

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 4 (241) Апрель 2015

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 4 (241) 2015**

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, PubMed and 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, PubMed 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 და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

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

## 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

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**  
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)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии**  
Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,  
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогешаши, Шави,  
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,  
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,  
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

[www.geomednews.org](http://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, III этаж, комната 313

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](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto: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**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

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)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,  
Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua,  
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,  
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,  
Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti,  
Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia,  
Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 3<sup>th</sup> 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**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://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 десяти и не более двадцати 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. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. 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.

6. 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.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. 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](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.

9. 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.

10. 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.

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 10 pages and not exceed the limit of 20 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. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. 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.

6. 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).

7. 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.

8. 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.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](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).

9. 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.

10. 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.

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 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 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. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

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

6. 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, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

8. 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 ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

9. 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.

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

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:

<b>Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х., Берников А.Н., Еркович А.А., Журавлев В.Н., Камалов А.А., Коган М.И., Павлов В.Н., Пушкарь Д.Ю.</b> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	7
<b>Tevdorashvili G., Tevdorashvili D., Andghuladze M., Tevdorashvili M.</b> PREVENTION AND TREATMENT STRATEGY IN PREGNANT WOMEN WITH GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTION.....	15
<b>Арчвадзе Б.К., Лагидзе И.А., Жижин И.К., Беришвили К.Л.</b> ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ СРЕДНИХ И БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОБСТВЕННЫХ ТКАНЕЙ .....	23
<b>Арчвадзе Б.К., Беришвили К.Л.</b> НОВЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬШИХ, ГИГАНТСКИХ, КОСЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ .....	26
<b>Мащенко И.С., Идашкина Н.Г., Гударьян А.А.</b> ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕДЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ .....	30
<b>Matoshvili Z., Petriashvili Sh., Archvadze A., Azaladze I.</b> EARLY REPOLARIZATION, LOCALIZATION OF J POINT ELEVATION ON ECG AND ARRHYTHMIAS .....	37
<b>Lomidze N., Gotua M.</b> PREVALENCE OF SELF-REPORTED FOOD ALLERGY IN DIFFERENT AGE GROUPS OF GEORGIAN POPULATION .....	40
<b>Исакадзе А.Л., Махарадзе Т.Г., Гвишиани М.Г.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР) .....	44
<b>Thokhonelidze I., Maglakelidze N., Sarishvili N., Kasradze T., Dalakishvili K.</b> ASSOCIATION OF ANTI-PHOSPHOLIPASEA2-RECEPTOR ANTIBODIES WITH CLINICAL COURSE OF IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY.....	49
<b>Thokhonelidze I., Maglakelidze N., Sarishvili N., Kasradze T., Dalakishvili K.</b> SINGLE CENTER EXPERIENCE IN SUCCESSFUL PREVENTION OF EXIT-SITE INFECTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS .....	54
<b>Tchiokadze Sh., Galdava G.</b> HUMORAL IMMUNITY STATUS IN INFERTILE MEN ANTISPERM ANTIBODIES AND VARIOUS PATHOLOGIES OF REPRODUCTIVE ORGANS .....	58
<b>Любченко М.Ю., Базяк Ю.И.</b> СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНОГО СПЕКТРА .....	62
<b>Kharissova N., Kharissova L., Smirnov I., Kosibaeva A., Mindubaeva F.</b> PHYSICAL CULTURE AS THE BASIS OF STUDENTS' HEALTHY LIFESTYLE .....	68

<b>Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Мгварелидзе З.Г., Бубутеишвили А.М.</b> НАРУШЕНИЕ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ – НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ.....	73
<b>Burkadze G., Kikalishvili N., KargareteI V.</b> APPLICATION OF NANO COMPOSITES IN THE FIXATION AND PROCESSING OF HISTOLOGICAL MATERIAL .....	77
<b>Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Бакуридзе К.А., Божадзе А.Д., Берашвили Д.Т., Вачнадзе В.Ю.</b> АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ <i>MAGNOLIA</i> , ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ В ЗАПАДНУЮ ГРУЗИЮ, НА СОДЕРЖАНИЕ АПОРФИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ .....	84
<b>Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А., Саникидзе Т.В.</b> ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ .....	89

НАУКА

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ  
У МУЖЧИН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:  
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>Корнеев И.А., <sup>2</sup>Алексеева Т.А., <sup>1</sup>Аль-Шукри С.Х., <sup>3</sup>Берников А.Н., <sup>4</sup>Еркович А.А.,  
<sup>5</sup>Журавлев В.Н., <sup>6</sup>Камалов А.А., <sup>7</sup>Коган М.И., <sup>8</sup>Павлов В.Н., <sup>3</sup>Пушкарь Д.Ю.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ; <sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е.Евдокимова» МЗ РФ; <sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ; <sup>6</sup>ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; <sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Согласно современным представлениям расстройства мочеиспускания являются часто встречающимися и существенно снижающими качество жизни симптомами заболеваний мужчин [11]. Внедрение в медицинскую практику термина «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП) для обозначения совокупности симптомов накопления и опорожнения мочевого пузыря, а также постмикционных симптомов способствовало стандартизации подходов к этой проблеме и пониманию междисциплинарных аспектов диагностики и лечения больных с расстройствами мочеиспускания [3]. Увеличение распространенности СНМП у мужчин старшего возраста в настоящее время объясняют не только развитием обструкции за счет доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), но также и широким спектром патологических состояний, определяющих функциональное состояние мочевого пузыря и регулирующих баланс жидкости в организме [6]. В последнее время появляется все больше свидетельств о связи между расстройствами мочеиспускания и компонентами метаболического синдрома: резистентностью к инсулину и сахарным диабетом типа 2, дислипидемией и абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией [9,17]. Это обуславливает необходимость интеграции усилий специалистов различного профиля для получения представления об индивидуальных особенностях этиологии и патогенеза СНМП и планирования соответствующего им комплекса лечебных мероприятий. До настоящего времени не опубликованы сведения о частоте встречаемости и выраженности СНМП, а также их связей с наиболее распространенными заболеваниями у мужчин Российской Федерации. Этим была продиктована необходимость проведения настоящего исследования.

**Материал и методы.** В основу работы положены материалы проведенного в Российской Федерации в период с июня 2011 г. по январь 2012 г. эпидемиологи-

ческого исследования распространенности эректильной дисфункции (ЭД) [5], при котором 1225 мужчин в возрасте от 20 до 77 лет в шести федеральных округах (280 - 22,9%, 186 - 15,2%, 189 - 15,4%, 198 - 16,2%, 168 - 13,7% и 62 - 5,1% мужчины из Центрального, Северо-Западного, Сибирского, Южного, Волжского, Уральского федеральных округов соответственно) предоставили сведения о возрасте, весе, росте, сексуальной жизни (по анкете МИЭФ [13]), вредных привычках, сопутствующих заболеваниях, а также заполнили вопросник IPSS [4] (международная шкала оценки симптомов нарушений мочеиспускания) и дали оценку качества жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания (QoL).

Методика анкетирования была описана ранее [2], показатели распределения респондентов по возрастным подгруппам были схожи с аналогичными данными, полученными при переписи населения России в 2010 г. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле  $ИМТ = \text{вес(кг)} / \text{рост(м)}^2$ . Количественную оценку симптомов нижних мочевых путей производили по ответам на вопросы анкеты IPSS: легкая, умеренная и тяжелая степень – от 1 до 7 баллов, от 8 до 19 баллов и от 20 до 35 баллов соответственно. При этом также отдельно рассматривали сумму баллов симптомов накопления (по ответам на 2-й, 4-й и 7-й вопросы анкеты IPSS) и опорожнения (по ответам на 1-й, 3-й, 5-й и 6-й вопросы анкеты IPSS). В шкале МИЭФ сумму баллов домена эректильной функции подсчитывали по ответам на вопросы с порядковыми номерами 1,2,3,4,5 и 15, нормальными считали значения от 26 до 30 баллов, за легкую, умеренную и тяжелую степень ЭД принимали показатели от 17 до 25, от 11 до 16 и менее 10 баллов соответственно [14]. Индекс оценки качества жизни при имеющихся расстройствах мочеиспускания (QoL) оценивали в баллах от 0 до 6: «очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно»,

«смешанное чувство», «неудовлетворительно», «плохо», «ужасно» соответственно. Кроме того, объединяли респондентов в подгруппы по степени удовлетворенности в зависимости от величины QoL: «удовлетворены» (QoL = 0-2), «смешанное чувство» (QoL = 3), «неудовлетворены» (QoL= 4-6).

Для обработки полученных данных применяли стандартные пакеты программ прикладного статистического анализа (SPSS Statistics 19). Определение наличия статистически значимых связей между исследуемыми

признаками производили с применением непараметрических коэффициентов корреляции (Kendal's tau), анализа парных таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат и Фи- коэффициента (V Крамера).

**Результаты и их обсуждение.** Для анализа были отобраны 1083 корректно заполненные анкеты, параметры распределения исследованных в настоящей работе показателей по округам РФ представлены в таблице 1 как средние ( $\pm$ SD) или как количество анкетированных и доля (%) от общего их числа.

Таблица 1 Значения показателей, полученных при анкетировании 1083 мужчин в шести регионах Российской Федерации: средние значения ( $m \pm SD$ ) и количество анкетированных с указанием доли от общего их числа - n (%)

Признак	В регионах РФ						В РФ в целом (n=1083)
	Центральный (n=280)	Северо-Западный (n=186)	Сибирский (n=189)	Южный (n=198)	Волжский (n=168)	Уральский (n=62)	
	m $\pm$ SD						
Возраст, лет	43,6 $\pm$ 13,3	40,9 $\pm$ 15,0	41,3 $\pm$ 12,8	50,2 $\pm$ 12,4	33,5 $\pm$ 11,9	49,8 $\pm$ 12,4	42,8 $\pm$ 14,1
Рост, см	178,0 $\pm$ 7,2	177,5 $\pm$ 7,3	176,3 $\pm$ 6,0	176,6 $\pm$ 6,2	177,1 $\pm$ 7,5	175,5 $\pm$ 8,0	177,1 $\pm$ 7,0
Вес, кг	82,2 $\pm$ 12,6	82,5 $\pm$ 12,1	82,8 $\pm$ 12,1	82,1 $\pm$ 10,9	78,9 $\pm$ 13,0	86,0 $\pm$ 14,4	82,0 $\pm$ 12,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,9 $\pm$ 3,8	26,2 $\pm$ 3,8	26,6 $\pm$ 3,5	26,3 $\pm$ 2,7	25,9 $\pm$ 4,2	27,9 $\pm$ 3,9	26,2 $\pm$ 3,7
Число выкуренных сигарет в день, шт	8 $\pm$ 11	8 $\pm$ 10	8 $\pm$ 9	5 $\pm$ 7	7 $\pm$ 8	10 $\pm$ 9	7 $\pm$ 10
Объем выпитой водки в неделю, мл	155 $\pm$ 284	81 $\pm$ 142	128 $\pm$ 212	21 $\pm$ 53	166 $\pm$ 348	240 $\pm$ 402	120 $\pm$ 253
Объем выпитого пива в неделю, мл	884 $\pm$ 1009	569 $\pm$ 1005	1013 $\pm$ 1577	69 $\pm$ 299	1133 $\pm$ 2066	744 $\pm$ 1226	734 $\pm$ 1326
Суммарный балл анкеты МИЭФ	55,9 $\pm$ 13,8	54,9 $\pm$ 19,4	61,5 $\pm$ 13,3	52,0 $\pm$ 20,1	57,5 $\pm$ 13,2	46,6 $\pm$ 18,7	55,7 $\pm$ 16,7
Суммарный балл домена эректильной функции анкеты МИЭФ	23,3 $\pm$ 6,2	23,3 $\pm$ 8,9	26,4 $\pm$ 6,2	21,0 $\pm$ 8,3	24,2 $\pm$ 6,1	19,5 $\pm$ 8,3	23,3 $\pm$ 7,5
	n (%)						
Курение	123(43,9%)	88 (47,3%)	101(53,4%)	72 (36,4%)	89 (53,0%)	37 (59,7%)	510(47,1%)
Прием спиртного	208(74,3%)	113 (60,8%)	134(70,9%)	48 (24,2%)	122(72,6%)	47 (75,8%)	672(62,0%)
Прием наркотических веществ	8 (2,9%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	4 (2,4%)	1 (1,6%)	20 (1,8%)
ИБС, стенокардия, инфаркт миокарда	40 (14,3%)	26 (14,0%)	14 (7,4%)	10 (5,1%)	11 (6,5%)	5 (8,1%)	106 (9,8%)
Артериальная гипертензия	115(41,1%)	51 (27,4%)	32 (16,2%)	1 (1,6%)	32 (19,0%)	32 (51,6%)	317(29,3%)
Сахарный диабет	12 (4,3%)	14 (7,5%)	17 (9,0%)	13 (6,6%)	9 (5,4%)	2 (3,2%)	67 (6,2%)
Избыточный вес, ожирение	28 (10,0%)	49 (26,3%)	31 (16,4%)	3 (1,5%)	26 (15,5%)	21 (33,9%)	158(14,6%)
Хирургические вмешательства на органах малого таза	15 (5,4%)	24 (12,9%)	10 (5,3%)	19 (9,6%)	5 (3,0%)	8 (12,9%)	81 (7,5%)

Неврологические заболевания	2 (0,7%)	2 (1,1%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	5 (3,0%)	2 (3,2%)	13 (1,2%)
Психические заболевания	5 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (2,4%)	1 (1,6%)	10 (0,9%)
Хронический стресс	114(40,7%)	26 (14,0%)	42 (22,2%)	59 (29,8%)	37 (22,0%)	13 (21,0%)	291(26,9%)
Депрессия	24 (8,6%)	11 (5,9%)	12 (6,3%)	44 (22,2%)	21 (12,5%)	7 (11,3%)	119(11,0%)
Немотивированная усталость	86 (30,7%)	25 (13,4%)	25 (13,2%)	21 (10,6%)	43 (25,6%)	19 (30,6%)	219(20,2%)

Средний возраст опрошенных мужчин, число респондентов, имеющих сопутствующие заболевания и вредные привычки, в различных регионах РФ оказались разными. По сравнению с остальными респондентами мужчины, анкетированные в Волжском ФО, были моложе и чаще имели сопутствующие психические заболевания; мужчины, опрошенные в Южном регионе были старше, меньше курили и употребляли алкогольные напитки, а также реже сообщали о наличии ИБС, артериальной гипертензии, ожирения и чаще – о депрессии. От ожирения страдали более трети мужчин, опрошенных в Волжском ФО, а о немотивирован-

ной усталости чаще рассказывали мужчины Центрального и Уральского регионов. Наиболее высокий средний показатель домена эректильной функции анкеты МИЭФ обнаружен в Сибирском регионе. Средние показатели шкалы IPSS и качества жизни QoL, распределение анкетированных мужчин по степени тяжести СНМП, а также суммы баллов симптомов накопления и опорожнения по регионам РФ представлены в таблице 2. Оказалось, что большинство - 649 (59,9%) респондентов - имели расстройства мочеиспускания, при этом среднее ( $\pm$ SD) значение суммы баллов анкеты IPSS составило  $5,0\pm 7,0$ .

Таблица 2. Средние ( $m\pm SD$ ), минимальные и максимальные (Min – Max) значения суммы баллов анкет IPSS и QoL, суммы баллов симптомов накопления и опорожнения анкеты IPSS и распределение респондентов по степени тяжести СНМП согласно результатам анкетирования 1083 мужчин в шести регионах Российской Федерации

Признак	В регионах РФ						В РФ в целом (n=1083)
	Центральный (n=280)	Северо-Западный (n=186)	Сибирский (n=189)	Южный (n=198)	Волжский (n=168)	Уральский (n=62)	
	m $\pm$ SD (Min-Max)						
IPSS	3,3 $\pm$ 6,1 (0-35)	5,0 $\pm$ 7,3 (0-35)	3,1 $\pm$ 4,7 (0-27)	8,8 $\pm$ 8,1 (0-27)	3,2 $\pm$ 4,3 (0-22)	11,0 $\pm$ 9,6 (0-33)	5,0 $\pm$ 7,0 (0-35)
IPSS накопление	1,5 $\pm$ 2,6 (0-15)	2,4 $\pm$ 3,3 (0-15)	1,4 $\pm$ 2,1 (0-11)	3,6 $\pm$ 3,4 (0-11)	1,5 $\pm$ 2,0 (0-9)	4,9 $\pm$ 4,0 (0-13)	2,2 $\pm$ 3,0 (0-15)
IPSS опорожнение	1,8 $\pm$ 3,8 (0-20)	2,5 $\pm$ 4,2 (0-20)	1,7 $\pm$ 3,1 (0-16)	5,2 $\pm$ 4,8 (0-16)	1,7 $\pm$ 2,6 (0-13)	6,1 $\pm$ 5,9 (0-20)	2,8 $\pm$ 4,2 (0-20)
QoL	2,9 $\pm$ 1,7 (0-6)	1,6 $\pm$ 1,9 (0-6)	1,7 $\pm$ 2,3 (0-6)	1,9 $\pm$ 1,7 (0-6)	1,8 $\pm$ 2,0 (0-6)	3,1 $\pm$ 2,1 (0-6)	2,1 $\pm$ 2,0 (0-6)
	n (%)						
Легкая степень СНМП (IPSS=1-7)	71(25,4%)	75(40,3%)	84(44,4%)	36(18,2%)	78 (46,4%)	26 (41,9%)	370(34,2%)
Умеренная степень СНМП (IPSS=8-19)	39(13,9%)	36(19,4%)	21(11,1%)	77(38,9%)	25 (14,9%)	18 (29,0%)	216(19,9%)
Тяжелая степень СНМП (IPSS=20-35)	9 (3,2%)	10 (5,4%)	3 (1,6%)	25(12,6%)	2 (1,2%)	14 (22,6%)	63(5,8%)
Итого имели СНМП	119(42,5%)	121(65,1%)	108(57,1%)	138(69,7%)	105(62,5)	58(93,5%)	649(59,9)

IPSS – сумма баллов анкеты IPSS, IPSS<sub>накопление</sub> – сумма баллов за симптомы накопления (по ответам на 2-й, 4-й и 7-й вопросы анкеты IPSS), IPSS<sub>опорожнение</sub> – сумма баллов за симптомы опорожнения (по ответам на 1-й, 3-й, 5-й и 6-й вопросы анкеты IPSS), QoL – сумма баллов оценки качества жизни при имеющихся расстройствах мочеиспускания, СНМП – симптомы нижних мочевых путей



Между регионами РФ были выявлены различия распределения анкетированных мужчин по распространенности и степени выраженности СНМП, а также по качеству жизни с имеющимися расстройствами мочеиспускания. Наибольшие частота встречаемости и степень тяжести СНМП у анкетированных отмечены в Уральском и Южном Федеральных округах, в Центральном и Сибирском регионах таких мужчин было меньше. У мужчин с расстройствами мочеиспускания симптомы накопления и опорожнения были выражены примерно в равной степени, на небольшое преобладание ирритативной симптоматики указывали ответы респондентов Уральского региона, обструктивные симптомы были более заметны у анкетированных в Южном ФО.

Среднее ( $\pm$ SD) значение индекса QoL оказалось равным  $2,1 \pm 2,0$ , что указывало на удовлетворенность качеством жизни с имеющимися СНМП у большинства анкетированных. Более высокая неудовлетворенность качеством жизни при имеющихся расстройствах мочеиспускания определялась у мужчин, опрошенных в Уральском и Центральном регионах, наименьшая – у мужчин Северо-Западного ФО.

У 370 (34,2%) мужчин определялась легкая (IPSS=1-7 баллов) симптоматика расстройств мочеиспускания; умеренная (IPSS=8-19 баллов) и тяжелая (IPSS=20-35 баллов) степень выраженности СНМП встречалась реже – у 216 (19,9%) и 63 (5,8%) мужчин, соответственно, однако, в Южном ФО преобладали мужчины с СНМП средней степени тяжести.

