогликозид + макролид внутривенно или фторхинолон без антисегнойной активности. После получения результатов антибиотикограммы антибактериальная терапия корректировалась с учетом чувствительности микроорганизмов. Материал для микробиологического исследования забирался при бронхоскопии. Предполагаемый возбудитель заболевания был высеян у 42% всех обследуемых больных.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась у 24,2% больных. Показаниями к проведению ИВЛ [3] были следующие: нарушения сознания и психики (сонливость, эйфория, возбуждение, галлюцинации); тахипноэ более 40 в минуту, не исчезающее после снижения температуры; прогрессирующая гипоксемия со снижением PaO_2 ниже 60 мм рт.ст., присоединение к гипоксемии гиперкапнии с повышением $PaCO_2$ выше 45 мм рт.ст. Каждый из пунктов являлся относительным показанием к ИВЛ, но сочетание хотя бы двух из них – абсолютное показание.

Забор проб крови для исследования производился в динамике: при поступлении в ОИТР (I этап), на 3 сутки (II этап), 5 (III этап), 7 (IV этап), 14 (V), 21 (VI) сутки лечения.

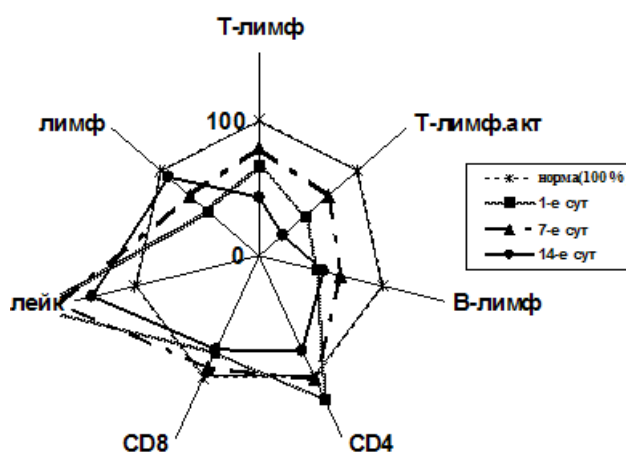


Рис. 1. Изменения иммунологических параметров в контрольной группе пациентов

Для оценки клеточного звена иммунитета в динамике определялись Т-лимфоциты общие (Е-РОК) по методике Jondal (1972), Т-лимфоциты активные; субпопуляции Т-лимфоцитов определялись методом иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител к дифференцировочным антигенам CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-супрессоры). Состояние гуморального звена системы иммунитета определялось по количеству В-лимфоцитов (М-РОК) по методу Stathopoulos G. Et al. (1974). Функциональную активность В-лимфоцитов отражали уровни иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке крови.

Степень эндогенной интоксикации определяли путем оценки уровня молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови по методу Н.И. Габриэлян (1983) с использованием спектрофотометра СФ 46 [2]. Количество и выраженность сдвига лейкоцитов крови определяли по унифицированным методикам. Рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) методом Кальф-Калифа [4]. Определяли индекс деформируемости эритроцитов (ИД) методом Федорова З.Д. с соавт. (1986) [10].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи компьютерных программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0», «Биостатистика» для Windows, версия 4.03 с применением методов параметрической (результаты представлены в виде $M \pm m$) и непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение. При исследовании иммунологических параметров во всех группах в 1 сутки были обнаружены характерные изменения: лейкоцитоз, выраженный в той или иной степени, лимфопения, снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов активных (рис. 1-4).

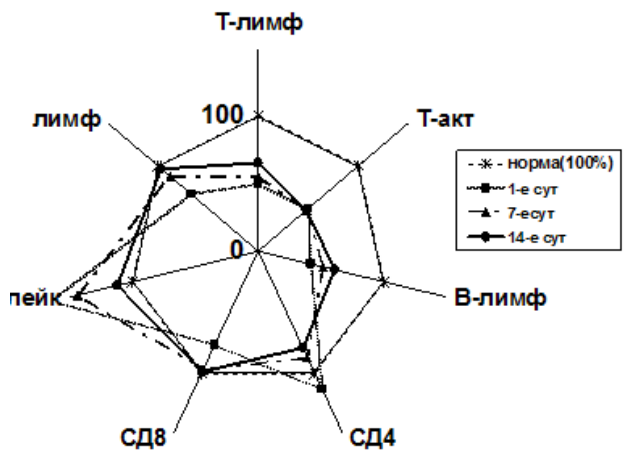


Рис. 2. Изменение иммунологических параметров в группе пациентов, получавших реамберин

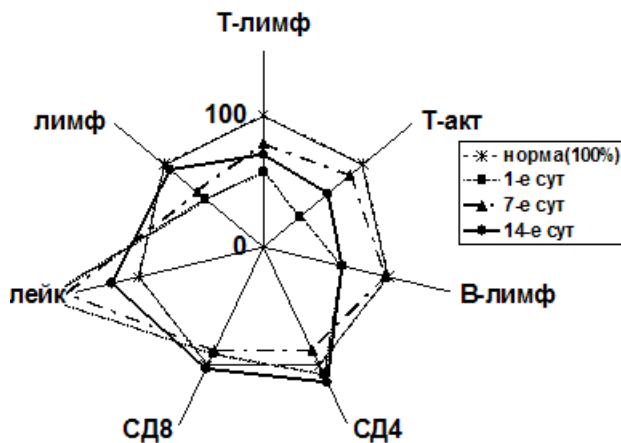


Рис. 3. Изменение иммунологических параметров у больных, получавших в комплексе ИТ циклофосфон

Уровень общих Т-лимфоцитов был ниже нормы во всех группах на всех этапах исследования, хотя во II, III и IV группах на 14 сутки этот показатель был выше чем в I группе ($p < 0,001$). При проведении качественного анализа выявлена нормализация уровня общих Т-лимфоцитов на 14 сутки у 40% больных IV группы ($\chi^2 = 8,1$, $p < 0,05$). У пациентов I, II и III групп не отмечалось достоверной динамики показателя. Уровень Т-лимфоцитов активных был также исходно снижен относительно нормальных значений во всех группах (Рис. 1-4), однако в III группе на 7 сутки отмечалось его повышение по сравнению с исходным уровнем ($0,38 \pm 0,064 \times 10^9/\text{л}$, $F = 10,95$, $p < 0,05$), а на 14 - по сравнению с исходным ($0,28 \pm 0,016 \times 10^9/\text{л}$, $F = 26,5$, $p < 0,001$) и с контрольной группой ($p < 0,001$). У больных IV группы уровень Т-лимфоцитов активных был низким на 1 ($0,17 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$) и 7 сутки ($0,10 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$), однако к 14 суткам этот показатель оказался достоверно более высоким как по сравнению с исходным значением (увеличился на 76,5%, $F = 14,8$, $p < 0,001$), так и по сравнению с I группой ($p < 0,001$). Во II группе на 7 и 14 сутки уровень Т-лимфоцитов активных был достоверно более высоким по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Количество Т-хелперных клеток (CD4) в I и II группах исходно было выше нормы, а в III и IV группах - в пределах нормальных значений (рис. 1-4). Достоверное снижение этого показателя имело место у больных I группы на 7 и 14 сутки ($F = 4,46$, $p < 0,05$ и $F = 30,0$, $p < 0,001$ соответственно). Во II группе отмечались похожие изменения на 7 ($F = 23,2$, $p < 0,001$) и 14 сутки ($F = 43,3$, $p < 0,001$), а в III группе - на 7 ($F = 5,1$, $p < 0,05$). Более высокий уровень Т-хелперных клеток относительно контрольной группы на 7 ($p < 0,05$) и 14 сутки ($p < 0,001$) отмечался в III группе. При проведении качественного анализа выявлена нормализация уровня Т-хелперных клеток на 7 сутки у 81,25% больных II группы ($\chi^2 = 7,73$, $p < 0,05$), у 75% больных III группы ($\chi^2 = 9,88$, $p < 0,01$);

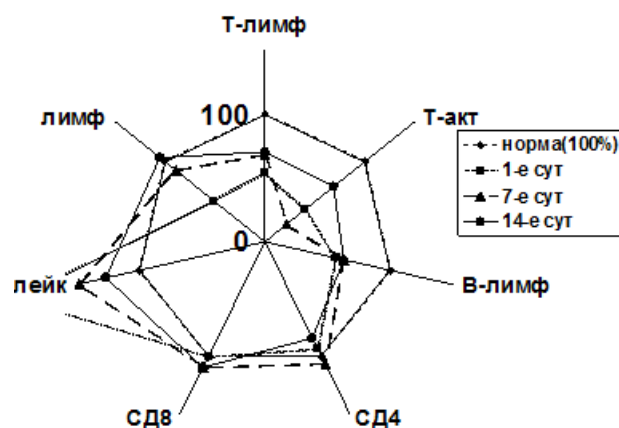


Рис. 4. Динамика изменения иммунологических параметров у больных, получавших в комплексе ИТ циклофосфон и реамберин

на 14 сутки нормализация уровня Т-хелперных клеток выявлена у 40,9% пациентов I группы ($\chi^2 = 17,4$, $p < 0,001$), 67,25% пациентов II группы ($\chi^2 = 8,87$, $p < 0,05$), 46,7% больных IV группы ($\chi^2 = 6,1$, $p < 0,05$). Уровень Т-супрессорных клеток (CD8) во II, III и IV группах на 14 сутки был достоверно более высоким по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При проведении качественного анализа выявлена нормализация уровня Т-супрессорных клеток на 14 сутки у 66,7% пациентов IV группы ($\chi^2 = 7,74$, $p < 0,05$).

Количество В-лимфоцитов исходно было снижено во всех группах (рис.1-4). У пациентов III группы отмечалось повышение этого параметра на 7 сутки по сравнению с исходным ($F = 4,8$, $p < 0,05$) и с контрольной группой ($p < 0,05$). На 14 сутки у больных II и IV групп отмечалось достоверное по сравнению с I группой повышение этого показателя ($p < 0,05$). При проведении качественного анализа нормализация уровня В-лимфоцитов на 14 сутки выявлена у 60% пациентов IV группы ($\chi^2 = 7,45$, $p < 0,05$). На 7 сутки лечения у больных III группы происходило повышение Ig G на 35,6% ($F = 11,9$, $p < 0,05$). Среднее число лейкоцитов в момент поступления в ОИТР достоверно не отличалось у больных разных групп и было выше нормальных значений ($p < 0,05$). Лейкопения (менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) исходно наблюдалась у 21,4% больных I группы, 29,6% больных II группы, 17,4% больных III группы и 22,7% больных IV группы. В результате проведения ИТ наблюдалась нормализация параметра во всех исследуемых группах.

Одним из ключевых звеньев патогенеза при ТВП является эндотоксикоз. При поступлении в ОИТР ЛИИ был повышен во всех группах (таблица 1). В контрольной группе уменьшение ЛИИ отмечалось начиная с 7 суток ($F = 8,8$, $p < 0,01$). Снижение ЛИИ во II группе начиналось с 7 суток ($F = 4,7$, $p < 0,05$), а в III - с 14 ($F = 7,7$, $p < 0,05$).

У пациентов II и III группы на 14 сутки отмечался более низкий уровень ЛИИ по сравнению с I группой ($p<0,05$). Уже на 5 сутки ИТ с включением реамберина и циклоферона (4 группа) имело место достоверное снижение показателя по сравнению с исходным значе-

нием ($F=5,5$, $p<0,05$). На 7 и 14 сутки в этой же группе больных отмечалось снижение ЛИИ как по сравнению с исходным значением ($F=15,7$, $p<0,05$ и $F=33,2$, $p<0,001$ соответственно), так и с идентичными этапами исследования в I группе ($p<0,05$).

Таблица 1. Динамика изменения уровня МСМ и ЛИИ в процессе интенсивной терапии в различных группах пациентов с ТВИ ($M\pm m$)

Группы	Этапы исследования	Исследуемый показатель	
		МСМ, усл. ед	ЛИИ, бал
Норма (доноры) n=12	-	0,17±0,01	0,72±0,08
1 Контрольная n=20	1 сут.	0,32±0,023.	6,5±0,57.
	3 сут.	0,31±0,021.	5,7±0,5.
	5-7 сут.	0,26±0,021.	4,3±0,32.*
	14 сут.	0,21±0,014.*	2,7±0,34.*
2 Реамберин n=20	1 сут.	0,31±0,026.	6,1±0,78.
	3 сут.	0,28±0,022.	5,1±0,67.
	5-7 сут.	0,19±0,007***.	3,5±0,99.*
	14 сут.	0,18±0,009***.	1,1±0,25***.
3 Циклоферон n=16	1 сут.	0,28±0,017.	6,3±1,59.
	3 сут.	0,27±0,013.	6,0±0,99.
	5-7 сут.	0,24±0,015.	4,0±1,02.
	14 сут.	0,20±0,016*	1,5±0,28***.
4 Циклоферон+ реамберин n=19	1 сут.	0,37±0,028.	6,2±0,79.
	3 сут.	0,23±0,021.***.	4,5±0,49.
	5-7 сут.	0,21±0,01.***.	2,3±0,73.***.
	14 сут.	0,19±0,009*	1,5±0,32***.

примечание: * - достоверность изменений ($p<0,05$) в сравнении с I этапом исследования;

** - достоверность изменений ($p<0,05$) в сравнении с идентичным этапом исследования в контрольной группе;

. - достоверность изменений ($p<0,05$) в сравнении с нормой

Таблица 2. Динамика изменения ИД в процессе ИТ в различных группах пациентов с ТВИ ($M\pm m$)

Группы	Этапы исследования	Исследуемый показатель
		ИД, усл. ед
Норма (доноры) n=12	-	0,2±0,01
1 Контрольная n=20	1 сут.	0,17±0,006.
	3 сут.	0,17±0,008.
	5-7 сут.	0,18±0,009
	14 сут.	0,19±0,008
2 Реамберин n=20	1 сут.	0,18±0,009
	3 сут.	0,22±0,008***.
	5-7 сут.	0,22±0,008***.
	14 сут.	0,21±0,009
3 Циклоферон n=16	1 сут.	0,165±0,01.
	3 сут.	0,18±0,01
	5-7 сут.	0,18±0,01
	14 сут.	0,19±0,01*
4 Циклоферон+ реамберин n=19	1 сут.	0,17±0,01.
	3 сут.	0,21±0,007***.
	5-7 сут.	0,21±0,01***.
	14 сут.	0,22±0,008***.

примечание: * - достоверность изменений ($p<0,05$) в сравнении с I-м этапом исследования;

** - достоверность изменений ($p<0,05$) в сравнении с идентичным этапом исследования в контрольной группе;

. - достоверность изменений ($p<0,05$) в сравнении с нормой

Во всех группах в 1 сутки наблюдалось достоверное по сравнению с нормой увеличение уровня МСМ (таблица 1), которое сохранялось в I и III группах и на 7 сутки ($p < 0,05$ относительно нормы). Достоверное снижение этого параметра в вышеуказанных группах наблюдалось только на 14 сутки ($F=16,1$ и $F=11,7$, $p < 0,05$), однако в I группе данный показатель достоверно отличался от нормы. Во II группе уже на 5-7 сутки отмечалось достоверное снижение уровня МСМ как по сравнению с I группой, так и по сравнению с 1 сутками ($F=11,0$, $p < 0,05$). У пациентов IV группы данный показатель достоверно снижался по сравнению с исходным значением ($F=12,3$, $p < 0,05$) и по сравнению с I группой уже на 3 сутки.

У больных ТВП под воздействием продуктов перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации происходит нарушение структурно-функциональной организации эритроцитарной мембраны, что выражается в ухудшении деформируемости эритроцитов. Во всех исследуемых группах больных в 1 сутки отмечалось снижение ИД (таблица 2) по сравнению с нормальным значением ($p < 0,05$).

Однако во II и IV группах больных уже на 3 сутки лечения отмечалось увеличение этого параметра по сравнению с исходными значениями (на 22,2%, $F=10,5$, $p < 0,01$ и на 23,5%, $F=13,7$, $p < 0,001$ соответственно) и с контрольной группой ($p < 0,05$), что связано с выраженным дезинтоксикационным и мембраностабилизирующим эффектами реамберина. Причем в IV группе достоверное увеличение ИД по сравнению с исходным сохранялось на 7 ($F=8,9$, $p < 0,01$) и 14 сутки ($F=15,7$, $p < 0,001$). У пациентов III группы повышение ИД наблюдалось к 14 суткам ($F=4,25$, $p < 0,05$). Кроме того, у больных IV группы выявлена обратная средней силы корреляционная связь между ИД и МСМ (на 3 сутки $r=-0,55$, $p < 0,05$; на 5-7 – $r=-0,69$, $p < 0,01$; на 14 – $r=-0,61$, $p < 0,01$).

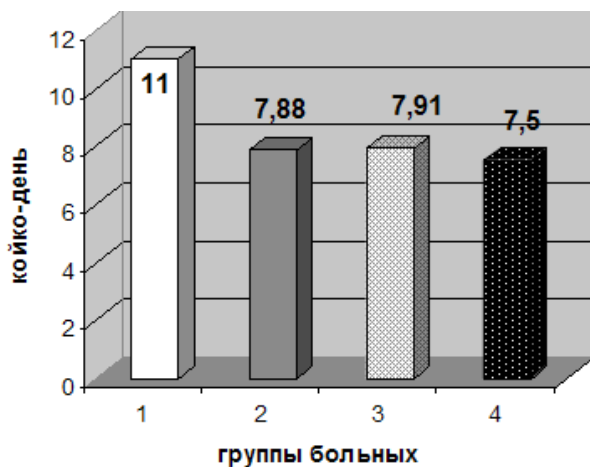


Рис. 5. Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации в зависимости от проводимой ИТ (койко-дни)

Примененные методики использования циклоферона и реамберина в комплексной терапии ТВП позволили увеличить скорость регрессии тяжести состояния пациентов и, соответственно, уменьшить длительность их пребывания в отделении реанимации относительно контрольной группы на 28,2% ($T=881,5$, $Z=2,05$, $p < 0,05$) в группе больных, получавших реамберин, на 27,9% ($T=794,5$, $Z=1,43$, $p > 0,05$) в группе больных, получавших циклоферон, и на 31,6% ($T=611,0$, $Z=2,37$, $p < 0,05$) в группе больных, получавших реамберин и циклоферон (рис. 5).

Выводы:

1. У больных ТВП в процессе исследования выявлены нарушения в иммунной системе (лейкоцитоз, лимфопения, дефицит Т-лимфоцитов общих, Т-лимфоцитов активных, В-лимфоцитов), ухудшение мембранных свойств эритроцитов (по данным деформируемости эритроцитов), наличие выраженной эндогенной интоксикации (значительно повышены уровни МСМ и ЛИИ).
2. Использование циклоферона повышает функциональное состояние Т-клеточного иммунитета за счет увеличения уровня Т-лимфоцитов активных что сопровождается увеличением количества В-лимфоцитов.
3. Применение реамберина в комплексной схеме лечения ускоряет нормализацию показателей эндотоксикоза, способствует улучшению деформируемости мембран эритроцитов.
4. Сочетанное использование препаратов реамберин и циклоферон оптимизирует ИТ ТВП: повышает функциональное состояние Т-клеточного звена иммунной системы и способствует увеличению количества В-лимфоцитов, улучшению мембранных свойств эритроцитов, ускоряет динамику регресса эндогенной интоксикации, сокращает длительность пребывания в ОИТР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белков С.А., Новоженев В.Г., Гордеев М.Н. Пневмонии у больных хроническим алкоголизмом. М.: Изд-во Ин-та Психотерапии; 2001. 64.
2. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: методические рекомендации. М.; 1985; 18.
3. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких: руководство для врачей. М.: Медицина; 2004: 480.
4. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.И. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.: С.-Петербург. Мед. изд-во; 2001: 143.
5. Лаптева И.М., Крыжановский В.Л. Пневмонии тяжелого течения. Медицинские новости 2004; (10): 25-36.
6. Марченко В.Е. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности использования рекомби-

нантного альфа-2b интерферона и индуктора синтеза эндогенного интерферона в лечении больных внебольничной пневмонией. Автореф. дисс... канд. мед. наук: Ростов: 2003.

7. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии тяжелого течения: особенности терапии. Русский медицинский журнал 2005; 13(5):256-262.

8. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: метод. рекомендации. СПб; 2002: 19.

9. Синопальников А.И. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией: диагностика, оценка степени тяжести, антибактериальная терапия, профилактика. Клиническая

микробиология и антимикробная химиотерапия 2001; 3 (4):355-370.

10. Федоров З.Д. Об определении индекса деформальности эритроцитов. Лаб. дело. 1986; 12:732-735.

11. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Новые медицинские технологии 2005; 4: 23-49.

12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: 2010; 106.

13. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify lowrisk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1999; 336: 243-250.

SUMMARY

INTENSIVE THERAPY OF SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Rzheutskaya R.

Belarusian State Medical University, Department of Anesthesiology and Intensive Care

The purpose of the study was to improve efficiency of treatment of the patients with severe community-acquired pneumonia at the expense of optimization of schemes of intensive therapy using immunomodulators, antioxidants and antihypoxants.

The study involved 142 patients with severe community-acquired pneumonia who were divided into 4 groups. The properties of the erythrocytes membranes, some indicators of immune system and endotoxemia were examined.

It has been determined, that the use of Cycloferonum increases the functionale state of active link of T-immunity. It has been established that the use of Reamberinum while

applying the complex therapy results in accelerating the normalization of endotoxemia indices, it favourably effects the properties of the erythrocytes membranes.

The positive influence of Cycloferonum and Reamberinum has been proved. The inclusion of the preparations Reamberinum and Cycloferonum into the complex of intensive therapy to the patients with severe community-acquired pneumonia reduces the bed-staying at the department of intensive care unit.

Keywords: severe community-acquired pneumonia, endotoxemia, immunology, membranotrope effect, Cycloferonum, Reamberinum.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ржеутская Р.Е.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра анестезиологии и реаниматологии, Минск, Республика Беларусь*

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных тяжелой внебольничной пневмонией в отделениях реанимации и интенсивной терапии за счет оптимизации схем интенсивной терапии с использованием иммуномодуляторов, антиоксидантов и антигипоксантов.

В исследование были включены 142 больных тяжелой внебольничной пневмонией, которые в зависимости от

проводимой интенсивной терапии, были разделены на 4 группы. Исследовались особенности изменений отдельных параметров системы иммунитета, показателей эндотоксемии, мембранных свойств эритроцитов.

Установлено, что использование циклоферона повышает функциональное состояние активного звена Т-клеточного иммунитета, что сопровождается увеличением количества В-лимфоцитов. Применение

реамберина в комплексной схеме лечения тяжелой внебольничной пневмонии приводит к ускорению нормализации показателей эндотоксикоза, благоприятно воздействует на мембранные свойства эритроцитов.

Сочетанное использование препаратов циклоферон и реамберин благоприятно воздействует на функ-

циональное состояние активного звена Т-клеточного иммунитета, способствует увеличению количества В-лимфоцитов, улучшению мембранных свойств эритроцитов, ускоряет динамику регресса эндогенной интоксикации, вследствие чего сокращается длительность пребывания больных с тяжелой внебольничной пневмонией в отделении интенсивной терапии и реанимации.

რეზიუმე

მძიმე გარეჰოსპიტალური პნევმონიის თერაპია

რ. რეჟუტსკაია

განათლების დაწესებულება “ბელორუსიის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”,
ანესთეზიოლოგიისა და რეანიმატოლოგიის კათედრა, მინსკი, რესპუბლიკა ბელორუსი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გარეჰოსპიტალური ეტიოლოგიის მძიმე პნევმონიით დასნეულებულ პირთა მკურნალობის ეფექტურობის გაძლიერება რეანიმაციისა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში ინტენსიური თერაპიის სქემის ოპტიმიზების გზით – იმუნომოდულატორების, ანტიოქსიდანტებისა და ანტიჰიპოქსანტების გამოყენების მეშვეობით.

კვლევა ჩატარდა გარეჰოსპიტალური ეტიოლოგიის მძიმე პნევმონიით დასნეულებულ 142 ავადმყოფზე, რომელნიც, ჩატარებული განსხვავებული ინტენსიური თერაპიის სქემის მიხედვით, დაყოფილნი იყვნენ ოთხ ჯგუფად. გამოკვლეულია იმუნური სისტემის ცალკეული პარამეტრების ცვლილებების, ენდოტოქსემიის მაჩვენებლების და ერთროციტების მემბრანული თვისებების თავისებურებანი.

დადგინდა, რომ ციკლოფერონის გამოყენება T-უჯრედული იმუნიტეტის აქტიური რგოლის ფუნქციურ მდგომარეობას აძლიერებს, რასაც თან სდევს B-ლიმფოციტების რაოდენობის მომატება. მძიმე გარეჰოსპიტალური ეტიოლოგიის პნევმონიის მკურნალობის სქემაში რეამბერინის გამოყენება აჩქარებს ენდოტოქსიკოზის მაჩვენებლების ნორმალიზებას და დადებითად მოქმედებს ერთროციტების მემბრანის თვისებებზე. პრეპარატების ციკლოფერონის და რეამბერინის ერთდროული გამოყენებით T-უჯრედული იმუნიტეტის აქტიური რგოლის ფუნქციურ მდგომარეობა უმჯობესდება, იზრდება B-ლიმფოციტების რაოდენობა, აღინიშნება ერთროციტების მემბრანული თვისებების გაუმჯობესება და ენდოგენური ინტოქსიკაციის რეგრესის დინამიკა, რაც ამცირებს მძიმე გარეჰოსპიტალური ეტიოლოგიის პნევმონიით ავადმყოფთა ინტენსიური თერაპიისა და რეანიმაციის განყოფილებებში დაყოვნების ხანგრძლივობას.

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ (ОБЗОР)

Накашидзе И.М., Цинцадзе Н.Г., Поцхишвили Ш.Н.

Медицинский центр “Медина”, Батуми, Грузия

Согласно данным ВОЗ, частота развития сепсиса достигает 250 случаев на 100000 населения в год, а летальность 15-50%. В США в год в среднем регистрируется 500000-750000 случаев сепсиса, из которых 200000 случаев септического шока с летальностью по данным разных клиник до 50% в среднем [9]. Столько же случаев сепсиса регистрируется в странах Западной Европы. Смертность от сепсиса сопоставима с таковой от инфаркта миокарда. Длительность лечения по европейским странам в отделениях интенсивной терапии в среднем составляет 8 суток и затем в профильном стационаре до 35 суток. Летальность при сепсисе, в среднем, составляет 15%, при тяжелом сепсисе - 20% и 50% при септическом шоке [2]. Материальные затраты на лечение септических больных высокие. По Грузии материальные затраты на лечение больных с тяжелым сепсисом в отделениях интенсивной терапии достигают 700-1500 американских долларов в сутки. Высокая летальность и дороговизна лечения определяют актуальность данной проблемы. Поэтому имеется постоянная необходимость в обобщении имеющейся на сегодняшний день информации.

1. Диагностика и лечение.

До начала антибактериальной терапии необходимо произвести забор материала для культурального исследования как минимум из 2 образцов крови периферической вены. Антибактериальная интравенозная терапия должна быть начата в течение первого часа с момента установления диагноза тяжелого сепсиса. Стартовая комбинированная антибактериальная терапия должна покрывать весь спектр наиболее вероятных возбудителей. Адекватность антибактериальной терапии следует оценивать спустя 48-72 часа на основании микробиологических и клинических данных. Переход на антимикробные препараты более узкого спектра уменьшает вероятность антибиотикорезистентности и экономит материальные средства. У больных с нейтропенией антибактериальная терапия должна продолжаться до устранения нейтропении [4]. Естественно, параллельно предпринимаются активные действия для поиска очага инфекции, дренирования его (если необходимо), удаления инфицированных нежизнеспособных тканей и инфицированных медицинских устройств, радикального контроля микробной контаминации и т.д.

2. Интенсивная терапия.

Проводимая в первые 6 часов интенсивная терапия у пациентов с сепсис-индуцированной гипоперфузией тканей должна быть направлена на достижение следующего уровня указанных показателей:

- центральное венозное давление – 8-12 мм рт. ст.;
- среднее артериальное давление – ≥ 65 мм рт. ст.;
- диурез – $\geq 0,5$ мл/кг/час;
- сатурация смешанной венозной крови – $\geq 70\%$.

Интенсивная терапия, направленная на поддержание указанных выше показателей в течение первых 6 ч, снижает летальность.

У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, учитывая наличие у них повышенного внутригрудного давления, рекомендуется поддерживать центральное венозное давление на более высоком уровне – 12-15 мм рт. ст. Указанный подход также может быть обоснованным у пациентов с повышенным внутрибрюшным давлением. Несмотря на то, что тахикардия у пациентов с септическим шоком может быть связана с несколькими причинами, уменьшение частоты сердечных сокращений при проведении инфузионной терапии часто является следствием улучшения наполнения сосудистого русла [4].

Если в первые 6 часов интенсивной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком сатурация смешанной венозной крови не достигает 70%, несмотря на инфузионную терапию, поддерживающую центральное венозное давление на уровне 8-12 мм.рт.ст., то для достижения целевого показателя сатурации необходимо провести переливание эритроцитарной массы с целью поддержания гематокрита $\geq 30\%$ и/или начать инфузию добутамина (в дозе до 20 мкг/кг/мин). Проба с объемной нагрузкой у пациентов с подозрением на гиповолемию может проводиться путем инфузии 500-1000 мл кристаллоидов или 300-500 мл коллоидов в течение 30 минут и повторяться в зависимости от ответа на терапию (повышение артериального давления и диуреза) и ее переносимости до 40-60 мл/кг и больше (признаки перегрузки сосудистого русла жидкостью) [4, 11]. При наличии венодилатации и сохраняющейся повышенной проницаемости капилляров у многих пациентов требуется продолжение агрессивной интенсивной терапии в течение первых 24 часов.

Допамин увеличивает среднее артериальное давление и сердечный выброс преимущественно за счет увеличения ударного объема и частоты сердечных сокращений. Норадреналин повышает среднее артериальное давление благодаря сосудосуживающему эффекту, при этом с минимальным изменением частоты сердечных сокращений и менее выраженным, по сравнению с допамином, увеличением ударного объема. Норадреналин является более мощным вазопрессором, чем допамин, и может оказаться более эффективным с точки зрения устранения гипотензии у пациентов с септическим шоком. Допамин может быть особенно полезным у пациентов с нарушением систолической функции сердца, однако он вызывает более выраженную тахикардию и обладает более выраженным проаритмогенным эффектом [3]. Допамин в низких дозах не должен применяться для улучшения почечного кровотока в качестве компонента комплексной терапии тяжелого сепсиса. Добутамин является препаратом выбора среди инотропов у пациентов с установленным или подозреваемым низким сердечным выбросом при адекватном давлении наполнения левого желудочка (или при наличии клинического подтверждения адекватности проводимой интенсивной терапии) и при оптимальном среднем артериальном давлении. При отсутствии возможности измерения сердечного выброса следует помнить, что гипотензивные пациенты с тяжелым сепсисом могут иметь низкий, нормальный или увеличенный сердечный выброс. В связи с этим рекомендуется использовать комбинацию инотропа с вазопрессором, таким как норадреналин или допамин. При возможности мониторировать сердечный выброс в дополнение к измерению артериального давления вазопрессор (норадреналин) и инотроп (добутамин) могут использоваться отдельно для достижения оптимального уровня среднего артериального давления и величины сердечного выброса [7,8,9,13]. Среднее артериальное давление должно быть не ниже 65 мм рт.ст.

У пациентов с септическим шоком, которым, несмотря на адекватную интенсивную терапию, требуется назначение вазопрессоров для поддержания оптимального уровня артериального давления, рекомендуется внутривенное введение глюкокортикоидов (гидрокортизон в дозе 200-300 мг в сутки в 3-4 введения или методом постоянной инфузии, в течение 7 дней). Уровень гликемии следует поддерживать <150 мг/дл.

Рекомбинантный активированный протеин С человека рекомендуется применять у пациентов с высоким риском развития летального исхода. Высокие дозы глюкокортикоидов неэффективны и опасны осложнениями. При септическом шоке и нестабильной гемодинамике рационально применение стресс-доз кортикостероидов коротким курсом [1]. После устранения гипоперфузии тканей и при отсутствии противопоказаний рекомендуется переливание эритроцитарной массы в случае

снижения гемоглобина до 70 г/л и ниже, удерживая его на уровне 90 г/л. Применения эритропоэтина не рекомендуется, если нет в анамнезе почечной недостаточности и связанной с ней анемии. Не рекомендуется рутинно применять свежезамороженную плазму, если нет кровотечения даже при наличии нарушения свертывания крови. Актуально использование экстракорпоральных методов детоксикации-плазмафереза и гемодиализации. Рутинно назначаются антикоагулянты и ингибиторы протонной помпы [11].

3. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и связанный с сепсисом синдром острого повреждения легких/респираторный дистресс-синдром взрослых (СОПЛ/РДСВ)

У пациентов с СОПЛ/РДСВ следует избегать использования больших дыхательных объемов, при которых наблюдается высокое давление плато (давление инспираторной паузы). ИВЛ следует начинать со снижения дыхательного объема в течение 1-2 часов до 6 мл/кг должной массы тела, одновременно с поддержанием давления плато < 30 см вод. ст. (Расчет должной массы тела: мужчины: $50+0,91$ [рост (в см) – 152,4], женщины: $45,5+0,91$ [рост (в см) – 152,4].

В течение последних лет проведено несколько многоцентровых рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние ограничения инспираторного давления путем изменения дыхательного объема. В этих исследованиях были получены разные результаты, что, возможно, связано с различиями в давлении в дыхательных путях между группой лечения и контрольной группой [5]. Показано снижение на 9% летальности от всех причин у пациентов на ИВЛ с дыхательным объемом 6 мл/кг должной массы тела (по сравнению с дыхательным объемом 12 мл/кг) и одновременным поддержанием давления плато <30 см вод.ст. [13]. Гиперкапния (увеличение $PaCO_2$, т.н. допустимая гиперкапния) может применяться у пациентов с СОПЛ/РДСВ, если это необходимо для снижения давления плато и дыхательного объема.

Острое повышение $PaCO_2$ может иметь определенные физиологические последствия, к которым относятся вазодилатация, повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления, сердечного выброса. Применение умеренной гиперкапнии в сочетании с ограничением дыхательного объема и минутной вентиляции легких является безопасным для пациентов. В исследованиях, целью которых было ограничение дыхательного объема и давления в дыхательных путях, показано улучшение исходов заболевания, однако допустимая гиперкапния не была первичной целью лечения в этих исследованиях. Применение умеренной гиперкапнии следует ограничивать у пациентов с метаболическим ацидозом, а также противопоказано пациентам с повышенным внутричерепным давлением.

ем [4]. Для предотвращения коллапса легкого в конце выдоха следует использовать минимальную величину положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). Одним из приемлемых подходов является подбор ПДКВ в зависимости от степени дефицита оксигенации и величины FiO_2 , необходимой для поддержания адекватной оксигенации. Повышение ПДКВ у пациентов с СОПЛ/РДСВ обеспечивает поддержание альвеол «открытыми» и их участие в газообмене, что ведет к повышению PaO_2 .

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0
ПДКВ	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Установлено улучшение оксигенации у большинства пациентов с СОПЛ/РДСВ при переводе их в положение лежа на животе. Среди пациентов с СОПЛ/РДСВ, которым ИВЛ проводилась в положении лежа на животе в течение ≈ 7 ч в день, снижения летальности не выявлено. Однако результаты ретроспективного анализа этих данных показали, что снижение частоты летальных исходов наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелой гипоксемией, определяемой по величине PaO_2/FiO_2 . В положении лежа на животе у пациентов могут развиваться угрожающие жизни осложнения, в том числе случайное смещение эндотрахеальной трубки и центральных венозных катетеров, однако эти осложнения можно избежать, соблюдая соответствующие меры предосторожности [15].

Пациенты на ИВЛ при отсутствии у них противопоказаний должны находиться в полулежачем положении с приподнятым на 45° головным концом кровати с целью профилактики развития вентилятор-ассоциированной пневмонии. Показано, что ведение пациентов в полулежачем положении снижает частоту развития вентилятор - ассоциированной пневмонии. При данном подходе пациентов переводят в горизонтальное положение только для проведения процедур, измерения гемодинамических показателей и во время эпизодов гипотензии. Стойкое пребывание в полулежачем положении должно рассматриваться как показатель адекватности проводимого лечения у пациентов на ИВЛ.

4. Отлучение от ИВЛ пациентов с СОПЛ/РДСВ

Начальные попытки отлучения пациента от ИВЛ должны проводиться при следующих условиях:

- симптомы основного заболевания подвергаются обратному развитию;
- нет новых заболеваний;
- вазопрессоры и постоянная седативная терапия не применяются;
- появление кашля во время санации трахеобронхиального дерева.
- $PaO_2/FiO_2 > 200$ мм рт. ст. ПДКВ ≤ 5 см вод. ст.

Параметры вентиляции (ИВЛ) [14]:

- вспомогательная вентиляция легких с контролируемым объемом (не догма);
- снижение дыхательного объема до 6 мл/кг должной массы тела;
- поддержание P_{plat} (давление плато) на уровне < 30 см вод. ст.;
- снижение дыхательного объема до 4 мл/кг должной массы тела с целью ограничения P_{plat} ;
- поддержание SaO_2 в пределах 88-95%;
- устанавливаемое значение ПДКВ в зависимости от необходимой величины FiO_2 ;

- минутная вентиляция легких < 15 л/мин.
- частота дыхания/дыхательный объем ≤ 105 во время 2-минутной пробы на адекватность самостоятельного дыхания.

Проба на адекватность самостоятельного дыхания (30-120 мин.):

- частота дыхания > 35 /мин;
- насыщение гемоглобина кислородом $< 90\%$;
- частота пульса > 140 /мин или изменение на $\geq 20\%$;
- среднее артериальное давление > 180 мм рт. ст. или < 90 мм рт. ст.;
- возбуждение, потоотделение или беспокойство;
- частота/дыхательный объем > 105 .

Наличие у пациента любого из этих критериев в течение длительного периода в любой момент при проведении пробы указывает на неудачную попытку отлучения от ИВЛ и необходимость возврата к поддерживающей ИВЛ. Для отлучения пациентов от ИВЛ следует проводить пробу на адекватность самостоятельного дыхания с целью оценки возможности прекращения ИВЛ. Проба на адекватность самостоятельного дыхания проводится при соответствии пациентов следующим критериям: а) ясное сознание; б) стабильная гемодинамика (при отсутствии терапии вазопрессорами); в) отсутствие новых потенциально серьезных состояний; г) невысокие параметры вентиляции и ПДКВ; д) необходимая пациенту величина FiO_2 , которая может быть обеспечена с помощью лицевой маски или носовых катетеров. При наличии адекватного самостоятельного дыхания следует рассмотреть вопрос об экстубации пациента.

Ежедневное проведение пробы на адекватность самостоятельного дыхания позволяет снизить длительность пребывания на ИВЛ. Успешное выполнение пробы на адекватность самостоятельного дыхания указывает на высокую вероятность прекращения ИВЛ.

5. Неиро- и миоплегия при сепсисе

При необходимости назначения седативной терапии

пациентам с тяжелым сепсисом, находящихся на ИВЛ, следует использовать соответствующие стандарты.

Рекомендуемыми методами проведения седативной терапии являются болюсное введение препаратов через определенные промежутки времени или постоянная инфузия с использованием современных технологий до достижения установленной клинической цели с ежедневным прерыванием или уменьшением доз седативных препаратов до пробуждения пациента с целью исключить кумуляцию препаратов. Использование стандартов седативной терапии у пациентов на ИВЛ приводит к уменьшению длительности ИВЛ, продолжительности госпитализации и частоты выполнения трахеостомии. Следует, если возможно, избегать применения миорелаксантов у пациентов с сепсисом из-за риска пролонгирования нейромышечной блокады после их отмены. Имеются сообщения о развитии у пациентов в отделении интенсивной терапии продолжительной мышечной слабости после применения миорелаксантов среднего и длительного действия. Риск развития пролонгированной миорелаксации может быть снижен, если с определенной периодичностью проводить оценку выраженности нейромышечной блокады [6].

6. Заключение

В заключение можно в тезисном плане обобщить основные подходы к лечению сепсиса, его тяжелых форм и септического шока:

- ранняя целенаправленная интенсивная терапия у пациентов с сепсисом в первые 6 часов после установления диагноза (в первую очередь, адекватная инфузионно-трансфузионная терапия);
- рациональная антибиотикотерапия с периодическим микробиологическим контролем и определением антибиотикочувствительности;
- применение стратегии использования малых дыхательных объемов и ограничения давления плато при синдроме острого повреждения легких/респираторном дистресс-синдроме взрослых;
- использование минимальных величин положительного давления в конце выдоха при СОПЛ /РДСВ у пациентов, находящихся на ИВЛ;
- ведение пациента в полулежачем положении при отсутствии противопоказаний;
- использование протокола отлучения пациента от ИВЛ;
- своевременное применение инотропов и вазопрессоров так, чтобы среднее артериальное давление было не ниже 65 мм рт.ст.
- применение протоколов седативной терапии, предполагающих периодическое болюсное введение седативных препаратов или их постоянную инфузию с ежедневным пробуждением пациента;
- по возможности, избегать применения миорелаксантов;

-поддержание гликемии на уровне <150 мг/дл после начальной стабилизации состояния пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annane D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11(5): 449-453.
2. Christaki E., Opal S.M. Is the initial treatment of patients with severe sepsis and septic shock, but the relative value of is the mortality rate fir septic shock really decreasing? *Current Opinion in Critical Care* 2008; 14(5):580-586.
3. De Backer D., Creteur J., Silva E., et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit. Care Med.*, 2003, 31:1659-67.
4. Dellinger., Phillip R. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Crit. Care. Med.* 2008; 36(1): 296-327.
5. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M. et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166:1510-4.
6. Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F. et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl. J Med.* 2000; 342: 1471-7.
7. Krishnagopalan, Sreenandh; Kumar, Aseem; Parrillo, Joseph E. Anand - Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care* 2002; 8(5):376-388.
8. Martin C., Viviani X., Leone M. et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 2758-65.
9. Patel G.P., Gurka D.P., Balk R.A. New treatment strategies for severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care* 2003; 9(5): 390-396.
10. Puskarich M.A. Emergency management of severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care.* Post Author Corrections 2012; 18.
11. Sessler, Curtis N; Perry, John C; Varney, Kimberly L. Management of severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care* 2004; 10(5): 354-363.
12. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl. J Med.* 2000; 342: 1301-8.
13. Zanotti-Cavazzoni, Sergio L; Hollenberg, Steven M. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care* 2009; 15(5): 392-397.
14. Накашидзе И. Уход за пациентами, находящимися на искусственном дыхании. *Georg. Resp. J.* 2009; 5(2): 51-57.
15. Накашидзе И. Рестриктивное поражение легких. *Georg. Resp. J.* 2008; 4(2): 49-54.

SUMMARY

PROTOCOL OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Nakashidze I., Tsintsadze N., Potskhishvili Sh.

Medical Center "Medina", Batumi, Georgia

Severe sepsis and septic shock remains the most urgent problem. In severe sepsis and septic shock should be early goal-directed resuscitation of the septic patient during the first 6 hrs after recognition; -appropriate diagnostic studies to ascertain causative organisms before starting antibiotics; -early administration of broad-spectrum antibiotic therapy; -reassessment of antibiotic therapy with microbiology and clinical data to narrow coverage, when appropriate; -a usual 7-10 days of antibiotic therapy guided by clinical response; -source control with attention to the method that balances risks and benefits; -equivalence of crystalloid and colloid resuscitation; aggressive fluid challenge to restore mean circulating filling pressure; -vasopressor preference for norepinephrine and dopamine; -cautious use of vasopressin pending further studies; -avoiding low-dose dopamine administration for renal protection; consideration of dobutamine inotropic therapy

in some clinical situations; -stress-dose steroid therapy for septic shock; use of recombinant activated protein C in patients with severe sepsis and high risk for death; -with resolution of tissue hypoperfusion and in the absence of coronary artery disease or acute hemorrhage, targeting a hemoglobin of 7-9 g/dL; -a low tidal volume and limitation of inspiratory plateau pressure strategy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; -application of a minimal amount of positive end-expiratory pressure in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome; -protocols for weaning and sedation, using either intermittent bolus sedation or continuous infusion sedation with daily interruptions/lightening; -avoidance of neuromuscular blockers, if at all possible; -maintenance of blood glucose <150 mg/dL after initial stabilization.

Keywords: septic shock, severe sepsis, resuscitation.

РЕЗЮМЕ

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ (ОБЗОР)

Накашидзе И.М., Цинцадзе Н.Г., Поцхишвили Ш.Н.

Медицинский центр "Медина", Батуми, Грузия

Тяжелый сепсис и септический шок остаются актуальной проблемой критической медицины с высокой смертностью. Необходимо раннее целенаправленное начало интенсивной терапии у пациентов с сепсисом в первые 6 часов после установления диагноза.

Актуально поддержание следующих принципов: -адекватная инфузионно-трансфузионная терапия, рациональная антибиотикотерапия с периодическим микробиологическим контролем и периодическим определением антибиотикочувствительности; -уровень гемоглобина крови поддерживать не менее 90 г/л и больше, если у пациента имеется коронарная недостаточность; -применение стратегии использования малых дыхательных объемов и ограничения давления плато при синдроме острого повреждения легких/респираторном дистресс-синдроме взрослых (до-

стоверно уменьшается смертность); -использование минимальных величин положительного давления в конце выдоха при СОПЛ /РДСВ у пациентов, находящихся на ИВЛ; -ведение пациента в полулежачем положении - при отсутствии противопоказаний; -использование протокола отключения пациента от ИВЛ и своевременное применение инотропов и вазопрессоров так, чтобы среднее артериальное давление было не ниже 65 мм рт.ст.; -применение протоколов седативной терапии, предполагающих периодическое болюсное введение седативных препаратов или их постоянную инфузию с ежедневным пробуждением пациента; -по возможности, воздержаться от применения миорелаксантов при синхронизации пациента с аппаратом ИВЛ; -поддержание гликемии на уровне <150 мг/дл после начальной стабилизации состояния пациента.

რეზიუმე

სეფსისისა და სეპტიური შოკის დროს პაციენტთა მართვის პროტოკოლის შესახებ (მიმოხილვა)

ი. ნაკაშიძე, ნ. ცინცაძე, შ. ფოცხიშვილი

სამედიცინო ცენტრი “მედინა”, ბათუმი, საქართველო

დღეისათვის კრიტიკულ მედიცინაში მძიმე სეფსისი და სეპტიური შოკი სიკვდილიანობის თვალსაზრისით კვლავ რჩება ერთ-ერთ ყველაზე აქტუალურ პრობლემად. პაციენტებს სეფსისა და სეპტიური შოკის დიაგნოზით საჭიროა არა უგვიანეს პირველი 6 საათის განმავლობაში დაეწყო ადრეული მიზანმიმართული ინტენსიური თერაპია.

აქტუალურია შემდეგი პრინციპების დაცვა: -ადეკვატური ინფუზიურ-ტრანსფუზიული თერაპია; -რაციონალური ანტიბიოტიკოთერაპია პერიოდული მიკრობიოლოგიური კონტროლითა და პერიოდული ანტიბიოტიკის მიმართ მგრძობელობის განსაზღვრით; -კორონარული უკმარისობის შემთხვევაში სისხლში ჰემოგლობინის დონის შენარჩუნება არა ნაკლებ 90 გ/ლ-სა დონეზე; -მცირე სასუნთქი მოცულობის და პლატოს წნევის შეზღუდვის სტრატეგიის გამოყენება ფილტვების მწვავე დაზიანების სინდრომის/მოზრდილთა რესპირაციული

დისტრეს-სინდრომის (ფმდს/მრდს) დროს (საკმაოდ მცირდება სიკვდილიანობა); -ფმდს/მრდს დაავადებულ ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციაზე (ფხვ) მყოფ პაციენტებში ამოსუნთქვის ბოლოს დადებითი წნევის მინიმალური პარამეტრების გამოყენება; -უკუჩვენების არარსებობისას - პაციენტების ნახევრადმწოლიარე მდგომარეობა; -პროტოკოლის გამოყენებით ფხვ-დან პაციენტების მოსხნა და ინოტროპების და ვაზოპრესორების დროული გამოყენება ისე, რომ საშუალო არტერიული წნევა შენარჩუნდეს არა ნაკლებ 65 მმHg-სა; -სედაციური თერაპიის პროტოკოლის გამოყენება, რომელიც ითვალისწინებს სედაციური პრეპარატების პერიოდულ ბოლუსურ შეყვანას ან მათ მუდმივ ინფუზიას პაციენტის ყოველდღიური გაღვიძებისას; -ფხვ-ის აპარატთან პაციენტის სინქრონიზების მიზნით, შესაძლებლობისამებრ, მიორელაქსანტების გამოყენების აცილება; -პაციენტის მდგომარეობის საწყისი სტაბილიზაციის შემდეგ გლიკემიის შენარჩუნება <150 მგ/დლ დონეზე.

CHANGES OF SOME HUMORAL IMMUNOLOGIC INDICATORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIA IN HEROIN ADDICTS

¹Simonovska N., ¹Bozinovska C., ¹Chibishev A., ²Grchevska L., ³Dimitrovski K., ³Neceva V.

¹University Clinic of Toxicology; ²University Clinic of Nephrology;

³Institute of Transfusion Medicine; Skopje, FYROM

The immunomodulatory effects of opioids were initially demonstrated in 1890 by Cantacuzene [29]. Earlier studies have demonstrated that heroin and its diluents might cause structural and antigen changes on numerous tissues and organs by subsequent development of autoimmune reactions (production of antibodies and creation of immune complexes) as a result of their immunotoxic effect [28]. Immunomodulatory effect of heroin and its diluents has been described to occur either directly via specific receptors on immune cells or indirectly through similar receptors on cells of the nervous system [16]. Different autoantibodies and immunologic abnormalities have been described in

heroin addicts. The incidence of autoantibodies and the severity of clinical symptoms are related to the duration of drug abuse, and the titre of autoantibody is not always related to the presence of HIV infection or chronic viral infection. The titre of autoantibody decreases after cessation of heroin abuse [23].

Changes in the immunoglobulin fractions have been reported in heroin addicts. B-lymphocytes possess molecules immunoglobulins on their surface and they serve as receptors for specific antigen, hence each cell is activated only in presence of one antigen or many similar antigens.

IgA is the main immunoglobulin found in the colostrum, saliva, tears and secretions from the respiratory, digestive and genital system. IgG antibody plays a critical role in the secondary immunologic response. IgM is the major antibody in the primary immunologic response [12,26,28]. The complement system is a biochemical cascade that helps in clearing of pathogens from the organism. It consists of numerous small proteins in the blood, generally synthesized by the liver, and circulating as inactive precursors (zymogens) [12,26-28]. Presence of antibodies in heroin addicts has been described. Rheumatoid factor is an autoantibody-antibody directed against the organism's own tissues [2,8]. It is an antibody against the Fc portion of IgG, which by itself is an antibody. RF and IgG unite to form immune complexes subsequently resulting in autoimmune disease [28,33]. Antiphospholipid antibodies (APA). There are three subgroups of APA: lupus anticoagulant antibodies (LA), anticardiolipin antibodies (ACA) and anti β 2 glycoprotein 1 antibodies (anti β 2GPI). These is a heterogenous group of autoantibodies, that is, a family of autoimmune and alloimmune immunoglobulins IgG, IgA, IgM or their combination. Existing dilemma is whether they are the cause for thrombosis, a result of thrombosis or they appear quite accidentally. Their eventual relation to vascular complications that are not rare in heroin addicts is also under consideration [1,4,23]. Antinuclear antibodies (ANA) also known as antinuclear factor, are antibodies directed against the constituent parts of the cell nucleus [23,28]. As a result of the changes that happen in the immunologic system during abuse of heroin and its diluents, some studies have reported increased titre of circulating immune complexes trying to clarify certain complications associated with drug abuse, such as thrombocytopenia, renal disorders, etc. [8,10,11,19,20,22,31]. Cryoglobulins are single or mixed immunoglobulins that are subject to reversible precipitation at low temperatures. Cryoglobulinemia is a medical condition in which abnormal amounts of proteins (antibodies) are found in the blood [6,28,36]. Cryoglobulins precipitate or are transformed into a gel and at low temperatures may result in hyperviscosity leading to obstruction of small and medium size blood vessels in the human body. Typical presentations of cryoglobulinemia are the following: cutaneous manifestations that appear on the lower extremities including maculae, purpuric papules and ulcerations [9,13]; arthralgias, myalgias [13,37]; renal disorders presented with clinically isolated proteinuria and hematuria that are more common than nephrotic syndrome, nephritic syndrome or acute renal failure; the condition may also be associated with hypertension [2,13,34]; pulmonary failure: presence of interstitial infiltrates shown by chest x-ray [3,13,18]; neurological manifestations: neuropathy determined with electromyography might appear in 70-80% of patients with cryoglobulinemia. Changes in sensory nerve fibers are more common than in motor fibers, with pure motor neuropathy in approximately 5% of patients [13,14]; abdominal pain; acrocyanosis; Meltzer triad (purpura, arthralgia, and weakness) [13].

Aims - depending on the route of heroin application in heroin addicts to determine: 1. Serum immunoglobulins IgA, IgG and IgM; 2. Complement components C3 and C4; 3. Some other autoantibodies (rheumatoid factor – RF), antinuclear antibodies (ANA); 4. Circulating immune complexes (CIC); 5. Monitoring the cryoglobulin presence; 6. Clinical manifestations in cryoglobulin positive heroin addicts.