Суммы баллов анкет IPSS и QoL, а также симптомов накопления и опорожнения шкалы IPSS оказались достоверно связаны с возрастом анкетированных мужчин ( $\tau_B=0,441$ ;  $p<0,001$  и  $\tau_B=0,278$ ;  $p<0,001$ ,  $\tau_B=0,424$ ;  $p<0,001$  и  $\tau_B=0,447$ ;  $p<0,001$  соответственно). В целом распространенность и степень выраженности СНМП оказались большими у мужчин в более старших возрастных подгруппах: начиная с сорокалетнего возраста расстройства мочеиспускания встречались больше, чем у половины опрошенных, а после 60-ти лет – больше чем у 90%. При этом по сравнению с респондентами в возрасте 21-40 лет, у более молодых мужчин СНМП легкой степени тяжести встречались чаще. Тяжелые расстройства мочеиспускания появлялись у мужчин старше тридцати лет и в каждой последующей возрастной подгруппе становились все более распространенными, достигая 47,8% в возрасте 71-80 лет (рис. 1).

Степень удовлетворенности качеством жизни при имеющихся СНМП с возрастом снижалась (рис. 2).

Неудовлетворительную оценку качеству жизни вследствие СНМП дали 24,1% опрошенных, все они были старше 21-го года. Доля таких респондентов в возрасте

до 50 лет существенно не изменялась и варьировала в пределах 15,4-18,1%. Начиная с 50-летнего возраста, их становилось больше в каждой последующей возрастной подгруппе: неудовлетворительно качество жизни оценивала треть мужчин с СНМП в 51-60 лет и почти половина таких мужчин в возрасте 61-80 лет.

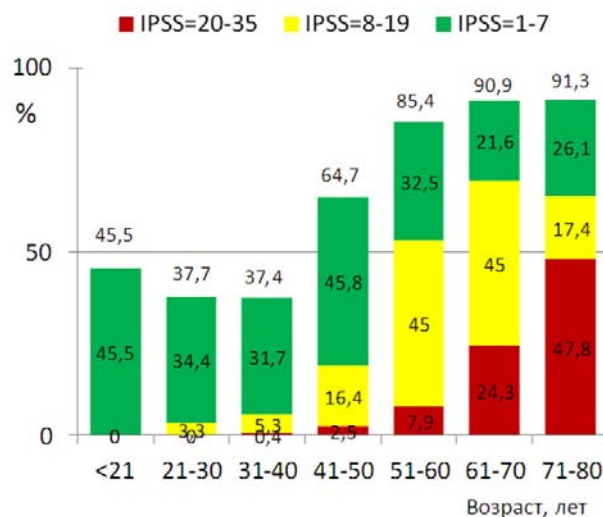


Рис. 1. Распространенность СНМП в зависимости от степени их тяжести (легкая - IPSS=1-7 баллов, умеренная - IPSS=8-19 баллов, тяжелая - IPSS=20-35 баллов) и возраста анкетированных мужчин

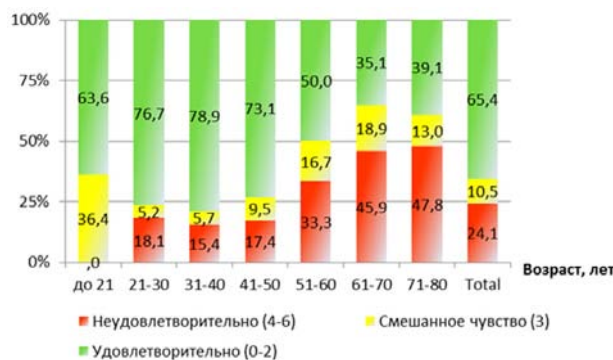


Рис. 2. Распределение мужчин по степени удовлетворенности качеством жизни при имеющихся СНМП в зависимости от величины QoL: «удовлетворены» (QoL = 0-2), «смешанное чувство» (QoL = 3), «неудовлетворены» (QoL = 4-6)

Анализ взаимосвязей между СНМП, сопутствующими заболеваниями и вредными привычками (рис. 3) выявил, что расстройства мочеиспускания чаще отмечали мужчины, перенесшие хирургические вмешательства на органах малого таза ( $\tau_B=0,242$ ;  $p<0,001$ ), страдающие ишемической болезнью сердца ( $\tau_B=0,242$ ;  $p<0,001$ ), артериальной гипертензией ( $\tau_B=0,255$ ;  $p<0,001$ ), сахарным диабетом ( $\tau_B=0,154$ ;  $p<0,001$ ), ожирением ( $\tau_B=0,148$ ;  $p<0,001$ ), депрессией ( $\tau_B=0,126$ ;  $p<0,001$ ), а также и имеющие низкие значения суммы баллов анкеты МИЭФ ( $\tau_B=0,425$ ;  $p<0,001$ ) и домена эректильной функции анкеты МИЭФ ( $\tau_B=-0,380$ ;  $p<0,001$ ).



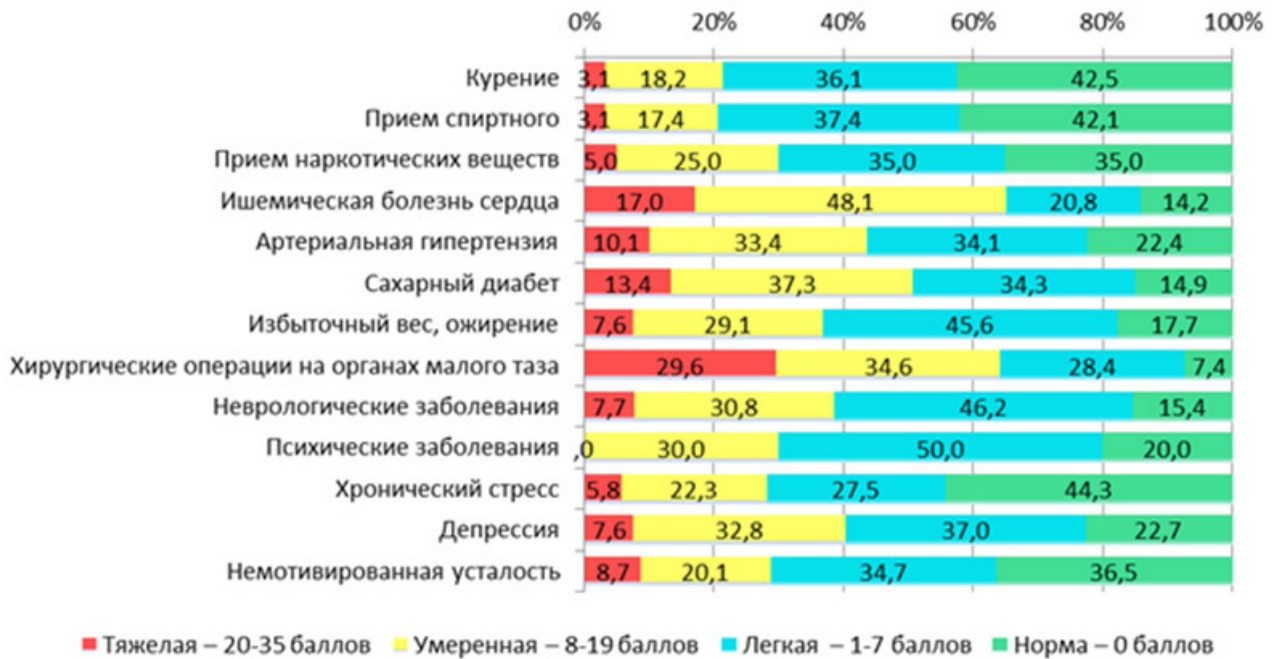


Рис. 3. Распределение степени тяжести СНМП в зависимости от сопутствующих заболеваний и вредных привычек

Организация опроса респондентов с привлечением специалистов, имеющих медицинское образование, позволила получить в ходе Российского эпидемиологического исследования распространенности ЭД [2] большое число корректно заполненных анкет и создать базу данных, пригодную для последующей обработки в интересующих подгруппах. Целью настоящего исследования было получение сведений о частоте встречаемости и тяжести СНМП у анкетированных мужчин, а также изучение взаимосвязей между расстройствами мочеиспускания, сопутствующими заболеваниями и вредными привычками.

Региональные различия распространенности и степени выраженности исследованных показателей, вероятно, являлись следствием особенностей методики проведения анкетирования: она предполагала возможность опрашивать как мужчин-пациентов, обратившихся к любому специалисту за медицинской помощью, так и мужчин, не имеющих заболеваний и находящихся за пределами лечебно-профилактических учреждений. Несмотря на схожесть распределения возраста анкетированных мужчин с аналогичными показателями переписи населения России в 2010 г., эти различия могли привести к искажениям, которые следует принимать во внимание при интерпретации полученных данных.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую распространенность расстройств мочеиспускания у мужчин Российской Федерации: лишь у 40,1% опрошенных сумма баллов анкеты IPSS была равна нулю, а ее среднее значение оказалось равным 5. Эта величина лежит в границах интервала значений, полученных при

аналогичных исследованиях в других странах [15]. Наши данные подтвердили известную закономерность нарастания с возрастом распространенности СНМП у мужчин старше 40 лет [10]. Доли российских респондентов с симптомами накопления и опорожнения в возрастных подгруппах оказались сопоставимыми с аналогичными показателями, выявленными в ходе популяционного исследования EPIC, основанного на анализе материалов анкетирования 19165 жителей Канады, Германии, Италии, Швеции и Великобритании [7]. Следует отметить, что по сравнению с результатами опроса мужчин в других странах, среди анкетированных в России оказалось больше (24,1%) мужчин, неудовлетворенных качеством жизни при имеющихся расстройствах мочеиспускания [11,12].

При статистическом анализе полученных нами данных была обнаружена связь между выраженностью СНМП и перенесенными хирургическими вмешательствами на органах малого таза. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [16], которые объясняли ее более частыми эпизодами ургентного и стрессового недержания мочи в раннем послеоперационном периоде у оперированных в этой анатомической области пациентов. Наши данные можно рассматривать как предпосылку к выполнению более глубокого изучения этой проблемы у российских мужчин.

В подтверждение современных представлений о патогенетических механизмах развития СНМП, реализующихся через регуляцию NO-цГМФ, RhoA-Rhoкиназы, автономную нервную регуляцию, развитие атеросклероза тазовых сосудов на фоне хронического

воспаления и нарушения баланса стероидных гормонов [8] и способствующих появлению компонентов метаболического синдрома, анализ продемонстрировал достоверно более высокие значения IPSS у российских мужчин, страдающих артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением. На это также указывала тесная связь между выраженностью СНМП и наличием ишемической болезни сердца.

Связь между расстройствами мочеиспускания и депрессией недавно была подробно изучена на основании результатов анкетирования 2890 мужчин, проведенного в 2005-2008 гг. в США [5]. При этом было установлено, что большей выраженности СНМП соответствует большее число баллов по шкале оценки депрессивных расстройств и суицидальных мыслей. Наши данные подтверждают выводы этого исследования и указывают на необходимость комплексного обследования мужчин с дизурическими расстройствами, в том числе и с учетом симптомов депрессии.

Тесная связь между СНМП и ЭД была подробно описана нами ранее [1]. Представление о СНМП, как ключевой детерминанте риска развития ЭД, разделяют многие специалисты и, учитывая частое сочетание этих симптомов, считают необходимым одновременную оценку степени их выраженности [8].

### Заключение

Выполненный по материалам эпидемиологического исследования мужчин Российской Федерации анализ продемонстрировал большую распространенность СНМП у мужчин Российской Федерации и значительное число мужчин неудовлетворенных сопровождающим эти симптомы качеством жизни. Нарастание распространенности и выраженности расстройств мочеиспускания с возрастом, а также их связь с сопутствующими заболеваниями и депрессией являются основанием для применения комплексного междисциплинарного подхода к профилактике, диагностике и лечению.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Корнеев И.А., Алексеева Т.А., Аль-Шукри С.Х. и соавт. Детерминанты риска развития эректильной дисфункции мужчин в Российской Федерации: анализ результатов эпидемиологического исследования. Урология 2014; 3: 26-31.
2. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и соавт. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Урология 2012; 6: 5-9.
3. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21(2): 167-178.

4. Barry M.J., Fowler F.J.Jr, O'Leary M.P., et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992; 148(5): 1549-1557.
5. Breyer B.N., Kenfield S.A., Blaschko S.D., Erickson B.A. The association of lower urinary tract symptoms, depression and suicidal ideation: data from the 2005-2006 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol.* 2014; 191(5): 1333-1339.
6. Chapple C.R., Wein A.J., Abrams P. et al. Lower Urinary Tract Symptoms Revisited: A Broader Clinical Perspective. *Eur Urol.* 2008; 54(3): 563-569.
7. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S. et al. Population-Based Survey of Urinary Incontinence, Overactive Bladder, and Other Lower Urinary Tract Symptoms in Five Countries: Results of the EPIC Study. *Eur Urol.* 2006; 50: 1306-1315.
8. Kirby M., Chapple C., Jackson G., et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(7): 606-618.
9. Kupelian V., McVary K.T., Kaplan S.A. et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston area community health survey. *J Urol.* 2013; 189(1 Suppl): 107-114.
10. Kupelian V., Wei J.T., O'Leary M.P., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med.* 2006; 166(21): 2381-2387.
11. Martin S.A., Haren M.T., Marshall V.R., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol.* 2011; 29(2): 179-184.
12. Pintarelli V.L., Perchon L.F., Lorenzetti F. et al. Elderly men's quality of life and lower urinary tract symptoms: an intricate relationship. *Int Braz J Urol.* 2011; 37(6): 758-765.
13. Rosen R.C., Riley A., Wagner G., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822-830.
14. Rosen R.C., Allen K.R., Ni X., Araujo A.B. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of the International Index of Erectile Function scale. *Eur Urol.* 2011; 60(5): 1010-1016.
15. Sagnier P-P., Girman C.J., Garraway M., et al. International comparison of the community prevalence of symptoms of prostatism in four countries. *Eur Urol.* 1996; 29: 15-20.
16. Smith D.P., Weber M.F., Soga K. et al. Relationship between lifestyle and health factors and severe lower urinary tract symptoms (LUTS) in 106,435 middle-aged and older Australian men: population-based study. *PLoS One.* 2014; 9(10): e109278.

17. Yeh H.C., Liu C.C., Lee Y.C. et al. Associations of the lower urinary tract symptoms with the lifestyle, prostate

volume, and metabolic syndrome in the elderly males. *Aging Male*. 2012; 15(3): 166-172.

## SUMMARY

### PREVALENCE OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS AMONG MALE POPULATION IN RUSSIAN FEDERATION: ANALYSIS OF POPULATION STUDY RESULTS

<sup>1</sup>Korneyev I., <sup>2</sup>Alexeeva T., <sup>1</sup>Al-Shukri S., <sup>3</sup>Bernikov A., <sup>4</sup>Erkovich A.,  
<sup>1</sup>Zhuravlev V., <sup>6</sup>Kamalov A., <sup>7</sup>Kogan M., <sup>8</sup>Pavlov V., <sup>3</sup>Pushkar D.

<sup>1</sup>The First Sankt-Petersburg State Medical University Named After Academician I. P. Pavlov, Ministry of Healthcare, RF; <sup>2</sup>National Research University Higher School of Economics (HSE); <sup>3</sup>Moscow State Medical and Dental University Named After A.E.Evdokimov, Ministry of Healthcare, RF; <sup>4</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Healthcare, RF; <sup>5</sup>Ural State Medical University, Ministry of Healthcare, RF; <sup>6</sup>Moscow State University Named After M. V. Lomonosov; <sup>7</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare, RF; <sup>8</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Healthcare, RF

The purpose of the present research is to study the incidence and severity of lower urinary tract symptoms (LUTS) in male population of the Russian Federation and to establish the relationship with the most common diseases.

Based on the materials of population survey of 1083 men (mean age - 42,8±14,1 years) held in the Russian Federation in 2011-2012 the relationship between age, weight, height, sexual activity, addictions, co-morbidities and the answers to the questionnaire IPSS with the assessment of quality of life in relation with existing disorders of urination (QoL) was studied in six federal districts.

649 (59.9%) respondents had urinary system disorders (IPSS>0), the mean (±SD) of the sum IPSS questionnaire

score was 5,0±7,0. LUTS severity was greater in: older men ( $\tau B=0,441$ ;  $p<0,001$ ); in men who had undergone surgeries of the pelvic organs ( $\tau B=0,242$ ;  $p<0,001$ ); in the presence of coronary artery ischaemic disease ( $\tau B=0,242$ ;  $p<0,001$ ), arterial hypertension ( $\tau B=0,255$ ;  $p<0,001$ ); diabetes mellitus ( $\tau B=0,154$ ;  $p<0,001$ ); obesity ( $\tau B=0,148$ ;  $p<0,001$ ); depression ( $\tau B=0,126$ ;  $p<0,001$ ); and sexual disorders ( $\tau B=0,425$ ;  $p<0,001$ ).

The prevalence of LUTS in men of the Russian Federation is high, their relationship with age and comorbidities require a comprehensive approach to prevention, diagnosis and treatment.

**Keywords:** lower urinary tract symptoms, disorders of urination.

## РЕЗЮМЕ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У МУЖЧИН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup>Корнеев И.А., <sup>2</sup>Алексеева Т.А., <sup>1</sup>Аль-Шукри С.Х., <sup>3</sup>Берников А.Н., <sup>4</sup>Еркович А.А.,  
<sup>5</sup>Журавлев В.Н., <sup>6</sup>Камалов А.А., <sup>7</sup>Коган М.И., <sup>8</sup>Павлов В.Н., <sup>3</sup>Пушкар Д.Ю.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ; <sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е.Евдокимова» МЗ РФ; <sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ; <sup>6</sup>ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; <sup>7</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; <sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Цель исследования - изучить частоту встречаемости и выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин Российской Федерации, установить их связи с наиболее распространенными заболеваниями.

На основании материалов проведенного в Российской Федерации в 2011-2012 гг. популяционного исследования методом анкетирования 1083 мужчин (средний возраст - 42,8±14,1 лет) в шести федеральных округах изучены связи между возрастом,

весом, ростом, копулятивной активностью, вредными привычками, сопутствующими заболеваниями и ответами на вопросник IPSS с оценкой качества жизни в связи с имеющимися расстройствами мочеиспускания (QoL).

649 (59,9%) респондентов имели расстройства мочеиспускания (IPSS>0), среднее ( $\pm$ SD) значение суммы баллов анкеты IPSS составило 5,0 $\pm$ 7,0. Тяжесть СНМП оказалась большей у мужчин старшего возраста ( $\tau_B=0,441$ ), а

также после операций на органах малого таза ( $\tau_B=0,242$ ), при наличии ИБС ( $\tau_B=0,242$ ), артериальной гипертензии ( $\tau_B=0,255$ ), сахарного диабета ( $\tau_B=0,154$ ), ожирения ( $\tau_B=0,148$ ), депрессии ( $\tau_B=0,126$ ) и копулятивных расстройств ( $\tau_B=-0,425$ ), во всех случаях -  $p<0,001$ .

Распространенность СНМП у мужчин Российской Федерации высока, их связь с возрастом и сопутствующими заболеваниями требуют комплексного подхода к профилактике, диагностике и лечению.

### რეზიუმე

ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების გავრცელება რუსეთის ფედერაციაში მცხოვრებ მამაკაცებში: პოპულაციური კვლევის შედეგების ანალიზი

<sup>1</sup>ი. კორნეევი, <sup>2</sup>ტ. ალექსეევა, <sup>1</sup>ს. ალ-შუქრი, <sup>3</sup>ა. ბერნიკოვი, <sup>4</sup>ა. ერკოვიჩი, <sup>5</sup>გ. შურავლიოვი, <sup>6</sup>ა. კამალოვი, <sup>7</sup>მ. კოგანი, <sup>8</sup>გ. პავლოვი, <sup>3</sup>დ. პუშკარი

რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტროს: <sup>1</sup>აკად. ი. პავლოვის სახ. სანქტ-პეტერბურგის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>კვლევის ნაციონალური უნივერსიტეტი "ეკონომიკის უმაღლესი სკოლა"; <sup>3</sup>ა. ველოკიმოვის სახ. მოსკოვის სახელმწიფო მედიკო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი; <sup>4</sup>ნოვოსიბირსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>5</sup>მ. ლომონოსოვის სახ. მოსკოვის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>6</sup>როსტოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>7</sup>ბაშკირეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რუსეთში მცხოვრებ მამაკაცებში ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების სიხშირის შესწავლა და მათი კავშირის დადგენა სხვა გავრცელებულ დაავადებთან.