Material and methods. This is a prospective study conducted at the University Clinic of Toxicology in Skopje in a 3.5 years period, from January 2009 until June 2012. Inclusion criteria for the study were: history of heroin abuse; heroin abuse confirmed with toxicological analysis of the urine. Exclusion criteria were: previous history of autoimmune and infectious diseases. Data for the subjects were taken from previously prepared questionnaire along with a whole set of laboratory biochemical blood and urine analyses; degradation products: urea - kinetic assay for usage of urease and glutamate dehydrogenase (GLDH); apparatus: Cobas-Integra 700/Roche; creatinine: colorimetric assay by Jaffe's reaction with alkaline picrate; enzyme-colorimetric assay; creatinine clearance (eC_{cr}) calculated by Cockcroft-Gault formula; proteinuria: Cobas Integra 400; turbidimetric assay: Cobas Integra total protein urine test PPU3, test IDO-163: 24-hour proteinuria calculated by Uprot/Ucreat formula; twelve-channel ECG examination by Schiller; toxicological analyses for opioids in a urine sample (fluorescence polarization immunoassay technique – FPIA) (Institute of Forensic Medicine, Skopje); complement (C3, C4): immunoturbidimetric assay, apparatus: Cobas Integra 700/Roche (Institute of Clinical Biochemistry, Skopje); quantitative determination of immunoglobulins IgM, IgG, IgA: immunoturbidimetric assay, apparatus: Cobas Integra 700/Roche (Institute of Clinical Biochemistry, Skopje); rheumatoid factor: immunoturbidimetric assay. Human RF agglutinate human IgG-coated latex particles yielding to precipitation (Institute of Clinical Biochemistry, Skopje); cryoglobulin: qualitative method according to a reference method, at the Institute of Transfusion Medicine, Skopje; circulating immune complexes: spectrophotometric method for determination of the concentration of circulating immune complexes; apparatus: spectrophotometer of 740 wave-length (Institute of Transfusion Medicine, Skopje); antiphospholipid antibodies (anti β 2GPI, fractions: IgA, IgG, IgM), method: ELISA (Institute of Transfusion Medicine, Skopje); antinuclear antibodies (ANA-HEp-2) method: indirect immunofluorescence, apparatus: fluorescence microscope (University Clinic of Rheumatology). Subjects participating in this study gave written informed consent.

Results and their discussion. This study included a total of 363 heroin addicts, of whom the male abusers were predominant - 298 (82.09%). Intravenous heroin application was used by 202 (55.6%) patients, 35 (17.33%) patients

being females. A total of 161 (45.4%) patients inhaled heroin, 30 (18.63%) being females. Mean age of the heroin addicts was 27.9 years. The youngest abuser was 18 years old and the oldest 47 years.

Immunoglobulin fractions (IgA, IgG, IgM). In the examined group of 363 heroin abusers, IgA increased levels were found in 32 patients, of whom i/v:inh= 9:23. IgG fraction

level was increased in 40 patients, of whom i/v:inh= 30:10, and in only two patients, who inhaled heroin, lower IgG levels were obtained. Increased levels of IgM fraction were obtained in 103 patients, of whom i/v:inh= 66:37. Mean values of IgA were statistically significantly lower in intravenous heroin abusers than in heroin inhalers. Mean values of IgG and IgM were statistically significantly higher in intravenous heroin abusers.

Table 1. Serum immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) in intravenous (i/v) heroin abusers and heroin inhalers (inh)

	Groups	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Std.Error	t-test for independent samples
Ig A (0,7-4,0g/l)	i/v	2,36	0,32	7,82	0,92	0,06	t=2,31 p=0,021
	inh	2,61	0,80	6,60	1,15	0,09	
Ig G (7,0-16,0g/l)	i/v	12,77	7,48	24,64	3,25	0,22	t=3,1 p=0,002
	inh	11,80	6,84	17,63	2,52	0,19	
Ig M (0,4-2,3g/l)	i/v	2,09	0,36	9,48	1,15	0,08	t=3,41 p=0,0007
Ig A (0,7-4,0g/l)	inh	1,69	0,08	8,34	1,10	0,08	

Complement (C3, C4). Of the 363 heroin addicts, 26 had increased complement component C3 levels than the reference ones (i/v:inh=19:7), and 12 patients had decreased levels (i/v:inh= 9:3). Increased levels of complement component C4 were found in 7 patients (i/v:inh= 4:3), and

decreased levels in 109 patients (i/v:inh= 60:49). Abusers that injected heroin had non-significant increased mean levels of complement component C3 and non-significant lower mean levels of complement component C4 in comparison with heroin inhalers.

Table 2. C3 and C4 complement components in intravenous (i/v) heroin abusers and heroin inhalers (inh)

Parameter	Mean	Min.	Max.	Std.Dev.	Std. Error
C3 (0,8-1,4g/l)					
i/v	1,16	0,41	5,3	0,37	0,02
inh	1,11	0,3	1,69	0,19	0,01
t-test for independent samples=1,55 p=0,12					
C4(0,2-0,5g/l)					
i/v	0,26	0,06	0,93	0,12	0,08
inh	0,3	0,06	4,02	0,43	0,03
t-test for independent samples=1,24 p=0,22					

Changes in immunoglobulin fractions in heroin addicts might indicate immunologic impairment [28]. There have been many reports on isolated increase of IgM fraction independent of the remaining Ig fractions. It is assumed that diacetylmorphine or some of its constituent elements function as hapten that might selectively stimulate IgM antibody response, although the cause of serum immunoglobulin abnormalities is still under investigation and is not always related to liver dysfunction [12,26,28]. Some studies have described reduction of IgM levels after cessation of

heroin abuse. In one study comprising 80 intravenous and non-parenteral heroin users who were US soldiers in the Vietnam war, significant elevation of IgM and IgG fractions was found in parenteral heroin users while elevated levels of IgA fraction were noticed in non-parenteral heroin addicts, which might be due to local antibody synthesis [5]. In a study conducted in the Netherlands a screening for potential immunotoxicity of morphine and methadone was performed. It was an experimental study conducted in rats that were given morphine for 6 weeks. Minor toxic

effects on liver and spleen were noticed and increased IgG concentrations. These changes in immunoglobulin fractions and complement have been associated with changes in certain organs such as lungs, kidneys, etc. [35]. It has been described that IgM fraction and complement play an active role in heroin-induced pulmonary edema. Sixty-four heroin addicts were examined and in 22 with pulmonary edema a significant reduction of IgM concentration was registered. Decline of complement fractions was also detected. In the same study increased levels of complement component C3 were found in 14 heroin users. Samples of

lung tissue from 6 patients who died from “heroin lungs” were taken. Immunofluorescence analysis revealed multifocal granular alveolar septal deposits of IgM in all patients, C3 component in 5 patients, IgG in 4 patients, fibrinogen in 3 and IgA in 2 patients [32].

Rheumatoid factor (RF) In the examined group of 363 heroin addicts in 66 patients (18.18%) elevated levels above the reference values were found, the ratio being i/v:inh=48:18. Intravenous heroin addicts had significantly higher mean RF levels in comparison with heroin inhalers (p=0.002).

Table 3. Rheumatoid factor (RF) in intravenous (i/v) heroin abusers and heroin inhalers (inh)

Descriptive statistics						
RF Up to 13 IU/ml	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Standard
i/v	202	9,75	0,10	86,20	8,73	0,61
inh	161	8,06	0,10	39,90	5,33	0,42

Rheumatoid factor is probably more frequently encountered in long-term abusers. Patients positive for rheumatoid factor, after cessation of heroin use, are negative only a year later. In one study comprising 32 addicts, 21 subjects were converted to negative for rheumatoid factor following one-year heroin withdrawal. This is explained by the fact that immune stimulus is interrupted by cessation of heroin injection and its consistent elements [33].

Antiphospholipid antibodies (antibeta 2 glycoprotein antiβ2GP1: IgA, IgG, IgM). In our patients increased levels of antiβ2GP1IgA were found in 3 patients (i/v:inh=2:1), increased levels of antiβ2GP1IgG in 45 patients (i/v:inh=40:5), increased levels of antiβ2GP1IgM in 9 patients (i/v:inh=7:2). Intravenous heroin users compared to heroin inhalers demonstrated significantly higher mean levels of antiβ2GP1 IgA and IgM antibodies, and highly significant values of antiβ2GP1 IgG antibodies.

Table 4. Antiphospholipid antibodies (antiβ2GP1: IgA, IgG, IgM) in intravenous (i/v) heroin abusers and heroin inhalers (inh)

	Groups	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.	Std.	t-test for independent samples
antiβ2GP1IgA (0-20 SAU)	i/v	10,06	0,00	21,00	3,56	0,25	t = 2 , 3 5 p=0,019
	inh	9,16	0,00	27,00	3,75	0,29	
antiβ2GP1IgG (0-20 SAU)	i/v	12,70	0,00	29,00	6,39	0,45	t = 4 , 1 6 p=0,00004
	inh	10,10	0,00	27,00	5,28	0,41	
antiβ2GP1IgM (0-20 SAU)	i/v	10,69	0,00	25,00	4,40	0,30	t = 2 , 5 5 p=0,011
	inh	9,53	0,00	21,00	4,13	0,32	

Analysis of antiβ2GP1 was made in our examined group and the largest variation from the reference levels was found for the IgG fraction. Six of the patients had previous thrombosis of the legs. In five of them a larger circumference below the knee was noted, but thrombosis and other manifested vascular disorders were not found after conducting thorough investigations. Follow-up of these patients in a period of several months revealed thrombosis of the leg. Nikolova in her study reported that in 4 out of the 10 examined patients an increased titre of antiphospholipid antibodies (antiβ2GP1) was found. Such results were described by several authors and they confirmed the association of increased titre with arterial and venous thrombosis or without thrombotic incidents [23]. IgG class of APA was most often reported to be in association with venous

and arterial thrombosis [1,4,7]. Long-standing follow-up of these patients showed withdrawal of these antibodies after they ceased heroin abuse.

Antinuclear antibodies (ANA) ANA were examined in 145 heroin addicts, of whom 18 (12.41%) patients had borderline titre (1:80), the ratio being i/v:inh=14:4. The route of heroin application was not significantly related to borderline titre of ANA (p=0.052). Antinuclear antibodies are biomarkers for diagnosis and prognosis of patients with autoimmune disease, but it can also occur in healthy people. The basis of this condition is unknown.

Circulating immune complexes (CIC) CIC were examined in 131 heroin addicts, 71 using intravenous heroin application

and 60 using heroin by inhalation. Elevated CIC levels above the reference ones were found in 56 patients, i/v:inh=30:26. CIC mean levels in the group of intravenous heroin addicts were not significantly higher than in the group of heroin inhalers (t-test for independent samples $t=1,14$ $p=0,26$).

Crowe et al. reported that renal complications can appear in heroin addicts, but the pathogenesis is still not clear. Some earlier studies have shown that heroin or its diluents act as antigens and lead to deposition of immune complexes in the kidney [11]. Manner et al. in their study presented their experience about biopsy-verified renal amyloidosis in heroin addicts and recommended considering renal amyloidosis in chronic heroin addicts presenting with proteinuria and renal impairment [20]. Similar results were described by Connolly et al. [10]. Savona et al. demonstrated autoimmune thrombocytopenia in heroin abusers, and hence suggesting a new immunologic disorder in blood components. Thirty-three patients had elevated levels of circulating immune complexes [31]. Moss also considered heroin to be a possible cause of immune thrombocytopenia and thought that platelets were rapidly removed from the circulation as a result of the attachment of drug-antibody immune complexes [22].

Cryoglobulin Seventy patients (19.28%) of the total of 363 heroin addicts were positive for cryoglobulin. Intrave-

nous heroin application significantly more often results in positive cryoglobulin in comparison with inhalation use of heroin, i/v:inh=54 (26.73%) : 16 (9.94%), $p=0.000056$. In order to analyze clinical manifestations of cryoglobulinemia, 70 heroin addicts, who were positive for cryoglobulin (CP), were compared with a group of 70 heroin addicts adjusted for gender, age and duration of heroin use, who were negative for cryoglobulin (CN).

Cryoglobulinemia and associated clinical conditions. The following manifestations were high significantly present in CP heroin addicts than in CN heroin addicts: 1. Raynaud phenomenon; 2. Respiratory difficulties: shortness of breath, cough and interstitial infiltrates discovered in 6 patients on the chest x-ray; 3. Neurological disorders: paresthesias and decreased sensibility of lower extremities. Electromyography (EMG) was advised to all patients. Nine patients alone underwent EMG, and 5 were diagnosed with distal symmetric sensor neuropathy and only 1 with sensorimotor neuropathy; 4. Cutaneous manifestations: maculae and purpura of the legs were the most frequently encountered cutaneous changes. Vasculitis and arthralgia were significantly more common in CP heroin addicts against CN heroin addicts. There were no significant differences between the examined groups regarding cardiological manifestations. Statistical analysis of the mean values of systolic and diastolic blood pressure showed no significant differences.

Table 5. Most common clinical manifestations in cryoglobulin positive (CP) and cryoglobulin negative (CN) heroin addicts

Clinical manifestations	Cryoglobulinemia		p
	Positive - CP	Negative - CN	
Fatigue	36(51,43%)	26(37,14%)	CP/CN Chi-square=2,20 df=1 p=0,14
Arthralgia	37(52,86%)	22(31,43%)	CP/CN Chi-square=6,59 df=1 p=0,01
Myalgia	34(48,57%)	25(35,71%)	CP/CN Chi-square=2,37 df=1 p=0,12
Cutaneous manifestations	15(21,43%)	2(2,86%)	CP/CN Chi-square=11,32 df=1 p=0,00077
Respiratory manifestations	17(24,29%)	4(5,71%)	CP/CN Chi-square=9,05 df=1 p=0,0026
Neurological manifestations	16(22,86%)	2(2,86%)	CP/CN Chi-square=12,5 df=1 p=0,0004
Vasculitis	9(12,86%)	2(2,86%)	CP/CN Chi-square=4,83 df=1 p=0,028
Cardiovascular manifestations	4(5,71%)	1(1,43%)	CP/CN Yates Chi-square=0,89 df=1 p=0,35
Raynaud phenomenon	24(34,29%)	3(4,29%)	CP/CN Chi-square=20,24 df=1 p=0,0000068

Table 6. Blood pressure in cryoglobulin positive and cryoglobulin negative heroin addicts

	Groups	Mean	Min.	Max.	Std.Dev.	Std.Error
Blood pressure	CP	121,6429	100,0000	150,0000	14,93273	1,784803
	CN	116,5000	90,00000	160,0000	14,37969	1,718701

Cryoglobulinemia and associated clinical conditions (renal manifestations). Hematuria was significantly more frequently found in CP heroin addicts than in CN heroin addicts ($p=0.049$). Proteinuria levels were high significantly more elevated in CP

heroin addicts against CN heroin addicts ($p=0.00002$) as well as 24-hour proteinuria levels ($p=0.0034$). CP heroin addicts had high significantly lower mean levels of renal clearance in comparison with CN heroin addicts ($p=0.000023$).

Table 7. Descriptive statistics for clinical manifestations: proteinuria, 24h proteinuria and renal clearance in cryoglobulin positive (CP) and cryoglobulin negative (CN) heroin addicts

	Groups	Mean	Min.	Max.	Std.Dev.	Std.Error
Proteinuria 0,1g/l	CP	0,18	0,05	0,50	0,13	0,01
	CN	0,14	0,03	0,90	0,12	0,01
24 proteinuria 0,2g/l	CP	0,20	0,07	0,50	0,11	0,01
	CN	0,17	0,08	0,48	0,08	0,00
Clearance >90ml/min	CP	87,95	52,00	99,00	10,12	1,21
	CN	90,27	55,00	99,00	6,99	0,83

Changes involving cryoglobulinemia are emphasized in heroin addicts. In the largest number of cases the applied heroin contains additives that cannot be easily degraded and this increases the risk of obstruction in the small and large blood vessels [30]. Damages are due either to immune complex deposits or complement activation [24]. In one study conducted in 14 heroin addicts Radenkova-Saeva presented 4 abusers who were cryoglobulin positive, two abusers positive for rheumatoid factor and she discovered positivity for several antibodies in the heroin addicts (ANA, ANCA) [28]. In majority of the cases cryoglobulinemia manifestation is associated with hepatitis C virus infection, but etiology of cryoglobulinemia is not always known. Clinical signs, etiology and best therapeutic approach of type 2 mixed cryoglobulinemia (MC) not associated with hepatitis C virus infection have been poorly investigated to date. A multicentric retrospective study examined clinical manifestations and outcome in patients with type 2 MC, but HCV infection was not detected. Patients with symptomatic MC were only included. Thirty-three patients were examined during a follow-up period of 67.2 months. MC was associated with an autoimmune disease in 14 patients, with a lymphoid malignancy in 4 patients and with infectious diseases in 2 patients, while in 13 patients it was classified as essential primary MC. Essential MC tended to develop more severe clinical course, with usually more frequent renal and neurological involvement [15]. Renal involvement in patients with MC not associated with hepatitis C virus infection has been poorly described. The study of Matington et al. analyzed demographic, clinical and laboratory features and outcome in patients with renal disease associated with MC, but not related to HCV infection. Twenty patients with MC and renal disease, with no serology and molecular evidence of HCV were retrospectively analyzed. Renal biopsies and extensive investigations for lymphoproliferative diseases were performed in all patients. MC was related to Sjögren Sy in 9 patients, and to non-Hodgkin lymphoma in 1 patient, while MC was classified as essential in 10 patients. Renal changes were characterized by microscopic hematuria in all patients, nephrotic syndrome proteinuria in 75% of patients, hypertension in 80% of patients, and renal failure in 85% of patients [21]. Garcia-Bragado et al. examined 16 patients with essential cryoglobulinemia, and clinical and electrophysiological

features were assessed in a follow-up period of 4.2 years. Peripheral neuropathy was diagnosed in 7 patients. Five of these patients had distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy [17].

Conclusions

Intravenous heroin addicts against non-parenteral heroin addicts present with more changes in certain parameters of the humoral immunity: increased levels of IgG, IgM fraction, decreased levels of complement component C4, increased rheumatoid factor, antiβ2GP1 with the predominant IgG class, and cryoglobulins.

Clinical manifestations are more common in CP heroin addicts versus CN heroin addicts, including: arthralgias, respiratory, neurologic, and renal involvement, Raynaud phenomenon, and vasculitis.

REFERENCES

1. Ancsi B, Vander IK, Bertina RM. β2 glycoprotein I deficiency and risk of thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1992; 67:649-53.
2. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(5):398-409.
3. Bertorelli G, Pesci A, Manganelli P, Schettino G, Olivieri D. Subclinical pulmonary involvement in essential mixed cryoglobulinemia assessed by bronchoalveolar lavage. *Chest*. 1991;100(5):1478-9.
4. Bick RZ, baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Semin Thromb Haemost.* 1999; 25:333-50.
5. Blanck R, Ream N, Deegan M. Immunoglobulins in heroin users. *Am J Epidemiol.* 1980; 111(1):81-6.
6. Cacoub P, Sene D, Saadoun D. Cryoglobulinemia. *Rev Med Interne.* 2008; 29(3):200-8.
7. Cervera R. Antiphospholipid Syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1019.
8. Cohen SL, Fischer C, Mowbray JF et al. Circulating and deposited immune complexes in renal disease and their clinical correlation. *J Clin Path.* 1979; 1135-39.
9. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous mani-

festations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:21-7.

10. Connolly JO, Gillmore JD, Lachmann HJ, Davenport A, Hawkins PN, Woolfson RG. Renal amyloidosis in intravenous drug users. *Q J Med.* 2006; 99:737-42.

11. Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henry JA. Substance abuse and the kidney. *Q J Med.* 2000; 93: 147-52.

12. Cushman P, Grieco M. Hyperimmunoglobulinemia associated with narcotic addiction. *Am J Med.* 1973; 54.

13. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Cryoglobulinemia. In: Hochberg M. *Rheumatology* 2003; 1697-1703.

14. Ferri C et al. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol.* 1992;19(6):889-95.

15. Foessel L et al. Clinical spectrum, treatment and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis infection. *J Rheumatol.* 2011; 38(4):716-22.

16. Friedman H, Newton C, Klein T. Microbial Infections, Immunomodulation and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(2):209-19.

17. Garcia-Bragado F, Fernandez JM, Navarro C, Villar M, Bonaventura I. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *Archives of Neurology.* 1988; 45:1210-1214.

18. Girard N. et al. Respiratory failure with diffuse bronchiectases and cryoglobulinaemia. *Eur Respir J.* 2008; 31(6):1374-8.

19. Immune complex-Wikipedia, the free encyclopedia. Available from http://en.wikipedia.org/wiki/Immune_complex.

20. Manner I, Sagedal S, Roger M, Os I. Renal amyloidosis in intravenous heroin addicts with nephritic syndrome and renal failure. *Clin Nephrol.* 2009; 72(3): 224-8.

21. Matignon M et al. Clinical and Morphologic Spectrum of renal Involvement in Patients With Mixed Cryoglobulinemia Without Evidence of Hepatitis C Virus Infection. *SMJ.* 2009; 88: 341-348.

22. Moss RA. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 1980; 9(4): 439-46.

23. Nikolova M, Ljubomirova M, Iliev A, Krasteva R, Andreev E, Radenkova J. et al. Clinical Significance of Antinuclear Antibodies, Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies and Anticardiolipin Antibodies in Heroin Abusers. *IMAJ* 2002; 908-10.

24. Petrunov B, Radenkova-Saeva J. Study of Some Changes in humoral immunity and Hypersensitivity in Drug Addicts. *Allergy, Hypersensitivity, Asthma.* 2003.

25. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg? *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:109.

26. Piyarat G, Tunda S, Naiphinich K, Thongchai U. Alterations of immune functions in heroin addicts and heroin withdrawal subjects. *Pharmacol Exp Ther.* 1998; 286:883-9.

27. Rabin BS; Amanda C. Immunoglobulin alterations associated with heroin addiction. *Clin Exp Immunol.* 1973; 359-63.

28. Radenkova-Saeva J. Ostri intoksikacii pri heroinza-

vismi pacienti-njako klinini, imunologini i alergologini prouvanija. (doktorska disertacija). Sofija: Medicinski Fakultet; 2004.

29. Ramsin B, Trescot A, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician. Opioid Special Issue* 2008; 11:105-120.

30. Ramos A, Vinhas J, Carvalho MF. Mixed cryoglobulinemia in a heroin addict. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23(5):731-4.

31. Savona S, nardi MA, Lennete ET, Karpatkin S. Thrombocytopenic purpura in narcotic addicts. *Ann Intern Med.* 1985; 102(6):737-41.

32. Smith W, Wells I, Glauser F, Novey H. Immunologic Abnormalities in Heroin Lung. *Chest* 1975; 68.

33. Spiera H, Oreskes I, Stimmel B. Rheumatoid factor activity in heroin addicts on methadone maintenance. *Ann Rheum Dis.* 1974; 33: 153.

34. Tarantino A et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47(2):618-23.

35. Van der Laan JW, Krajnc EI, Krajnc-Franken MA, van Loveren H. Immunotoxicological screening of morphine and methadone in an extended 28 day study in rats. *Int J Immunopharmacol.* 1995; 17(6): 535-43.

36. Wang AC, Wells JV, Fudenberg HH. Chemical analyses of cryoglobulins. *Immunochemistry* 1974;11(7):341-5.

37. Weinberger A, Berliner S, Pinkhas J. Articular manifestations of essential cryoglobulinemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;10(3):224-9.

SUMMARY

CHANGES OF SOME HUMORAL IMMUNOLOGIC INDICATORS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRYOGLOBULINEMIA IN HEROIN ADDICTS

¹Simonovska N., ¹Bozinovska C., ¹Chibishev A., ²Grchevska L., ³Dimitrovski K., ³Neceva V.

¹University Clinic of Toxicology; ²University Clinic of Nephrology; ³Institute of Transfusion Medicine; Skopje, FYROM

Different autoantibodies and immunologic abnormalities have been described in heroin addicts.

Aims - depending on the route of heroin application in heroin addicts to determine: 1) immunoglobulins: IgA, IgG, IgM; 2) complement (C3, C4); 3) some other autoantibodies RF, anti β 2GPI fractions: IgA, IgG, IgM, ANA; 4) CIC; 5) monitoring the cryoglobulin presence; 6) clinical manifestations in cryoglobulin positive heroin addicts.

A total of 363 heroin addicts were analyzed after previously completed questionnaire; biochemical analyses of blood and urine; creatinine clearance (eC_{Cr}) by Cockcroft-Gault formula; proteinuria; 24-hour proteinuria (Uprot/Ucreat); ECG; toxicological analyses; complement (C3,

C4); immunoglobulins IgA, IgG, IgM; rheumatoid factor; cryoglobulins; circulating immune complexes; antiphospholipid antibodies (anti β 2GP1: IgA, IgG, IgM); antinuclear antibodies.

Male patients were predominating (82.09%). Of them 161 were using intravenous heroin (45.4%). IgA was statistically significantly lower in intravenous heroin addicts. Intravenous heroin addicts contrary to those who inhaled heroin had highly significant levels of IgG, IgM, IgG, anti β 2GP1 cryoglobulins; significantly higher mean values of: RF, anti β 2GP1 IgA and IgM. Cryoglobulin positive (CP) heroin addicts compared to cryoglobulin negative (CN) presented significantly more frequently with clinical signs of arthralgia, vasculitis, hematuria; whereas highly significantly were manifested respiratory difficulties, neurological disorders, Raynaud phenomenon, proteinuria, 24-hour proteinuria, highly significantly lower mean values of renal clearance.

Intravenous heroin addicts compared to the non-parenteral heroin addicts have shown greater changes in certain parameters of humoral immunity. CP heroin addicts have presented with more frequent clinical manifestations than CN heroin addicts.

Keywords: heroin addicts, immunoglobulins, complement, rheumatoid factor, antibeta2 glycoprotein 1 antibodies, antinuclear antibodies, cryoglobulinemia, clinical manifestations.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ У ГЕРОИНОЗАВИСИМЫХ НАРКОМАНОВ

¹Симоновска Н., ¹Бозиновска Ц., ¹Чибишев А.,
²Грчевска Л., ³Димитровски К., ³Нецева В.

¹Университетская клиника токсикологии; ²Университетская клиника нефрологии; ³Институт трансфузионной медицины; Скопье, (Бывшая Югославская Республика Македония)

У героинозависимых наркоманов отмечаются различные аутоантитела и иммунологические повреждения. Целью исследования является в зависимости от способа употребления героина определить: 1) иммуноглобулины: IgA, IgG, IgM; 2) комплемент (C3, C4); 3) некоторые другие аутоантитела РФ, анти β 2GP1: IgA, IgG, IgM, ANA; 4) СІС; 5) осуществить мониторинг появления криоглобулина; 6) установить клинические проявления у криоглобулин-положительных героинозависимых наркоманов.

Проведен анализ 363 героинозависимых наркоманов по

следующим данным: заполненного вопросника, биохимического анализа крови и мочи, клиренса креатинина (eC_{Cr}) с помощью формулы Cockcroft-Gault, белка в моче, белка в суточной моче, ЭКГ, токсикологического анализа, комплимента (C3, C4), иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM; ревматоидного фактора, криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, антифосфолипидных антител (анти β 2GP1: IgA, IgG, IgM), антиядерных антител.

Большинство из наркоманов были лица мужского пола (82.09%). Из них 161 употребляли героин внутривенно (45.4%). У наркоманов, употребляющих героин внутривенно, IgA был статистически значимо ниже. Наркоманы, употребляющие героин внутривенно, в отличие от тех, которые вдыхали героин, имели существенно более высокий уровень IgG, IgM, IgG, anti β 2GP1, криоглобулинов; существенно более высокий средний показатель: РФ, анти β 2GP1 IgA и IgM. Криоглобулин-положительные (КП) героинозависимые наркоманы, в сравнении с криоглобулин-негативными (КН), чаще демонстрировали клинические признаки артралгии, васкулита, гематурии; более ярко проявлялись респираторные осложнения, неврологические расстройства, феномен Raynaud, протеинурия, белок в суточной моче, существенно более низкий средний показатель почечного клиренса.

Таким образом, героинозависимые наркоманы, употребляющие героин внутривенно, в сравнении с теми, которые употребляют наркотики не парентерально, имеют намного более существенные изменения параметров гуморального иммунитета. У КП героинозависимых наркоманов наблюдались клинические проявления чаще, чем у КН героинозависимых наркоманов.

რეზიუმე

ზოგიერთი ჰუმორული იმუნოლოგიური მაჩვენებლის ცვლილება და კრიოგლობულინემიის კლინიკური გამოვლინება ჰეროინდამოკიდებულ ნარკომანებში

¹ნ. სიმონოვსკა, ¹ც. ბოზინოვსკა, ¹ა. ჩიბიშევი,
²ლ. გრეჩევსკა, ³კ. დიმიტროვსკი, ³ვ. ნეცევა

¹ტოქსიკოლოგიის საუნოვერსიტეტო კლინიკა; ²ნეფროლოგიის საუნოვერსიტეტო კლინიკა; ³ტრანსფუზიური მედიცინის ინსტიტუტი, სკოპიე (ყოფილი იუგოსლავიის რესპუბლიკა მაკედონია)

ჰეროინდამოკიდებულ ნარკომანებს აღენიშნება სხვადასხვა ანტისხეული და იმუნოლოგიური დარღვევები. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰეროინის სხვადასხვა გზით მოხმარების შესაბამისად განსაზღვრა: იმუნოგლობულინების IgA, IgG, IgM, კომპლემენტის (C3, C4), ზოგიერთი

სსვა ავტოანტიხეულის (RF, ანტიβ2GP1, IgA, IgG, IgM, ANA), CIC განსაზღვრა, კრიოგლობულინის წარმოქმნის მონიტორინგის განხორციელება, კრიოგლობულინდადებით ჰერონინდამოკიდებულ ნარკომანებში კლინიკური გამოვლენის დადგენა. 363 ჰერონინდამოკიდებულ ნარკომანს ჩაუტარდა გამოკვლევა შემდეგი მონაცემების მიხედვით: სისხლის და შარდის ბიოქიმიური ანალიზი, კრეატინინის კლირენსი (eC_{cr}) Cockcroft-Gault-ის ფორმულის მიხედვით, შარდში ცილა, ცილა დღე-ღამის შარდში, ეკგ, ტოქსიკოლოგიური ანალიზი, კომპლემენტი (C3, C4), იმუნოგლობულინები IgA, IgG, IgM, რევმატოლოგიური ფაქტორი, კრიოგლობულინები, იმუნური კომპლექსის ცირკულაცია, ანტიფოსფოლიპიდური ანტიხეულები (ანტიβ2GP1, IgA, IgG, IgM), ანტიბირთვული ანტიხეულები. ნარკომანთა შორის უმრავლესობა (82,09%) მამრობოთი სქესის იყო. მათ შორის 161 (45,4%) ჰერონინს მოიხმარდა ინტრავენურად. იმ ნარკომანებს, ვინც ჰერონინს მოიხმარდა ინტრავენურად, IgA სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად დაქვეითებული ჰქონდა. ნარკომანებს, რომლებიც ჰერონინს შეისუნთქავენ

აღენიშნებოდა კრიოგლობულინების: IgG, IgM, IgG, ანტიβ2GP1 მნიშვნელოვნად მაღალი დონე; RF, ანტიβ2GP1 IgA და IgM-ის საშუალოზე გაცილებით მაღალი კრიოგლობულინდადებით (კდ) ჰერონინდამოკიდებულ ნარკომანებს კრიოგლობულინურაყოფით (კუ) ჰერონინდამოკიდებულ ნარკომანებთან შედარებით, ხშირად აღენიშნება ართრალგია, ვასკულიტი, ჰემატურია; შედარებით მკვეთრად აქვთ გამოხატული რესპირაციული გართულებები, ნევროლოგიური აშლილობები, Raynaud ფენომენი, პროტეინურია, ცილა დღე-ღამის შარდში, თირკმლის კლირენსის საშუალოზე მნიშვნელოვნად დაბალი მაჩვენებელი.

ამრიგად, ჰერონინის ინტრავენურად მომხმარებელ ნარკომანებს, არაპარენტალურად მომხმარებელ ნარკომანებთან შედარებით გაცილებით მეტად აღენიშნებათ ჰუმორული იმუნიტეტის პარამეტრებში ცვლილებები. კდ ჰერონინდამოკიდებულ ნარკომანებს, კუ ჰერონინდამოკიდებულ ნარკომანებთან შედარებით, უფრო ხშირად აღენიშნება კლინიკური გამოვლენა.

INFLUENCE OF THE SOCIAL AND ECONOMICAL FACTORS ON THE INDICATORS OF HEIGHT AND WEIGHT AMONG THE PUPILS, RESIDENTS OF THE CITY AND VILLAGES IN EASTERN GEORGIA (KAKHETI REGION)

Kharabadze M., Khetsuriani R., Betaneli M., Mekokishvili L., Chkuaseli N.

I. Gogebashvili Telavi State University, Georgia

Physical development of children and adolescents significantly determines health conditions of country's whole population as well as the health of adults in the future, which is the guarantee of the country's well-being and economy.

During the last decade study of the physical development and health conditions among the students and teen-agers has been considered as priority for world's public health service organizations. It can be proved by the literature that includes several researches made in many countries of the world [8,10,11,14]. Currently developing processes in our country requires researches, monitoring of health condi-

tions among students and teen-agers to display positively as well as negatively developing factors [12]. It is known that between indexes of physical development mass and height are the most valuable indicators among students [3,6].

Including hereditary factors, environmental factors, as well as food and living conditions have great affect on the growing process, but also quality of food, considerably depends on the social and economic conditions [4,5,7,9].

Purpose of our research is to study development and growth of students and teen-agers living in the cities and villages, considering social and economic conditions and compar-

ing the results of this research with other countries data around the world.

Materials and methods. We have made cross section research Telavi and Telavi region villages in public schools among students aged among 6-18. We studied body mass and heights of children and adolescents selected by randomizing method. Among them are 613 residents of city and 241 residents of village. Also formal survey has been conducted including questions about social and economic conditions, food ration and dietary habits, fysical activities of students under research.

Statistical processing of body mass and height index has been conducted with the help of dispersive analysis of ANOVA .Each child's and adolescent's body weight and height are compared to WHO percentage charts for 5-19 years of age boys and girls and to percentage chart of Georgian children and adolescents [1,2,13].

Results and their discussion. The results of statistical processing are given on the diagrams, which includes 6-18 year old boys and girls average body weight and height indexes in dynamic.

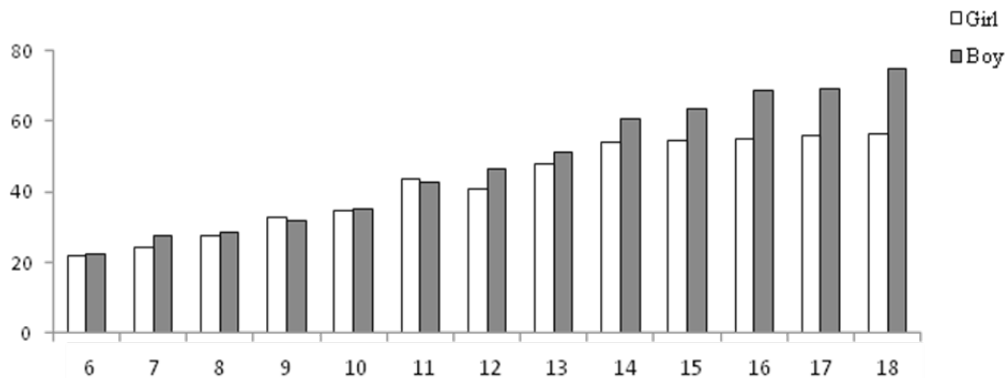


Fig. 1. 6-18 year old boys and girls average body weight indexes in dynamic

Statistical analyses showed convincing increase ($t > 1$) of average indexes in weight according with age in boys as well as girls. High assuredness ($t > 2$) was noticed among: 7, 9, 11, 14 and 18 year old boys and girls at the ages: 7, 8,

9, 11, 13 and 14. According to ages among boys and girls average indexes of body weight, statistical analyses of comparison showed convincing difference ($t > 2$) among the average weight at the ages 7, 12, 14, 15, 16, 17 and 18.

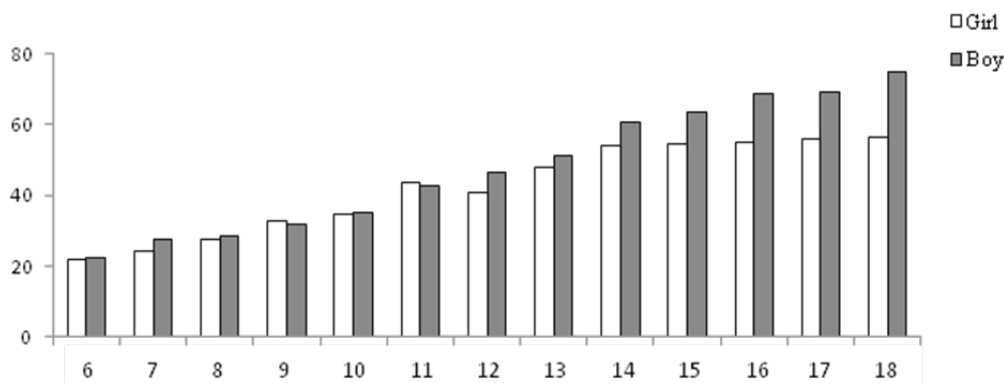


Fig. 2. Average indexes of height among boys and girls aged 6-18 in dynamic

Increase of average height indexes among boys and girls is statistically convincing. According to high assuredness ($t > 2$) difference in increasing is determined among boys at the ages 7, 9, 11, 12, 13 and 14. But among girls at the ages 7, 8, 9, 11, 13 and 14. Difference between average height indexes of boys and girls is revealed according to high assuredness among ages 7, 14, 15, 16, 17 and 18. It is significant that girls average height index at the age 18 is low comparing to girls at the age of 17. Depending on the results it can be mentioned that actually growth in height among girls end at the age of 14 but boys continue growing including age of 18. Among girls as well as boys instant

increase characterized for pubertative period is not noticed, it is increasing evenly from the age of 7. Average height indexes of girls and boys at each age were compared with the results of research compiled in the percentage diagrams in 2001-2003 in Georgia. Accordingly it was revealed that average height indexes of girls as well as boys born during this period and following years (including from 6 - 14 years) are located between the percentage indexes 50-90 established for Georgian children, but at the ages over 14 between 10- 50. According to data, based on literature, tendency of increasing height is noticed in several Asian countries. Comparing height indexes of

schoolchildren in the city and villages at the ages 6-18 WHO height-for-age percentile table (for 5-19 year old boys and girls) and establishing table which contains WHO standards, according to which 3, 15, 20, 50, 85

and 97 corresponding to percentile indexes among boys and girls distributed in percentage in the city and villages. Indexes corresponding to p25-p85 are considered as normal.

Table 1. Distributing height indexes of boys and girls at the ages of 6-18 in the city and the villages

		<3	P ₃ -P ₁₅	P ₁₅ -P ₂₅	P ₂₅ -P ₈₅	P ₈₅ -P ₉₇	97<
Boys	City		6.9%	12.8%	55.6%	18.7%	4.9%
	Village	3.8%	30.8%	11.2%	52.3%	3.7%	
Girls	City		15.3%	14.3%	56.5%	11.9%	2.4%
	Village	8.9	19.2%	21.7%	44.8%	3.6%	1.2%

Stunting is revealed in boy the residents of village at the age 9, 10 and 11 (3,8%) and at the ages 9-14 among the girls (8,9%).

The Low height indexes prevail in village residents among boys (30, 8%) and girls (19, 2%) also comparing to boys, is high among the girl residents of the city. Percentage of lower then average indexes between both sexes is high in the city and villages. It is especially high among village schoolgirls (21,7%). Concerning high height indexes it prevails among city residents of both sexes and especially among boys. Higher index then corresponding to 97 percentile was revealed among 4, 9% boys and 2,4% girls residents of the city.

It must be noted that comparing with WHO standards large amount of children with low and lower than average

height can be reasoned by national standards. But rather high percentage of stunting among schoolchildren needs farther observations and revealing its reasons. We have analyzed forms completed by schoolchildren and based on the data, children who study in the more prestige school, mostly their diet is meat and dairy products, when food ration of village residents consist of vegetables and fruit. By analyzing results of survey it is revealed that city residents as well as village residents have low physical activity. Comparing body weight indexes of 6-18 year old school children of city and village residents WHO BMI-for-age percentile tables for age 5-19 year old girls and boys we have compiled tables that contain 3, 15, 25, 50, 85 and 97 conformable to percentile indexes of boys and girls in the city and villages distributed in presents. Indexes conformable to p25- p85 are considered as normal.

Table 2. Body mass indexes of 6-18 year old boys and girls in the cities and villages distributed in percents

		<3	P ₃ -P ₁₅	P ₁₅ -P ₅₀	P ₅₀ -P ₈₅	P ₈₅ -P ₉₇	97<
Boys	City	3.9%	10.4%	28.7%	32.6%	15.3%	7.9%
	Village	0.9%	11.4%	25.7%	34.3%	22.8%	8.6%
Girls	City	2.4%	15.5%	37.3%	33.0%	8.2%	3.4%
	Village	5.1%	23.7%	29.9%	24.7%	9.3%	7.2%

The Lower index in centimeters than index conformable to 3 percentile was revealed among the city resident boys (3,9%) and (2,9%) among the girls, also (5,1%) among residents of the village. It prevails among the girls living in the village. The Low index of body mass (from 3 to 15 percent) compared with boys predominates among girls and prevails in the village residents. Regarding to mass index, considered as a norm (p15-50 and p50-85), it prevails among the village boys as well as girls. High index (from 85 to 97) prevails among the village boys (22,8%) and (9,3%) among the girls. Higher mass index than conformable to 97 percentile is stated among children of the both sexes and it prevails among the village resident boys as well as girls. So weight deficiency prevails among city resident boys, but in the villages among girls. The Low index prevails among the girls living in the villages. Risk index of weight is the highest among village resident boys; also obesity index is high among boys and especially among village residents. Although it must be noted that overweight is noticed among the village girls (7,2%).

REFERENCES

1. ა. ციბაძე, ლ. სუციშვილი ინფორმაციის თეორიისა და მათემატიკური სტატისტიკის მეთოდები მედიცინაში. თბ.: 2007; 149.
2. მ. ჰერმანუხენი, ფ. კალატოზიშვილი, პ. ვილიგი, მ. ზაბრანსკი, ე. ფალავა. ფიზიკური განვითარების ნორმატივები ქართველ ბავშვთა და მოზარდთა პოპულაციისთვის. საქართველოს სამედიცინო მოამბე 2005; 1-2 სუპპლემენტ 1.
3. Нагаева Е.В. Рост как критерий здоровья ребенка. Журнал Педиатрия 2009; 87(3): 58-62.
4. Alison Tovar, Kenneth Chui, Raymond R Hyatt, Julia Kuder, Vivica I Kraak, Silvina Fchoumenkovitch, Alia Hastings, Julia Bloom, Christina D Economos 1 Healthy-lifestyle behaviors associated with overweight and obesity in US rural children BMC Pediatr. 2012; 12: 102.
5. Best C, Neufingerl N, van Geel L, van den Briel T, Osendarp S. The nutritional status of school-aged children: why should we care? Food Nutr Bull. 2010; 31(3):400-17.

6. Gelerand L. Children's growth: a health indicator and a diagnostic tool. *Acta Paediatr.* 2006; 95:517-518.
7. Khambalia AZ, Lim SS, Gill T, Bulgiba AM. Prevalence and sociodemographic factors of malnutrition among children in Malaysia. *Food Nutr Bull.* 2012; 33(1):31-42.
8. Lazzeri G, Rossi S, Pammolli A, Pilato V, Pozzi T, Giacchi MV. Underweight and overweight among children and adolescents in Tuscany (Italy). *J Prev Med Hyg.* 2008; 49(1):13-21.
9. Meenakshi Fernandes, Roland Sturm, PhD2 The Role of School Physical Activity Programs in Child Body Mass Trajectory. *J Phys Act Health.* 2011 February; 8(2): 174-181.
10. Marwaha RK, Tandon N, Ganie MA, Kanwar R, Shivaprasad C, Sabharwal A, Bhadra K, Narang A. Nationwide reference data for height, weight and body mass index of Indian schoolchildren. *Natl Med J India.* 2011; 24(5):269-77.
11. Rolland-Cachera MF, Castetbon K, Arnault N, Bellisle F, Romano MC, Lehingue Y, Frelut ML, Hercberg S. Body mass index in 7-9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Unité de Surveillance et d'Epidémiologie Nutritionnelle, Institut de Veille Sanitaire (InVS)/Conservatoire National des Arts et Métiers, CNAM, Paris, France.*
12. Ulijaszek SJ. Socio-economic status, forms of capital and obesity. *Institute of Social and Cultural Anthropology, University of Oxford, Oxford OX2 6PF, UK. J Gastrointest Cancer.* 2012; 43(1):3-7.
13. WHO Child Growth Standards www.who.int/children/growth
14. Wickramasinghe VP, Lamabadusuriya SP, Atapattu N, Sathyadas G, Kuruparanantha S, Karunarathne P. Nutritional status of schoolchildren in an urban area of Sri Lanka. *Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka.*

SUMMARY

INFLUENCE OF THE SOCIAL AND ECONOMICAL FACTORS ON THE INDICATORS OF HEIGHT AND WEIGHT AMONG THE PUPILS, RESIDENTS OF THE CITY AND VILLAGES IN EASTERN GEORGIA (KAKHETI REGION)

Kharabadze M., Khetsuriani R., Betaneli M., Meko-kishvili L., Chkuaseli N.

I. Gogebashvili Telavi State University, Georgia

The research has been held in the city and its villages among schoolgirls and schoolboys out of them are city (n=613) and village (n=241) residents. The body height and mass, was calculated according to standard methods. Also research based on questionnaires has been held. This research determines social-economic statement, physical activities and diets of students. Statistical processing of data was done with the help of statistic method ANOVA. Data compared to WHO child grows standard percentage-charts, and to percentile diagram made for georgian children and adolescents in 2001-2003.

Concerning the height indexes stunting was noticed among the village resident girls at the age 9-14 (8,9%) and 9-11 year old boys (3,8%) and it also prevails among girls that require further researches to reveal reasons. Also the amount of low height index among girls and boys is high in the cities as well as villages although it prevails in the villages, mostly among boys (30, 8%). Comparing with village residents high height index prevails among the city resident boys (18,7%) and among girls (11, 9%), and higher than 97 percentile indexes is revealed among 4,9% of boys living in the city.

Mass deficiency was revealed among the city girls 2,4 % and the village resident girls 5,1%; accordingly it is prevailed among girls living in the villages. Mass deficiency among the boys was only revealed among the city residents and it was 3,9 %. According to our data, decrease of the body mass average index is fixed among girls but among the boys it increase. and among 2,4% of girls. So village resident girls are shorter and thinner, but boys are short and overweight, comparing with the city residents. Research based on questionnaires showed that city resident school children food ration, whose social-economic condition is better, is rich with proteins, when majority of village residents food ration lack proteins and mostly consist of those products which are rich of carbohydrates. According to surveys low physical activity was revealed among city as well as village resident school children, especially in boys.

Average height indexes based on our researches have been compared to percentile diagrams for children and adolescents of Georgia, based on researches held in 2001-2003. The average height indexes of the students born in 2000 and following years (including from 6 - 13 years) are located between the percentage indexes 50-90 established for Georgian children, but at the ages 14-18 between 10-50 which indicates to the tendency of increasing height of schoolchildren in the city and villages. During the last years, tendency in the increasing of height is fixed in India and Sri Lanka.

Keywords: socio-economic factor, height, weight, pupils.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ РОСТА И МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ И СЕЛАХ ВОСТОЧНОЙ ГРУЗИИ (КАХЕТИНСКИЙ РЕГИОН)

Харабадзе М.Б., Хецуриани Р.Г., Бетанели М.А., Мекокишвили Л.А., Чкуасели Н.Н.

Государственный университет им. И. Гогобашивили, Телави, Грузия

Проведено исследование школьников, проживающих в городе (n=613) и селах (n=241) восточной Грузии (Ка-

хетинский регион). Проведен анкетированный опрос с целью оценки социально-экономического статуса, качества питания и физической активности, также измерялись рост и масса тела. Статистическая обработка данных проведена по методу дисперсионного анализа ANOVA. Полученные показатели сравнены с перцентильными таблицами роста и массы тела по данным 2001-2003 гг. Установлена задержка роста у сельских жителей: у 9-14-летних девочек (8,9%) и 9-11-летних мальчиков (3,8%). Выявлен высокий процентный показатель роста, ниже среднего, у обоих полов сельских детей, особенно у мальчиков (30,8%). Показатель роста выше среднего превалирует среди городских мальчиков (18,7%) а показатель роста, соответствующий 97 перцентильям выявлен у городских мальчиков (4,9%) и девочек (2,9%). Дефицит массы тела выявлен у 5,1% сельских девочек, а среди городских учеников - у 3,9% мальчиков и 2,4% девочек. Установлено снижение средней массы тела у девочек, а у мальчиков наблюдается повышение данных показателей. Следовательно, среди школьников, проживающих в сельской местности больше низкорослых и худых девочек и низкорослых мальчиков с избыточным весом. Анализ анкетированного исследования выявил низкую физическую активность как городских, так и сельских школьников. Выявлено, что питание большинства городских школьников сбалансировано (рацион содержит достаточное количество мясомолочных продуктов), а рацион сельских детей большей частью богат углеводами и беден протеинами.

Средние показатели роста, полученные при аналогичном исследовании в Грузии в 2001-2003 гг., были сравнены с нашими перцентильными данными. Выявлено, что у школьников, рожденных в 2000 г. и позже (6-13 лет), средний индекс роста больше и соответствует 50-90 перцентильным показателям, а средний рост 14-18-летних подростков - показателям, соответствующим 10-50 перцентильям, что указывает на тенденцию к повышению роста как сельских, так и городских жителей. В последних годах повышение роста фиксируется исследованиями, проведенными в Индии и Шри-Ланке.

რეზიუმე

სოციალური და ეკონომიკური ფაქტორების გავლენა ქალაქსა და სოფელში მაცხოვრებელ მოსწავლეთა სხეულის სიმაღლის და მასის მაჩვენებლებზე აღმოსავლეთ საქართველოში (კახეთის რეგიონი)

მ. ხარაბაძე, რ. ხეცურიანი, მ. ბეთანელი,
ლ. მეკოკიშვილი, ნ. ჭკუასელი

ი. გოგებაშვილის სახელობის თელავის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ჩატარებულია კვლევა ქ. თელავის და თელავის რაიონის სოფლების სკოლის მოსწავლე გოგონებ-

სა (n=417) და ვაჟებში (n=437), აქედან 613 ქალაქის, ხოლო 241 სოფლის მაცხოვრებელია. სტანდარტული მეთოდებით გაზომილია სხეულის სიმაღლე, მასა. ჩატარებულია ანკეტირებული კვლევა. მონაცემთა დამუშავება მოხდა სტატისტიკური ანალიზის მეთოდის NOVA-ს საშუალებით. მონაცემები შევადარეთ WHO-ს მიერ შემუშავებულ სხეულის მასის და სიმაღლის პერცენტილურ ცხრილებს, ასევე ქართველი ბავშვების და მოზარდებისთვის შედგენილ პერცენტილურ დიაგრამებს.

ზრდის შეფერხება გამოვლინდა მხოლოდ სოფლის მაცხოვრებელ 9-14 წლის ასაკის გოგონების 8,9% და 9-11 წლის ასაკის ვაჟების 3,8%-ს და პრევალირებს გოგონებში, რაც მოითხოვს მიზეზების გამოვლენასა და შესწავლას. ასევე მაღალია დაბალი სიმაღლის მქონე გოგონების და ვაჟების რაოდენობა როგორც ქალაქში ასევე სოფლებში, თუმცა პრევალირებს სოფლებში, განსაკუთრებით ვაჟებში (30,8%), სოფლის გოგონებში შეადგენს 8,9%-ს. სოფლის მოსწავლეებთან შედარებით მაღალი სიმაღლის მაჩვენებელი პრევალირებს ქალაქის მაცხოვრებელ ვაჟებში (18,7%) და გოგონებში (11,9%), ხოლო 97 პერცენტილის მაჩვენებელზე მაღალი სიმაღლის მაჩვენებელი გამოვლინდა ქალაქის მოსწავლე ვაჟების 4,9% და გოგონების 2,9%-ში.

მასის დეფიციტი გამოვლინდა ქალაქის მაცხოვრებელი გოგონების 2,4% და სოფლის მაცხოვრებელი გოგონების 5,1%-ში, შესაბამისად პრევალირებს სოფლის მოსწავლე გოგონებში. ვაჟებში მასის დეფიციტი გამოვლინდა მხოლოდ ქალაქის მაცხოვრებლებში და შეადგინა 3,9%. ჩვენი მონაცემებით ფიქსირდება სხეულის მასის საშუალო მაჩვენებლების კლება გოგონებში, ხოლო მატება ვაჟებში. ამრიგად სოფლის მაცხოვრებელი გოგონები არიან უფრო დაბლები და გამხდრები, ხოლო ვაჟები დაბლები და მსუქნები, ქალაქის მაცხოვრებლებთან შედარებით. ანკეტირებული კვლევის ანალიზმა აჩვენა, რომ ქალაქის მაცხოვრებელი მოსწავლეების უმეტესობა იკვებება ბალანსირებულად (მათი რაციონი შეიცავს საკმარისი რაოდენობის ხორცისა და რძის პროდუქტებს) მაშინ, როდესაც სოფლის მოსწავლეების უმრავლესობა იკვებება უპირატესად პურ-ფუნთუშეულით და ბოსტნეულით. შესაბამისად, მათი რაციონი ღარიბია პროტეინებით. გამოკითხვის შედეგად გამოვლინდა დაბალი ფიზიკური აქტივობა როგორც ქალაქის, ასევე სოფლის მოსწავლეებში.

სიმაღლის საშუალო მაჩვენებლები შედარდა 2001-2003 წლებში საქართველოში ჩატარებული კვლევების შედეგებს. აღმოჩნდა, რომ 2000 წელს და შემდგომ დაბადებული ბავშვები არიან უფრო მაღლები, ვიდრე მანამდე დაბადებულნი (6-13

წლის ბავშვების სიმადლის საშუალო მაჩვენებლები შეესაბამება 50-90 პერცენტილის, ხოლო 14-18 წლის 10-50 პერცენტილის შესაბამის მაჩვენებლებს), რაც მიუთითებს ბოლო ათწლეულის

განმავლობაში სხეულის სიგრძე/სიმადლის მატეზის ტენდენციაზე. უკანასკნელ წლებში სკოლის ასაკის ბავშვებში სიმადლის მატეზის ტენდენცია ფიქსირდება ინდოეთსა და შრი-ლანკაში.

EVALUATION OF NUTRITIONAL KNOWLEDGE OF SECOND GRADE SCHOOL CHILDREN AND ASSESSMENT OF THEIR DIETARY INTAKE

Kherkheulidze M., Kavlashvili N., Kandelaki E., *Manjavidze T.