რუსეთის ფედერაციაში 2011-2012 წლებში ჩატარებული 1083 მამაკაცის გამოკვლევის შედეგად (საშუალო ასაკი - 42,8 $\pm$ 14,1 წ.) ექვს ფედერალურ უბანში შესწავლილია კავშირები ასაკს, წონას, სიმადლეს, კოპულატიურ აქტივობას, მანე ჩვევებს, თანმხლებ დაავადებებსა და IPSS კითხვარის პასუხებს შორის არსებული საშარდე გზების დაავადებებთან კავშირში და ცხოვრების ხარისხის შეფასებით.

გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ 649 (59,9%) რესპოდენტს აღენიშნა დარღვევები შარდვის დროს (IPSS>0), IPSS ქულების საშუალო

ჯამმა ( $\pm$ SD) შეადგინა 5,0 $\pm$ 7,0. ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების სიმძიმე მეტად გამოხატული იყო: ასაკოვან მამაკაცებში ( $\tau_B=0,441$ ); მცირე მენჯ-ბარძაყის ორგანოებზე ოპერაციის შემდეგ ( $\tau_B=0,242$ ); გულის იშემიური დაავადების შემთხვევაში ( $\tau_B=0,242$ ); არტერიული ჰიპერტენზიის ( $\tau_B=0,255$ ); შაქრიანი დიაბეტის დროს ( $\tau_B=0,154$ ); ჭარბი წონის შემთხვევაში ( $\tau_B=0,148$ ); დეპრესიის ( $\tau_B=0,126$ ); კოპულატიური დარღვევების დროს ( $\tau_B=-0,425$ ), ყველა ზემოაღნიშნულ შემთხვევაში  $p<0,001$ .

ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების გავრცელება რუსეთის ტერიტორიაზე მცხოვრებ მამაკაცებს შორის საკმაოდ მაღალია. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია განსაკუთრებული ყურადღების მიქცევა და კომპლექსური მიდგომა ამ დაავადების დიაგნოსტიკის, პროფილაქტიკის და მკურნალობის საკითხებისადმი.



## PREVENTION AND TREATMENT STRATEGY IN PREGNANT WOMEN WITH GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTION

Tevdorashvili G., Tevdorashvili D., Andghuladze M., Tevdorashvili M.

*Tbilisi State Medical University, Department of Obstetrics and Gynaecology;  
Medical centre "Laser", Tbilisi, Georgia*

Group B streptococcus (GBS; *Streptococcus agalactiae*) are encapsulated gram-positive cocci belonging to Lancefield group B, that frequently colonize the human genital and gastrointestinal tracts [5], as well as the upper respiratory tract of young infants. It is a significant cause of illness in three categories of population: infants, pregnant women, and adults with underlying medical conditions [16].

GBS neonatal infection is divided into two categories: early-onset disease, which occurs within the first week of life, and late-onset infection, which occurs between one week to 3 months of age [17]. GBS vaginal colonization occurs in 4% to 40% of both pregnant and non-pregnant women and appears to be dependent upon geographical location. The GBS bacterium also may lead to chorioamnionitis, myonecrosis of the uterus, neonatal pneumonia, premature labor and delivery, premature rupture of amniotic membranes, postpartum endometritis, and septic abortion. Furthermore, both mother and newborn infant may experience bacteremia, which can cause both septic shock and death [16].

GBS are classified into 10 serotypes (Ia, Ib, and II–IX). The most common GBS serotypes causing invasive disease in adults and neonates are Ia, Ib, III, and V. However, recent reports have shown that serotype IV GBS is emerging in pregnant carriers and causing infections in neonates and adults [4,6,7,8,12].

Although GBS colonization usually remains asymptomatic in pregnant women, maternal colonization is the critical determinant of infection in neonates and young infants (less than 90 days of age), in whom GBS is the most common cause of bacterial infection [16]. Vertical (mother-to-child) transmission primarily occurs when GBS ascends from the vagina to the amniotic fluid after onset of labor or rupture of membranes, however can also occur with intact membranes.

Epidemiology and transmission: The prevalence of GBS colonization during pregnancy is variable; In one study, among women who had positive GBS cultures between 26 to 28 wk gestation, only 65 per cent remained colonized at term. Treatment of these colonized mothers succeeded in temporarily eradicating the organism, but most of the women were re-colonized within 6 weeks. At birth, 50 to 65 per cent of infants who are born to colonized mothers have positive GBS cultures from mucus membranes and skin. Approximately 98 per cent of colonized newborns

remain healthy, but 1 to 2 per cent develop invasive GBS infection [16]. The overall incidence of neonatal GBS infection was approximately 2 per 1000 live births in the US prior to the introduction of intrapartum prophylaxis [13]. Infected babies can experience long-term complications such as cerebral palsy, deafness, blindness and learning disorders [3,15].

Invasive maternal infection with GBS is associated with pregnancy loss and preterm delivery. Prior to the widespread use of maternal intrapartum chemoprophylaxis, maternal colonization with GBS conferred an increased risk of chorioamnionitis, and early postpartum infection. It is not clear whether there is an association between maternal GBS colonization during pregnancy and fetal loss or preterm delivery [16].

In pregnant women and postpartum women, GBS is a frequent cause of asymptomatic bacteriuria, urinary tract infection, upper genital tract infection (ie, intraamniotic infection or chorioamnionitis), postpartum endometritis (8 percent), pneumonia (2 percent), puerperal sepsis (2 percent), and bacteremia without a primary focal site (31 percent). It also can cause focal infections such as pneumonia, meningitis, and endocarditis, albeit rarely. The serotype distribution of invasive GBS infection in pregnant women is similar to that of early-onset neonatal disease. Invasive maternal infection with GBS is associated with pregnancy loss and preterm delivery [16].

### *Infections*

Urinary tract infection - GBS is a frequent cause of asymptomatic bacteriuria, cystitis, and pyelonephritis during pregnancy. Meta-analyses of the impact of asymptomatic bacteriuria in pregnancy demonstrate an association between untreated, asymptomatic bacteriuria (independent of the bacterial species) with progression to pyelonephritis, and with low birth weight or preterm delivery. The risk of adverse outcome is decreased with antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy.

Asymptomatic GBS bacteriuria in pregnancy is a marker for heavy genital colonization with GBS and, as such, is associated with increased risk of upper genital tract infection and postpartum endometritis. Although *Escherichia Coli* is the most frequently isolated organism in bacteriuria, cystitis, and pyelonephritis in pregnancy, GBS is isolated in 7 to 30 percent of pregnancy-associated cases of asymptomatic bacteriuria [18].

Asymptomatic bacteriuria is identified by way of screening urine cultures, obtained during prenatal visits. At least one screening culture should be obtained during early pregnancy. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy is as defined separately for non-pregnant adults.

Treatment of asymptomatic bacteriuria with GBS consists of antibiotic therapy with amoxicillin, penicillin, or cephalexin. These drugs have not been associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome or teratogenic effects. The recommended duration of therapy is three to seven days. Sterile urine must be documented after treatment, and screening cultures should be obtained regularly throughout the pregnancy to identify recurrent bacteriuria.

Genital colonization with GBS persists despite adequate therapy for GBS bacteriuria. Women with documented GBS bacteriuria should not be screened for GBS rectal/vaginal colonization later in pregnancy but should be considered GBS colonized and receive intrapartum chemoprophylaxis at the time of delivery.

*Intraamniotic infection* - Intraamniotic infection (IAI), also called chorioamnionitis, is an infection of the amniotic fluid, membranes, placenta, and/or decidua. Clinical manifestations include fever, uterine tenderness, maternal and fetal tachycardia, purulent amniotic fluid, and maternal leukocytosis [8,18].

Microbiologic and pathologic criteria for GBS intraamniotic infection include isolation of GBS from culture of placenta, amniotic fluid or amniotic membranes, or from fetal parts in case of pregnancy loss.

*Endometritis* - Colonization with GBS significantly increases the risk of developing postpartum endometritis. In studies of endometritis, GBS has been identified as a single causing pathogen in 2 to 14 percent of cases, but is more commonly a component of polymicrobial infections. Endometritis is treated with broad-spectrum antibiotics including anaerobic coverage (ampicillin and clindamycin plus gentamicin or ceftiofuran alone). In cases of life-threatening endometritis or incipient sepsis, broader antibiotic coverage, for example with a carbapenem and/or vancomycin should be considered [8,18].

*Bacteremia* - In a study of obstetric patients, GBS was the second most common cause of bacteremia. In a Finnish review of women with peripartum sepsis, GBS was the single most common organism isolated. Both studies demonstrated a variety of aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative pathogens other than GBS, suggesting that empiric therapy for suspected bacteremia must consist of broad-spectrum therapy that

includes anaerobic coverage. Since implementation of maternal intrapartum GBS chemoprophylaxis, data on the distribution of organisms causing peripartum bacteremia have been lacking.

*Other infections* - GBS rarely has been associated with a variety of unusual peripartum infections such as maternal meningitis (both antepartum and postpartum), endocarditis, abdominal abscess, and necrotizing fasciitis, following both live births and elective pregnancy termination.

*Identification of colonized gravidas.* Identification of women colonized with GBS plays the major role in the prevention of early-onset neonatal disease since GBS infection results from vertical transmission. Colonized women can be identified directly by culture or indirectly by the presence of specific maternal characteristics.

*Culture-based approach* - The CDC recommends GBS rectovaginal screening cultures for all pregnant women at 35 to 37 weeks of gestation, with the following two exceptions: (1) women with GBS bacteriuria ( $\geq 10^4$  colonies in pure culture or mixed with a second microorganism) during the current pregnancy and (2) women who previously gave birth to an infant with invasive GBS disease. Cultures are performed near term because many women have transient or intermittent disease, thus GBS colonization status in early pregnancy may not be predictive of status late in pregnancy. Cultures are performed at 35 to 37 weeks because the results will be available before most women go into labor and are reasonably predictive of GBS status for about five weeks [18]. The negative predictive value of GBS cultures performed  $\leq 5$  weeks before delivery is 95 to 98 percent, but declines after five weeks [16].

*Exceptions* - Women with manifested GBS bacteriuria anytime during pregnancy should routinely receive prophylactic intrapartum antibiotics; therefore, they can be excluded from culture-based screening. The rationale for this recommendation is that GBS bacteriuria is a marker of heavy vaginal and rectal colonization (the source of GBS bacteriuria in these women), oral treatment of bacteriuria during pregnancy does not achieve long-term eradication of anogenital colonization, and the neonates of women with GBS bacteriuria are at higher risk for early-onset GBS disease. There is expert consensus that symptomatic or asymptomatic women with GBS bacteriuria  $\geq 10^5$  cfu/mL during pregnancy should be treated according to current standards for treating bacteriuria during pregnancy. The utility of treating GBS bacteriuria at colony counts  $< 10^5$  cfu/mL is uncertain; some favor treatment to prevent urinary tract infection and other sequelae, while others do not treat patients with low levels of bacteriuria [18].



There is also good evidence that previous delivery of an infant with early-onset GBS disease is associated with a higher risk of early-onset disease in subsequent deliveries. For this reason, women with this history should routinely receive prophylactic intrapartum antibiotics, and therefore can be excluded from culture-based screening.

*Risk factor-based approach* - The presence of certain characteristics is an indirect factor in identifying women whose infants are at increased risk of developing early-onset disease. These risk factors can be used instead of cultures to identify women who should receive antibiotic prophylaxis in labor to reduce the risk of having an affected infant:

- Intrapartum fever  $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$  [ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ]
- Delivery before 37 0/7ths weeks of gestation
- Rupture of membranes  $\geq 18$  hours
- Previous delivery of an infant affected by GBS disease
- GBS bacteriuria ( $\geq 10^4$  cfu/mL) during the current pregnancy [14].

Mathematical modeling suggests that these risk factors classify 25 to 30 percent of intrapartum women to be at risk of GBS colonization, a prevalence similar to that predicted by a culture-based approach. However, a study that compared the risk-based approach to a culture-based approach for identifying women for intrapartum antibiotic prophylaxis found that nearly 50 percent of women who delivered infants with early-onset GBS disease had none of these listed risk factors.

The United States uses the most effective strategy: all pregnant women are screened for *S. agalactiae* and prophylactic antibiotics are given to all women testing positive. Because of this strategy, the US has seen a marked reduction in babies born with early-onset infection [16].

Increasingly, western countries are also screening pregnant women routinely for GBS, including USA, Canada, France, Germany, Italy, Spain, Belgium, Australia, Czech Republic, Slovenia, Kenya and Argentina [16], with others offering a less effective risk-based strategy at time of delivery, including the UK, Denmark and Bulgaria [14].

The RCOG and the UK National Screening Committee recommends a risk-based approach and advises that intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) should be offered to pregnant women with at least one of five clinical indications: GBS specific IAP for a previous baby with invasive GBS infection, GBS bacteriuria during the current pregnancy or vaginal swab positive for GBS during the current pregnancy; and broad-spectrum IAP for pyrexia during labour or chorioamnionitis [14].

During 2013 and 2015, the RCOG led an audit on the prevention and management of GBS disease in obstetric units across the UK. This review of EOGBS in England

and Wales did not show any reduction in the incidence of EOGBS after the RCOG guideline was introduced in 2003 and after the RCOG issued a revised edition of its GBS disease latest guideline in 2012 [2,10].

Up To Date also recommends universal screening of pregnant women to identify those at risk for having a newborn with early-onset GBS disease (Grade 1A). Colonized women can transmit GBS to fetus or newborn, resulting in early-onset disease in neonates, and some of these cases will be missed if a selective risk factor based approach is taken. They also recommend obtaining GBS cultures at 35 to 37 weeks of gestation, rather than a risk factor-based approach. Women with GBS bacteriuria anytime during pregnancy (Grade 2B) or a record of an infant with early-onset GBS infection in a previous pregnancy (Grade 2C) should routinely receive prophylactic intrapartum antibiotics; therefore, they can be excluded from culture-based screening.

*Intrapartum antibiotic prophylaxis.* Antibiotics are given intrapartum rather than at the time of a positive culture because antibiotic administration remote from delivery does not eradicate GBS colonization at the time of delivery, which is when the infant is at risk of vertical transmission. The intravenous route is required to achieve rapid high concentrations both in maternal serum for placental transfer to the fetal systemic circulation and in the amniotic fluid, which is inhaled and swallowed by the fetus.

Women with GBS colonization can enter labor spontaneously or be induced; cesarean section delivery should be reserved for standard obstetrical indications.

*Indications for antibiotic prophylaxis* - Intrapartum antibiotic prophylaxis is given in the following settings, which can be identified by laboratory testing, obstetrical history, or physical examination and are predictive of an increased risk of an early-onset GBS infection:

- Positive screening culture for GBS from either vaginal or rectal swab
- History of birth of an infant with early-onset GBS disease
- GBS bacteriuria during the current pregnancy
- Unknown culture status (culture not performed or result not available)
- Intrapartum fever ( $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- Preterm labor ( $< 37$  weeks of gestation)
- Prolonged rupture of membranes ( $\geq 18$  hours)
- Intrapartum NAAT positive for GBS [16].

Intrapartum antibiotic prophylaxis is not recommended for women with: GBS in a previous pregnancy, a positive GBS rectovaginal culture or GBS bacteriuria and none of the other indications for prophylaxis listed above [16].

Women with a positive GBS culture who undergo planned cesarean section delivery (at any gestational age) without labor or rupture of membranes: Patients planning cesarean section delivery should undergo routine vaginal and rectal screening for GBS at 35 to 37 weeks because onset of labor or rupture of membranes may occur before the planned delivery and in any case there would be an indication for antibiotic prophylaxis [14,16,18].

Pregnant women with negative GBS cultures at 35 to 37 weeks of gestation, even if they have one or more of the following intrapartum risk factors: intrapartum fever ( $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), preterm labor ( $< 37$  weeks of gestation), or prolonged rupture of membranes ( $\geq 18$  hours). However, the use of broad-spectrum intrapartum antibiotics for the treatment (not prophylaxis) is indicated for febrile women in labor if they have clinical evidence of chorioamnionitis [14,16,18].

The presence of prolonged rupture of membranes does not override a negative GBS culture within the previous five weeks; GBS prophylaxis is not indicated in this setting. Antibiotics would be indicated if the patient develops clinical signs of infection, such as intrapartum fever.

In women with positive GBS vaginal-rectal cultures undergoing a planned cesarean delivery in the absence of labor or ruptured membranes, are not recommended to be administered intrapartum antibiotic prophylaxis, given the low risk of early-onset disease (Grade 1B).

*Antibiotic regimen* - Penicillin G 5 million units intravenously initial dose; 2.5 to 3 million units intravenously every four hours subsequently until delivery is recommended for intrapartum antibiotic prophylaxis [16]. GBS isolated cultures with confirmed resistance to penicillin or ampicillin have not been observed. Alternatively, Ampicillin 2g intravenously initial dose; 1g intravenously every four hours subsequently until delivery, but penicillin is preferred based upon its narrower spectrum of activity, which theoretically reduces the opportunity for development of ampicillin-resistant organisms.

GBS is susceptible to penicillin G, ampicillin, extended-spectrum penicillins, cephalosporins, and vancomycin, but penicillin G is the most active agent in vitro. Approximately 30 percent of GBS isolates are resistant to erythromycin and 20 percent are resistant to clindamycin, and the rates appear to be increasing. Erythromycin is no longer recommended for prophylaxis, while clindamycin use depends on results of multiple susceptibility tests [16].

Oral treatment is not recommended, although randomized trials comparing oral versus parenteral therapy have not been performed. In laboring women, rate

absorption from the gastrointestinal tract is not reliable due to delayed transit time and high incidence of vomiting. The intravenous route is required to achieve rapid high concentrations both in maternal serum for placental transfer to the fetal systemic circulation and in the amniotic fluid, which is inhaled and swallowed by the fetus. In non-laboring women, prospective studies found that oral therapy did not substantially reduce rectovaginal colonization.

*Patients with penicillin allergy* - If the patient's history suggests a "low risk" for anaphylaxis (eg, isolated maculopapular rash without urticaria or pruritus), then cefazolin 2 g initial dose, with subsequent 1 g every eight hours until delivery is recommended for intrapartum antibiotic prophylaxis. This recommendation is based on the ability of cefazolin to reach bactericidal concentrations in the amniotic fluid three hours after an intravenous dose.

If the patient's history suggests a "high risk" for anaphylaxis (eg, anaphylaxis, angioedema, respiratory distress, urticaria, particularly if these symptoms occurred within 30 minutes of drug administration), then antibiotic susceptibility testing of GBS isolated cultures must be performed to verify susceptibility to clindamycin. If laboratory facilities are adequate, clindamycin and erythromycin susceptibility testing is recommended on prenatal GBS cultures obtained from penicillin-allergic women at high risk for anaphylaxis. Resistance to erythromycin is often associated with clindamycin resistance. If an isolate is resistant to erythromycin, it may have inducible resistance to clindamycin, even if it appears susceptible to clindamycin by standard in vitro testing methods. If a GBS isolate is susceptible to clindamycin, resistant to erythromycin, and D-zone testing for inducible resistance is negative (no inducible resistance), then clindamycin 900 mg intravenously every eight hours can be administered until delivery for GBS intrapartum prophylaxis.

If the GBS isolate is resistant to clindamycin or susceptibility results are not available, then the CDC recommends use of vancomycin 1 g every 12 hours in patients with normal renal function until delivery of an infant [16].