*Tbilisi State Medical University; *Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia, Tbilisi, Georgia*

It is well established that nutritional status is one of the major determinant of health and well being of children. Diet and nutrition are important factors in the promotion and maintenance of good health throughout the entire life course. Their role as determinants of chronic non communicable diseases (NCD) is well established and diet and nutrition therefore occupy a prominent position in prevention activities [28]. The nutritional problems in children have increasing trends. Childhood obesity has become one of the serious public health problems. According to 2003 data, one in four children under the age of 18 are at risk for overweight and 15% is overweight [4,20,24]. Recent studies showed, that diets high in fat and sugar and low in fruit, vegetables and fiber have been related to obesity, risk for type 2 diabetes, cardiovascular disease, and some cancers [17,19]. Studies conducted in developing countries show the prevalence of acute and chronic malnutrition among the child population. The Report of the 2009 Georgia National Nutrition Survey revealed that the rate of wasting was 1,6%, stunting 11,4% and overweight and obesity 19,9% [25]. The survey showed that obesity and chronic protein energy malnutrition are more frequent in Georgian children population than acute protein energy malnutrition.

Nutrition has not only direct and short-term influence on child's physical and mental growth but also indirect and long-term influence on the continuing growth and health during the lifetime. Malnutrition in school age period can decrease not only physical and mental development but also the learning ability [5]. School age children does not have enough information on their own health and nutrition and are not aware of the importance of healthy lifestyle, so they select foods on the basis of preference without proper judgment to aggravate unbalanced diets [7]. Such dietary habits on one hand increase the intake of calorie

nutrients and increase the incidence of overweight and obesity, on the other hand some nutrients such as calcium, vitamin A, thiamine, are deficient because of unbalanced diet [5]. Promotion of healthy diet in pre school and school age children and adolescents is a priority to help promote health and well-being, prevent future disease, and reduce the current epidemic of pediatric obesity [9,15]. Due to high frequency of nutritional disorders such as obesity, overweight and stunting in Georgian child population it is important to analyze their diet and nutritional habits.

The aim of the study was assessment of the informational level on main nutrients among second grade school age children and evaluation of physical activity rate, their diet and nutritional skills based on the parental interviews.

Material and methods. Cross-sectional study was conducted in randomly selected schools (n=10) of Tbilisi. From each region of Tbilisi (Old Tbilisi, Vake –Saburtalo, Didube-chugureti, Isani-Samgori, Gldani –Nadzaladevi) were randomly selected 2 schools. In each school was selected one group (simple randomization) of the second grade children and their parents by cluster selection method. A population of 290 children aged 6-8 years and their parents were interviewed. 14,2 % (n= 48) parent refused to take part in interviewing and in this situation was not interviewed their children as well. The data collection took place in October-November, 2011. The children filled the simple illustrated questionnaires in class. Child questionnaires included 10 simple questions, which assessed child's knowledge related to rich sources of nutrients, their roles in body functioning, nutrition attitude and behavior. The parents questionnaires include child's dietary intake and composition of diet based on diet history method, questions on child's physical activity, time spent on physical activ-

ity and computer and TV time, current weight and height, nutrition habits, problems for parents concerning child feeding. Questionnaires were developed based on different same kind tools, among them Bright Futures nutritional questionnaires and dietary history method. [12,19,31]. The statistical analysis was carried out by means of the SPSS 17 for Windows computer program. Questionnaires, except

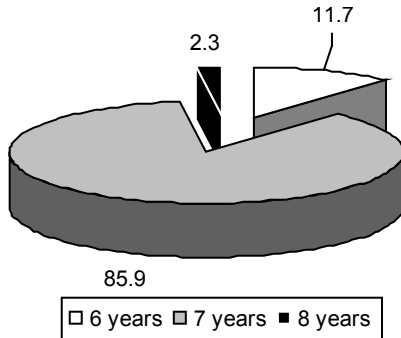


Fig. 1. Distribution of children age

44,2% were boys and 55,8% girls, most of children were 7 years old. The summary of the answers to questions regard-

those with incomplete answers (more than 2 questions in child questionnaire and more than 20 % in parent questionnaire) (n=30), were used for the analytical data.

Results and their discussion. The distribution of the studied children's population by sex and age are presented on the diagram N1 and 2 accordingly.

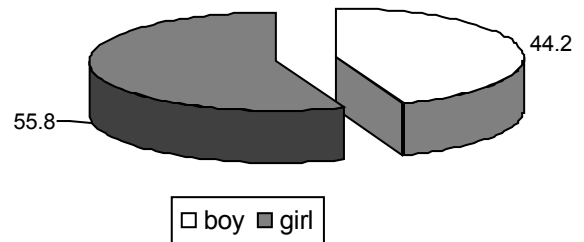


Fig. 2. Distribution of children sex

ing rich sources of protein, carbohydrates, fat, vitamins, iron and calcium is presented on the Fig. 3.

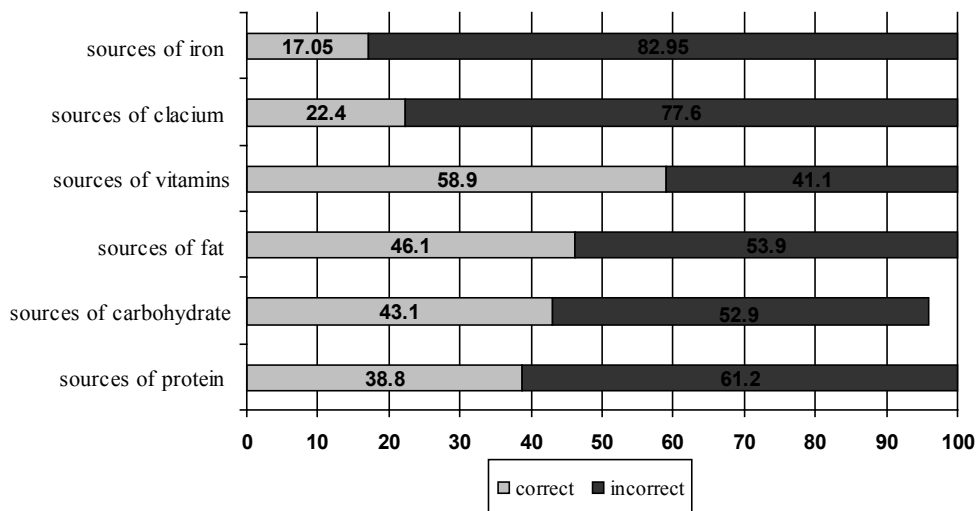


Fig. 3. Knowledge of children on sources of different nutrients

Children know better the sources of protein, fat and vitamin. At the same time most of the children considered only meat and fish as rich sources of protein and does not correctly recognized beans as the products containing proteins. The most of the children does not know which products contain carbohydrates, calcium and iron. In general, the level of knowledge related to rich sources of nutrients was poor. It is very unfavorable, since knowledge of nutrients and their roles in the human organism is essential to establish a balanced diet. There were not statistically significant difference between the knowledge of the girls and boys ($r=0.206^a$, $p > 0.50$).

The young children's knowledge of nutrients and their role in the body was poor. The most of the children can not identified the role of calcium (72,6%), proteins (68,1%) and iron (84,6 %). As it was presumable the study show that children prefer to eat and select foods which they like

(71,8%), such as sweets and cakes, hamburgers, chips and etc. The study showed that children often eat snacks between the meals. In most cases (80,3%) they eat cakes, sweets, chocolate, chips. 14,6% of children select different fruits for snack, milk and milk products were selected only in 6,9%.

The children's current weight and height was one of the questions in parent questionnaire, 96,9% filled this part and 3,1% replied that they does not know their child's current weight and height. The weight and height data was assessed using the weight for age and height for age standard deviation (Z score) tables. The children anthropometrical indices were evaluated using WHO (Z score) growth charts. The study showed that the most of the children (83,2%) have normal weight for age (between the -2Z and +2Z score), underweight was revealed in 3,1%

of children, more frequent was overweight (12,3%) and obesity (1,4%) (more than +3Z). There was not significant difference of overweight and underweight distribution in boys and girls. The height of children in most cases was also in normal ranges (81,7%), in 9,9% was revealed low height for age and in 8,4 % the height of the children was more than + 2Z score.

The assessment of child dietary intake (based on parent questionnaire) show, that intake of fruits and vegetables, as well as milk and milk products is quite low (34,4-39,9% and 22,3 % accordingly), while intake of bread and pastry, and sweets and cakes are quite high (bread 98,8%, sweet 46,9%). The data of dietary intake of some products are presented on Fig. 4.

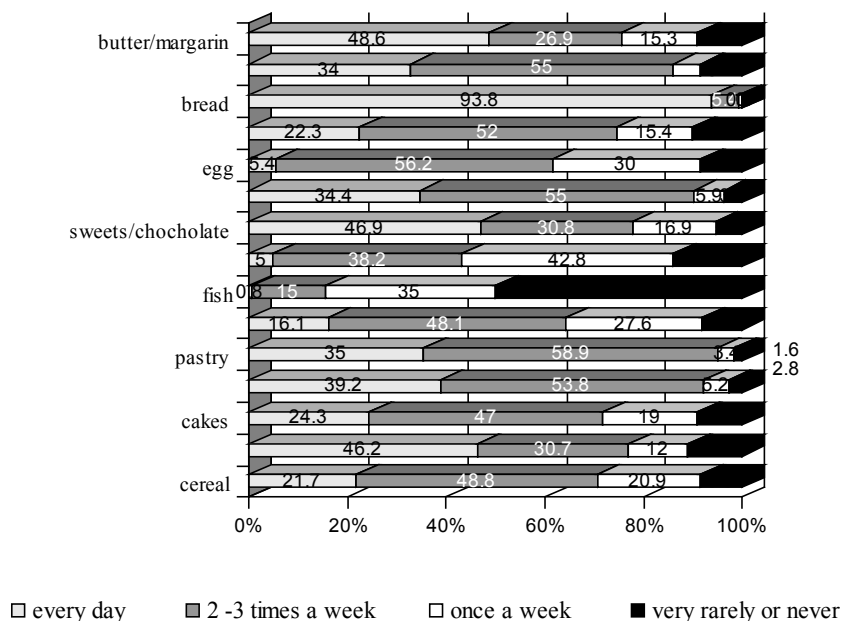


Fig. 4. Children dietary intake

As the diagram show 27,6 % of children eat meat only once a week and 8,2 % do not eat meat at all, there is low intake of fish, 50,8 % of children do not eat fish at all, that is one of the main sources of unsaturated fatty acids. The consumption of fish is rather low compared to WHO recommendations [28] The study shows, that 52,7% of children do not eat soup every day, using of cereals on daily basis is also low (21,7%). Consumption of bread (93,8%), pastry (35%), sweets/chocolate (46,9%), sugar containing drinks (34%) is quite high. Our study show that, daily consumption of sweets and snacks was significantly higher in girls (64.2%) than in boys (47.5%) (p < 0.01). Analyzing nutritional habits of children based on parents' questionnaire showed that only 62 % of children eat the breakfast, 26.1%

of children eat very fast, 47,8% children need to remind to wash hands before eating, most children 60,4% view TV during the meal time or play computer games.

The parent questionnaires reveal that most frequent problem that influenced child nutrition is lack of information about healthy feeding (55%), lack of time for preparation of food (33%), inability to control child's feeding (36%). Financial deficit as a reason of child inadequate diet was revealed only in 4%.

Assessment of children involvement in physical activity shows that children prefer computer games and TV to active play. The approximate amount of time spent on active games is presented on Fig. 5.

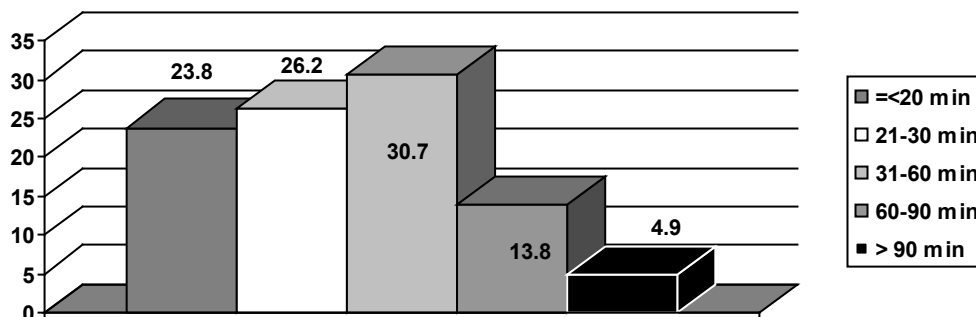


Fig. 5. Time spent on active games

The most (56.9%) of the children play the active games approximately 30-60 minutes, 23.8% play active games only 20-30 minutes that is much less than WHO recommendations. 69% of children spent more than 2 hours at TV or computer.

The study was performed to investigate nutrition knowledge, nutrition attitude, and dietary behavior in elementary school children. Our study reveals that the most of the children can't identify the role of main nutrients and the knowledge of the girls and boys didn't differ significantly. This is controversial to results reported in the studies conducted in elementary schools in Korea [6, 13,14] showing that girls recognized knowledge relatively accurately compared to boys. On the other hand, in the study by Lee et al [15], boys showed significantly higher scores on nutrition knowledge than girls. Early child Developmental and learning standards for preschool children from different regions include nutrition section which implies to child knowledge of healthy food and healthy food pyramid. [23,27]. National ELDS standards elaborated by the Ministry of Education of Georgia included nutritional standards and preschool curriculum as well provide the child with basic nutritional knowledge. Based on national ELDS standards 6 year old child can list the benefits of basic nutritional ingredients (for example calcium is necessary for bones) [1].

Our study showed that children often eat snacks between the meals and in most cases they eat cakes, sweets, chocolate and chips. Results are similar to studies found that the foods most often associated with snacking are largely of the empty calorie type, e.g. carbonated beverages replacing the more nutrient-dense beverages, milk in particular [4, 11, 16,26]. Analyzing of parents' questionnaires showed that although the most of the children have normal weight for age, overweight and obesity is major growth problem in both sex. Data of our results are similar to results of many developed countries that show prevalence of overweight and obesity as main nutritional problem in children and adolescents [4,20,21]. The data of WHO show that rise in childhood overweight and obesity since 1990 has been dramatic [28,30]. It is estimated in 2010 that there will be 43 million overweight and obese preschool children (>2Z score) worldwide. In addition, 92 million preschool children are estimated to be at risk of overweight (1-2Z score weight-for height). Although the prevalence of overweight and obesity in developed countries is about double that in developing countries (11.7% and 6.1%, respectively), the vast majority of affected children (35 million) live in developing countries [21]. Anthropometrical parameters along with WHO growth standards were assessed by national growth charts [2,3].

Evaluation of children diet shows imbalance between WHO recommended dietary intake and daily food consumption [30]. Intake of pastry, sweets/chocolate and sugar containing drinks is quite high, especially in girls. The same results show some other studies, which revealed that bread and cereal, meat group and sweets and snacks were the most commonly consumed daily food items among school age children [6,7,22,26]. The

study reveals low intake of dairy products and fish, while the American Heart Association (AHA) recommends 2 servings of fish weekly, as it lower the risk of cardiovascular diseases [10]. Dairy products are main source of calcium and AAP and WHO recommends minimum 2 servings of them daily. The results are more or less similar to studies showing that half of the children were consuming milk and its products [9,16]. The dietary intake is not corresponding to recommendations on macro and micro nutrient intake. The general dietary recommendations of the AHA for those aged 2 years and older stress a diet that primarily relies on fruits and vegetables, whole grains, low-fat and nonfat dairy products, beans, fish, and lean meat [10]. Analyzing nutritional habits of children based on parents' questionnaire showed that most of children skip breakfast and view TV during the meal time or play computer games, one fourth of them eat very fast. It is emphasized, that children who skip breakfast regularly consume a greater percentage of energy from snacks that are higher in fat [4,8,32]. Skipping breakfast may be followed by increased appetite later in the day, producing overeating, or may promote choice of foods with higher energy density, leading to greater overall intake [8,32]. One of the major findings of the study was inadequate physical activity and increased computer and TV time, that does not correspond to WHO and AAP recommendations. WHO recommends at least 60 minutes of moderate- to vigorous-intensity physical activity daily to improve cardio respiratory and muscular fitness and bone health [29]. According to AAP recommended time that can be spend on TV/ computer at this age group must not exceed 2 hours daily [5].

The dietary intake of children does not correspond to WHO recommendations. Low intake of fruits and vegetables, high sugar (sweets, sugar containing drinks, chocolate) intake and high intake of saturated fat (butter/margarine) is likely to increase risk of obesity and cardiovascular diseases in later life. The study is conducted on a small sample only in one age group and region, that can not reflect the nutritional situation in whole country. Therefore, it is recommended on the one hand to conduct country wide assessment of dietary intake of children and adolescent and on the other hand to implement nutrition education programs. The nutrition educational programs should focus on children, adolescent as well as on parents. The programs should emphasize the importance of healthy balanced diets and essential nutrients for child growth and development and the risks of consuming empty calories.

REFERENCES

1. ადრეულ ასაკში სწავლისა და განვითარების სტანდარტები. საქართველოს განათლებისა და მეცნიერების სამინისტრო. გაეროს ბავშვთა ფონდი: 2010.
2. ანთროპომეტრიული პარამეტრების (სიმაღლის, წონის და სხეულის მასის ინდექსის) დიაგრამა ქართველი ბავშვებისა და მოზარდებისთვის. შედ-

გენილია ჰერმანუსენის (გერმანია) მიერ; მასალა მოწოდებულია ყ. ფალავას (საქართველო) მიერ. მოპოვებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პედიატრიისა და მოზარდთა მედიცინის და ენდოკრინოლოგიის კათედრის მიერ (2001-2003 წწ.). თბილისი: 2009.

3. ჰერმანუსენი მ., კალატოზიშვილი ფ., ვილიგი პ., ზაბრანსკი მ., ფალავა ყ. ფიზიკური განვითარების ნორმატივები ქართველ ბავშვთა და მოზარდთა პოპულაციისთვის. საქართველოს სამედიცინო მოამბე 2005; 1-2, დანართი 1: 51-57.
4. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, - Role of Dietary Factors and Food Habits in the Development of Childhood Obesity: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition ESPGHAN Committee on Nutrition. JPN 2011; 52(6).
5. Carlson S.A. et al. Influence of limit-setting and participation in physical activity on youth screen time. Pediatrics; originally published online June 14, 2010; <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2010/06/14/peds.2009-3374>
6. Chalcarz W. General nutritional knowledge in children and adolescents practicing fencing - department of food and nutrition university school of physical education Poznań. Poland New Medicine 1/2004; 8-11.
7. Choi Eun-Suil et al. A study on nutrition knowledge and dietary behavior of elementary school children in Seoul. Nutrition Research and Practice 2008; 2(4): 308-316.
8. Chung SJ, Lee YN, Kwon SJ. Factors associated with breakfast skipping in elementary school children in Korea. Korean Journal of Community Nutrition 2004;9:3-11.
9. Gharib N, Rasheed P. Energy and macronutrient intake and dietary pattern among school children in Bahrain: a cross-sectional study Nutrition Journal 2011, 10:62 <http://www.nutritionj.com/content/10/1/62>
10. Gidding S., Dennison B., Birch L., Daniels S. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the american heart association. Circulation 2005; 112: 2061-2075.
11. Heather P., Nicklas T. A Review of Family and Social Determinants of Children's Eating Patterns and Diet Quality Heather - Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston. Texas Journal of the American College of Nutrition 2005; 24(2): 83-92.
12. Heneman K, Junge S, et al. Implementation of the Improving Children's Health through Farming, Food, and Fitness program in select California schools. Journal of Child Nutrition & Management 2008; 1.
13. Jung SM. A study on the nutrition knowledge, the eating attitude, and the eating behavior of elementary school students in Busan. Dong-A University of Korea; 2002.
14. Kim YS. A study on the effect on eating habits of 5th year elementary school students. The Korean Journal of Culinary Research. 2005;11:46-58.
15. Lee YJ, Kim GM, Chang KJ. The analysis of effect an nutrition education of elementary school children, Incheon. Journal of the Korean Dietetic Association 2000;6:86-96.

16. Lien N, Lytle LA, Klepp KI. Stability in consumption of fruit vegetables and sugary 14. 17. McClain A et al. Psychosocial correlates of eating behavior in children and adolescents: a review – Activity. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity 2009;6:54.
18. Mensink RP, Aro A, Den Hond E, German JB, Griffin BA, ten Meer HU, Mutanen M, Pannemans D, Stahl W: Passclaim-diet-related cardiovascular disease. Eur J Nutr 2003, 42:16-27.
19. National Center for Education in Maternal and Child Health, Georgetown University. Bright Futures in Practice: Nutrition (2nd ed.) 2000.
20. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM: Epidemiologic trends in overweight and obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 741–760.
21. Onis M, Blo'ssner M, Borghi E - Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children1. Am J Clin Nutr 2010; 92:1257–64.
22. Pagava K., Skhvitaridze A., Phagava H. Eating Behavior of Adolescents in Georgia 12th European Meeting IAAH. 21-23 September 2006, Athens, Greece. Lectures – Abstracts; 60.
23. Pennsylvania learning standards for early childhood. Office of child development and early learning. Pennsylvania department of education and department of public welfare 2009.
24. Stolley MR, Fitzgibbon ML, Dyer A, Horn LV, Kaufner-Christoffel K, Schiffer L: Hip-Hop to Health Jr., an obesity prevention program for minority preschool children: Baseline characteristics of participants. Prev Med 36:320–329, 2003.
25. UNCEF Georgia: Report of the 2009 Georgia National Survey June 2010 http://www.unicef.org/georgia/GNNS2009_eng_with_cover_edit.pdf
26. Vijayapushpam T, Menon K, Raghunatha Rao D, Antony GM. A qualitative assessment of nutrition knowledge levels and dietary intake of schoolchildren in Hyderabad. Public Health Nutrition. 2003; 6(7): 683-688.
27. Washington State Early Learning and Development Guidelines. Birth through 3rd Grade. Washington state Department of early learning. 2012.
28. WHO - Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation - DIET, NUTRITION AND THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES, Geneva: 2003.
29. WHO - Global Recommendations on physical activity for health WHO 2010, <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html>
30. WHO - Special issue - Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: scientific background papers of the joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January - 1 February 2002 - Public Health Nutrition 2004; 71(A): Supplement 1001.
31. Wilson AM, Magarey AM, Mastersson N. Reliability and relative validity of a child nutrition questionnaire to simultaneously assess dietary patterns associated with positive energy balance and food behaviours, attitudes, knowledge and environments associated with healthy eating - International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity 2008, 5:5.
32. Wyatt HR, Grunwald GK, Mosca CL. et al. Long-term weight loss and breakfast in subjects in the National Weight Control Registry. Obes Res 2002;10:78–82.

SUMMARY

EVALUATION OF NUTRITIONAL KNOWLEDGE OF SECOND GRADE SCHOOL CHILDREN AND ASSESSMENT OF THEIR DIETARY INTAKE

Kherkheulidze M., Kavlashvili N., Kandelaki E., *Manjavidze T.

*Tbilisi State Medical University; *Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was assessment of the general nutrition knowledge and physical activity rate among the first grade school age children and evaluation of their diet and nutritional skills based on the parental interviews.

Cross-sectional study was conducted in randomly selected schools of Tbilisi. In each school was selected one group of the second grade children and their parents by cluster selection method. A population of 290 children aged 6-8 years and their parents were interviewed. The statistical analysis was carried out by means of the SPSS 17. Questionnaires, except those with incomplete answers (n=30), were used for the analytical data.

The study shows that in general, the level of knowledge related to rich sources of nutrients was poor. The most of the children can't identify the role of calcium (72,6%), proteins (68,1%) and iron (84,6 %). Children prefer to eat and select foods which they like (71,8%), such as sweets and cakes, hamburgers, chips and etc. The study showed that the most of the children (83,3%) have normal weight for age, underweight was revealed in 3,1% of children, more frequent was overweight (12,3%) and obesity (1,4%). There wasn't significant difference of overweight and underweight distribution in boys and girls. The assessment of child dietary intake show, that intake of fruits and vegetables, as well as milk and milk products is quite low, while intake of bread and pastry, and sweets and cakes are quite high. Daily consumption of sweets and snacks was significantly higher in girls (64,2%) than in boys (47,5%) (p<0.01). The study revealed that only 62 % of children eat the breakfast, in frequent cases children eat very fast (26,1%), 47,8 % of children need to remind to wash hands before eating, most children 60,4% view TV during the meal time or play computer games. The most of the children play the active games approximately 30-60 minutes, quite often children play active games only 20-30 minutes that is much less than WHO recommendations. The parent questionnaires reveal that most frequent problem that influenced child nutrition is lack of information about healthy feeding (55%), lack of time for preparation of food (33%), inability to control child's feeding (36%), financial deficit (4%).

The dietary intake of children does not correspond to WHO recommendations. It is recommended on the one hand to conduct country wide assessment of dietary in-

take of children and adolescent and on the other hand to implement nutrition education programs.

Keywords: nutrition knowledge, child dietary intake, healthy feeding, assessment, children.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЗНАНИЙ ШКОЛЬНИКОВ ВТОРОГО КЛАССА О ЗДОРОВОМ ПИТАНИИ И ОЦЕНКА ИХ РАЦИОНА

Херхеулидзе М.Н., Кавлашвили Н.И., Канделаки Е.Т., *Манджавидзе Т.В.

*Государственный медицинский университет; *Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии, Тбилиси, Грузия*

Цель исследования - оценка общих знаний о питании, физической активности, диете и пищевых навыках школьников второго класса.

Кросс-секционное исследование проведено в случайно выбранных школах Тбилиси. Методом кластерного отбора в каждой школе выбрана одна группа. Опрошены 290 детей (6-8 лет) и их родители. Статистический анализ проведен с помощью программы SPSS v.17.

Исследование выявило низкий уровень знаний об источниках питательных веществ. Большинство детей не имеют представления о роли кальция (72,6%), белка (68,1%) и железа (84,6%) в рационе питания. Дети предпочитают питаться продуктами, которые им нравятся (71,8%) в виде конфет, пирожных, гамбургеров, чипсов и т.д. Большинство детей (83,3%) имеет нормальный для своего возраста вес; низкий вес обнаружен в 3,1% случаев; в 12,3% выявлен избыточный вес; в 1,4% - ожирение. Изучение детской диеты выявило, недостаточное потребление фруктов и овощей, молока и молочных продуктов, в то время как уровень потребления хлеба, кондитерских изделий и сладостей - высокий. Девочки (64,2%), в сравнении мальчиками (47,5%), потребляют значительно больше сладостей и закусок (p<0,01). Исследование показало, что только 62% детей завтракают, в частых случаях дети кушают быстро (26,1%), большинство из них (60,4%) во время еды смотрят телевизор или играют в компьютерные игры. Активными играми занимаются примерно 30-60 минут; в подвижные игры дети играют только 20-30 минут, что значительно меньше, чем предусмотрено в рекомендациях ВОЗ. Из анкет, заполненных родителями, выясняется, что наиболее частыми факторами, которые отрицательно влияют на питание детей являются отсутствие информированности о здоровом питании (55%), нехватка времени для приготовления пищи (33%) и осуществления контроля над кормлением детей (36%), финансовый дефицит (4%).

Проведенное исследование выявило, что рацион питания детей не соответствует рекомендациям ВОЗ. Авторы считают необходимым проведение оценки пищевого рациона детей и подростков в масштабах всей Грузии, а также осуществление образовательной программы в области питания среди детей и родителей.