An alternative approach is to perform penicillin skin testing in a woman with a history of penicillin allergy to determine her allergy status. Patients with negative skin tests could then receive intrapartum antibiotic prophylaxis with penicillin. However, patients with negative skin tests should avoid taking a penicillin-based drug until it is administered for intrapartum antibiotic prophylaxis, due to a small potential risk of re-sensitization from a subsequent course.

*Timing and duration of prophylaxis* - Intrapartum antibiotic prophylaxis with penicillin, ampicillin, or cefazolin is most

effective if administered at least four hours before delivery. Although fetal serum penicillin levels with these agents are high within 30 minutes of a maternal intravenous infusion and maternal vaginal GBS colony counts begin to fall promptly after beginning intravenous antibiotics, the lowest point in GBS colony counts in the amniotic and vaginal fluid is not reached until approximately three hours after the first antibiotic dose.

Since the time of delivery cannot be predicted, prophylaxis is begun at hospital admission for labor or rupture of membranes and continued every four hours until the infant is delivered. Few studies examining the optimum duration of intrapartum antibiotic prophylaxis have been reported, but cases of early-onset neonatal disease are rare if appropriate doses of penicillin or ampicillin are given, if four or more hours have passed between the first dose and delivery, and if no maternal infection (eg, chorioamnionitis or bacteremia) is present. In an observational study of 33 GBS carriers with preterm premature rupture of membranes receiving penicillin prophylaxis, daily genital tract cultures for GBS were negative in 29 patients (88%) by day 1, in 32 patients (96.97%) by day 2, and in all 33 patients (100%) by day 3.

According to one cohort study, infants born to mothers who are colonized with group B streptococcus (GBS) but received <4 hours of intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) are at risk of presenting later with sepsis [16]. The scientists assessed if <4 hours of maternal IAP for GBS were associated with an increased incidence of clinical neonatal sepsis. A retrospective cohort study of women-infant dyads undergoing IAP for GBS at  $\geq 37$ -week gestation was performed. Infants diagnosed with clinical sepsis by the duration of maternal IAP received (< or  $\geq 4$ -hours duration) were determined. As a result, more infants whose mothers received <4 hours of IAP were diagnosed with clinical sepsis, 13 of 1,149 (1.1%) versus 15 of 3,633 (0.4%). Multivariate logistic regression analysis showed that treatment with  $\geq 4$  hours of IAP reduced the risk of infants being diagnosed with clinical sepsis by 65%, adjusted relative risk 0.35, CI 0.16-0.79, and. The rate of neonatal clinical sepsis is increased in newborns of GBS colonized mothers who receive <4 hours compared to  $\geq 4$  hours of IAP: 1.6% for <2 hours, 0.9% for 2 to <4 hours, and 0.4% for  $\geq 4$  hours. Infants whose mothers received <2 hours of intrapartum antibiotic prophylaxis had the greatest risk of being diagnosed with clinical sepsis, adjusted relative risk 3.5, CI 1.3-9.6 [1,8].

Medically necessary procedures should not be delayed in order to provide four hours between antibiotic administration and the procedure.

Recolonization can occur after cessation of therapy.

#### *Approach to threatened preterm delivery*

*Preterm labor* - The colonization status of women admitted with preterm labor or preterm rupture of membranes generally is not known since screening is performed at 35 to 37 weeks of gestation to maximize correlation between antepartum culture results and maternal GBS status at delivery. If colonization status is unknown, GBS cultures are obtained at time of presentation and then antibiotic prophylaxis is administered. If the patient is in true preterm labor, GBS prophylaxis is continued until she delivers. If after a period of observation it is not determined that the patient is in true labor, GBS prophylaxis should be discontinued.

It takes 48 hours to definitively exclude GBS. If the culture result is negative after 48 hours, no GBS prophylaxis is needed if preterm labor recurs within the next five weeks. Culture results are not predictive of GBS status for more than five weeks, so if preterm labor occurs more than five weeks after the negative culture, the approach is the same as that for a woman with unknown colonization status.

Women with positive GBS cultures should be given GBS prophylaxis if admitted in preterm labor. If undelivered at 35 to 37 weeks of gestation, a vaginal-rectal culture should be repeated to determine GBS status and guide management if the pregnancy goes to term.

*Preterm premature rupture of membranes* - Women with chorioamnionitis typically receive broad-spectrum antibiotic therapy. This therapy should include an agent known to be active against GBS to replace GBS prophylaxis.

Women with preterm premature rupture of membranes undergoing expectant management and given antibiotics for latency should receive a regimen that includes prophylaxis for GBS, after GBS cultures have been obtained. GBS prophylaxis is discontinued if the cultures are negative for GBS. The management of these patients is discussed separately.

*Outcome* — Maternal intrapartum GBS chemoprophylaxis has resulted in a significant reduction in early-onset GBS disease (>80 percent of cases) and neonatal death. Late-onset GBS disease has remained stable or decreased [16].

*Early-onset GBS* — A 2013 Cochrane review of randomized trials of intrapartum antibiotic treatment of women colonized with GBS found that intrapartum antibiotic prophylaxis significantly reduced the rate of early-onset neonatal GBS infection (OR 0.17, 95% CI 0.04-0.74), and a nonstatistical reduction in neonatal mortality (all cause mortality RR 0.19, 95% CI 0.01-

3.92; mortality from early onset GBS RR 0.31, 95% CI 0.01-7.50) [16].

In the United States, widespread use of GBS screening and intrapartum antibiotic prophylaxis has resulted in a substantial decrease in early-onset GBS infections to 0.24 cases per 1000 live births in 2010. The incidence of late-onset GBS infection (7 to 89 days after birth) has remained stable at an average 0.35 cases/1000 live births [16]. The incidence of late-onset GBS infection in Europe appears to be similar to or slightly lower than that in the US, but is less defined because most European studies have not performed population-based active surveillance of culture-confirmed invasive infection.

*Development of antibiotic resistance* — There is a theoretical possibility that extensive use of intrapartum prophylaxis could result in increased antibiotic resistance among GBS isolates and/or an increased incidence of infections due to other pathogens. Thus far, no consistent trends have been identified. A population-based GBS surveillance program in 10 states (US) tested 4882 GBS isolates and found that 100 percent were sensitive to penicillin, ampicillin, and vancomycin, but 32 percent were resistant to erythromycin and 15 percent were resistant to clindamycin [14,16,18]. Susceptibility to first generation cephalosporins was not assessed; however, a similar population-based surveillance study reported all GBS isolates were sensitive to cefazolin.

Exposure to broad-spectrum intrapartum antibiotic prophylaxis has been associated with an increased risk of late-onset serious bacterial infections and infection with resistant organisms. These findings support the recommendation to use penicillin as the preferred agent for GBS prophylaxis, rather than broader spectrum antibiotics, such as ampicillin.

Vaccination of adolescent women is considered an ideal solution [11]; however, recent reports have shown that serotype IV GBS is emerging in pregnant carriers and causing infections in neonates and adults in North America and several other regions of the world [6-8,12,14]. This emergence is of concern because GBS conjugate vaccines that are being developed to prevent invasive disease may protect only against serotypes Ia, Ib, II, III, and V, or combinations thereof [12]. Though research for the development of such a vaccine is underway, a good candidate vaccine has yet to surface.

## REFERENCES

1. Berardi A, Rossi C, Biasini A. et al. Efficacy of intrapartum chemoprophylaxis less than 4 hours duration. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011; 24(4): 619–625.

2. Bekker V, Bijlsma MW, Van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14(II): 1083-9.

3. Berardi A, Rossi C, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, et al. Group B Streptococcus Late-onset Disease: 2003-2010. *Pediatrics* 2013; 131(2):e361-8.

4. Diedrick MJ, Flores AE, Hillier SL, Creti R, Ferrieri P. Clonal analysis of colonizing group B *Streptococcus*, serotype IV, an emerging pathogen in the United States. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 3100-4.

5. Edwards MS, Nizet V, Baker CJ. Group B Streptococcal Infections. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds). Elsevier Saunders: Philadelphia; 2011: 419.

6. Ferrieri P, Lynfield R, Creti R, Flores AE. Serotype IV and invasive group B *Streptococcus* disease in neonates, Minnesota, USA, 2000–2010. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:551–8.

7. Jannati E, Roshani M, Arzanlou M, Habibzadeh S, Rahimi G, Shapuri R. Capsular serotype and antibiotic resistance of group B streptococci isolated from pregnant women in Ardabil, Iran. *Iran J Microbiol.* 2012;4:130–5.

8. Kiely RA, Cotter L, Mollaghan AM, Cryan B, Coffey A, Lucey B. Emergence of group B *Streptococcus* serotype IV in women of child-bearing age in Ireland. *Epidemiol Infect.* 2011; 139: 236-8.

9. Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, Broughton K, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive Group B Streptococcal disease in England and Wales, 1991-2010. *Clin Infect Dis* 2013; 57(5):682-8.

10. Madhi SA, Dangor Z, Heath PT, Schrag S, Izu A, Sobanjo-Ter Meulen A, Considerations for a phase-III trial to evaluate a group B *Streptococcus* polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnant women for the prevention of early- and late-onset invasive disease in young-infants. *Vaccine* 2013; 31(Suppl 4):D52–7.

11. Martins ER, Andreu A, Melo-Cristino J, Ramirez M. Distribution of pilus islands in *Streptococcus agalactiae* that cause human infections: insights into evolution and implication for vaccine development. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20:313.

12. Palmeiro JK, Dalla-Costa LM, Fracalanza SE, Botelho AC, da Silva Nogueira K, Scheffer MC. Phenotypic and genotypic characterization of group B streptococcal isolates in southern Brazil. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4397-403.

13. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008; 299:2056.

14. Royall College of Obstetricians and Gynaecologists: The



Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. Green Top Guideline. No 36.2ed. ed. London: RCOG; 2012.

15. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E.coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127(5):817-26.

16. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention

(CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59:1.

17. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal Infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(I):F9-14.

18. Victoria M, Allen MD, Halifax NS, Mark H, Yudin MD. et al. Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy, 2012; 276(5).

## SUMMARY

### PREVENTION AND TREATMENT STRATEGY IN PREGNANT WOMEN WITH GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTION

Tevdorashvili G., Tevdorashvili D., Andghuladze M., Tevdorashvili M.

*Tbilisi State Medical University, Department of Obstetrics and Gynaecology;  
Medical centre "Laser", Tbilisi, Georgia*

Group B streptococcus (GBS; *Streptococcus agalactiae*) are encapsulated gram-positive cocci belonging to Lancefield group B, that frequently colonizes the human genital and gastrointestinal tracts. It is an important cause of illness in three categories of population: infants, pregnant women, and adults with underlying medical conditions. In pregnant women and postpartum women, GBS is a frequent cause of asymptomatic bacteriuria, urinary tract infection, upper genital tract infection (i.e. intraamniotic infection or chorioamnionitis), postpartum endometritis (8%), pneumonia (2%), puerperal sepsis (2%), and bacteremia without a focal site (31%). It also can cause focal infections such as pneumonia, meningitis, and endocarditis, albeit rarely. Invasive maternal infection with GBS is associated with pregnancy loss and preterm delivery. Prior to the widespread use of maternal intrapartum chemoprophylaxis, maternal colonization with GBS conferred an increased risk of chorioamnionitis,

and early postpartum infection. The serotype distribution of invasive GBS infection in pregnant women is similar to that of early-onset neonatal disease. The most common GBS serotypes causing invasive disease in adults and neonates are Ia, Ib, III, and V. Vaccination of adolescent women is considered an ideal solution. However, recent reports (April 2015) have shown that serotype IV GBS is emerging in pregnant carriers and causing infections in neonates and adults. This emergence is of concern because GBS conjugate vaccines that are being developed to prevent invasive disease may protect only against serotypes Ia, Ib, II, III, and V, or combinations thereof. Though research for the development of such a vaccine is underway, a good candidate vaccine has yet to surface.

**Keywords:** Group B Streptococcus, GBS, *Streptococcus agalactiae*, Pregnancy, Infection.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОФИЛАКТИКА И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН СО СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ГРУППЫ Б

Тевдорашивили Г.Г., Тевдорашивили Д.Г., Андгуладзе М.Н., Тевдорашивили М.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент акушерства и гинекологии;  
Медицинский центр "Лазер", Тбилиси, Грузия*

Стрептококк группы Б (GBS; *Streptococcus agalactiae*), по классификации Ленсфильд - это инкапсулированный грамположительный кокк, который проникает в половые органы и желудочно-кишечный тракт человека, являясь причиной заболевания у младенцев, беременных и взрослых с фоновым заболеванием. У беременных и женщин в послеродовом периоде GBS является частой причиной бессимптомной бактериурии, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних половых путей (внутриамниотическая ин-

фекция или хориоамнионит), послеродового эндометрита (8%), пневмонии (2%), послеродового сепсиса (2%) и бактериемии без очага инфекции (31%). В редких случаях может вызвать очаговые инфекции: пневмонию, менингит и эндокардит. Инвазивная инфекция GBS у матерей связана со смертью плода при беременности и преждевременными родами. До широкого применения интранатальной химиофилактики у матерей, распространение GBS было связано с повышенным риском хориоамнионита и раннего

послеродового периода инфекции. Распространение серотипов инвазивной инфекции GBS у беременных женщин ассоциируется с ранним возникновением заболевания у новорожденных. Наиболее распространенными серотипами GBS, вызывающими заболевание у взрослых и новорожденных, являются Ia, Ib, II, III, и V. Однако, по последним сообщениям (апрель 2015 года), серотип IV GBS часто выявляется у беременных и вызывает инфекции у новорожденных и взрослых.

Идеальным решением считается вакцинация женщин подросткового возраста, однако, что конъюгированные вакцины GBS, которые разрабатываются в настоящее время для предотвращения инвазивного заболевания, могут защитить только от серотипов Ia, Ib, II, III, и V или их совокупности. Несмотря на исследования, проводимые для разработки вакцины против серотипа IV GBS, хорошая экспериментальная вакцина по сей день не разработана.

### რეზიუმე

**B ჯგუფის სტრეპტოკოკული ინფექციის პრევენცია და მკურნალობის სტრატეგია ორსულ ქალებში**

გ. თევდორაშვილი, დ. თევდორაშვილი, მ. ანდლუაძე, მ. თევდორაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობა-გინეკოლოგიის დეპარტამენტი;  
სამედიცინო ცენტრი "ლაზერი", თბილისი, საქართველო

**B ჯგუფის სტრეპტოკოკი** გრამ-დადებითი კოკია, რომელიც, ძირითადად, ლოკალიზდება ადამიანის საჭმლის მომნელებელ და გენიტალურ ტრაქტში და არის მნიშვნელოვანი დაავადებების გამომწვევი ჩვილებში, ორსულ ქალებსა და მოზრდილებში. ორსულობის დროს და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში GBS არის ასიმპტომური ბაქტერიურიის, საშარდე გზების ინფექციის, ზედა გენიტალური ტრაქტის ინფექციის, მშობიარობის შემდგომი ენდომეტრიტის (8%), პნევმონიის (2%), სეფსისის (2%), ბაქტერიემიის (31%) ყველაზე ხშირი გამომწვევი. მან ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ფოკალური ინფექციები, როგორცაა, პნევმონია მენინგიტი და ენდოკარდიტი, დედის ინვაზიური GBS ინფექცია ასოცირებულია ორსულობის ვადაზე ადრე შეწყვეტასა და ნაადრევ მშობიარობასთან. თანამედროვე ქემოპროფილაქტიკის მეთოდების გამოყენებამდე GBS-ით კოლონიზაცია მკვეთრად ზრდიდა ქორიოამნიონიტის და ნაადრევი მშობი-

არობის შემდგომი ინფექციის განვითარების რისკს. ინვაზიური GBS ინფექციის გამომწვევი ორსულ ქალებში არის GBS-ის იგივე სეროტიპები, რომლებიც იწვევენ ადრეულ ნეონატალურ დაავადებას. GBS-დაავადებას შემთხვევათა დაახლოებით ნახევარში იწვევს მისი III სეროტიპი. პროცენტულად სხვა სეროტიპები ასე ნაწილდება: Ia, Ib, II, V. ამასთან უკანასკნელი კვლევებით (აპრილი 2015), გამოვლინდა რომ GBS-ის IV სეროტიპი ახდენს როგორც ორსულების, ასევე ახალშობილების ინფიცირებას. ამ პირობებში ყველაზე ეფექტური და იაფი სტრატეგია იქნებოდა GBS-ინფექციის საწინააღმდეგო ვაქცინაცია, რომელიც ერთის მხრივ შეამცირებდა დედების ბეტა-ჰემოლიზური სტრეპტოკოკით კოლონიზაციის, მეორე მხრივ, კი ახალშობილებზე ინფექციის ვერტიკალური ტრანსმისიის მაჩვენებელს. თუმცა, ამ ეტაპზე, მიმდინარე კვლევების მიუხედავად, ჯერ კიდევ არ არის ხელმისაწვდომი GBS-ის საწინააღმდეგო ეფექტური ვაქცინა.



## ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ СРЕДНИХ И БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОБСТВЕННЫХ ТКАНЕЙ

Арчвадзе Б.К., Лагидзе И.А., Жижин И.К., Беришвили К.Л.

Марнеульская региональная больница, Грузия

Послеоперационные грыжи являются частым осложнением операций на органах брюшной полости [6,11,14,16-18], лечение которых сопровождается рецидивами, особенно при их ущемлении, достигая 20-50% [14,15], летальность составляет почти 5% [19]. По сей день ведется поиск эффективных способов лечения вентральных грыж, в частности, на передний план выдвинуты методы аллопластики [1,2,12], которые существенно сокращают число рецидивов [2,3,7], однако после применения синтетических протезов участились такие осложнения, как серомы, нагноение ран, развитие парапротезных фистул, миграция эндопротеза в глубь лежащие ткани, спаечные процессы кишки, которые часто являются причиной рецидива [4,8-10,13].

Целью исследования явилось определение эффективности лечения послеоперационных вентральных грыж средних и больших размеров с использованием собственных тканей и восстановлением анатомо-топографического строения передней стенки живота.

**Материал и методы.** Метод использования собственных тканей с целью лечения послеоперационных вентральных грыж средних и больших размеров осуществляется следующим образом: на передней стенке живота с обеих сторон грыжевого выпячивания на коже проводятся встречные разрезы, рассекающие кожу с подкожной клетчаткой, затем - мобилизация грыжевого мешка острым и тупым путем. Во время мобилизации кровотечение останавливают с помощью электрокоагулятора или лигирования сосудов; особое внимание уделяется сохранению грыжевого мешка, так как в случае его вскрытия затрудняется процесс мобилизации из-за выхода кишки на поверхность

раны. Мобилизация грыжевого мешка должна проводиться очень осторожно до момента обнаружения шейки грыжевого мешка. После полной мобилизации следует решать вопрос о целесообразности вскрытия брюшной полости. В случае, когда принимается решение сохранения целостности грыжевого мешка как пластического материала, мешок изучается пальпаторно; определяются утонченные участки на его поверхности и зашиваются узловыми швами. Швы накладываются между плотными краями, расположенными вокруг утонченных участков. Таким образом, из грыжевого мешка формируется крепкая «фиброзная пластинка». На следующем этапе операции пальпаторно выявляются влагалищные края прямых мышц живота, на которых проводятся продольные разрезы (рис. 1). До проведения разрезов под наружные влагалищные оболочки мышц передней стенки живота вводится 50-60 мл 0,25% новокаина, после чего высвобождаются прямые мышцы передней стенки живота от апоневрозов с целью расположения «фиброзной пластинки» над внутренним апоневрозом. По краям «фиброзной пластинки» накладываются вспомогательные швы через каждые 3-3,5 см. Эти швы проходят через мышцы и апоневроз насквозь и фиксируются зажимами (рис. 2,3). Для облегчения перемещения «фиброзной пластинки» под мышцами швы натягиваются. Приближенные друг к другу прямые мышцы живота между собой соединяются непрерывными швами кетгута (рис. 3), после чего осуществляется соединение краев наружного апоневроза передней стенки живота узловыми швами. Пластика передней стенки живота завершается завязыванием вспомогательных швов на апоневрозе (рис. 4) и заранее наложенном непрерывном опорном шве. Концы обоих опорных швов завязываются друг с другом.