რეზიუმე

სკოლის მეორეკლასელი მოსწავლეთა რაციონისა და ჯანსაღი კვების შესახებ ცოდნის შეფასება

მ. ხერხეულიძე, ნ. ყავლაშვილი, ე. კანდელაკი,
*თ. მანჯავიძე

სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
*საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანი იყო 6-8 წლის ბავშვთა დიეტის, ნუტრიციული ჩვევების და ჯანსაღი კვების საკითხებზე ცოდნის დონის შეფასება. ქრონოსექციული კვლევა ჩატარდა თბილისის რანდომულად შერჩეულ სკოლებში. თითოეულ სკოლაში კლასტერული შერჩევის მეთოდით შეირჩა ერთი კლასის მოსწავლეები და მათი მშობლები. სულ გამოკითხული იყო 290 ბავშვი და მათი მშობელი. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPPS 17 კომპიუტერული პროგრამით. გაანალიზდა 260 სრულად შევსებული კითხვარი. კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ბავშვთა უმეტესობამ არ იცის ძირითადი ნუტრიენტების წყაროები, ვერ ასახელებს კალციუმის (72,6%), ცილის (68,1%) და რკინის (84,6 %) როლს კვების რაციონში. ბავშვთა

უმეტესობა (71,8%) საკვებს ირჩევს გემოვნების მიხედვით (ნამცხვარი, ტკბილეული, ჰამბურგერი, ჩიფსი) და არ აქცევს ყურადღებას მის სარგებლიანობას. გამოკვლეულ ბავშვთა უმეტესობის (83,3%) წონა შეესაბამება ასაკს, ბავშვთა 3,1% შემთხვევაში გამოვლინდა დაბალი წონა ასაკის მიხედვით, ჭარბი წონა გამოვლინდა 12,3%, ხოლო სიმსუქნე - 1,4% შემთხვევაში. დიეტის ანალიზით გამოვლინდა, რომ ხილისა და ბოსტნეულის, ისევე როგორც რძისა და რძის პროდუქტების ხვედრითი წილი დიეტაში საკმაოდ დაბალია, ხოლო პურის, საკონდიტრო ნაწარმის და ტკბილეულის წილი - მაღალი. ტკბილეულის მიღება უფრო ხშირია გოგონებში, ვიდრე ვაჟებში ($p<0.01$). კვლევამ აჩვენა, რომ ბავშვთა მხოლოდ 62% საუზმობს; ბავშვების 26,1% ძალიან სწრაფად ჭამს; 47,8% ესაჭიროება შესვენება ჭამამდე ხელების დასაბანად, 60,4% ჭამის დროს უყურებს ტელევიზორს ან თამაშობს კომპიუტერს. ბავშვთა უმეტესობა ერთვება აქტიურ თამაშში 30-60 წუთი, ხშირად - 20-30 წუთი, რაც არ შეესაბამება ჯანმო-ს რეკომენდაციებს. ბავშვის კვებაზე უარყოფითი გავლენის მომხდენ ფაქტორთა შორის მშობლები ასახელებენ ჯანსაღ კვებაზე ინფორმაციის დეფიციტს (55%), კვების მოსამზადებლად დროის დეფიციტს (33%), ბავშვის კვების კონტროლის შეუძლებლობას უდროობის გამო (36%) და ფინანსურ დეფიციტს (4%).

ამრიგად, 6-8 წლის ბავშვთა კვების რაციონი არ შეესაბამება ჯანმო-ს რეკომენდაციებს. მიზანშეწონილია, ერთი მხრივ, ღრმა ნუტრიციული კვლევის ჩატარება საქართველოს მასშტაბით, ხოლო, მეორე მხრივ კი, ჯანსაღი კვების საკითხებზე საგანმანათლებლო პროგრამის დანერგვა ბავშვების, მოზარდებისა და მათი მშობლებისათვის.

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРОРАЛЬНО ПРИНИМАЕМЫМИ БАКТЕРИОФАГАМИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

¹Пагава К.И., ¹Мецхваришвили Г.Дж., ²Гаччиладзе К.К., ¹Коринтели И.А., ²Хойле Н., ²Дзулиашвили М.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Тбилисский научно-исследовательский институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии имени Г. Элиава, Тбилиси, Грузия

В последние годы имеет место выраженное возобновление интереса к бактериофаготерапии [1,3,4-11,13,14,16-19,22,24,25]. Причиной этому послужило учащение антибиотикорезистентных штаммов патогенных бактерий, различных осложнений антибиотикотерапии и растущая дороговизна антибиотиков. Несмотря на

почти столетнюю историю изучения бактериофагов, механизмов их воздействия на организм человека, многие вопросы, в том числе иммунологические сдвиги при их лечебном применении, остаются не совсем ясными. В наибольшей степени это относится к детскому возрасту [1,2,7,8,12,13,22].

Учитывая специфичность действия отдельных фагов, предлагается использование коммерческих препаратов, включающих в себя комплекс фагов, предположительно активных в отношении этиологически значимых бактерий у конкретных больных. Из коммерческих фагов предпочтение отдается формам для перорального использования, с учетом того, что при пероральном приеме фаги проходят во внутреннюю среду организма, в то же время минимализируется риск развития побочных реакций, обусловленных, в основном, компонентами среды фагов [1,4,6-9,11,16,18,19-23].

Вышеизложенное определило цель данного исследования - проанализировать характер возможных иммунологических сдвигов в результате включения в комплекс лечебных мероприятий перорально принимаемых коммерческих фаговых препаратов при болезнях, обусловленных инфекционными агентами (бактериями), у детей.

Материал и методы. Комплексная терапия с включением бактериофаготерапии была проведена у 85 детей (исследуемая группа - ИГ), в возрасте от 1 недели до 15 лет (до 1 месяца - 36, с 1 месяца до 1 года - 32, с 1 года до 15 лет - 17 больных). Девочек - 42, мальчиков - 43. У них отмечались следующие болезни: сепсис (44 случая), бактериальная пневмония (11 сл.), мочевиная инфекция (7 сл.), бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (10), бактериальная диарея (13 сл.) (3). Бактериофаготерапия (согласно дозировкам, указанным в соответствующих инструкциях) перорально принимаемыми коммерческими препаратами (наряду с общепринятым лечением) осуществлялась в течение 7 дней.

При наличии медицинских показаний (диагностических и или лечебных), у пациентов во время инфузионной терапии и при диагностическом заборе крови, примерно 1 мл крови использовался для определения антител к примененным бактериофагам. Ставилась реакция нейтрализации. Использовался классический стандартный метод по Адамсу [2]. 0.1 мл коммерческого бактериофага (1×10^7

pfu/mL) добавлялся к сыворотке в следующих разведениях (1:50, 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000), пробы забирались в следующих интервалах ($5' - 10' - 15' - 20' - 30' \text{ min}^{-1}$). 0.1 мл брались из экспериментальных трубочек и разводились стократно. 0,1 мл разведенной пробы помещались на чашечки Петри используя метод двойного слоя агар-агара. Для контроля вместо среды добавлялся физиологический раствор/стерильный бульон. Чашки инкубировались на 18-24 ч при температуре 37°C . Результаты определялись путем подсчета фаговых бляшек в каждом временном интервале и сравнивались с соответствующим контролем. Показатель нейтрализации высчитывался согласно специальной формуле:

$$K = 2.3 \frac{D}{t} \times \log \frac{P_0}{P_t}$$

где P_0 = количество фага в момент 0, P_t = количество фага в момент t, D = разведение антифаговой сыворотки и K = константа нейтрализации (min^{-1}).

Сыворотки были исследованы у 63 пациентов, 30 девочек, 33 мальчиков, возрастное распределение было следующим - с 0 до 1 месяца - 29, с 1 месяца до 1 года - 25, с 1 года до 15 лет - 9. Первоначальное определение антител (в первые дни лечения) было осуществлено у 63 пациентов (с 0 до 1 месяца [I группа] - 29, с 1 месяца до 1 года [II группа] - 25, с 1 года до 15 лет [III группа] - 9). Повторное определение антител (через 14-20 дней после начала лечения) было осуществлено у 26 пациентов (I группа - 9, II группа - 15, III группа - 5). Последнее определение антител (Через 1-2 месяца) было осуществлено у 18 пациентов (I группа - 5, II группа - 10, III группа - 3). Антифаговые антитела определялись в отношении следующих компонентов коммерческих фагов (анти - Staphylococcus, Streptococcus, Proteus vulgaris, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa). Всего было обследовано 110 проб.

Результаты и их обсуждение. Суммарные данные по исследованию антифаговых антител (в реакции нейтрализации) представлены в таблице.

Таблица. Антифаговые антитела у детей с различными заболеваниями, обусловленными бактериальными инфекциями, при включении коммерческих перорально принимаемых бактериофаговых препаратов в комплекс лечебных мероприятий

Возраст	Частота выявления антител при первом исследовании (в начале лечения)	Частота выявления антител при втором исследовании (спустя 14-20 дней после начала лечения)	Частота выявления антител при третьем исследовании (спустя 30-60 дней после начала лечения)	Всего
До одного месяца (n=36)	0/29 - 0%	0/9 - 0%	1/5 - 20,0%	1/43 - 2,3%
С одного месяца до одного года (n=32)	1/25 - 4,0%	4/15 - 26,7%	6/10 - 60,0%	11/50 - 22,0%
1-15 лет (n=17)	3/9 - 33,3%	5/5 - 100%	3/3 - 100%	11/17 - 64,7%
Всего (n=85)	4/63 - 6,3%	9/29 - 31,0%	10/18 - 55,6%	23/110 - 20,9%

Как видно из таблицы, при первоначальном определении антифаговые антитела были выявлены у 4 из 63 пациентов (6,3%). По возрастным группам: I группа – 0/29 (0%), II группа – 1/25 (4,0%), III группа – 3/9 (33,3%). Степень нейтрализации бактериофагов колебалась в диапазоне от 52,5% до 72,3%, закономерность в отношении различных компонентов не была выявлена. Наличие антител на данном этапе, по-видимому, обусловлено приемом бактериофаговых препаратов ранее.

При повторном определении антифаговые антитела были выявлены у 9 из 29 больных (31,0%). По возрастным группам: I группа – 0/9 (0%), II группа – 4/15 (26,7%), III группа – 5/5 (100%). Степень нейтрализации бактериофагов колебалась в диапазоне от 62,9% до 97,3%, закономерность в отношении различных компонентов также не была выявлена. Привлекает внимание статистически достоверное учащение нейтрализующих антител у более старших детей.

При последующем (третьем) определении антифаговые антитела были выявлены у 10 из 18 пациентов (55,6%). По возрастным группам: I группа – 1/5 (20,0%), II группа – 6/10 (60,0%), III группа – 3/3 (100%). Степень нейтрализации бактериофагов колебалась в диапазоне от 50,7% до 65,3%. Закономерности в отношении различных компонентов не выявлено. Как видно из приведенных данных и при третьем исследовании тренд учащения нейтрализующих антител коррелирует с возрастом. Полагаем, что выявленная закономерность отражает недостаточную зрелость иммунной системы у детей раннего возраста.

Как правило, нейтрализующие антитела выявлялись ко всем группам фагов (имеется в виду их активность в отношении *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Частота их выявления имела место соответственно в 45,8%, 29,4%, 32,6%, 49,0%, 32,6% случаев, различие, однако, не достигало уровня статистической достоверности.

Известно, что бактериофаги, поступающие во внутреннюю среду организма, обладают иммуностимулирующим действием (возможно, вспомогательную роль играют бактериальные лизаты, находящиеся в среде). Исследование различных интерлейкинов – IL-6, TNF α – показало, что бактериофаги имеют и воспалениемодулирующее действие. Человеческий организм обладает врожденным иммунитетом в отношении бактериофагов; при отсутствии чувствительных к фагам штаммов бактерий, через несколько часов после введения их в организм, происходит элиминация фагов ретикуло-эндотелиальной системой. В то же время в отношении активно действующих фагов образуются антитела. Фаги рассматриваются как активные антигены [8]. Наши результаты подтвердили иммуногенную активность фагов. С клинической точ-

ки зрения считаем весьма важным, что у детей раннего возраста (до 6 месяцев) в нашем клиническом исследовании нейтрализующие антитела против фагов почти не синтезируются. Это указывает на целесообразность более широкого применения бактериофаготерапии именно в этом возрасте. У более старших детей было бы идеально в начале определять нейтрализующую активность сыворотки у потенциального реципиента фагового коктейля и только затем проводить терапию. По крайней мере, весьма желательно учитывать факт применения/неприменения фаготерапии вообще и, в особенности, сравнительно в недавнем прошлом (6-12 месяцев). Следует однако указать, что антифаговые антитела образуются не у всех пациентов и не ко всем компонентам фаговых коктейлей в одинаковой степени. Тем не менее, считаем целесообразным более редкое и целенаправленное назначение бактериофаготерапии.

Выводы:

1. При включении коммерческих перорально принимаемых бактериофаговых препаратов в комплекс лечения заболеваний, обусловленных бактериальными агентами у детей, образуются нейтрализующие антитела, что, в некоторой степени, ограничивает срок применения данных препаратов при лечении вышеуказанных заболеваний, а также их использование при различных бактериальных инфекциях в будущем.
2. При пероральном приеме коммерческих бактериофаговых препаратов образование нейтрализующих антител у новорожденных и детей до года значительно менее выражено, что указывает на целесообразность более широкого применения бактериофагов в этой возрастной группе.

Выражение признательности. Работа выполнена в рамках проекта STCU/GNSF 4316/127, при финансовой поддержке Научно-технологического центра в Украине и Грузинского национального научного фонда им. Шота Руставели.

ЛИТЕРАТУРА

1. მეიფარიანი ა., ალავეძე ზ. ბაქტერიოფაგი, ფაგოთერაპია და ფაგოპროფილაქტიკა. თბილისი, 2006. 124 გვ.
2. Адамс М. Бактериофаги. Перевод с англ. М.: Иностранная литература; 1961: 527.
3. Пагава К.И., Мецхваришвили Г.Дж., Коринтели И.А., Гонгадзе Т.В. Перорально принимаемый бактериофаг изменяет клиническое течение заболеваний, обусловленных бактериальными инфекциями, у детей. *Georgian Medical News* 2012;10:60-66.
4. Пагава К.И., Гачечиладзе К.К., Коринтели И.А., Дзулиашвили М.Г., Алавидзе З.И., Хойле Н., Мецхваришвили Г.Дж. Что происходит при пероральном приеме бактериофага ребенком? *Georgian Medical News*. 2011;7-8:101-105.

5. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*. 2011;1(2):66-85.
6. Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11(1):28-47.
7. Azeredo J, Sutherland IW. The use of phages for the removal of infectious biofilms. *Curr Pharm Biotechnol*. 2008;9(4):261-6.
8. *Bacteriophage in Health and Disease*. Edited by P Hymen & ST Abedon. CABI, USA: 2012; 296.
9. Górski A, Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Lobočka M, Fortuna W, Letkiewicz S, Zimecki M, Filby G. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009; 10(8):766-74.
10. Burrowes B, Harper DR, Anderson J et al. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(9):775-85.
11. Chan BK, Abedon ST. Phage therapy pharmacology phage cocktails. *Adv Appl Microbiol*. 2012;78:1-23.
12. Chanishvili N. Phage therapy-history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res*. 2012;83:3-40.
13. Duckworth DH, Gulig PA. Bacteriophages: potential treatment for bacterial infections. *BioDrugs*. 2002;16(1):57-62.
14. Fortuna W, Miedzybrodzki R, Weber-Dabrowska B, Górski A. Bacteriophage therapy in children: facts and prospects *Med Sci Monit*. 2008; 14(8):126-32.
15. French GL. The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 Suppl 3:3-7.
16. Goodridge LD. Designing phage therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11(1):15-27.
17. Housby JN, Mann NH. Phage therapy. *Drug Discov Today*. 2009; 14(11-12):536-40.
18. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011; 1(2):111-114.
19. Kutter E, De Vos D, Gvasalia G, Alavidze Z, Gogokhia L, Kuhl S, Abedon ST. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010; 11(1):69-86.
20. Olszowska-Zaremba N, Borisovsky J, Dabrowska K, Gorsky A. Phage translocation, safety and immunomodulation. *Bacteriophage in Health and Disease*. Edited by P Hymen & ST Abedon. CABI, USA. 2012; 168-183.
21. Ryan EM, Gorman SP, Donnelly RF, Gilmore BF. Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. *J Pharm Pharmacol*. 2011; 63(10):1253-64.
22. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Geleen Morris JG. Bacteriophage Therapy. *Antimicrobial agent and chemotherapy*. 2001;45(3):649-659.
23. Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek S. Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1987;35(5):563-8.
24. Weber-Dabrowska B, Zimecki M, Kruzel M, Kochanowska I, Lusiak-Szelachowska M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv Med Sci*

2006;51:242-4.

25. Wright A, Hawkins CH, Anggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009; 34(4):349-57.

SUMMARY

SOME IMMUNOLOGICAL CHANGES IN CHILDREN WITH BACTERIAL INFECTIONS TREATED WITH BACTERIOPHAGES

¹Pagava K., ²Gachechiladze K., ¹Metskhvarishvili G., ¹Korinteli I., ²Hoyle N., ²Dzuliashvili M.

¹Tbilisi State Medical University; ²G. Eliava Tbilisi Scientific-Research Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to reveal the possible immunological changes in children with bacterial infections treated with commercial bacteriophage preparations administered per os.

In case of medical indications (for treatment or diagnostic) blood sampling was carried out. In serum the antibodies against bacteriophage preparations – phage cocktail components (phages against *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) were investigated. The neutralisation reaction was used. There were processed samples from 65 children with following diagnoses: sepsis, bacterial pneumonia, urinary tract infection, bacterial infections of upper respiratory ways, bacterial diarrhea.

In samples taken in the first days of treatment antibodies were revealed in infants up to one month (I group) in 0/29 cases – 0%, in infants aged from one month till one year (II group) – 1/25 – 4.0%, in children aged from 1 till 15 years (III group) – 3/9 – 33.3%; data after 14-20 days from the beginning of treatment – I group – 0/9 – 0%, II group – 4/15 – 26.7%, III group – 5/5 – 100%; data after 30-60 days from the beginning of the treatment – I group – 1/5 – 20.0%, II group – 6/10 – 60.0%, III group – 3/3 – 100%. Bacteriophages neutralisation degree varied between 50,7% and 97.3%. Any regularity regarding different components of used phage preparations was not established.

In case of inclusion of commercial phage preparations administered per os in the treatment of bacterial infections in children, the anti-phage neutralizing antibodies are produced by the macroorganism. This fact limits the duration of phage therapy and its usage in the treatment of future bacterial infections in treated patients.

Production of anti-phage antibodies in young infants is substantially less expressed and this indicates to purpose-

fulness and presumably higher efficacy of bacteriophage therapy in this age period.

Keywords: Bacteriophage therapy, bacterial infections, children, anti-phage antibodies.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРОРАЛЬНО ПРИНИМАЕМЫМИ БАКТЕРИОФАГАМИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

¹Пагава К.И., ¹Мецхваришвили Г.Дж., ²Гаччиладзе К.К., ¹Коринтели И.А., ²Хойле Н., ²Дзулиашвили М.Г.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Тбилисский научно-исследовательский институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии имени Г. Элиава, Тбилиси, Грузия

Целью работы явилось выявление возможных иммунологических сдвигов в результате включения в комплекс лечебных мероприятий перорально принимаемых коммерческих фаговых препаратов при болезнях, обусловленных инфекционными агентами (бактериями), у детей.

При наличии медицинских показаний (диагностических и или лечебных), у пациентов производился забор крови и определялись антитела к использованным коммерческим перорально принимаемым бактериофагам. Проводилась реакция нейтрализации в отношении следующих компонентов фаговых коктейлей – фагов против *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Сыворотки были исследованы у 65 пациентов, со следующими диагнозами: сепсис, бактериальная пневмония, мочевиная инфекция, бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, бактериальная диарея.

Первоначальное определение (в первые дни лечения) антифаговых антител: дети до одного месяца (I группа) – 0/29 - 0%, дети с одного месяца до одного года (II группа) - 1/25-4,0%, дети с одного года до 15 лет (III группа) - 3/9 – 33,3%; Повторное определение (через 14-20 дней после начала лечения): I группа – 0/9 – 0%, II группа - 4/15 – 26,7%, III группа -5/5 – 100%; Третье определение (через 30-60 дней после начала лечения): I группа – 1/5 – 20,0%, II группа - 6/10 – 60,0%, III группа -3/3 – 100%. Степень нейтрализации бактериофагов колебалась в диапазоне от 50,7% до 97,3%, закономерность в отношении различных компонентов не была выявлена.

При включении коммерческих перорально принимае-

мых бактериофаговых препаратов в комплекс лечения заболеваний, обусловленных бактериальными агентами у детей, образуются нейтрализующие антитела, что, в некоторой степени, ограничивает срок применения данных препаратов при лечении вышеуказанных заболеваний, а также их использование при различных бактериальных инфекциях в будущем.

При пероральном приеме коммерческих бактериофаговых препаратов образование нейтрализующих антител у новорожденных и детей до года значительно менее выражено, что указывает на целесообразность более широкого применения бактериофагов в этой возрастной группе.

რეზიუმე

იმუნოლოგიური ძვრები ბავშვებში ბაქტერიული ინფექციების ბაქტერიოფაგებით მკურნალობისას

¹ყ. ფალავა, ¹გ. მეცხვარიშვილი, ²ქ. გაჩილაძე, ¹ი. კორინთელი, ²ნ. ჰოილე, ²მ. ძულიაშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²გ. ელიავას სახელობის ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

შრომის მიზანი - ბავშვებში ბაქტერიული აგენტებით განპირობებული დაავადებების კომპლექსურ მკურნალობაში კომერციული ბაქტერიოფაგების გამოყენებისას შესაძლო იმუნოლოგიური ძვრების დადგენა.

სამედიცინო ჩვენებისას (სადიაგნოსტიკო თუ სამკურნალო) აღებულ სისხლში დგინდებოდა ანტისხეულები ბაქტერიოფაგული პრეპარატების კომპონენტებისადმი (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*-ს მიმართ აქტიური ფაგებისადმი). გამოიყენებოდა ნეიტრალიზაციის რეაქცია. შრატები შესწავლილ იქნა 65 პაციენტში შემდეგი დაავადებებით: სეფსისი, ბაქტერიული პნევმონია, საშარდე გზების ინფექცია, ზემო სასუნთქი გზების ბაქტერიული ინფექციები, ბაქტერიული დიარეა.

ანტიფაგური ანტისხეულების პირველი გამოკვლევა (მკურნალობის პირველ დღეებში) – ერთ თვემდე ასაკის ბავშვებში (I ჯგუფი) – 0/29 – 0%, ერთი თვიდან ერთ წლამდე ასაკის ბავშვებში (II ჯგუფი) – 1/25 – 4,0%, ერთი წლიდან 15 წლამდე ასაკის ბავშვებში (III ჯგუფი) - 3/9 – 33,3%; მეორე გამოკვლევა (მე-14 – მე-20 დღე მკურნალობის დაწყებიდან) - I ჯგუფი – 0/9 – 0%, II ჯგუფი – 4/15 – 26,7%, III ჯგუფი 5/5 – 100%; მესამე

გამოკვლევა (მკურნალობის დაწყებიდან 30-ე-მე-60 დღე) - I ჯგუფი - 1/5 - 20,0%, II ჯგუფი - 6/10 - 60,0%, III ჯგუფი 3/3 - 100%. ბაქტერიოფაგების ნეიტრალიზაციის ხარისხი მერყეობდა 50,7%-დან 97,3%-მდე. რაიმე კანონზომიერება ფაგური პრეპარატის სხვადასხვა კომპონენტის მიმართ არ გამოვლენილა.

ბაქტერიული აგენტებით განპირობებული დაავადებების მკურნალობაში კომერციული ბაქტერიოფაგების პერორალური გამოყენებისას გამო-

მუშავდება მანეიტრალიზებელი ანტისხეულები, რაც გარკვეულად ზღუდავს ბაქტერიოფაგოთერაპიის ხანგრძლივობას და მის გამოყენებას ბაქტერიული ინფექციების მკურნალობისას მომავალში.

ახალშობილებსა და ჩვილებში მანეიტრალიზებელი ანტისხეულების გამოყენება არსებითად უფრო ნაკლებადაა გამოხატული, რაც ამ ასაკში ბაქტერიოფაგოთერაპიის უფრო ფართო გამოყენების მიზანშეწონილობაზე მეტყველებს.

ПРОБЛЕМА ОПИСТОРХОЗА В УКРАИНЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Чемич Н.Д., Захлебаева В.В., Ильина Н.И.

Сумский государственный университет, кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, Сумы, Украина

Описторхоз – природно-очаговый гельминтоз, распространенный во многих регионах мира: в России, Украине, Австрии, Германии, Венгрии и других странах. По данным ВОЗ, печеночной трематодой инвазировано около 21 млн. лиц на земном шаре [5].

Самый крупный очаг описторхоза в мире – Обь-Иртышский. Он охватывает 15 областей и краев России и Восточного Казахстана с максимальным уровнем заболеваемости в Среднем Приобье, Тюменской, Томской областях, Ханты-Мансийском автономном округе. Пораженность населения в отдельных районах достигает 85-95% [7].

В Украине, в бассейне Днепра с притоками, находится второй по величине эндемический очаг описторхоза. Болезнь регистрируется во многих областях, но максимальная инвазированность населения наблюдается в Северо-Восточном регионе Украины: в Сумской (75%), Полтавской (15%) и Черниговской (10-15%) областях. Это обусловлено сочетанием природных и социальных факторов. Особый гидрологический режим (большое количество озер, водоемов, рек) обеспечивает стойкое функционирование очага описторхоза. Способствуют этому также наличие многочисленных биотопов промежуточного хозяина паразита, распространение любительской рыбной ловли, значительный удельный вес рыбы в пищевом рационе населения, употребление сырой рыбы и рыбных отходов плотоядными животными [2]. О высоком риске и практической неизбежности заражения населения с раннего детства свидетельствуют результаты исследования окончательных,

промежуточных и дополнительных хозяев паразита, проведенные за последние 3 года. Так, инвазированность кошек в бассейне Днепра составляет 32%, Десны – 19%; моллюсков - 0,3-15%, рыбы семейства карповых - от 3 до 18% [6].

Первый очаг описторхоза на территории Сумской области выявлен в 1953 году на реке Ворскла с инфицированностью населения до 61%. Позже были зарегистрированы интенсивные очаги в районах рек Сулы и Сейма, где инвазированность населения колебалась от 2 до 18%, а в некоторых селах достигала 70-80%. Описторхоз был выявлен в 16 районах области, в 187 населенных пунктах.

В связи с этим была принята программа по борьбе с описторхозом. В результате ее реализации разработаны и внедрены новые методы диагностики, лечения, диспансеризации больных описторхозом, проведены мероприятия по оздоровлению очагов. Это способствовало снижению заболеваемости в области описторхозом среди взрослых в 4, детей - в 5 раз, перестали регистрироваться населенные пункты с гиперэндемичным типом поражения (с инвазированностью населения выше 40%) [8].

Однако ситуация по данному паразитозу остается сложной, поскольку за последние 5 лет в Сумской области выявлено 62 % от общего количества больных описторхозом, зарегистрированных в Украине. Кроме того, в связи с высокой стоимостью лечения количество пролеченных пациентов находится на уровне 49-51%.

Болезнь относится к неуправляемым и существенно влияет на здоровье населения. Это обусловлено высоким процентом хронизации, развитием желчекаменной болезни, рака печени вследствие мутагенного эффекта возбудителя, его способности индуцировать пролиферативные процессы [4,9].

На фоне описторхоза осложняется течение вирусных гепатитов, туберкулеза, шигеллеза и других инфекционных болезней. Причиной этого является дисбаланс в системе иммунитета, ориентированный в условиях хронического описторхоза на поддержание продолжительного симбиоза «хозяин - паразит» [1].

Цель исследования – анализ и определение параметров эпидемического процесса описторхоза в Сумской области Украины, выявление особенностей клинического течения и лечения болезни.

Материал и методы. Объектом исследования были больные описторхозом, медицинские карты стационар-

ных больных /ф. 003/у, отчетная документация Сумской областной санитарно-эпидемиологической станции.

Методы исследования: клинико-anamnestические, лабораторные с использованием клинического (Cobas Micros) и биохимического (Cobas Emira) анализаторов; ИФА для определения антител к возбудителю; копроовоскопия формалин-эфирным методом; инструментальные - ФГДС, УЗИ, фракционное исследование желудочного сока и дуоденального содержимого.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что показатели заболеваемости описторхозом в Сумской области весьма высокие, в 22-25,6 раз превышают средние показатели в Украине. Так, если в 2000-2002 гг. инцидентность превышала всеукраинские показатели в 9 раз, то в 2004-2011 гг. - в 26. Наблюдается повышение ежегодной заболеваемости с 6,9 на 100 тыс. населения в 2000 году до 27,7 в 2011, при стабильном показателе в Украине (рис.).

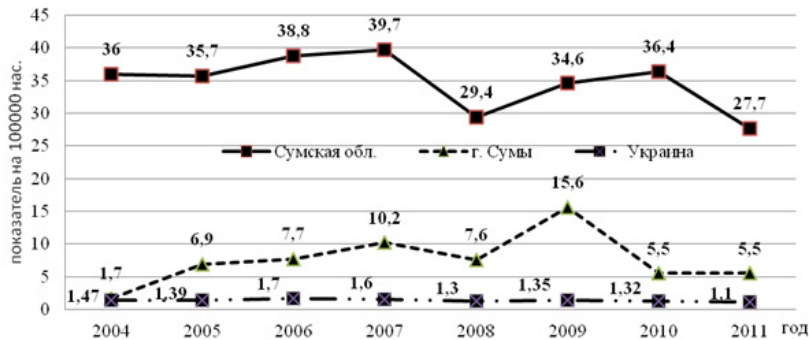


Рис. Динамика заболеваемости описторхозом в 2004-2011 гг.

За период с 2004 до конца 2011 года в лечебных учреждениях Сумской области обследовано свыше 1,5 млн. лиц, из них впервые выявлено 13192 больных опи-

сторхозом (таблица 1). Паразитоз зарегистрирован в 132 населенных пунктах, из них в 6 инвазированность населения превышает 10%.

Таблица 1. Выявление больных описторхозом за 2004-2011 гг.

Год	На учете		Обследовано	Выявлено больных		
	всего	в т.ч. детей до 14 лет		всего	в т.ч. впервые	впервые среди детей
2004	780	78	153081	520	437	57
2005	1041	108	172968	736	434	43
2006	1241	118	223380	826	476	46
2007	1316	98	210005	728	480	33
2008	1402	102	209424	647	359	27
2009	1482	65	208827	848	409	11
2010	1332	49	252612	780	426	36
2011	1384	57	241484	614	321	22
2012 (6 мес.)	1287	51	125940		142	

В 2011 году на описторхоз целенаправленно обследовано 241484 и выявлено 614 больных, из них впервые 321. Уже за 6 месяцев 2012 года в области выявлено 142 больных, инцидентность - 12,3 на 100 тыс. населения, в Украине - 0,7-1,1. Сейчас на учете в медицинских

учреждениях находится 1287 пациентов, из них 51-дети. 90% инвазированных проживают в г. Шостка и 7 районах области: Бурынском, В.-Писаревском, Кролевецком, Недригайловском, Роменском, С.-Будском и Шосткинском. Уровень заболеваемости населения

в этих районах в 4-7 раз превышает среднеобластные и приближается к наиболее интенсивным очагам Западной Сибири.

В 2004-2011 гг. в Сумской областной клинической инфекционной больнице им. З. И. Красовицкого находилось на лечении 195 больных описторхозом, из них 192 с хроническим течением и 3 с острым. Среди больных преобладали лица старше 40 лет (53,8%), каждый десятый был в возрасте до 18 лет (10,8%). Женщины составили 62,4%, что, возможно, связано с высоким процентом принадлежности женщин к декретированной группе (работа в пищевой промышленности), которая регулярно обследуется на паразитозы.

У большинства госпитализированных болезнь имела латентное течение. Об этом свидетельствует выявление яиц описторхисов в фекалиях лиц декретированной группы (60,2%), а также у пациентов, которые обращались за медицинской помощью по поводу других заболеваний.

Таблица 2. Частота выявления клинических симптомов у госпитализированных больных хроническим описторхозом

Симптом	Количество больных	
	абс. число	%
Субиктеричность склер	47	24,1
Субфебрилитет	36	18,4
Болезненность при пальпации: в эпигастральной области; в проекции желчного пузыря	56	28,7
	53	27,1
Положительные симптомы Кера, Мерфи, Ортнера	23	11,8
Гепатомегалия	154	78,9
Астеновегетативный синдром	88	42,1
Аллергический синдром	13	6,6
Вегетативные нарушения	26	13,3

В клиническом анализе крови значительных изменений не выявлено. Эозинофилия крови для нашего региона не характерна. Биохимические показатели крови у большинства больных были в пределах нормы, только в 4% случаев отмечалась повышенная активность щелочной фосфатазы в 2-4 раза.

Для диагностики описторхоза использовалась копроовоскопия формалин-эфирным методом, исследование дуоденального содержимого и ИФА для выявления антител к возбудителю. Яйца описторхисов обнаружены в фекалиях всех больных. У 92,7% пациентов определялась минимальная инвазия (1-10 яиц в 1 г фекалий).

В дуоденальном содержимом у 97,2% выявлены элементы воспаления (слизь, лейкоциты, клетки эпителия) в порции в желчи, что подтверждает преимущественную локализацию описторхисов в желчном пузыре.

Антитела к описторхисам методом ИФА определены

Патогенное действие описторхисов характеризуется многообразием. Паразиты вызывают механическую обструкцию билиарных путей, нарушение микроциркуляции, некроз, воспаление, фиброз печени, холангиоэктазии желчных протоков, создают условия для проникновения вторичной бактериальной инфекции [10].

С учетом патогенеза инвазии для клинической картины хронического описторхоза характерны симптомы поражения гепатодуоденопанкреатической зоны (таблица 2). У большинства госпитализированных определялась увеличенная печень, у каждого четвертого субиктеричность склер, субфебрилитет, болезненность при пальпации в правом подреберье. Проявлениями вегетативных нарушений были вазомоторные сосудистые реакции, повышенная потливость, слюнотечение. Астеновегетативный синдром проявлялся головной болью, нарушением сна, раздражительностью, быстрой утомляемостью.

у 24,7% лиц. Низкий процент положительных результатов иммунологического исследования обусловлен иммуносупрессивным действием паразита. При длительной инвазии наблюдается снижение уровня специфических антител ниже порогового вследствие развития иммунодефицитного состояния. Антитела связываются с экстреторно-секреторными антигенами гельминтов с образованием ЦИК. Последние стимулируют продукцию специфических супрессоров, угнетающих Т-звено иммунитета, снижая функциональное состояние иммунной системы. Происходит «иммунная мимикрия» - включение антигенов хозяина в антигенный комплекс паразита и угнетение иммунного ответа [3]. Поэтому иммунологическая диагностика описторхоза используется как дополнение к паразитологическому методу.

При УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки гепатита у 17,9%, холецистита – у 81,3%, холангита – у 21,7% пациентов. У 39,8% больных диагностирована

дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, у 41,5 % - панкреатит. При ФГДС у 19% лиц выявлен гастрит, у 12,2% - гастродуоденит. Таким образом, длительная инвазия описторхисами характеризуется стойким нарушением системы пищеварения. Поэтому своевременная диагностика и лечение описторхоза являются принципиально важными с точки зрения неблагоприятных исходов болезни.

Лечение описторхоза комплексное и включает 3 этапа: подготовительный (базисная патогенетическая терапия), специфическая химиотерапия, реабилитационный.

Задача первого этапа – коррекция аллергического синдрома, обеспечение адекватного оттока желчи, лечение воспаления желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. От качественного проведения этого этапа будет зависеть эффективность последующего.

На втором этапе лечения проводится дегельминтизация. Наиболее эффективным препаратом этиотропной терапии описторхоза является празиквантел (билтрицид) – производный изохинолина, который повышает проницаемость клеточных мембран паразита для ионов кальция, что вызывает паралич мышц гельминта, в связи с чем он отделяется от стенки холангиол и эвакуируется с желчью. Курсовая доза билтрицида составляет 40-75 мг/кг. Препарат принимают в течение одного дня. На следующий день после приема препарата назначают слепое зондирование с сорбитом или минеральной водой для эвакуации описторхисов. Для предупреждения побочных явлений необходимо проведение дезинтоксикационной терапии после приема последней дозы билтрицида.

На третьем этапе лечения используются тюбажи с сорбитом, сернокислой магнезией, минеральной водой в течение 3 месяцев. Комплекс реабилитационных мероприятий включает использование гепатопротекторов, желчегонных препаратов, спазмолитиков.

Критериями освобождения организма от описторхисов являются три отрицательных результата копроовоскопии и однократного исследования дуоденального содержимого. Исследования проводятся через три месяца после дегельминтизации.

Выводы

1. Заболеваемость описторхозом в Сумской области высокая и имеет тенденцию к росту.
2. Стойкое функционирование очага инвазии обусловлено особенностями гидрологического режима региона, высокой пораженностью описторхисами карповых рыб, которые имеют значительный удельный вес в пищевом рационе населения.
3. Из клинических форм преимущественно регистрируется хронический описторхоз с латентным течением.

4. Ввиду высокой стоимости лечения пролечено только 49-51% больных описторхозом.

5. Решение проблемы описторхоза в Сумской области требует усиленного внимания не только медицинских работников, но и активного участия органов исполнительной власти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодня Е.И. Нарушение процессов адаптации и их коррекция при хроническом описторхозе. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Киев: 1999; 43.
2. Буряк М.В., Малышева Н.С. Роль паразитологического мониторинга в снижении циркуляции описторхозной инвазии на территории Курской области. Сибирский медицинский журнал. Иркутск: 2008; 7: 88-89.
3. Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н. и др. Характеристика иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных хроническим описторхозом. Бюллетень сибирской медицины 2010; 1: 40-44.
4. Мартынова Н.А., Одинцова И.Н. Рак печени в регионе Сибири и Дальнего Востока. Онкологический журнал 2003; 2: 77-78.
5. Николаева Н.И., Николаева В.П., Тигилева А.В. Описторхоз. Этиология, клиника, диагностика, лечение. Российский паразитологический журнал 2005; 5: 23-26.
6. Павліковська Т.М., Бодня К.І., Холтобіна Л.В. та ін. Опісторхоз в Україні. Сучасні інфекції 2005; 2: 4-6.
7. Пальцев А.И. Клиника, диагностика и лечение хронического описторхоза. Клини. мед. 2003; 4: 62-66.
8. Шолохова С.Є., Сніцарь А.О., Міроненко В.Б. та ін. Ситуація з опісторхозу в Сумській області та в Україні. Сучасні інфекції. 2004; 4: 9-11.
9. Berger V.K., Verbuclun M.D. Opisthorchiasis simulang a malignancy (in German). Z. Gastroenterol. 2004; 39: 173-175.
10. Carpenter H.A. Bacteriae and parasite cholans gitis. Mago Clin Proc. 1998; 5: 473-478.

SUMMARY

THE PROBLEM OF OPISTHORCHIASIS IN UKRAINE AND MODERN APPROACHES TO TREATMENT

Chemych N., Zakhlebaeva V., P'yina N.

Sumy State University, Department of Infectious Disease and Epidemiology, Sumy, Ukraine

The aim of the research was to conduct the analysis of the epidemiology of opisthorchiasis in Ukraine and Sumy region. It was found that in Sumy region the morbidity of population was 27.7 per 100 thousand of population. Inci-

dence rate was almost 27 times higher in Suma region than in the rest of the country. The clinical course of the disease in endemic region was characterized by a high percentage of the latent form of invasion. The investigation showed that the most effective drug for the causal treatment of opisthorchiasis is praziquantel.

Keywords: opisthorchiasis, prevalence, Sumy region, Ukraine, clinical features, praziquantel.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМА ОПИСТОРХОЗА В УКРАИНЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Чемич Н.Д., Захлебаева В.В., Ильина Н.И.

Сумский государственный университет, кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, Сумы, Украина

Проведен анализ эпидемиологической ситуации по описторхозу в Украине и Сумской области, на территории которой находится крупнейший природный очаг инвазии. Заболеваемость населения составляет 27,7 на 100 тыс. населения, что превышает заболеваемость по Украине более чем в 27 раз. Исследовано клиническое течение заболевания в эндемическом очаге, особенно-

стью которого является высокий процент латентной формы инвазии. Наиболее эффективным препаратом для этиотропной терапии описторхоза является празиквантел.

რეზიუმე

ოპისტორქოზის პრობლემა უკრაინაში და მკურნალობისადმი თანამედროვე მიდგომები

ნ. ჩემიჩი, ვ. ზახლებაევა, ნ. ილინა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ინფექციური დაავადებათა და ეპიდემიოლოგიის კათედრა, სუმი, უკრაინა

უკრაინასა და სუმის ოლქში, სადაც ინვაზიის ბუნებრივი კერაა, შესწავლილ იქნა ოპისტორქოზის ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობა. აღნიშნულ ოლქში 100000 მოსახლეზე დაავადებულთა რაოდენობა შეადგენს 27,7, რაც 27-ჯერ აღემატება მთელი უკრაინის მასშტაბით დაავადებულთა საერთო რაოდენობას. გამოკვლეულთა დაავადების კლინიკური მიმდინარეობა ენდემურ ზონაში, რომელიც ხასიათდება ინვაზიის ლატენტური ფორმის მაღალი პროცენტით. ოპისტორქოზის ეტიოტროპული მკურნალობის ყველაზე ეფექტური საშუალებაა პრაზიკვანტელი.

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЕЛ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА, КОРЫ БАРХАТНОГО ДЕРЕВА И СЕМЯН АМАРАНТА И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Зурабашвили З.А., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А.

Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси; Хроматографический центр, Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

Физиологически активные соединения растительных масел давно используются в традиционной (народной) и современной медицине. Природные масла, обладая уникальным набором биологически активных веществ, являются исключительно ценным и легкодоступным материалом для медицины и фармации [2,7]. Химический состав их достаточно разнообразен [9]. Современные биохимические исследования показали, что растительные масла содержат жирные кислоты только с четным числом атомов углерода, причем наибольшую биологическую ценность представляют монокарбоновые кислоты с неразветвленными углеродными цепями

и четным числом углерода [1]. Среди них наиболее распространены линоленсодержащие масла [8], которые давно применяются в народной медицине не только в качестве вяжущих средств, но и в форме пищевых добавок [4]. Необходимо подчеркнуть, что линоленовая, линолевая и арахидоновая кислоты незаменимы. Они не синтезируются в организме и должны обязательно поступать в организм с пищей. Из полиеновых жирных кислот исключительный интерес представляет линолевая кислота, способная наиболее полно превращаться в арахидоновую, которая является низкомолекулярным биорегулятором и предшественником простагланди-

нов [1]. Жирные кислоты являются высокоактивными соединениями, способными снижать уровень холестерина в крови, способствуют растворению бляшек, нормализуют кровяное давление и т.д. Согласно современным представлениям, амарантовое масло обладает антиатеросклеротическим и кардиозащитным свойством, снижает уровень холестерина в печени, способствует укреплению иммунной системы, улучшает обмен веществ [5]. Высшие полиненасыщенные жирные кислоты положительно влияют на фибринолитическую активность крови, проявляют определенное цитотоксическое и гипохолестеринемическое действие. Из растительных масел создаются специальные концентрации в форме конкретно направленных пищевых добавок функционального назначения для различных групп населения с учетом медико-биологических показателей [3,6].

Целью исследования явились качественный и количественный хроматографический анализ жирных кислот в маслах косточек винограда Ркацители (Rkatsiteli

grape seed oil), коры бархатного дерева (*Phellodendron lavalleyi*) и семян амаранта (*Amarantus*); сравнительная оценка их биологической активности.

Материал и методы. Определен уровень высших жирных кислот в масле косточек винограда Ркацители, собранного в Сигнахском районе Грузии, коры бархатного дерева, индуцированного в Грузии (культивируван на территории Кобулетской опытной станции лекарственных растений) и масла семян произрастающего в Грузии культивируванного (декоративного) и дикорастущего (сорного) амаранта. Качественная и количественная идентификация жирных кислот проведена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе PTG-1 (Waters) с рефрактометрическим детектором R-401 и хроматографической колонкой, заполненной обращенной фазой бондопак C₁₈.

Данные обрабатывались по программе "OASTS-740" [9].

Таблица. Жирные кислоты масел коры бархатного дерева, амаранта и косточек винограда (мг%)

Жирные кислоты (мг%)	Косточки винограда	Амарант		Кора бархатного дерева
		декоративный	дикорастущий	
Лауриновая	Не идентифицирована	2,51±0,7	2,36±0,6	4,22±0,9
Миристиновая	Не идентифицирована	4,86±0,9	4,77±0,9	3,24±0,8
Пальмитиновая	8,96±0,8	18,49±2,4	16,71±1,9	9,51±9,8
Стеариновая	4,41±0,9	2,84±0,9	3,71±0,9	3,04±0,9
Олеиновая	18,98±1,6	32,92±1,9	36,06±2,4	26,82±1,0
Линолевая	62,04±3,4	21,10±1,2	14,29±1,0	7,15±0,9
Линоленовая	1,58±0,2	6,12±0,8	5,28±0,8	4,58±0,5
Арахидиновая	0,44±0,1	2,40±0,3	1,42±0,2	4,68±0,5
Бегеновая	Не обнаружена	Не обнаружена	Не обнаружена	7,75±0,9

В таблице приведен жирнокислотный состав масел косточек винограда, декоративного и дикорастущего амаранта, а также коры бархатного дерева. Все масла содержат насыщенные, ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты.

Среди насыщенных жирных кислот превалирует пальмитиновая кислота, причем в масле декоративного и дикорастущего амаранта (18,49±2,4 мг% и 16,71±1,9 мг%, соответственно) его содержание достоверно больше (p<0,001), чем в маслах косточек винограда или коры бархатного дерева, в которых их содержание почти идентично (8,96±0,8 мг%, 9,51±0,8 мг%, p>0,05). Уровень пальмитиновой кислоты в масле декоративного амаранта достоверно (p<0,01) превышает таковой в масле дикорастущего амаранта. Стеариновая кислота обильно представлена в масле косточек винограда (4,41±0,9 мг%). Наименьшее количество оказалось в масле декоративного амаранта (2,84±0,9 мг%). В маслах дикорастущего амаранта и коры бархатного

дерева уровни стеариновой кислоты достоверно одинаковы (3,71±0,9 мг% и 3,04±0,9 мг%, p>0,05). Нам не удалось методами хроматографии идентифицировать в масле косточек винограда присутствие миритиновой и лауриновой кислот. Их наличие констатировано только в маслах амаранта и бархатного дерева. В масле декоративного и дикорастущего амаранта содержание миритиновой и лауриновой кислот практически одинаково (4,86±0,9 мг% и 4,77±0,9 мг%, p>0,05 и 2,51±0,7 мг% и 2,36±0,6 мг%, p>0,05, соответственно). В масле коры бархатного дерева уровень лауриновой кислоты (4,2±0,9 мг%) выше, чем в маслах декоративного (2,51±0,7 мг%) и дикорастущего (2,36±0,6 мг%) амаранта. Различие достоверно (p<0,01). Уровень миристиновой кислоты (3,24±0,8 мг%) достоверно ниже (p<0,01). Во всех исследованных нами маслах ненасыщенные жирные кислоты представлены в достаточно большом количестве. Наибольший уровень олеиновой кислоты содержат масла амаранта. В масле дикорастущего амаранта его оказалось достоверно больше, чем в декоративном. Соответственно

имеем $36,06 \pm 2,4$ мг% и $32,92 \pm 1,9$ мг% ($z < 0,051$). Более низкое количество олеиновой кислоты содержит масло косточек винограда ($18,98 \pm 1,6$ мг%). В масле коры бархатного дерева его содержание не превышало $26,82 \pm 1,0$ мг% ($p < 0,01$). Проведенный нами хроматографический анализ показал, что наибольшее содержание линолевой кислоты оказалось в масле косточек винограда ($62,04 \pm 3,4$ мг%), в то время как наименьшее – в масле коры бархатного дерева ($7,15 \pm 0,9$ мг%) ($p < 0,001$). В маслах декоративного и дикорастущего амаранта его содержание неодинаково. Соответственно имеем $21,10 \pm 1,2$ мг% и $14,29 \pm 1,0$ мг%. Различие достоверно ($p < 0,001$). Из полиненасыщенных жирных кислот уровень линоленовой кислоты наиболее высок в маслах амаранта. В декоративном его уровень достигает $6,12 \pm 0,8$ мг%, а в дикорастущем – $5,28 \pm 0,8$ мг%. Статистический анализ подтвердил достоверность различия ($p < 0,01$). Уровень линоленовой кислоты особенно низок в масле косточек винограда ($1,58 \pm 0,2$ мг%). В масле коры бархатного дерева его содержание весьма высокое ($4,58 \pm 0,5$ мг%), однако, ниже в сравнении с маслом амаранта. Различие достоверно ($p < 0,01$). Все исследованные масла содержат арахидоновую кислоту. Ее наибольший уровень оказался в масле коры бархатного дерева ($4,68 \pm 0,5$ мг%), а наименьший в масле косточек винограда ($0,44 \pm 0,1$ мг%). В масле декоративного и дикорастущего амаранта содержание арахидоновой кислоты неодинаково. Соответственно имеем $2,40 \pm 0,3$ мг% и $1,42 \pm 0,2$ мг%. Различие достоверно ($p < 0,01$). В масле коры бархатного дерева идентифицирована бегеновая кислота ($7,75 \pm 0,9$ мг%), присутствие которой (даже в минорных количествах) в остальных маслах хроматографически не подтвердилось.

Таким образом, количественный и качественный анализ исследованных масел показал, что они по хроматографическому профилю в основном соответствуют линоленовым маслам. Отличается только соотношение площадей сигналов каждого хроматографического пика. Данные согласуются с мнением [10], что масло семян амаранта по своим свойствам близко к облепиховому. Проведена сравнительная оценка их биологической активности. Показано, что масла содержат широкий набор биологически важных жирных кислот и могут иметь целевое значение в медицине и фармации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехенов С.М. Новые оригинальные фитопрепараты. Перспективы применения в медицине и организация их производства. Фармация Казахстана 2009; 1: 125-132.
2. Кикалишвили Б., Зурабашвили З., Месхели М., Сулаквелидзе Ц., Малания М., Турабелидзе Д. Высшие жирные кислоты масла коры бархатного дерева, индуцированного в Грузии. Аллергология и иммунология 2010; 11(2): 177-179.
3. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б.

Жиринокислотный состав масла из косточек винограда и его действие в форме пищевой добавки. Медицинские новости Грузии 2011; 2(191): 73-78.

4. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Николайшвили М.Н., Зурабашвили З.А., Гиоргобиани И.Б. Основные физико-химические константы масла косточек винограда и его действие в форме пищевой добавки. Медицинские новости Грузии 2011; 6(195): 85-90.
5. Кикалишвили Б., Зурабашвили З., Сулаквелидзе Ц., Малания М., Турабелидзе Д. Сравнительная оценка липидов семян *Amaranthus Cruentus* и *Amaranthus Retroflexus*, произрастающих в Грузии. Аллергология и иммунология 2012; 11(3): 246-248.
6. Лекарственные растения: фармакологические и фитохимические исследования. Производство фитопрепаратов. Казахстан. Материалы международной конференции Фармация Казахстана 2009; 3: 87-90.
7. Офицеров Е.Н. Амарант – перспективное сырье для фармацевтической промышленности. Бутлеровские сообщения 2009; 5: 36-40.
8. Статистический обзор «Российский рынок продуктов питания». М.: Мосвнешинформ; 2007: 12.
9. Султанова Ю.А., Нечаев А.П. Хроматографический анализ жиров и масел. Московский институт пищевой промышленности. Сбор. работ. М.: 2008; 68-76.
10. Черненко Т.В., Хаджаева М.Т., Глушенкова А.И., Турахаев М.Т. Состав липидов и углеводов семян *Amaranthus Candatus*. Химия природных соединений 1997; 6: 79-84.

SUMMARY

FATTY ACID OF RKATSITELI GRAPE SEED OIL, PHELLDENDRON LAVALLEI OIL AND AMARANTHUS SEEDS OIL AND ITS COMPARATIVE BYOLOGICAL ACTIVITY

Kikalishvili B., Zurabashvili D., Zurabashvili Z., Turabelidze D., Shanidze L.

Center of Mental Health Prevention of Addiction, Tbilisi; Chromatography Center, Tbilisi; Tbilisi State Medical University, Kutateladze Institute Pharmakochemistry, Tbilisi, Georgia

The aim of the study is individual qualitively and quantitatively identification of fatty acids in Pkatsiteli grape seed oil, Phellodendron lavalley oil and Amaranthus seed oil and prediction of its biological activity. Using high-effective liquid chromatogramphy fatty acids were frantionated. Their relative concentrations are expressed as percentages of the total fatty acid component. Identification of the fatty acids consituents is based on comparison of their retention time with that of known standards. The predominant fatty acids in the oils were palmitic, oleic and stearic acids. The investigation demonstrated that fatty acids composition takes marked part in lipid metabolism of biological

necessary components. The most interesting result of the investigation was the detection of unusual for the essential oil begenic acid.

Keywords: chromatography, oil-substance, function activity.

РЕЗЮМЕ

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ МАСЕЛ КОСТОЧЕК ВИНОГРАДА, КОРЫ БАРХАТНОГО ДЕРЕВА И СЕМЯН АМАРАНТА И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Зурабашвили З.А., Турабелидзе Д.Г., Шанидзе Л.А.

Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси; Хроматографический центр, Тбилиси; Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Тбилиси, Грузия

Методами высокоэффективной жидкостной хроматографии проведен качественный и количественный анализ содержания жирных кислот в маслах косточек винограда (Ркацителли), декоративного и дикорастущего амаранта и коры бархатного дерева. Установлено высокое содержание пальмитиновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот. По хроматографическому профилю масла исследованных нами растений соответствуют линоленовым маслам. Проведена сравнительная оценка их биологической активности. Показано, что указанные масла обладают набором биологически активных жирных кислот и могут иметь целевое значение в медицине.