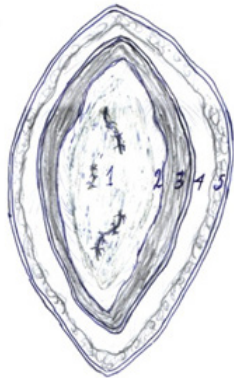


Рис. 1. Зона операции

1 – грыжевой мешок; 2 – внутренний апоневроз;  
3 – прямые мышцы живота; 4 – наружный апоневроз;  
5 – подкожная клетчатка

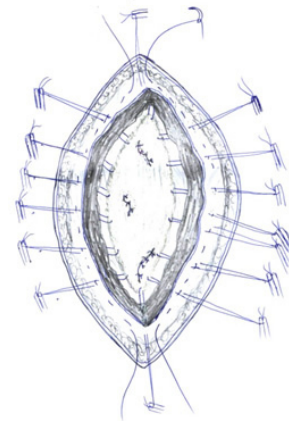


Рис. 2. Наложены вспомогательные швы

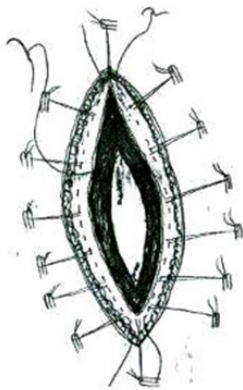


Рис. 3. Прямые мышцы живота соединяются между собой



Рис. 4. Операция завершена, на апоневрозе проведены расслабляющие разрезы

Предложенный метод внедрен нами в клинику и применяется с 2000 года. В течение 12 лет лечение с применением предложенного метода проведено 90 больным с диагнозом грыжи живота средних и больших размеров, из них 35 мужчин и 55 женщин. Возраст больных варьировал в пределах 23-82 года (в среднем -  $48 \pm 5$  лет). Изучены параметры грыжевого мешка: окружность грыжевого мешка (15-30 см); диаметр по длине (8-15 см), по ширине (5-10 см), которые учитывались при проведении пластики передней стенки живота, вправлении выпяченных органов брюшной полости и преодолении технических трудностей при ушивании раны. Поэтому после ушивания апоневроза измерялось внутриабдоминальное давление и, в случае его повышения (норма внутриабдоминального давления - 0-5 мм.рт.ст.) [5], проводились расслабляющие разрезы на апоневрозе длиной в 2 см на расстоянии 3,5-4,0 см от ушитых краев апоневроза с обеих сторон, после чего вновь измеряется внутриабдоминальное давление и выполняются разрезы, необходимым для восстановления его нормального уровня в количестве (рис. 4).

**Результаты и их обсуждение.** Послеоперационный период проходил неоднородно; у 35 больных старше 60 лет с различными сопутствующими заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем операция протекала тяжело. Из них двое больных скончались, одному выполнена релапаритомия по поводу непроходимости кишечника и резекция толстой кишки. В пяти случаях развился парез кишки, который был ликвидирован посредством медикаментозного лечения. Нагноение раны произошло у двух больных сахарным диабетом.

В отдаленном послеоперационном периоде наблюдалось 40 больных. Рецидив выявлен у одного больного, который был прооперирован вторично. Большинство пациентов здоровы и заняты тяжелым физическим трудом.

Анализ результатов применения предложенного метода позволяет заключить, что:

- представленный метод пластики передней стенки живота можно рекомендовать для лечения послеоперационных средних и больших вентральных грыж;
- несмотря на технические сложности, метод физиологичен, его использование предусматривает восстановление анатомического строения органов передней стенки живота;
- следует полагать, что использование этого метода значительно сократит число рецидивов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Ю.Х., Попович В.К., Добровольский С.Р. Качество жизни больных с послеоперационной вентральной грыжей в отдаленном периоде. Хирургия 2010; 7: 32-36.
2. Адамян А.А. Пути генриопластики в генриологии и современные возможности. Материалы конференции «Современные методы генриопластики с применением полимерных имплантантов». М.: 2003; 15.
3. Беленков В.И., Ковалева З.В., Пушкин С.Ю. и др. Биохимические аспекты послеоперационной грыжи после пластики комбинированным способом. Трудные вопросы хирургии. 2005; 208с. Выбор способа пластики послеоперационных грыж живота полипропиленовыми эндопротезами. Хирургия 2005; 8: 16-21.
4. Гогия Б.Ш., Адамян А.А., Аляютдинов Р.Р. Местные осложнения после хирургического лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами с использованием эндопротезов. М. Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского 2008; 2: 22-24.
5. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Чурбенко С.В. и др. Синдром интраабдоминальной гипертензии. Обзор литературы. Consilium medicum 2005; 1: 20-25.
6. Егиев В.М. Неотложенная генриопластика. М. Мед-практика 2002: 149.

7. Ермолов А.С., Алексеев А.К., Упырев А.В. и др. Выбор способа пластики послеоперационных грыж живота полипропиленовыми эндопротезами. Хирургия 2005; 8: 16-21.
8. Измаилов С.Г. Лечение послеоперационных вентральных грыж аппаратным способом под контролем внутрибрюшного давления. Вест. Герниологии 2004; 52-59.
9. Измаилов С.Г., Лазарев В.М., Капустин К.В. Лечение послеоперационных вентральных грыж с аппаратным дозированным сопоставлением краев опоневротического дефекта. Хирургия 2003; 8: 24-29.
10. Клише У., Конце И., Ануров М. Сморщивание полипропиленовых сеток после имплантации. Материалы конф. «Актуальные вопросы герниологии» М.: 2002; 21.
11. Кузнецов Н.А., Счастливец И.В., Цаплин С.Н. Роль операционного доступа в развитии послеоперационных вентральных грыж. Хирургия 2011; 7: 62-65.
12. Пушкин С.Ю., Белоконев В.И. Результаты лечения больных со средней вентральной грыжей с применением синтетических эндопротезов. Хирургия 2010; 6:43-45.
13. Седов В.М. Сетчатые имплантаты из полинилинденфторида в лечении грыж брюшной полости. Вест. Хирургии 2008; 2: 16-21.
14. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. М.: Триада; 2003: 144.
15. Ягудин М.К. Актуальные подходы к герниопластике послеоперационных вентральных грыж. Казан. мед. журнал 2003; 2:121-123.
16. Hoer J., Stumpf M., Rosch R. et al. Prevention of incisional hernia. Chirur. 2002. 73(9):881-887.
17. Klinge U., Prescher A., Klosterhalfen B. et al. Entstehung und Pathophysiologie der Baucwanderfekte. Der Chirurg. 1997; 68:293-303.
18. Korenkov M., Paul A., Souerland S. et al. Classification and surgical treatment of incisional hernia: results of an expert's meeting. Langenbecks Arch. Surg. 2001; 386: 65-73.
19. Mohebbi K., Yong D., M. Hansen S. I. et al. Open incisional hernia repair at an academic tertiary care medical centre. Arch. Surg. 2009; 9:848-852.

## SUMMARY

### TREATMENT OF MEDIUM AND LARGE POST-OPERATION VENTRAL HERNIAS WITH THE USAGE OF OWN TISSUES

Archvadze B., Laghidze I., Zhizhin I., Berishvili K.

*Marneuli Regional Hospital, Georgia*

The authors have presented the method of treatment of medium and large post-operation ventral hernias, which envisages reinforcement of front wall of the abdomen using its own tissues. For this purpose the authors used the hernial sac, which, after the appropriate processing is placed under the muscles of the front wall of the abdomen and is fixed to the outer oponeurosis with supporting suture. Apart from that, for the normalization of intra-abdominal pressure during the operation the authors monitor the pressure and in case of necessity apply

weakening incisions on outer oponeurosis. Throughout the years of 2000-2012 totally 90 operations have been implemented to the patient of both sex ageing from 22 to 82. Two cases of lethal outcome occurred in post-operation period due to heavy concomitant diseases. In distant period 40 patients have been examined. One patient was found to have relapse. Most of the patients practice heavy physical work.

**Keywords:** post-operation ventral hernias, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ СРЕДНИХ И БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОБСТВЕННЫХ ТКАНЕЙ

Арчвадзе Б.К., Лагидзе И.А., Жижин И.К., Бершвили К.Л.

*Марнеульская региональная больница, Грузия*

Авторами предложен метод лечения послеоперационных вентральных грыж средних и больших размеров, который предусматривает укрепление передней стенки с использованием собственных тканей. Для этой цели использован грыжевой мешок, который

после соответствующей обработки помещается под мышцами передней стенки живота и фиксируется на наружном апоневрозе с помощью вспомогательных швов. Кроме того, с целью нормализации внутриабдоминального давления во время операции проводят

ся его контроль и при необходимости выполняются расслабляющие разрезы на наружном апоневрозе. В 2000-2012 гг. проведены операции 90 больным (35 мужчин, 55 женщин) в возрасте 22-82 года. В послеоперационный период имели место два случая

летальности, вызванные тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В отдаленном периоде наблюдались 40 больных. У одного из них был обнаружен рецидив. Большинство пациентов здоровы и заняты тяжелым физическим трудом.

### რეზიუმე

ოპერაციის შემდგომი საშუალო და დიდი ზომის ვენტრალური თიაქრების მკურნალობა საკუთარი ქსოვილების გამოყენებით

ბ. არჩვაძე, ი. ლალიძე, ი. უიჟინი, კ. ბერიშვილი

მარნეულის რეგიონული საავადმყოფო, საქართველო

ავტორების მიერ მოწოდებულია ოპერაციის შემდგომი საშუალო და დიდი ზომის თიაქრების მკურნალობის მეთოდი, რომელიც ითვალისწინებს მუცლის წინა კედლის გამაგრებას საკუთარი ქსოვილების გამოყენებით. ამ მიზნით თიაქრის პარკი, სათანადო დამუშავების შემდეგ, თავსდება მუცლის წინა კედლის კუნთების ქვეშ და დამხმარე ნაკერების საშუალებით ფიქსირდება გარეთა აპონევროზზე. ინტრააბდომინური წნევის ნორმალიზებისთვის ოპერაციის წარმოების დროს ხორციელდება წნევის კონტროლი

და, საჭიროების შემთხვევაში, გარეთა აპონევროზზე კეთდება დამასუსტებელი განაკვეთები. 2000-2012 წწ. ოპერაცია გაუკეთდა 22 წლიდან 82 წლამდე ორივე სქესის 90 ავადმყოფს. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში აღვილი ჰქონდა ორ ლეტალურ შემთხვევას, რომელთა მიზეზიც იყო მძიმე თანმხლები დაავადებები. შორეულ პერიოდში შესწავლილ იქნა 40 ავადმყოფი. ერთ მათგანს აღმოაჩნდა რეციდივი. დანარჩენი ავადმყოფი ჯანმრთელია და ეწევა მძიმე ფიზიკურ შრომას.

## НОВЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬШИХ, ГИГАНТСКИХ, КОСЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ

Арчвадзе Б.К., Беришвили К.Л.

*Марнеульская региональная больница, Грузия*

Паховые грыжи являются одним из распространенных заболеваний и согласно статистическим данным составляют 50-70% от общего количества грыж живота [1,3,4,20,23]. Рецидивы после грыжесечения по поводу паховых грыж составляют 28,8%, а при гигантских грыжах - до 43% [5]. В специализированных центрах этот показатель находится в пределах 1-5% [8,10].

Высокие показатели рецидивов обусловлены многими факторами, в частности: неправильный выбор метода операции, анатомо-топографическое строение пахового канала; технические погрешности при выполнении операции [13,15,21,24,25].

Традиционные методы герниопластики Кукуджанова, Шолдейса технически трудновыполнимы и не всегда ис-

ключают развитие рецидивов. Поиски путей, предупреждающих рецидивы, привели к разработке способов ненатяжной пластики с использованием синтетического материала [1,3,7,15,19], среди которых самым приемлемым для хирургов оказался способ Лихтенштейна, надежно укрепляющий самую слабую заднюю стенку пахового канала [21,22,24], снижая рецидивы заболевания от 0,5 до 0,9%. Исследования ряда авторов [6,16,21] показали, что синтетические импланты подвергаются глубокому изменению, инкапсулируются и прорастают соединительной тканью; при близком прилегании к мышцам вызывают дегенеративные процессы с некротическими изменениями, постепенным перерождением в рубцовую ткань. Рубцовоизмененные импланты не участвуют в физиологических процессах, часто деформируются, уменьшаются в размерах и при-



водят не только к рецидиву грыж, но и к бесплодию у мужчин [16]. Исходя из вышеизложенного, поиск безрецидивных способов герниопластики с использованием собственных тканей по сей день является актуальным [2,6,12]. Необходимо отметить, что способы укрепления пахового канала местными тканями вызывают натяжение и повреждение паховой связки, что создает предпосылки для развития рецидивных грыж. Входными воротами для них может стать любое место между паховой связкой и подшитым к ней краем апоневроза или мышцы передней брюшной стенки [14]. Исходя из вышеизложенного, при больших и гигантских паховых грыжах нами упрощен метод пластики - паховая связка укрепляется избыточным латеральным лоскутом апоневроза наружной косой мышцы живота и, таким образом, из этого лоскута создается дубликатура, края которой подшиваются к подвздошному лонному тяжу, затем лоскутом укрепляется передняя стенка пахового канала и снимается натяжение медиального лоскута.

Целью исследования явилась оценка эффективности метода дополнительного укрепления связочного аппарата стенки пахового канала в хирургическом лечении больных гигантскими паховыми грыжами.

**Материал и методы.** Материалом для данного исследования послужили истории болезни 80 оперированных в 2000-2012 гг. больных мужского пола в возрасте 20-81 год, средний возраст -  $52 \pm 6$  лет с диагнозом большие, гигантские, косые паховые грыжи. Все операции производились в плановом порядке, после проведения соответствующих исследований и подготовки (ношение специального бандажа, лечебная физкультура, обследование сердечно-сосудистой системы, антикоагулянтная терапия с контролем коагулограммы). Подготовка к операции проводилась в сроках от 7 до 14 дней. 30 больным операция проведена под эндотрахеальным наркозом, 28 – внутривенным, остальным 22 больным – местной анестезией.

Метод операции заключается в следующем: после вскрытия кожи, подкожной клетчатки, тупфером широко освобождается апоневроз наружной косой мышцы живота и вскрывается от наружного пахового кольца вверх до обнажения выхода семенного канатика. При больших и гигантских паховых грыжах, из-за растяжения, апоневроз наружной косой мышцы живота бывает всегда “в избытке”. Учитывая это обстоятельство, “избыточный” латеральный лоскут применяли не только для укрепления передней стенки пахового канала, но и для паховой связки следующим образом: края латерального “избыточного” лоскута подшивали узловым швом к подвздошно-лонному тяжу, создавая таким образом дубликатуру из латерального лоскута. После этого, в обязательном порядке укрепляли поперечную фасцию, которая при выпрямлении пахового канала при гигантских грыжах всегда разрушается (рис. 1).

Поперечная фасция восстанавливается узловыми швами до выхода семенного канатика (рис. 2). После размещения семенного канатика на месте, производили пластику пахового канала по Жирану-Спасокукоцкому, применяя швы Кимбаровского (рис. 3). При этом швом захватываются ткани апоневроза с паховой связкой.

Наконец передняя стенка пахового канала укрепляется дубликатурой латерального лоскута (рис. 4).

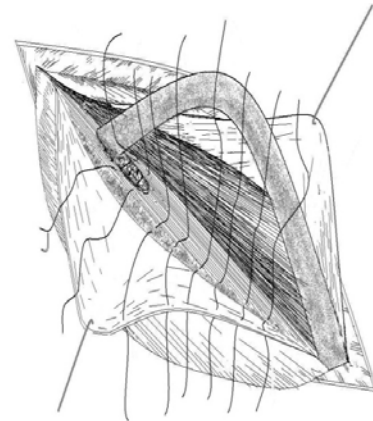


Рис. 1. Открытый паховый канал

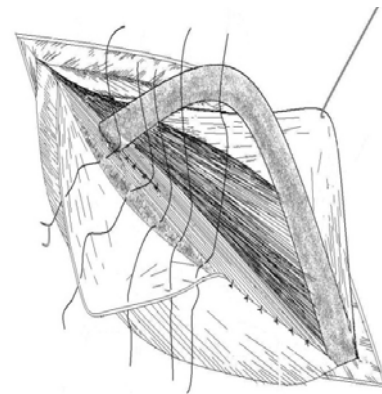


Рис. 2. Подшивание края латерального лоскута к лонному тяжу

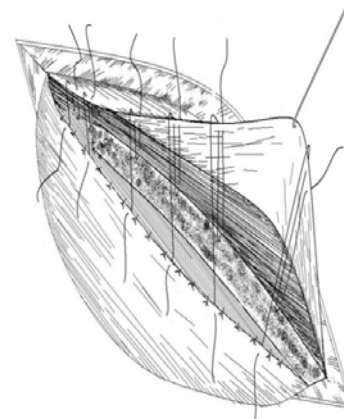


Рис. 3. Создание дубликатуры края латерального лоскута, фиксированного на пупартовой связке на апоневрозе

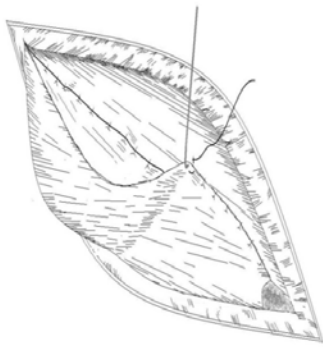


Рис. 4. Подшивание края латерального лоскута

**Результаты и их обсуждение.** Послеоперационный период у больных протекал неоднородно. У больных с особо гигантскими грыжами отмечались жалобы со стороны органов дыхания и сердечной-сосудистой системы: отдышка, тахикардия, у некоторых - боли в животе. В одном случае развилась кишечная непроходимость и на 4 день после операции возникла необходимость проведения лапаротомии; в результате выявлен заворот подвздошной кишки с ущемлением в полости малого таза. Произведена резекция 1,5 м тонкой кишки и сформирован межкишечный анастомоз - конец в конец.

У больного в возрасте 71 год развился травматический орхит и была выполнена гемикастрация. У 4 больных установлена серома, у 1 - послеоперационная пневмония, у 1 - инфаркт миокарда. В послеоперационном периоде один больной умер от пневмонии и сердечно-легочной недостаточности. Осложнения развились в 8 (10%) случаях. В послеоперационном периоде (1-8 лет) наблюдались 30 больных. Из числа наблюдаемых ни у одного больного рецидива заболевания не выявлено.

Таким образом, следует заключить, что лечение больших и гигантских паховых грыж по сей день остается проблемным, что обусловлено неудовлетворительным результатом лечения как с применением синтетического материала, так и без него. Поэтому, считаем целесообразным применение методов пластики с использованием собственных тканей, так как технические и тактические подходы в данном вопросе оправданы в плане рационального использования собственных тканей, с помощью которых укреплены как задняя, так и передняя стенка пахового канала, и в отличие от существующих методов, создана надежная опора швов на пупартовой связке, предварительно укрепляя ее подшиванием края „избыточного“ латерального апоневротического лоскута на лонно-подвздошном тяже.

Полученные в результате применения указанного метода данные позволяют сделать следующие выводы:

1) предложенный метод позволяет оптимально использовать „избыточные“ ткани для пластического материала; 2) уменьшить натяжение швов на паховой связке после укрепления его латеральным лоскутом апоневроза наружной косой мышцы живота; 3) созданная дубликатура из латерального лоскута более надежно укрепляет переднюю стенку пахового канала в сравнении с обычным методом; 4) результаты исследования подтверждают эффективность метода, так как значительно сокращается число рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Н.А., Фиодоров В.В., Гогия Б.И. К вопросу о классификации паховых грыж. Хирургия 2007; 11: 44-45.
2. Алиев С.А. Способ укрепления задней стенки пахового канала. Вестник Герниологии 2009; 3: 12-14.
3. Борисов А.Е., Митин С.Е. Современные методы лечения паховых грыж. Вестник Хирургии 2006; 4: 20-23.
4. Егиев В.Н., Шурегин С.Н. Результаты метода Лихенштейна при лечении паховых грыж. Хирургия 2012; 10: 30-44.
5. Егиев В.Н., Чижов Д.В. Проблемы и противоречия ненапряжной герниопластики. Герниология 2004; 4: 3-7.
6. Каншин Н.Н. Многослойная паховая герниопластика. Вестник Хирургии 1999; 11: 130-133.
7. Козлов В.А. Алопластика при операциях по поводу больших послеоперационных и рецидивных паховых грыж. Вестник Хирургии 1964; 12: 35.
8. Корнилов П.Г., Феоктистов Д.В., Шавелев Р.Р. Плантаценная паховая герниопластика. Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии». Сборник трудов. Ростов Н/Д: 2005; 408.
9. Лебедев Ю.Г., Смирнов А.А., Смирнов А.Д. и соавт. Герниопластика по Лихенштейну. Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии». Сборник трудов. Ростов Н/Д: 2005; 415-416.
10. Любих Е.Н., Стригин О.В., Михайлов Г.Н. и соавт. Способ хирургического лечения паховых грыж. Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии». Сборник трудов. Ростов Н/Д: 2005; 419-420.
11. Межидов Р.Т., Межидов М.Д., Хсеиханов В.В. Ненапряжная безшовная пластика по Трабукупри паховых грижах у лиц пожилого возраста. Вестник хирургии 2013; 5: 98-102.
12. Нестеренко Ю.А., Сайбупов С.А. Выбор метода пластики пахового канала при плановых операциях. Хирургия 2009; 12: 25-28.
13. Новиков К.В., Рочагов В.Н. Современное представление о причине рецидива паховых грыж. Амбулаторная хирургия 2007; 4: 51.



14. Островский В.К., Филимонов И.Е. Факторы риска рецидивов паховых грыж. Хирургия 2010; 3: 45-50.
15. Островский В.К. Способ двухслойной пластики пахового канала. Хирургия 2009; 3: 67-68.
16. Протасов А.В., Кривцов Г.А., Михалева Л.М. Влияние сетчатого имплантата на репродуктивную функцию при паховой герниопластике. Хирургия 2010; 8: 28-31.
17. Рубинов М.А., Козлов В.А., Истранов Л.П. Сравнительная оценка выживания некоторых эксплантатов для герниопластики при различных вариантах имплантации. Материалы конференции Актуальные вопросы герниологии. М.: 2002; 52-53.
18. Сковиш А.А. Сравнительная оценка некоторых способов паховой герниопластики. Хирургия 1991; 7: 103-106.
19. Шулуто А.М., Ветшев П.С., Моисеев А.Ю. и соавт. Пластика «без натяжения» - реальный путь к снижению рецидива заболевания при паховых грыжах. Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии». Сборник трудов. Ростов Н/Д: 2005; 452.
20. Чугунов А.П., Гайнанов М.А., Джорджика Р.К. Лечение больших и рецидивных паховых грыж лапароскопическим доступом. Международный конгресс «Актуальные проблемы современной хирургии». Труды. М.: 2003; 43.
21. Черепанин А.И., Покровский К.А., Поветкин А.П. и др. Послеоперационные гематомы после пахового-грыжесечения. Хирургия 2014; 14: 33-43.
22. Celedron A., Seiz A. Simultaneous repair of bilateral inguinal hernias under local anesthesia. Ann. Surgery 1997; 226: 113-117.
23. Jenkins John.T, O'DwyerPatrisk. J. Inguinal hernias. BMJ 2008; 336; 269-272.
24. Lichtenstein I.L. Herniorrhaphy: A personal experience with 6321 cases. Am. J. Surg. 1987; 153: 553-559.
25. Shah D.K., Sagar J. Massive penoscrotalhaematoma following inguinal hernia repair: a case report. Journal of Medical Case Reports 2008; 2: 357.

## SUMMARY

### NEW TECHNICAL APPROACH TO THE TREATMENT OF LARGE, GIGANTIC, OBLIQUE INGUINAL HERNIAS

**Archvadze B., Berishvili K.**

*Marneuli Regional Hospital, Georgia*

The authors suggest a method of hernioplasty for treatment of large and gigantic oblique inguinal hernias. The method envisages plasty of front wall of inguinal canal with lateral "excess" flap of abdominal external oblique muscle aponeurosis. According to the offered method the edges of the excess flap are sewn on to iliopubic cord, which first strengthens inguinal ligament before sewing to it of

the edge of medial flap and then, after its redoubling, the flap is fastened to the surface of aponeurosis by means of interrupted suture.

During 12 year period 80 patients suffering from large and gigantic inguinal hernias were operated with the suggested method. In the post-operation period 8 (10,0%) complications occurred, one (1,2%) of them with lethal outcome.

30 patients were examined in the remote period. None of them had recurrence of the disease.

**Keywords:** hernioplasty, oblique inguinal hernias.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬШИХ, ГИГАНТСКИХ, КОСЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ

**Арчвадзе Б.К., Беришвили К.Л.**

*Марнеульская региональная больница, Грузия*

Авторами предложен метод герниопластики для лечения больших и гигантских паховых косых грыж, который предусматривает пластику передней стенки пахового канала латеральным «избыточным» лоскутом апоневроза наружной косой мышцы живота. По предложенной методике края «избыточного» лоскута подшиваются на подвздошно-лонном тяже, который сначала укрепляет паховую связку перед подшиванием к ней края медиального лоскута, а затем, после удвления, лоскут закрепляется узловыми швами на поверхности апоневроза.

Предложенным способом за 12 лет прооперировано 80 больных по поводу больших и гигантских паховых грыж. В послеоперационном периоде было 8 (10,0%) осложнений, один (1,20%) летальный исход.

В отдаленном периоде обследовано 30 больных. Ни у одного рецидива заболевания не выявлено.

## რეზიუმე

ახალი ტექნიკური მიდგომა საზარდულის დიდი და გიგანტური ირიბი თიაქრების მკურნალობაში

ბ. არჩვადზე, კ. ბერიშვილი

მარნეულის რეგიონული საავადმყოფო, საქართველო

ავტორების მიერ მოწოდებულია საზარდულის დიდი და გიგანტური ირიბი თიაქრების ჰერნიოპლასტიკის მეთოდი. იგი ითვალისწინებს საზარდულის არხის წინა კედლის გამაგრებას გარეთა

ირიბი კუნთის აპონევროზის „ჭარბი“ ქსოვილების ხარჯზე. მოწოდებული მეთოდით „ჭარბი“ მედიკალური ნაფლეთის კიდე უკავშირდება თეძოსა და ბოქვენის ძვლის იოგს, რომელიც უფრო გამძლეს ხდის პუპარტის იოგს და ამცირებს ნაკერების დაჭიმულობას მასზე დაფიქსირების შემდეგ. გარეთა ირიბი კუნთის აპონევროზის გაორმაგებული ნაფლეთი, რომელიც ფიქსირდება აპონევროზის ზედაპირზე, საიმედოს ხდის საზარდულის არხის წინა კედლის გამძლეობას.

მოწოდებული მეთოდით 12 წლის განმავლობაში წარმოებულ იქნა დიდი და გიგანტური ირიბი თიაქრის 80 ოპერაცია. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ადგილი ჰქონდა 8 (10%) გართულებას და ერთ (1,2%) ლეტალობას.

ოპერაციის შორეულ პერიოდში შესწავლილია 30 ავადმყოფი. არც ერთ მათგანს არ აღმოაჩნდა დაავადების რეციდივი.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕДЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Мащенко И.С., Идашкина Н.Г., Гударьян А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Повышение эффективности лечения больных с переломами верхней и нижней челюстей по сей день остается актуальной задачей современной стоматологии, что связано со значительной частотой посттравматических осложнений, среди которых одну из ведущих ролей играет замедленная консолидация. Несмотря на значимый прогресс, связанный, в основном, с техническим усовершенствованием способов фиксации отломков челюстей, процент осложнений такого рода не проявляет тенденции к снижению и достигает 7-14% [4,10].

Известно, что регуляцию остеогенеза осуществляет комплекс факторов, создающих благоприятные условия для формирования полноценного регенерата в генетически запрограммированные сроки: физиологическое состояние нейроэндокринной и иммунной систем, неизменное действие метаболитов и факторов роста. Отражением происходящих адаптационно-приспособительных процессов при травме является динамика показателей крови и смешанной ротовой жидкости, из них наиболее значимыми являются изменения маркеров костного метаболизма, локального и системного иммунитета. При этом необходимо учитывать, что травма, сама по себе, и полученный при ней стресс часто бывают причиной развития более глубоких нарушений костного метаболизма и возникновения вторичной иммунодепрессии [1,6].

Иммунные нарушения, регуляторно-функциональные или структурные, наблюдаемые при переломах костей, определяют вероятность развития локальных воспалительных осложнений в области травмы, кото-

рые, в свою очередь, отрицательно влияют на процессы костной регенерации.

Исследованиями последних лет показано особое значение иммунных механизмов в формировании несросшихся переломов нижней челюсти [7,8]; предприняты попытки использования иммунологических критериев для прогнозирования консолидации костной ткани [2,5]. Установлено, что при замедленной консолидации костных отломков и нормальном остеогенезе имеет место реакция отдельных звеньев гуморального и клеточного иммунитета. Следует отметить также, что работы, посвященные иммунологическим аспектам нарушенного остеогенеза, малочисленны и роль цитокиновой системы в регенерации костной ткани при переломах челюстей по сей день недостаточно изучена.

Согласно современным представлениям, цитокины осуществляют межклеточные взаимодействия, однако в ряде случаев их функции выходят за рамки чисто медиаторных и приобретают системный характер, запуская каскад патологических реакций, имеющих патогенетическое значение в нарушении регенераторных процессов. Особый интерес представляют интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и ИЛ-4, являющиеся ключевыми цитокинами остеогенеза.

Многочисленные посттравматические нарушения в функционировании цитокиновой системы и их провоспалительная и противорегенераторная направленность диктуют необходимость проведения цитокинотерапии у больных с переломами челюстей.

Изучение системы цитокинов и их биологической роли в развитии и функционировании иммунной системы, участие в патогенезе большого спектра заболеваний обусловило интенсивное развитие нового направления в иммунокорректирующей терапии – цитокинотерапию. В проведенных ранее фармакологических и клинических исследованиях детально изучалось иммуномодулирующее действие препарата указанного класса – ронколейкина (Рекомбинантного интерлейкина-2 человека) [3,9].

Сведения о целесообразности использования цитокинов у больных с переломами и об их способности инициировать построение костной ткани при замедленной консолидации отломков по сей день отсутствуют.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение основных закономерностей иммунологических реакций и определение возможности оптимизации процессов остеогенеза препаратами цитокинов у больных с переломами нижней челюсти и замедленной консолидацией костной ткани.

**Материал и методы.** Исследование основано на клинко-рентгенологическом и лабораторном наблюдении и лечении 46 пациентов с переломами нижней челюсти в возрасте от 22 до 36 лет (средний возраст  $24,2 \pm 5,5$  лет), из них 38 (82,6%) мужчин и 8 (17,4%) женщин.

Из 46 поступивших в клинику пострадавших 24 (52,2%) были отнесены к социально неблагополучной группе: они временно не работали и имели материальные затруднения. Эта категория больных, как правило, злоупотребляет алкоголем. Среди общего числа пострадавших выявлены 2 (4,3%) наркозависимых пациента. В структуре сопутствующих заболеваний среди больных с переломами нижней челюсти выявлены заболевания печени – у 18 (39,1%) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 8 (17,4%), респираторной системы – у 2 (4,3%) и гормональная патология – у 9 (19,6%) пациентов. 7 пациентов были практически здоровыми, не имели хронической общесоматической патологии, которая могла оказать самостоятельное влияние на метаболизм костной ткани.

Одиночные повреждения нижней челюсти выявлены у 31 (67,4%) пациента, двусторонние переломы – у 15 (32,6%).

Лечение пострадавших проводили согласно общепринятым в Украине стандартам и локальным протоколам оказания помощи больным с травматическими повреждениями нижней челюсти. Репозицию и фиксацию отломков методом двучелюстного шинирования с межчелюстным вытяжением применяли у 42 (91,3%) пациентов, остеосинтез – у 4 (8,7%) пациентов. Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование.

Стоматологический статус оценивали после изучения жалоб, анамнеза, осмотра челюстно-лицевой области с определением состояния зубов и зубных рядов, слизистой оболочки полости рта, височно-нижнечелюстного сустава и прикуса. Особое внимание обращали на повышение температуры, наличие гематом, распространенность отека мягких тканей, болезненность при пальпации в области нижней челюсти.

После клинического обследования проводили рентгенографическое исследование. Наряду с методом панорамной рентгенографии, при необходимости, использовали компьютерную томографию.

Диагноз устанавливали на основании клинко-рентгенологических данных.

Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц-добровольцев в возрасте от 24 до 35 лет (средний возраст  $25,1 \pm 4,7$  лет), из них 15 (78,9%) мужчин и 4 (21,1%) женщины, у которых клинических признаков острых или хронических заболеваний, а также патологии зубов и пародонта не выявлено.

Пациенты и лица контрольной группы в условиях лаборатории обследовались по единому плану, который предусматривал проведение следующих исследований:

- определение содержания цитокинов ИЛ - 1 $\beta$ , ФНО –  $\alpha$  и ИЛ – 4 в сыворотке крови, продукции IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости и содержания молекулы адгезии sICAM-1 в сыворотке крови.

Забор ротовой жидкости и периферической крови из локтевой вены осуществлялся между 8-9 часами утра, строго натощак. В процессе исследования оборудование, методы и реагенты не менялись.

Продукцию цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), в качестве индикаторного фермента применяя пероксидазу хрена с использованием тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) по прилагаемым инструкциям; результаты выражали в пг/мл.

Выявление концентраций иммуноглобулинов класса sIgA, IgM, IgG в ротовой жидкости осуществлялось методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем фирмы «Полигност» (г. Санкт-Петербург).

Характеристика функционирования клеточного иммунитета осуществлялась на основе изучения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител к молекулам CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>16</sub>, CD<sub>22</sub> и CD<sub>25</sub> производства «Сорбент» (Россия).

В качестве маркера системного иммунитета определяли уровень межклеточной молекулы адгезии sICAM-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора моноклеальных антител фирмы «Bedwee Med System» (Австрия). Лабораторные исследования проводили до лечения, 10 суток, 1 и 2 месяца спустя.

На основании лабораторных исследований у 27 (58,7%) больных с повреждениями нижней челюсти выявлена депрессия местного и общего иммунологического статуса; у 19 (41,3%) пациентов исходных существенных нарушений системного иммунитета не установлено.

С учетом вышеизложенного, пациенты с переломами нижней челюсти разделены на 2 группы: I группу составили больные с нарушением показателей иммунологической реактивности (n=27), II группу – без проявлений иммунодефицита (n=19).

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 и представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для оценки достоверности между группами вычисляли t-критерий Стьюдента; различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Изучение клинических особенностей переломов нижней челюсти у 27 пациентов I группы и 19 пациентов II группы выявило идентичную локализацию и тяжесть повреждений. Смещение костных отломков отсутствовало или было маловыраженным - в пределах 0,3-0,5 см у 19 (70,4%) пациентов I группы и у 13 (68,4%) - II группы. У этих пациентов доминировали жалобы на болевые ощущения в области перелома, отмечались слабо выраженная отечность мягких тканей, несущественные нарушения прикуса. У 6 пациентов в области повреждения определялись гематомы в преддверии полости рта и в околочелюстных мягких тканях.

Смещение отломков нижней челюсти диагностировано у 14 пациентов - в 8 (29,6%) случаях у больных I группы и в 6 (31,6%) - II группы.

Анализ жалоб показал, что у всех пациентов со смещенными отломками нижней челюсти в день поступления в стационар отмечались выраженные постоянные боли в зоне повреждения. Объективно регистрировали наличие разлитой гиперемии, отек слизистой и наличие гематом (9 случаев). Затрудненное открывание рта и выраженные нарушения прикуса установлены у всех больных со смещением отломков; у 7 отмечалось онемение кожи в области подбородка

и нижней губы. Применение анальгетиков в день поступления потребовалось 13 больным со смещением отломков и 2 - без смещения.

Таким образом, проведенные перед началом лечения клинические исследования показали, что исходная симптоматика проявления переломов нижней челюсти у больных I и II групп не имела отличий и соответствовала примерно одному уровню.

При репозиции были достигнуты точное сопоставление отломков и их надежная фиксация у всех пострадавших I и II групп независимо от выбранного метода лечения. Преимущественным методом лечения было двучелюстное шинирование, у 2 пациентов в каждой группе прибегли к остеосинтезу.

Динамика клинического состояния у больных I и II групп в ближайшие сроки после репозиции отломков была положительной. Однако у больных II группы она проявлялась в более быстром купировании болей, исчезновении отечности и гиперемии в околочелюстных мягких тканях. Средние сроки купирования перечисленных симптомов во II группе составили  $6,2 \pm 0,29$  суток, в I группе -  $8,7 \pm 0,32$  суток ( $p < 0,05$ ).

При клиническом обследовании 1 месяц спустя после лечения больные I и II групп жалоб не предъявляли; общий статус - без особенностей. У большинства наблюдаемых I группы полноценной консолидации отломков нижней челюсти к этому сроку не установлено: у 19 (70,4%) пациентов I группы выявлена небольшая припухлость мягких тканей в области перелома, муфтовидное утолщение по краю нижней челюсти, характерное для костной мозоли. На рентгенограммах отмечались образование периостальной мозоли, расширение зоны перелома и частичное заполнение дефекта новой костью. У 6 (22,2%) пациентов сохранялась небольшая подвижность отломков. Выявленные клинико-рентгенологические изменения потребовали продления иммобилизации отломков нижней челюсти еще на 2 недели. Только по истечению этого срока наступило завершение костной консолидации. Следует отметить, что только у 2 (7,4%) пациентов I группы наблюдалось контактное заживление перелома по типу первичного остеогенеза за более короткое время (в течение 28-30 дней).

Завершение костной консолидации на 30 сутки отмечалось у всех представителей II группы. К этому времени ни в одном случае не выявлена подвижность отломков, пальпаторно костная мозоль не определялась, что свидетельствует о заживлении перелома без фиброзно-хрящевой фазы. Рентгенографически определяли узкую линию перелома, плотное контактирование отломков. Отсутствие костной мозоли отмечено в 16



(84,2%) случаях, у 3 (15,8%) пациентов консолидация протекала с выраженным ее образованием.

Дальнейшие исследования показали, что замедленная консолидация отломков нижней челюсти формируется в выраженных иммунодепрессивных условиях системного характера, наступивших под влиянием систематического приема алкоголя, наркотических средств и таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет и гепатит.

Подтверждением сказанного служат проведенные динамические наблюдения за состоянием системного иммунитета у пациентов I и II групп. Полученные данные свидетельствуют о более глубоких нарушениях системного иммунитета у пациентов, общий статус которых был отягощен употреблением алкоголя, наркотиков, эндокринными заболеваниями и патологией печени.

Примечательным является установленный факт, что у больных II группы показатели клеточного иммунитета практически ничем не отличались от таковых группы контроля (здоровых). Одновременно выявлено существенное повышение уровней содержания IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости, а также малозначимое - ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови (таблица). Это, по всей вероятности, связано с тем, что цитокины, как молекулы короткодистантного действия, при иммунном ответе на острое повреждение не поступают в кровоток, поэтому определяются в незначительных концентрациях.