რეზიუმე

ყურძნის წიპვის, კორპის ხის და ჯიჯლაყას თესლის ზეთების ცხიმოვანი მჟავები და მათი ბიოლოგიური აქტივობა

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი,
ზ. ზურაბაშვილი, დ. ტურაბელიძე, ლ. შანიძე

ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკოლოგიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი; ქრომატოგრაფიული ცენტრი, თბილისი; თბილისის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიის გამოყენებით ჩატარებულა რქაწითელის ჯიშის ყურძნის წიპვის, კულტივირებული და ველურად მზარდი ჯიჯლაყას თესლების და კორპის ხის ქერქის ზეთების თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობის ანალიზი. დადგენილია მათი შემადგენლობა C₁₂-დან C₂₂-მდე. ნაჩვენებია პალმიტინის, ოლეინის და ლინოლის მჟავების სიჭარბე. ამასთან ერთად დადგენილია, რომ შესწავლილ ზეთებში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შემადგენლობა განსხვავდება მხოლოდ რაოდენობრივად. ჩატარებულა მათი შედარებითი შეფასება.

კვლევის შედეგებით, რქაწითელის ჯიშის ყურძნის წიპვის, კულტივირებული და ველურად მზარდი ჯიჯლაყას თესლის და კორპის ხის ზეთები შეიცავენ ბიოლოგიურად აქტიურ ცხიმოვან მჟავებს, რომლებიც შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სამედიცინო პრაქტიკაში.

ДЕГЕТЕРОХРОМАТИНИЗАЦИЯ ХРОМАТИНА ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ОЛИГОПЕПТИДНЫМ БИОРЕГУЛЯТОРОМ (LYS-GLU-ASP-PRO)

Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гайозишвили М.Н., Бараташвили Н.А., Лежава Т.А.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

В процессе старения, следствием которого является неизбежное возникновение старческих болезней, проблема восстановления нарушенных функций организма остается актуальной и до настоящего времени нерешен-

ной. Особенно перспективным, в плане реабилитации регуляторно-адаптивных возможностей при возрастных патологиях, представляется использование искусственных химических препаратов нового поколения

пептидных биорегуляторов, биологическая активность которых выше, чем у их природных аналогов.

Пептидные биорегуляторы способны восстанавливать функциональные нарушения, препятствовать развитию патологических процессов, поддерживая тем самым нормальный структурный и функциональный гомеостаз клеточных популяций [5]. Они вызывают метаболические изменения, управление которыми регулируется через механизмы генной регуляции, происходящих в хроматиновых доменах – функциональных единицах наследственности.

Имеются данные [7] указывающие, что хроматиновые домены претерпевают изменения под влиянием некоторых пептидных биорегуляторов. В этой связи представляется интересным исследование влияния на функциональный уровень хроматина пептидного биорегулятора нового класса простамакса, особенности механизма протекторного действия которого в клетках лиц старческого возраста до настоящего времени не вполне ясны.

В данной статье представлены результаты изучения влияния олигопептидного биорегулятора нового класса - простамакса (синтезирован в Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН и любезно предоставлен нам академиком В.Х. Хавинсоном), на изменчивость функциональных характеристик хромосом лимфоцитарных культур лиц старческого возраста: изменчивость показателя сестринских хроматидных обменов (СХО), степень активности ядрышкообразующих районов (ЯОР) акроцентрических хромосом и прицентромерного С- гетерохроматина.

Материал и методы. Тестируемый биорегулятор нового класса препарат простамакс – синтезируемый тетрапептид (Lys-Glu-Asp-Pro), применяется в гериатрической практике в качестве тканеспецифического протектора и регулятора клеточного гомеостаза. Простамакс в концентрации 0,01 мкг/мл, соответствующей разовой терапевтической дозе, вводился в клеточные культуры на 24-м часе роста.

Межсестринские хроматидные обмены (СХО).

Для анализа по тесту межсестринских хроматидных обменов дифференциальная окраска хроматид проводилась с использованием предшественника тимина 5-БДУ (БДУ – 7,7 мкг/мл) [8], который добавлялся в культуры на 24-м часе инкубации. Изучали влияние простамакса на частоту возникновения межсестринских хроматидных обменов у 5 лиц в старческом возрасте, от каждой индивидуальной культуры анализировали по 30 клеток с хорошим разбросом хромосом и четким рисунком дифференциальной окраски. В опыте учтено всего 1804 обмена. При количественном учете СХО терминальные

обмены, вовлекающие теломерные участки хроматид, считали за один обмен, а интеркалярные обмены, включающие внутренние части хроматид – за два. О цитогенетическом эффекте судили по средней частоте данных показателей СХО на метафазу. Стандартная ошибка вычислялась по формуле:

$$m = \frac{\sqrt{n}}{N}$$

где n - общее число учтенных СХО; N - число учтенных клеток.

Активность ядрышкообразующих районов (ЯОР) акроцентрических хромосом. Проведено исследование Ag-положительных ЯОР и ассоциаций посеребренных спутничных нитей акроцентрических хромосом в 760 10 культур 5 индивидов подвергшихся воздействию простамакса. Активные ЯОР выявляли методом серебрения по Bloom и Goodpasture [3]. Размер Ag-сегментов оценивали по 3-бальной шкале: 0 – отсутствие сегмента; 1 – мелкие (меньше ширины хроматиды); 2 – крупные (равные, или больше ширины хроматиды). Достоверность разницы в показателях частоты выявляемости аргентофильных ЯОР и вступления в спутничные ассоциации различных акроцентрических хромосом (за ассоциации принимали межспутничные связи, выявляющиеся после окраски серебром) в интактных и обработанных простамаксом культур вычислялась по t-критерию Стьюдента:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

С-структурный гетерохроматин. В данной работе прицентромерный структурный гетерохроматин исследовали в 10 интактных и обработанных простамаксом лимфоцитарных культурах 5 лиц старческого возраста. Проанализировано 400 метафаз. Выявление С-гетерохроматина осуществляли по методу Sumner [15]. Основное условие получения С-окрашивания, прилегающего к центромере структурного гетерохроматина, (С-бендирования) состоит в том, что после разрушающего хромосомную структуру инкубационного воздействия на препараты 0,2 N соляной кислоты, способность к окрашиванию сохраняют лишь районы прицентромерного гетерохроматина; происходит селективная экстракция части хроматина из эухроматиновых районов в то время как, С-положительный гетерохроматин сохраняет свою компактность, следовательно – и свою организацию. Анализ полиморфизма С-гетерохроматина проводился по 1, 9 и 16-ой хромосомам, от каждой культуры (как интактной, так и обработанной олигопептидным биорегулятором) индивидов старческого возраста анализировали по 30 метафаз. При анализе применяли классификацию Patil S., Lubs H. [14] - размеры С-сегментов 1-ой, 9-ой и 16-ой хромосом сравнивали с коротким плечом 16-ой хро-

мосомы. Результаты распределялись по 5 вариантам, в порядке возрастания: $a > b > c > d > e$. Для вычисления пользовались формулой Zaks [16]:

$$\chi^2_{(k-1)} = (n+m) \frac{n}{m} \left\{ \sum_{i=1}^K \frac{\frac{v_i}{n_i}}{\frac{v_i + \mu_i}{n+m}} \right\} - 1$$

где:

v_i - количество определенных вариантов (a, b, c, d или e) в интактных клетках;

μ_i - количество определенных вариантов (a, b, c, d или e) в клетках, подвергшихся обработке олигопептидами;

n - количество всех вариантов С-сегментов в интактных клетках;

m - количество всех вариантов С-сегментов в клетках, обработанных олигопептидами.

Результаты и их обсуждение. Влияние биорегулятора простамакса на частоту межсестринских хроматидных обменов (факультативный гетерохроматин) при старении.

Для изучения влияния простамакса на частоту межсестринских хроматидных обменов у лиц старческого возраста были использованы интактные и подвергшиеся обработке пептидом культуры от одних и тех же индивидов (в каждом случае имелся собственный контроль). Феномен сестринских хроматидных обменов – СХО, заключается в изолюкусном обмене между сестринскими хроматидами с обязательным воссоединением дуплексов и считается показателем соматической рекомбинации. Распределение числа СХО по хромосомам, в целом, пропорционально их относительной длине и содержащимся в них количеству ДНК. В результате анализа выявлено, что тестируемый препарат индуцирует достоверное повышение показателя СХО на клетку в культурах всех исследованных индивидов. Частота СХО на клетку в культурах, подвергшихся воздействию простамакса, составила, в среднем, $12,0 \pm 0,28$ обменов, в интактных культурах тех же доноров – $5,9 \pm 0,2$ обменов на клетку. Разница между сравниваемыми величинами высокодостоверна ($t=17,7$; $p < 0,001$) (рис. 1). Следует отметить, что значимая межиндивидуальная вариабельность как в интактных, так и в обработанных олигопептидами клетках не проявлялась. С целью определения хромосом, ответственных за повышение среднего числа СХО на клетку, учитывали частоты СХО по отдельным группам хромосом. Оказалось, что во всех контрольных вариантах обмены регистрировались на хромосомах А и С групп, наименьшее число обменов наблюдалось на хромосомах F группы. Присутствие простамакса в среде обусловило равномерное возрастание числа обменов по А, В, С, D и G группам хромосом, что имело статистически достоверный характер.

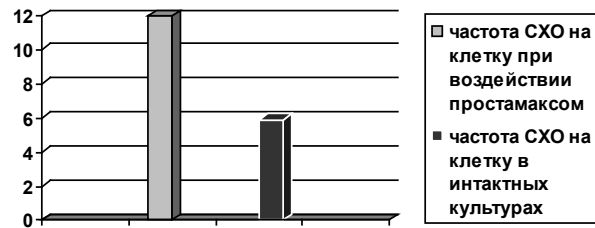


Рис. 1. Влияние простамакса на частоту СХО в лимфоцитах крови лиц старческого возраста
разница между показателями статистически достоверна - $p < 0,001$

Зафиксированная нами для интактных культур лиц старческого возраста низкая частота межсестринских обменов вполне согласуется с данными литературы, полученными на фибробластах человека и в культурах лимфоцитов [1,8-10]. Известно, что СХО с наименьшей частотой встречаются в районах расположения структурного гетерохроматина и в гетерохроматинизированных участках хромосом [8,9], и в основном, происходят в эухроматиновых районах. Так как процесс старения сопровождается прогрессивной гетерохроматинизацией хроматина [8], то наблюдаемый нами факт снижения обменных процессов между сестринскими хроматидами вполне закономерен. Указанное дает основание полагать, что возрастание значений СХО, выявляемое при обработке культур лимфоцитов лиц старческого возраста простамаксом следует объяснить модифицирующим действием на хроматин, в частности, способностью дегетерохроматинизировать гетерохроматинизированные в процессе старения эухроматиновые районы хромосом.

Влияние простамакса на функциональную активность ЯОР. В работе проведено сравнительное изучение состояния функциональной активности ЯОР на основе анализа показателей ассоциативной способности акроцентрических хромосом и критерия суммарной функциональной активности совокупности всех Ag^+ -ЯОР генома в интактных и обработанных пептидным биорегулятором культурах лимфоцитов у лиц старческого возраста. Известно, что спутничные нити и спутники пяти пар акроцентрических хромосом человека (принимающие участие в формировании ядрышка в интерфазе и именуемые ядрышковыми организаторами), характеризуются чрезвычайно широкой изменчивостью, связанной с лабильностью конденсации составляющего их хроматина. Спутничные нити, участвующие в ядрышкообразовании являются, преимущественно, гетерохроматическими областями. Спутничные нити, ассоциированные с ядрышком, содержат рибосомные гены, принимают участие в одном из основных клеточных процессов – синтезе белков [12].



Рис 2. Влияние простамакса на частоту активных ЯОР в ассоциациях и вне ассоциаций и общую ассоциативную активность акроцентриков в клетках лиц старческого возраста
 разница между показателями интактных и обработанных простамаксом культур статистически достоверна - $p < 0,001$

Анализ частоты выявляемости Ag-положительных ЯО показал, что аргентофильность определенных акроцентриков изменяется в интактных и обработанных культурах (рис. 2). Так, обнаружилось, что во всех опытах при воздействии олигопептидом количество Ag-положительных ЯОР всех хромосом (участвующих в ассоциациях и вне ассоциаций) статистически достоверно превышает показатели интактных культур ($p < 0,001$). Ag-положительные ЯОР ассоциирующих акроцентриков на клетку в культурах, индуцированных простамаксом соответствует 2,5 (показатель для интактных культур – 0,95). К тому же, в этих вариантах, при всей внутрииндивидуальной вариабельности, число окрашенных серебром ЯОР на клетку у каждого индивида было достаточно постоянным. Вероятность появления аргентофильных хромосом группы D статистически достоверно превышает частоту аргентофильности хромосом группы G. Примечательно, что акроцентрические хромосомы без аргентофильных бендов не вступают в ассоциации. В ассоциациях объединяются хромосомы даже с небольшими по размеру (1 балл) посеребренными ЯОР, ассоциативность акроцентриков возрастала по мере увеличения размеров аргентофильных ЯОР. Анализ данных по ассоциативной активности акроцентриков в культурах индивидов старческого возраста показал, что простамакс вызывает достоверное повышение этого показателя по сравнению с показателями, зафиксированными для интактных культур тех же индивидов, при этом наблюдается равномерное нарастание частоты ассоциаций всех типов - DD, DG и GG. Оба этих феномена - Ag⁺-ЯОР и ассоциации представляют собой положительно коррелирующие параметры, они генетически детерминированы и отражают совместное участие в формировании ядрышка, следовательно, отражают и интенсивность синтетических реакций в клетках [7]. Повышение частоты Ag-положительных ЯОР и ассоциаций акроцентриков в лимфоцитарных культурах лиц старческого возраста наблюдалось и

при воздействии олигопептидными биорегуляторами – эпителином и ливагеном [7], что согласуется с полученными нами результатами.

Показано, что частота ассоциаций акроцентриков человека зависит от степени конденсации (гетерохроматинизации) спутничных нитей. Колебание длины спутничных нитей акроцентриков (конденсация-деконденсация) является отражением изменчивости синтетической активности рибосомных цистронов. Следовательно, длинная спутничная нить включает большее количество активных рибосомных генов и вступает в ассоциации чаще [9]. Согласно этим рассуждениям, повышение количества и размеров Ag-положительных ЯОР и ассоциативной активности акроцентриков в культурах лиц старческого возраста, подвергшихся воздействию простамакса, указывают на дегетерохроматинизацию спутничных нитей, что сопровождается усилением синтетических процессов в результате активации рибосомных генов.

Полиморфизм C-структурного гетерохроматина у лиц старческого возраста. Районы хромосом вблизи центромер и теломер – в областях расположения структурного гетерохроматина – вариабельны, и степень этой вариабельности связана с количеством и молекулярной организацией ДНК, содержащей преимущественно сателлитные фракции. Структурному гетерохроматину свойственен высокий уровень внутри- и межвидовой изменчивости. Отмечается тесная связь содержания и функционирования гетерохроматиновых районов с организацией и функционированием всего генома. Применение метода дифференциальной окраски C-сегментов структурного гетерохроматина позволило выявить его частичную изменчивость, названную «полиморфизмом». Изучение полиморфизма структурного гетерохроматина в терминальной фазе старения является частью общей проблемы определения функциональных закономерностей изменчивости гетерохроматина в онтогенезе.

Структурный гетерохроматин, выявляемый С-методом (С-сегменты), локализован, преимущественно, в прицентромерных районах и вторичных перетяжках 1, 9, 16-ой хромосом и в дистальной области γ-хромосомы. Исследование прицентромерного гетерохроматина 1, 9, 16-ой хромосом человека позволило выявить наличие «ранних» генов внутри гетерохроматина [13]. Активация генов, находящихся в гетерохроматине, зависит от уровня факторов транскрипции [11].

На первом этапе проведен сравнительный анализ по суммарным данным С-сегментов 1,9, 16-й хромосом интактных и обработанных олигопептидом клеток. Оказалось, что при воздействии простамаксом встречаемость крупных вариантов (d и e) С-сегментов значительно ниже, чем в интактных клетках тех же индивидов, а частота мелких вариантов (a и b) – возрастает: значение χ^2 с тремя степенями свободы ($\chi^2_3 = 11,02$ соответствует $p < 0,01$ (таблица 1).

Таблица 1. Влияние простамакса на частоту встречаемости вариантов С-сегментов в клетках лимфоцитарных культур лиц старческого возраста

Варианты С-блоков	v_i (интактные клетки)	μ_i (простамакс)	v_i/n	$\frac{v_i + \mu_i}{n + m}$	χ^2
a	96	127	0,1652	0,1896	$\chi^2_3 = 11,02$ $p < 0,01$
b	246	271	0,4234	0,4396	
c	176	156	0,3029	0,2823	
d	63	41	0,1084	0,0884	
e	0	0	0	0	

Проведен также анализ гетероморфизма С-сегментов отдельно по 1, 9, 16-й хромосомам в интактных и опытных культурах. При воздействии простамаксом гетероморфной оказались 1-я и 9-я хромосомы, причем степень выраженности гетероморфизма (уменьшение

размеров крупных блоков) для указанных хромосом была высокой $\chi^2_3 = 10,3$; $p < 0,01$ и $\chi^2_3 = 4,32$; $p < 0,01$, соответственно; для 16-й хромосомы ($\chi^2_2 = 0,79$; $p > 0,05$) разница с показателями интактных клеток не отмечалась (таблица 2).

Таблица 2. Гетероморфизм С-сегментов 1, 9, 16-й хромосом в лимфоцитах лиц старческого возраста при воздействии простамаксом

№ хромосомы	Варианты С-сегментов	v_i (интактные клетки)	μ_i (простамакс)	v_i/n	$\frac{v_i + \mu_i}{n + m}$	χ^2
1	a	13	22	0,0659	0,0884	$\chi^2_3 = 10,3$ $p < 0,01$
	b	56	78	0,2843	0,3384	
	c	80	67	0,4061	0,3712	
	d	48	32	0,2437	0,2020	
	e	0	0	0	0	
9	a	27	41	0,1406	0,1748	$\chi^2_3 = 4,32$ $p < 0,01$
	b	88	88	0,4583	0,4524	
	c	62	59	0,3229	0,3111	
	d	15	9	0,0781	0,0617	
	e	0	0	0	0	
16	a	56	64	0,2917	0,3069	$\chi^2_2 = 0,79$ $p > 0,05$
	b	102	105	0,5313	0,5294	
	c	34	30	0,1771	0,1637	
	d	0	0	0	0	
	e	0	0	0	0	

Согласно литературным данным [2,4,6], 16-я хромосома отличается относительной стабильностью. Следует отметить, что распределение вариантов С-сегментов гетерохроматина по 16-й хромосоме оставалось стабильным при воздействии тестируемым биорегулятором и не отличалась от показателей для интактных клеток.

В заключение, по этому разделу следует заметить, что при воздействии на клетки культур лиц старческого возраста простамакс обуславливает уменьшение размеров С-сегментов только 1-й и 9-й хромосомы, что свидетельствует об избирательной способности препарата вызывать деконденсацию определенного прицентромерного структурного гетерохроматина.

Таким образом, полученные результаты об изменчивости функциональных характеристик хромосом в клетках лиц старческого возраста свидетельствуют о том, что биорегулятор простамакс дегетерохроматинизирует хроматин в процессе старения, и тем самым, способствует высвобождению генов, репрессированных гетерохроматинизацией, что следует иметь в виду при поиске средств целенаправленного воздействия на геном при некоторых старческих патологиях и на продолжительность жизни человека.

Выражение благодарности. Авторы выражают благодарность Н. Баблишвили за оказанную техническую помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albanesi T., Polani S., Cozzi R., Porticone P. DNA strands methylation and sister chromatid exchanges in mammalian cell. *Mut. Res.* 1999; 429: 239-248.
2. Bablishvili N. Variability of heterochromatin induced by an inorganic salt of sodium depending on age. Author's abstract 9 of dissertation. Tbilisi: 2002.
3. Bloom S., Goodpasture C. An improved technique for selective silver staining of nucleolar organizer regions in human chromosomes. *Hum. Genet.* 1976; 34: 199-206.
4. Dvalishvili N. Characteristic of human chromosomes in long-term cultures of lymphocytes (in vitro). Author's abstract (of dissertation). Tbilisi: 1989.
5. Khavinson V.Kh. Peptides and Ageing. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23 (suppl. 3): 3-144.
6. Khavinson V., Lezhava T., Monaselidze J., et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age. *Neuroendocrinology Letters* 2003; 24(5):329-333.
7. Lezhava T. Human Chromosomes and Aging. From 80 to 114 Years. NY: Nova Biomedical; 2006: 177.
8. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging. *Biogerontology* 2001; 2: 253-260.
9. Lezhava T. Human chromosomes in very senile age: 80 years and over. M.: "Nauka"; 1999.
10. Lezhava T, Monaselidze J, Jokhadze T, Gorgoshidze M, Kiladze M, Gaiozishvili M. Remodeling of heterochromatin

induced by heavy metals in extreme old age. *Age (Dordr).* 2011; 33: 433-438.

11. Lundgren M., Chow C., Sabbattini P. et al. Transcription factor dosage affects changes in higher order chromatin structure associated with activation of heterochromatic gene. *Cell* 2000; 103: 733-743.

12. Olson M., Dundr M., Szebeni A. The nucleolus: an old factory with unexpected capabilities. *Trends Cell Biol.* 2000; 10(5): 189-196.

13. Pendina A., Kuznetsova T., Loginova I., Baranov V. The methylation peculiarities of pericentromeric heterochromatin of chromosomes 1,9 and 16 in human embryo. *Tsitologia* 2001; 43: 772-776.

14. Patil S., Lubs H. Classification of 9 h regions in human chromosomes 1, 9, 16 by C-bending. *Hum. Genet.* 1977; 38: 35-38.

15. Sumner A. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Exp. Cell Res.* 1972; 75: 304-306.

16. Zaks L. *Statistical appraise.* M.: Statistic 1976; 576.

SUMMARY

DEHETEROCHROMATINIZATION OF THE CHROMATIN IN OLD AGE INDUCED BY OLIGOPEPTIDE BIOREGULATOR (LYS-GLU-ASP-PRO)

Jokhadze T., Buadze T., Gaiozishvili M., Baratashvili N., Lezhava T.

Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Genetics, Tbilisi, Georgia

In this work is presented the data on the variability of the functional characteristics of the chromosomes in the cells exposed by oligopeptide bioregulator - Prostamax from old individuals (75-86 years). Evaluated: the frequency of sister chromatid exchanges (SCE); Ag-positive NORs (in associations and nonassociations), as well as the variability of the structural C-pericentromeric heterochromatin. Prostamax changed the chromosomal parameters: 1) increased the frequency of SCE to $12,0 \pm 0,28$ exchange in per cell (in intact cells - $5,9 \pm 0,2$); 2) increased the frequency of Ag-positive NORs to 2.5 per cell (in intact cells - 0.95) 3) reduced in the frequency of large segments of the options from the pericentromeric heterochromatin for the 1st and 9th chromosomes.

Comparison of the results indicates the ability of Prostamax to decondensation, deheterochromatinization the chromatin during aging, and thus release by heterochromatinization repressed genes. On the other hand, the data obtained in this work suggest that the basis for the protective action of Prostamax its modifying effect on chromatin.

Keywords: chromosome parameters, Prostamax, old age.

РЕЗЮМЕ

ДЕГЕТЕРОХРОМАТИНИЗАЦИЯ ХРОМАТИНА ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ОЛИГОПЕПТИДНЫМ БИОРЕГУЛЯТОРОМ (LYS-GLU-ASP-PRO)

Джохадзе Т.А., Буадзе Т.Ж., Гайозишвили М.Н., Бараташвили Н.А., Лежава Т.А.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси, Грузия

В статье представлены данные об изменчивости функциональных характеристик хромосом в клетках лиц старческого возраста (75-86 лет) при воздействии олигопептидным биорегулятором простамаксом. Оценивались: частота сестринских хроматидных обменов; Ag-положительных ядрышкообразующих районов (в ассоциациях и вне ассоциаций), а также вариабельность С-структурного прицентромерного гетерохроматина. Воздействие простамакса на клетки лиц старческого возраста обусловило изменчивость изучаемых хромосомных параметров: 1) возрастание частоты межсестринских хромосомных обменов до $12,0 \pm 0,28$ об./кл (в интактных клетках - $5,9 \pm 0,2$ об./кл); 2) возрастание частоты Ag-положительных ЯОР до 2,5 на клетку (показатель для интактных культур - 0,95); 3) снижение частоты крупных вариантов С-сегментов прицентромерного гетерохроматина для 1-ой и 9-ой хромосом.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о способности простамакса деконденсировать, дегетерохроматинизировать хроматин в процессе старения, и тем самым способствовать высвобождению генов, репрессированных гетерохроматинизацией. С другой стороны, полученные в работе, данные позволяют заключить, что в основе протекторного действия простамакса лежит его модифицирующее действие на хроматин.

რეზიუმე

ხანდაზმულ ინდივიდთა ქრომატინის დეჰეტეროქრომატინიზაცია ოლიგოპეპტიდური ბიორეგულატორით (Lys-Glu-Asp-Pro)

თ. ჯოხაძე, თ. ბუაძე, მ. გაიოზიშვილი,
ნ. ბარათაშვილი, თ. ლეჟავა

ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, გენეტიკის კათედრა

სტატიაში წარმოდგენილია მონაცემები ქრომოსომათა ფუნქციური მახასიათებლების ცვალებადობის შესახებ ხანდაზმულ ინდივიდთა (75-86 წელი) უჯრედებში ოლიგოპეპტიდური ბიორეგულატორ პროსტამაქსის ზემოქმედებისას. აღირიცხებოდა: შეიღებულ ქრომატიდთა შორის გაცვლების სიხშირე, აკროცენტრულ ქრომოსომათა Ag-დადებითი ბირთვაკის ორგანიზატორების (ასოციაციებში და ასოციაციის გარეშე), და აგრეთვე ცენტრომეროსთან მიმდებარე C-სტრუქტურული ჰეტეროქრომატინის ვარიანტობა. პროსტამაქსის ზემოქმედებამ ხანდაზმულ ინდივიდთა უჯრედებზე განაპირობა შესწავლილი ქრომოსომული პარამეტრების ცვლილება: 1. გაიზარდა ქრომატიდთა-შორისი გაცვლების სიხშირე $12,0 \pm 0,28$ გაცვლაზე ერთ უჯრედზე (ინტაქტურ კულტურებში - $5,9 \pm 0,2$ გაცვლა); 2. Ag-დადებითი ბირთვაკის ორგანიზატორთა სიხშირე გაიზარდა 2,5-მდე უჯრედზე (მაჩვენებელი ინტაქტური კულტურებისათვის - 0,95); 3. შემცირდა 1-ლი და მე-9 ქრომოსომების პერიცენტრული ჰეტეროქრომატინის Ag-სეგმენტების მსხვილი ვარიანტების სიხშირე. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დაეასკვნათ, რომ პროსტამაქსს გააჩნია დაბერების პროცესში ჰეტეროქრომატინიზირებული ქრომატინის დეჰეტეროქრომატინიზაციის უნარი, რაც ხელს უწყობს ჰეტეროქრომატინიზაციის შედეგად რეპრესირებული გენების გამოთავისუფლებას. მეორე მხრივ, შრომაში მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ პროსტამაქსის პროტექტორული მოქმედების საფუძველი ქრომატინზე მისი მამოდიფიცირებელი მოქმედებაა.

* * *