Выявленные в исследовании изменения иммуноглобулинов основных классов, содержания молекулы адгезии sICAM-1 и цитокинов в сыворотке крови больных II группы, по-видимому, связаны с острыми повреждениями лицевого скелета и травматическим стрессом, подтверждением чего служит положительная динамика перечисленных показателей в процессе консолидации отломков нижней челюсти. Так, на 10 сутки после иммобилизации установлена нормализация IgM, IgG и sICAM-1, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  у всех пациентов II группы (таблица).

Нормализацию иммунологических показателей рассматривали на 10 день после иммобилизации как закономерное явление, с учетом того, что к этому сроку начальная стадия регенерации костной ткани (воспаление), как правило, заканчивается.

На завершающем этапе консолидации отломков нижней челюсти исследование выявило, что показатели иммунного статуса у пациентов II группы практически ничем не отличались от таковых у здоровых, что, по всей вероятности, обеспечивало полноценность дальнейшего течения регенераторных процессов

(пролиферация остеобластов, синтез коллагена и оксификация).

Изменения показателей гуморального иммунного статуса у больных I группы имели иную направленность, чем у пациентов II группы, а выявленные расстройства в цитокиновой системе оказались более выраженными в качественном отношении. Исходные нарушения иммунитета были связаны с повышением уровней IgA и IgM, в то время, как IgG почти у половины пациентов оставался в норме, что указывает на несостоятельность гуморального иммунитета у этих пациентов.

У больных I группы средний уровень содержания СД<sub>3</sub>, СД<sub>4</sub>, СД<sub>8</sub> и СД<sub>22</sub> в сыворотке крови существенно отличался от показателей II группы и был статистически более низким (таблица); в то же время число В-лимфоцитов СД<sub>25</sub> и СД<sub>16</sub>-клеток умеренно повышено в сравнении со значениями контрольной группы и выше, чем у лиц II группы, что очевидно свидетельствует о депрессии Т- и В-системных лимфоцитов и о развитии глубокого вторичного иммунодефицита по клеточному типу у пациентов первой группы (таблица).

Наиболее выраженные отклонения у пациентов исследуемой группы выявлены со стороны цитокинового профиля, что проявлялось повышенной продукцией ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  на фоне резкого снижения в сыворотке крови концентрации ИЛ-4. Такие нарушения цитокинового статуса у больных I группы свидетельствуют о серьезном дисбалансе в функционировании этой системы. Особо следует отметить, что 10 суток спустя после иммобилизации у пациентов I группы положительной динамики со стороны показателей как гуморального, так и клеточного иммунитета не установлено. Более того, у 11 (40,7%) исследуемых зарегистрировано их ухудшение (таблица). В этом периоде отмечен рост продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , прогрессивное снижение ИЛ-4 в сыворотке крови. Не достигнута нормализация иммунологического статуса и спустя 28-30 дней после проведенного лечения, что послужило основанием для назначения больным дополнительной иммунотерапевтической терапии. В качестве иммунокорректирующей терапии выбран ронколейкин. Препарат вводили подкожно, один раз в сутки в дозе 0,25 мг, курс лечения - 14 дней.

Включение иммуномодулятора ронколейкина больным I группы обеспечило положительную динамику клинических симптомов и нормализацию большинства параметров иммунитета уже на 10 день приема препарата. По завершении консолидации отломков нижней челюсти, у 20 (74,1%) пациентов I группы отклонений показателей гуморального клеточного иммунитета и параметров цитокиновой системы за пределы условной нормы не выявлено.



Таблица. Показатели иммунологического статуса у больных с переломами нижней челюсти с различным течением остеогенеза

Показатели иммунного статуса	Группа II с нормальным остеогенезом (n=19)				Группа I с замедленным остеогенезом (n=27)				Контрольная группа
	Сроки наблюдения				Сроки наблюдения				
	до лечения	спустя 10 дней	спустя 28-30 дней	спустя 2 месяца	до лечения	спустя 10 дней	спустя 28-30 дней	спустя 2 месяца	
CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%)	59,9±2,8	66,1±1,8	65,7±2,1	62,7±1,8	44,8±0,5*	45,2±0,6*	47,7±0,6*	61,3±1,8	64,8±1,6
CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	38,4±1,2	39,4±0,8	39,2±0,9	39,3±0,8	36,3±0,4*	35,9±0,6*	36,2±0,4*	38,9±1,1	39,8±0,9
CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	22,6±1,2	23,2±0,8	24,5±0,9	24,1±0,9	19,2±0,4*	20,0±0,7*	19,4±0,4*	22,3±0,4*	24,6±0,8
CD <sub>22</sub> <sup>+</sup> (%)	20,6±0,8	20,8±0,7	20,6±0,7	20,8±0,7	23,5±0,5*	24,1±0,9*	23,8±0,8*	21,2±0,9	20,4±0,9
CD <sub>10</sub> <sup>+</sup> (%)	10,4±0,4	10,8±0,3	10,7±0,3	10,5±0,3	12,8±0,6*	12,9±0,6*	12,4±0,6*	11,2±0,6	10,9±0,4
CD <sub>25</sub> <sup>+</sup> (%)	9,2±0,2	9,1±0,2	9,0±0,2	9,4±0,2	10,2±0,3	10,8±0,4*	9,6±0,4	9,4±0,4	9,6±0,3
sICAM-1 (%)	397,1±6,1*	206,3±6,2*	229,4±9,3	234,5±7,3	668,2±10,3*	592,7±10,4*	551,3±10,3*	308,4±8,8*	232,4±7,1
IgA(г/л)	1,2±0,04*	1,44±0,02	1,41±0,03	1,46±0,03	0,40±0,03*	0,38±0,03*	0,42±0,03*	1,26±0,02*	1,48±0,02
IgG(г/л)	8,7±0,2	10,6±0,4	10,4±0,6	10,2±0,4	11,8±0,4*	11,6±0,5*	11,7±0,4*	11,0±0,4	10,8±0,3
IgM(г/л)	0,48±0,02*	0,32±0,02	29,3±0,02	0,27±0,02	1,02±0,03*	1,11±0,04*	1,02±0,04*	0,42±0,02*	0,31±0,02
ИЛ-1β (пг/мл)	84,5±1,4*	26,3±1,6	20,8±1,2	24,4±1,6	363,4±6,6*	302,6±7,2*	341,8±10,2*	127,7±8,8*	22,6±1,6
ФНО-α (пг/мл)	98,8±1,2*	48,5±1,4	45,6±1,4	50,1±1,9	102,7±12,2*	118,9±14,1*	199,7±12,6*	62,2±1,8*	47,4±1,2
ИЛ-4 (пг/мл)	61,3±2,3	62,1±2,5	70,8±3,3*	68,3±2,4	48,7±1,3*	50,1±1,3*	50,4±1,3*	76,5±1,4*	64,7±2,4

примечания: \* -  $p < 0,05$  достоверно по отношению к данным контрольной группы

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют сделать следующие выводы:

1. В реализации замедленной консолидации отломков нижней челюсти значимая роль принадлежит иммунологической детерминированности измененной реактивности организма под влиянием заболеваний эндокринного генеза, злоупотребления алкоголя и наркотических средств.
2. В патогенезе замедленной консолидации костной ткани определяющее значение принадлежит изменению реактивности организма, которая реализуется в трех основных направлениях:
  - иммунодефицит гуморального иммунитета;
  - иммунодепрессия клеточных факторов защиты;
  - дисбаланс в функционировании цитокиновой системы.
3. Диагностическими критериями особенностей течения остеогенеза у больных с переломами нижней челюсти следует считать уровни продукции межклеточной молекулы адгезии sICAM-1 и цитокина ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови: развитие замедленной консолидации отломков нижней челюсти сопровождается повышением их параметров до  $668,2 \pm 10,3$  пг/мл и  $363,4 \pm 6,6$  пг/мл соответственно, что более чем в 2 и в 15 раз превышает показатели в контрольной группе.
4. Включение в комплекс традиционного лечения переломов нижней челюсти иммуномодулятора ронколейкина продемонстрировало его клинико-иммунологическую эффективность у пациентов с нарушенным остеогенезом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агасян В.А. Механизмы формирования стрессорного иммунодефицита при переломах нижней челю-

сти и методы их коррекции. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2012; 116.

2. Бердюгина О.В., Бердюгин К.А. Иммунологические критерии прогнозирования замедленной консолидации костной ткани. Травматология и ортопедия России 2009; 2(52): 59-66.
3. Егорова В.Н., Попович А.М., Бабаченко И.В., Серебряная Н.Б., Смирнов М.Н. Интерлейкин-2: обобщенный опыт клинического применения. Санкт-Петербург: «Ультра Принт», 2012. 98 с.
4. Матрос-Таранец И.Н., Маргвелашвили А.В. Новые методы лечения травм челюстно-лицевой области. Вісник стоматології 2008; 1: 144-145.
5. Мироманов А.М., Усков С.А. Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. Гений ортопедии 2011; 4: 26-30.
6. Нагірний Я.П. Шляхи оптимізації репаративного остеогенезу у хворих з травматичними переломами нижньої щелепи. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Тернопіль: 2008; 298.
7. Ткаченко П.І., Білокін С.С., Гуржій О.В., Білокін Н.П. Репаративний остеогенез: теоретичні аспекти у практичній стоматології. Стоматологія 2003; 11: 15-18.
8. David JP. Osteoimmunology. Adv Immunol. 2007; 95: 149-165.
9. Degtyareva M.V., Soldatova I.G., Pankratyeva L.L. et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of human recombinant interleukin-2 in neonatal infections. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine; June 2012: 55-56.
10. Mathog RH., Toma V, Clayman L, Wolf S. Nonunion of mandible: an analysis of contributing factors. J Oral Maxillofac Surg. 2000; 58(7): 746-53.

#### SUMMARY

### IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DELAYED REGENERATION OF MANDIBULAR FRACTURES

Mashchenko I., Idashkina N., Gudaryan A.

*SE «Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine*

The level of complications in patients with the mandibular fractures does not have a tendency to the decline. A research purposes is a study of the basic laws of immunological reactions and possibility of optimizing processes osteogenesis by drugs-cytokines at patients with the mandibular fractures with delayed consolidation of bone tissue. 46 patients with the mandibular fractures were observed. The maintenance of cytokines IL - 1 $\beta$ , TNF -  $\alpha$ , IL - 4, sICAM-1 in the blood serum, IgA, IgM, IgG in a mouth liquid was probed. It is set that in pathogenesis of delayed consolidation a basic role is played by changes reactivity of organism, which realized in three directions: immunodeficit of humoral immunity, immunodepression of cellular factors of defence, disbalance in functioning of

the cytokines system. It is necessary to count the levels of products sICAM-1 and cytokine IL-1 $\beta$  in the blood serum by the diagnostic criteria of bone repair features at patients with the mandibular fractures: development of delayed consolidation of mandibular fragments is accompanied the increase of their parameters at the control group more than in 2 and in 15 times ( $668,2 \pm 10,3$  pg/ml and  $363,4 \pm 6,6$  pg/ml relatively). Including in the complex treatment of the mandibular fractures of immunomodulator Ronkoleukin showed clinico-immunological efficiency for the patients with impaired bone repair.

**Keywords:** mandibular fractures, delayed consolidation, bone repair, immunological aspects.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАМЕДЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ  
ПЕРЕЛОМОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Мащенко И.С., Идашкина Н.Г., Гударьян А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Процент осложнений у пациентов с переломами челюстей по сей день не проявляет тенденции к снижению. Целью исследования явилось изучение основных закономерностей иммунологических реакций и возможности оптимизации процессов остеогенеза препаратами цитокинов у больных с переломами нижней челюсти с замедленной консолидацией костной ткани. Наблюдали 46 пациентов с переломами нижней челюсти. Исследовали содержание цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и молекул адгезии sICAM-1 в сыворотке крови, IgA, IgM, IgG в ротовой жидкости. Установлено, что в патогенезе замедленной консолидации основную роль играют изменения реактивности организма, которые реализуется в трех направлениях: иммунодефицит гуморального иммунитета, иммуно-

депрессия клеточных факторов защиты, дисбаланс в функционировании цитокиновой системы. Диагностическими критериями особенностей течения остеогенеза у больных с переломами нижней челюсти следует считать уровни продукции межклеточной молекулы адгезии sICAM-1 и цитокина ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови: развитие замедленной консолидации отломков нижней челюсти сопровождается повышением их параметров до  $668,2 \pm 10,3$  пг/мл и  $363,4 \pm 6,6$  пг/мл соответственно, что более чем в 2 и в 15 раз превышает показатели контрольной группы. Включение в комплекс лечения переломов нижней челюсти иммуномодулятора ронколейкина продемонстрировало клинико-иммунологическую эффективность препарата у пациентов с нарушенным остеогенезом.

რეზიუმე

ქვედა ყბის მოტეხილობების შენელებული რეგენერაციის იმუნოლოგიური ასპექტები

ი. მაშენკო, ნ. იდაშკინა, ა. გუდარიანი

სახელმწიფო უნივერსიტეტი “უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია”, დნეპროპეტროვსკი, უკრაინა

ყბის მოტეხილობის მქონე პაციენტებში გართულებების მაჩვენებელი არ ავლენს კლების ტენდენციას. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნოლოგიური რეაქციების ძირითადი კანონზომიერების შესწავლა და ციტოკინების პრეპარატების საშუალებით ოსტეოგენეზის პროცესების ოპტიმიზების შესაძლებლობის განსაზღვრა. ქვედა ყბის მოტეხილობის მქონე პაციენტებში ძვლის ქსოვილის შენელებული კონსოლიდაციით. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 46 პაციენტი ქვედა ყბის მოტეხილობით. სისხლის შრატში განისაზღვრა ციტოკინების IL (interleukin)-1 $\beta$ , TNF(tumor necrosis factor)- $\alpha$ , IL(interleukin)-4 და ადგეზიის მოლეკულის sICAM-1, ხოლო პირის ღრუს სითხეში - IgA, IgM, IgG შემცველობა. დადგინდა, რომ შენელებული კონსოლიდაციის პათოგენეზში ძირითად როლს თამაშობს ორგანიზმის რეაქტიულობის

ცვლილებები სამი მიმართულებით: ჰუმორული იმუნიტეტის იმუნოდეფიციტი, დაცვის უჯრედული ფაქტორების იმუნოდეპრესია, დისბალანსი ციტოკინების სისტემის ფუნქციონირებაში. ქვედა ყბის მოტეხილობის მქონე პაციენტებში ოსტეოგენეზის მიმდინარეობის თავისებურების სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმებად უნდა ჩაითვალოს sICAM-1 ადჰეზიის უჯრედშორისი მოლეკულის და სისხლის შრატში ციტოკინის IL (interleukin) - 1 $\beta$  პროდუქციის დონე: ქვედა ყბის ნატეხების შენელებული კონსოლიდაციის განვითარებას თან ახლავს მათი პარამეტრების ზრდა ( $668,2 \pm 10,3$  pg/ml და  $363,4 \pm 6,6$  pg/ml). დარღვეული ოსტეოგენეზის მქონე პაციენტებში ქვედა ყბის მოტეხილობის მკურნალობის კომპლექსში იმუნომოდულატორის რონკოლეიკინის ჩართვამ აჩვენა მისი კლინიკური და იმუნოლოგიური ეფექტურობა.

## EARLY REPOLARIZATION, LOCALIZATION OF J POINT ELEVATION ON ECG AND ARRHYTHMIAS

<sup>1</sup>Matoshvili Z., <sup>2</sup>Petriashvili Sh., <sup>1</sup>Archvadze A., <sup>1</sup>Azaladze I.

<sup>1</sup>Central University Clinic named after N. Kipshidze, Tbilisi, Georgia;  
<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Early repolarization pattern (ERP) is a common ECG variant, characterized by J point elevation manifested either as terminal QRS slurring (the transition from the QRS segment to the ST segment) or notching (a positive deflection inscribed on terminal QRS complex) associated with concave upward ST-segment elevation and prominent T waves in at least two contiguous leads [1]. The J point deflection occurring at the QRS-ST junction (also known as Osborn wave or J wave) was first described by John J. Osborn. Osborn described the classic J-wave in experimental hypothermia [2]. Dogs subjected to hypothermia developed spontaneous VF which was preceded by the development of J waves [2]. The J wave, which was attributed to a current of injury (hence the term 'J'), was later termed "The Osborn Wave". Further experiments demonstrated that hypothermic J waves are presumably the ECG reflection of increased dispersion of repolarization caused by a disproportionate abbreviation of the epicardial action potential compared to the endocardium [3]. ER is a common ECG pattern characterized by J-point and ST segment elevation in 2 or more contiguous leads. The presence of ER pattern in the precordial leads has been considered a benign phenomenon, but recently its presence in the inferior and/or lateral leads has been associated with idiopathic VF in case-control studies (ER syndrome) [4-9]. Furthermore, the ER ECG pattern is associated with an increased risk of arrhythmic death and mortality in epidemiological studies, either as a primary cause of sudden death or in conjunction with concurrent cardiac disease [10,11,14,15].

Also there are some trials with absolutely different results. So ER is not well known phenomenon up until now and conducting of further trials to obtain more information is necessary.

Today, based on the results of many conducted trials, the myth that ER is absolutely benign phenomenon has been practically destroyed.

In patients with early repolarization, it is possible to find different localization of J point elevation. There are some opinions that localization of J point elevation may have some predictive value. Example: some trials show that J point elevation in inferior ECG leads, is associated with worse prognosis [12,13]. There is no information, however, supporting that J point localization is correlated to premature ventricular beats.

Final aim of this observational study was to determine correlation between localization of J point elevation and a number of premature ventricular beats.

**Materials and methods.** 52 patients (19-68 years old) were included in the observation. These are 52 patients (31 men and 21 women) with early repolarization ECG patterns, who were admitted at the Central University Hospital named after N. Kipshidze during the period from 2009 to 2014.

The patients were divided in two groups based on localization of J point elevation. First Group – 9 patients (5 men and 4 women) with J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads on a standard 12-lead ECG reading, Second Group – other 43 (26 men and 17 women) patients with another localization of J point elevation.

**Inclusion Criteria.** The trial was conducted on the patients with early repolarization, thus exhibiting the ECG patterns of early repolarization, J-point and ST segment elevation in 2 or more contiguous leads.

**Exclusion Criteria.** Coronary artery disease, structural heart disease, manifested ECG pattern of another inherited primary arrhythmia syndromes (e.g.: Brugada Syndrome, Long QTs, Short QTs) and family history of mortality caused by cardiac disorders.

Patients with other manifested reasons for premature ventricular rhythm, such as low potassium or hyperthyroidism were excluded from this study.

All these patients hadn't the history of nasal or oral decongestants use, they don't took the caffeine-containing foods/drinks, they hadn't the history of present known any proarrhythmic (ex., sympathomimetic drugs) medications use. Also for exclusion of any medical impact on the study involved patients, they did not receive any medications. This fact virtually eliminates almost all of the possible reasons for the premature ventricular beats.

The following methods were used in evaluation: standard 12-lead ECG reading, Stress test (treadmill) ECG, Echocardiography, existing coronary angiography data, 24 hour ambulatory ECG (Holter) monitoring.

Table 1. Localization of J point elevation and absolute number of premature ventricular beats

Localization of J point Elevation on ECG	Number of Patients	Absolute Number of Premature Ventricular Beats (sum)
Inferior and/or lateral localization	9	15 442
another localization	43	45 714

Table 2. Localization of J point elevation and mean number of premature ventricular beats

I group (n=9)		II group (n=43)		t	p
Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation		
1715.78	1152.77	1063.12	639.46	2.388	0.021

There were no medications administered before or during monitoring.

**Results and their discussion.** It is already known that amount premature ventricular beats generally is a little more in men than in women. In our study in the first group (9 patients) there are 55,55% men, in the second group (43 patients) there are 60,5% men. Our study shows that mean number of premature ventricular beats is more in the first group then in the second. It means that there is not impact of sex factor of increased number of premature ventricular beats in the first group. So, J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads may be independent risk factor of premature ventricular beats.

The direction to investigate patients with early repolarization chosen for this study is innovative, and bears quite significant new results.

The scope of the study had certain limitations: it was conducted on a rather limited amount of patients out of the population of Georgia.

Data obtained from 24 hr ECG Holter monitoring was analyzed, processed and compared for each study group (J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads vs. any other localization of J point elevation).

The comparison has shown that in the first group (J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads) the total calculated sum of premature ventricular beats was 15 442; in the second group (any other localization of J point elevation) this sum of premature ventricular beats amounted to 45 714.

Mean number of premature ventricular beats in the first group was 1716 per patient. Mean number of premature ventricular beats in the second group was 1063. On average, the patients in the first group had 1.61 times higher number of premature ventricular beats than patients in the second group.

This comparison shows significant difference between these two groups: number of premature ventricular con-

tractions is higher by 61% in the first group. Table 2 shows statistical significance of the.

### Conclusion

We compared the number of premature ventricular beats in two groups: J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads (Group 1) vs. any other localization of J point elevation (Group 2).

The results of the study shows that the number of premature ventricular beats in first group was 61% higher. Thus, in our opinion J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads, is more arrhythmogenic.

### REFERENCES

1. Abe A., Ikeda T., Tsukada T. et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm*. 2010; 7(5): 675-82.
2. Delaney JT, Muhammad R, Blair MA, Kor K, Fish FA, Roden DM, Darbar D. A KCNJ8 mutation associated with early repolarization and atrial fibrillation. *Europace*. 2012; 14(10): 1428-32.
3. Derval N., Simpson C.S., Birnie D.H. et al. Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am CollCardiol*. 2011; 58(7): 722-8.
4. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008;358:2016–2023.
5. Haruta D., Matsuo K., Tsuneto A. et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123(25): 2931-7.



6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949–953.
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, et al., Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
8. Nam G.B., Ko K.H., Kim J. et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31(3): 330-9.
9. Patel R.B., Ng J., Reddy V. et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *CircArrhythm Electrophysiol.* 2010; 3(5): 489-95.
10. Rosso R., Adler A., Halkin A., et al. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm.* 2011; 8(6): 923-9.
11. Rosso R., Kogan E., Belhassen B. et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am CollCardiol.* 2008; 52(15): 1231-8.
12. Serra-Grima R, Doñate M at al. Long-term follow-up of early repolarization pattern in elite athletes. *Am J Med.* 2015; 128(2):192.
13. Shulman E, Aagaard P, at al. Prognostic value of automatically detected early repolarization. *Am J Cardiol.* 2014; 114(9): 1431-6.
14. Sinner M.F., Reinhard W., Muller M. et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med.* 2010; 7(7): p.e1000314.
15. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J. et al., Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med.* 2009; 361(26): 2529-37.

## SUMMARY

### EARLY REPOLARIZATION, LOCALIZATION OF J POINT ELEVATION ON ECG AND ARRHYTHMIAS

<sup>1</sup>Matoshvili Z., <sup>2</sup>Petriashvili Sh., <sup>1</sup>Archvadze A., <sup>1</sup>Azaladze I.

<sup>1</sup>Central University Clinic named after N. Kipshidze, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Department of Internal Medicine №1, Georgia

Final aim of this observational study was to determine correlation between localization of J point elevation and number of premature ventricular beats.

The 52 patients (19-68 years old; 31 men and 21 women) were divided in two groups based on localization of J point elevation. First Group – 9 patients (5 men and 4 women) with J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads on a standard 12-lead ECG reading, Second Group – other 43 (26 men and 17 women) patients with another localization of J point elevation.

Total summarized number of premature ventricular contractions for each group was compared and analyzed.

The results of the study shows that the number of premature ventricular beats in first group was 61% higher. Thus, in our opinion J-point elevation  $\geq 1$  mm in  $\geq 2$  contiguous inferior and/or lateral leads, is more arrhythmogenic. Data shows that this difference is statistically significant.

**Keywords:** early repolarization; localization; ECG; atrial fibrillation; ambulatory 24 hours ECG monitoring.

## РЕЗЮМЕ

### РАННЯЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ, ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭЛЕВАЦИИ ТОЧКИ J И АРИТМИИ

<sup>1</sup>Матошвили З.Т., <sup>2</sup>Петриашвили Ш.Г., <sup>1</sup>Арчвадзе А.Т., <sup>1</sup>Азаладзе И.Г.

<sup>1</sup>Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент внутренней медицины №1. Грузия

Целью исследования явилось определение прогностической ценности локализации элевации точки J по суточному количеству желудочковых экстрасистол.

Анализ результатов проведенного исследования выявил, что в I группе (элевация точки J  $\geq 1$  мм в двух или более соседних или соответствующих нижне/боковых отведениях) количество желудочковых экстрасистол на 61% выше, чем во II группе (элевация точки J другой локализации). Процентное соотношение мужчин в I группе ниже, чем во II, что исключает возможность увеличения количества экстрасистол в этой группе влиянием полового фактора.

Полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что желудочковая экстрасистольная аритмия появляется чаще при нижне/боковой локализации элевации точки J, чем при других локализациях.

რეზიუმე

ნაადრევი რეპოლარიზაცია, J წერტილის ელევაციის ლოკალიზაცია და არითმიები

<sup>1</sup>ზ. მათოშვილი, <sup>2</sup>შ. პეტრიაშვილი, <sup>1</sup>ა. არჩვაძე,  
<sup>1</sup>ი. აზალაძე

<sup>1</sup>ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი №1, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა J წერტილის ელევაციის ლოკალიზაციის პროგნოზული ღირებულების შეფასება. შეფასების კრიტერიუმად შერჩეულ იქნა პარკუტოვანი ექსტრასისტოლიის დღე-ღამური რაოდენობა.

პარკუტოვანი ექსტრასისტოლების რაოდენობა ფასდებოდა ორ სხვადასხვა ჯგუფში (J წერტილის ელევაციის ლოკალიზაციის მიხედვით).

შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ პირველ ჯგუფში (J წერტილის ელევაცია  $\geq 1$  მმ ეკგ-ს  $\geq 2$  თანმიმდევრულ ან ქვედა/ლატერალურ განხრებში) პარკუტოვანი ექსტრასისტოლების რაოდენობა 61%-ით მეტია. ამასთან, მამაკაცების პროცენტული რაოდენობა პირველ ჯგუფში უფრო ნაკლებია, ვიდრე მეორეში (J წერტილის ელევაცია სხვა ლოკალიზებით). ეს გამორიცხავს ამ ჯგუფში სქესის ფაქტორის გავლით პარკუტოვანი ექსტრასისტოლების რაოდენობის მომატებას. აღნიშნულ მონაცემებზე დაყრდნობით, J წერტილის ქვედა/ლატერალური ელევაციის დროს პარკუტოვანი ექსტრასისტოლური არითმია უფრო ხშირია.

## PREVALENCE OF SELF-REPORTED FOOD ALLERGY IN DIFFERENT AGE GROUPS OF GEORGIAN POPULATION

Lomidze N., Gotua M.

<sup>1</sup>Center of Allergy and Immunology; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia

Food allergy is an emerging public health and nutritional issue worldwide. Epidemiological studies in high income countries suggested that a big proportion of the population in Europe and America report adverse reactions to food. Data from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) revealed that 12% of the population reported adverse reactions caused by eating certain foods though this ranged from 4.6% in Spain to 19% in Australia [3,6,9]. Self-reported prevalence of food allergy varied from 1.2% to 17% for milk, 0.2% to 7% for egg, 0% to 2% for peanuts and fish, 0% to 10% for shellfish, and 3% to 35% for any food [4]. According to Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines published in 2014 by European Academy of Allergy and clinical Immunology the overall lifetime prevalence of self-reported FA in Europe is 17.3% [1,8]. EU-funded multidisciplinary Integrated Project EuroPrevall, launched in June 2005 also suggested a true rise in prevalence over the past 10-20 years.

In comparison with objective measurements, self-reported adverse food reactions tend to over-estimate the prevalence of true food allergies resulting in nutritionally-unbalanced diets. This restrictive lifestyle may have a significant psychosocial impact on the allergic individuals and their families [5,6,7,9].

In Georgia there are no precise data concerning the prevalence of food allergy in children and adults. By knowing the relevancy of the problem it is very important to have data about the country and how it looks in comparison to other countries.

The aim of our study was to report the prevalence of self-reported food allergy in the different age groups of Georgian population and to reveal the most common self-reported food allergens. Although self-reported food allergy does not represent actual food allergy epidemiology, it is useful as a proxy measure of the potential demand for allergy medical services, and may guide public health allergy service users between general and specialist medicine, more generally for public health planning.

**Material and methods.** To estimate the prevalence of self-reported food allergies in different aged groups of Georgian Population we used ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) phase III study methodology and questionnaires for data collection (Detailed ISAAC protocols are available on the ISAAC Website) [2]. The core questionnaires comprised questions on symptoms of asthma, rhinitis and eczema. Questions about food allergy

were added to the survey and involved questions about self-reported food allergy and the name(s) of implicated food.

6/7 years old 6140 children (response rate-94,5%) and 13/14 years old 5373 adolescents (response rate-86,9%) from two locations of Georgia, Tbilisi and Kutaisi were surveyed. 500 randomly assessed adults from Tbilisi aged 18 years and older were added later (response rate-97,6%).

The self-reported questionnaires were obtained for the 13/14 years old school children and for adults and parental questionnaires for 6/7 years old age group. The schools were randomly arranged on a list and were invited to participate in the survey. Approval of M. Iashvili Children's Central Hospital's Bioethics committee was given to conduct this research. Individuals who filled in and returned a questionnaire were called "responders". Each school determined the strategy most likely to maximize the response rate such as reminder messages or phone calls. Associations between food allergy and allergic symptoms (asthma, rhinoconjunctivitis and eczema) for the 6/7 and 13/14 years old age groups were investigated using logistic regression. P-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

**Results and their discussion.** Our study revealed that overall prevalence of self-reported food allergy in 6/7 years old age group was 15,7%. The commonest allergenic food was hen's egg (22,4%), followed by citrus (12,6%), hazel nut (12%), cow's milk (11,5%), walnut (8,5%), dairy products (6,5%), strawberry (6,3%), carrot (4,8%)

and tomato (3,4%). Flour, fish, peach, banana and beet-root encountered less than 2%. Self-reported food allergy was almost the same in 13/14 years old adolescents and encountered – 15,9%. The most reported food in this age group was hazel nut (21,5%) and the second most common-hen's egg (14, 4%). Other implicated foods were: citrus (11,8%), walnut (8,8%), tomato (8,4%), cow's milk (4%), strawberry (4%), flour (2,9%), dairy products (2,4%), and fish (2,1%). The proportion of schoolchildren that reported food allergy decreased with age and overall prevalence of self-reported food allergy in adults (18 years and older) comprised – 13,9%. The commonest self-reported food causing allergy symptoms was walnut (11,7%), followed by hazelnut (10,2%), hen's egg (5,88%), citrus (5,8%) and fish (2, 94%) (Chart).

The findings also revealed that food allergy is one of the most important risk factor for symptoms associated with asthma (OR-3,05; 95%CI 2.50-3.74), rhinoconjunctivitis (OR-2,85; 95%CI 2.24-3.64) and eczema (OR-5,42; 95%CI 4.08-7.18) in childhood (Table).

Adverse reactions to food and food allergies are an increasing problem and published studies on food allergy time-trends confirm the rising prevalence worldwide. While many studies on food allergy have been conducted so far, this is the first time its prevalence has been investigated in different age groups of Georgian population. Findings revealed that self-reported food allergy among 6/7 years old age group was 15,7%. The data were almost the same in 13/14 years old age group and comprised 15,9%. The

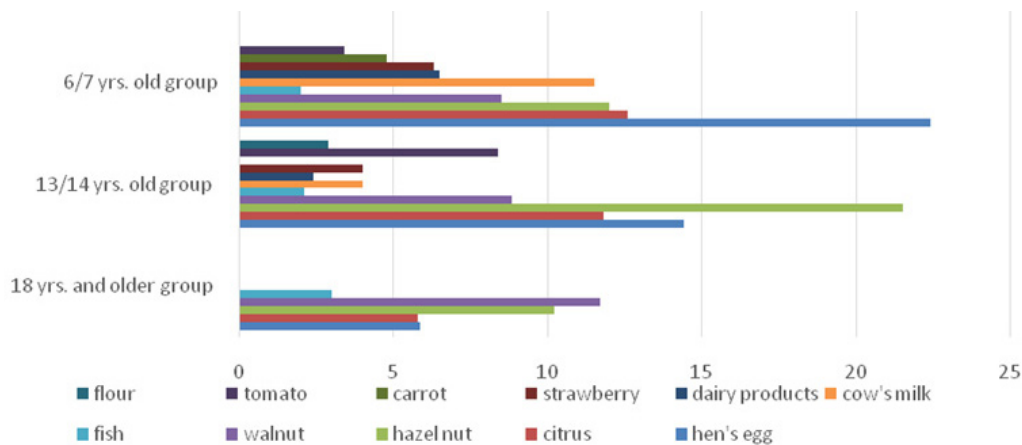


Chart. Self-reported Foods in Different Age Groups of Georgian Population

Table. Factors Associated with Food Allergy in Childhood

Associated factors	Crude OR	95% confidence interval	p value
Asthma symptoms	3.05	2.50 – 3.74	0.000
Rhinoconjunctivitis symptoms	2.85	2.24 – 3.64	0.000
Eczema symptoms	5.42	4.08 – 7.18	0.000

proportion of self-reported food allergy decreases with age and encounters 13,9% of adult population. Study revealed, that hen's egg was the commonest implicated food for 6/7 years age group, hazel nut – for 13/14 yrs. old age group followed by hen's egg. Walnut and hazel nut were most reported foods for adult population. The results of our study also indicated, that food allergy is a risk factor for symptoms associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema.

Reported results clearly suggest that governments and health policy makers must develop a greater awareness of the significance and impact of food allergy, particularly in schoolchildren as making correct diagnosis is essential and prevents from restrictive diet that may be at risk of developing nutritional deficiencies.

The data has provided the first population based epidemiological information related to food allergy among children and adults in Georgia. Results should provide significant reference values and serve as baseline information for subsequent food allergy screening, diagnosis and treatment. Our findings can also inform the public health officials on the disease burden and may offer some recommendations for minimizing the allergy-related risks.

**Acknowledgement.** We are thankful to all school directors and teachers who helped us in data collection.

## REFERENCES

1. Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated Food Allergy and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin.* 2012;32:35-50.
2. ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 2011. Available: <http://isaac.auckland.ac.nz> [accessed November 2011]
3. Kummeling I, Mills E.N.C. et al. The EuroPrevall surveys on the prevalence of food allergies in children and adults: background and study methodology. *Allergy* 2009; 64: 1493–1497 .
4. Muraro A, Roberts G et al. EAAACI Guidelines, Food allergy and Anaphylaxis 2014.
5. NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(6):S1-S58.
6. Nwaru BI. et al. The epidemiology of food allergy in Europe: protocol for a systematic review *Clin Transl allergy* 2013;3:13.
7. Prescott S, Allen KJ. FA: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:155–160.
8. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3): 638-46.
9. Sichere SH. Epidemiology of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:594-602.

## SUMMARY

### PREVALENCE OF SELF-REPORTED FOOD ALLERGY IN DIFFERENT AGE GROUPS OF GEORGIAN POPULATION

**Lomidze N., Gotua M.**

*<sup>1</sup>Center of Allergy and Immunology; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Georgia*

Epidemiological studies in high income countries suggested that a big proportion of the population in Europe and America report adverse reactions to food. Self-reported prevalence of food allergy varied from 1.2% to 17% for milk, 0.2% to 7% for egg, 0% to 2% for peanuts and fish, 0% to 10% for shellfish, and 3% to 35% for any food. The aim of our study was to report the prevalence of self-reported food allergy in the different age groups of Georgian population and to reveal the most common self-reported food allergens. ISAAC phase III study methodology and questionnaires were used for data collection. Questions about food allergy were added to the survey and involved questions about self-reported food allergy. 6-7 years old 6140 children (response rate-94,5%) and 13-14 years old 5373 adolescents (response rate-86,9%) from two locations of Georgia, Tbilisi and Kutaisi were surveyed. 500 randomly assessed adults from Tbilisi aged 18 years and older were added later (response rate-97,6%). Findings revealed that self-reported food allergy among 6-7 years old age group and 13-14 years old age were almost the same (15,7% and 15,9% correspondingly) and slightly lower in adult population - 13,9%. Study revealed, that hen's egg was the commonest implicated food for 6-7 years age group, hazel nut – for 13-14 years old age group followed by hen's egg. Walnut and hazel nut were most reported foods for adult population. The findings also revealed that food allergy is one of the most important risk factor for symptoms associated with asthma (OR-3,05; 95%CI 2.50-3.74), rhinoconjunctivitis (OR-2,85; 95%CI 2.24-3.64) and eczema (OR-5,42; 95%CI 4.08-7.18) in childhood. The data has provided the first epidemiological information related to food allergy among children and adults in Georgia. Results should serve as baseline information for food allergy screening, diagnosis and treatment. Our findings can also inform the public health officials on the disease burden and may offer some recommendations for minimizing the allergy-related risks.

**Keywords:** food allergy prevalence, self-reported food allergy.



## РЕЗЮМЕ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САМООЦЕНЕННОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ ГРУЗИИ

Ломидзе Н.Н., Готуа М.А.

<sup>1</sup>Центр аллергии и иммунологии; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Эпидемиологические исследования, проведенные в странах с высоким уровнем доходов показали, что большой процент населения Европы и Америки отмечает наличие неблагоприятных реакций на пищу. По данным литературы, распространенность пищевой аллергии среди опрошенных варьирует в пределах от 1,2% до 17% в случае молока, 0,2% до 7% в случае яйца, 0% до 2% - арахиса и рыбы, от 0% до 10% - моллюсков и от 3% до 35% в случае другой пищи. Целью данного исследования явилось определение распространенности пищевой аллергии в разновозрастных группах населения Грузии и выявление наиболее распространенных пищевых аллергенов. Сбор данных проводился с использованием стандартизированной методологии «ISAAC» (Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей, III фаза исследования), рекомендованной и одобренной ВОЗ. В опросник были включены вопросы, связанные с пищевой аллергией. В исследовании участвовали 6140 детей в возрасте 6-7 лет (процент полученных ответов - 94,5%) и 5373 подростков в возрасте 13-14 лет (процент полученных ответов - 86,9%) из двух регионов Грузии, Тбилиси и Кутаиси. 500 опрошенных из Тбилиси в возрасте 18 лет и старше были включены в исследование позже (процент полученных ответов - 97,6%). Результаты показали схожие данные о наличии пищевой аллергии в 6-7- и в 13-14-летних возрастных группах (15,7% и 15,9%, соответственно), а среди взрослого населения - 13,9%. Исследования показали, что наиболее частой причиной пищевой аллергии в 6-7-летней возрастной группе является куриное яйцо, а в 13-14-летней возрастной группе - лесной орех и куриное яйцо. Грецкий орех и лесной орех были наиболее частыми причинами пищевой аллергии среди взрослой популяции. Результаты исследования выявили, что пищевая аллергия является одним из значимых факторов риска развития симптомов, ассоциированных с астмой (OR-3,05; 95%CI 2.50-3.74), рино-конъюнктивитом (OR-2,85; 95%CI 2.24-3.64) и экземой (OR-5,42; 95%CI 4.08-7.18) в детском возрасте. Полученные данные являются первой эпидемиологической информацией связанной с пищевой аллергией среди детей и взрослых в Грузии. Результаты исследования могут служить в качестве основной информации для скрининга, диагностики и лечения пищевой аллергии, а также разработки рекомендаций для минимизации рисков, связанных с аллергией.

## რეზიუმე

თვითშეფასებული კვებითი ალერგიის პრევალენტობა საქართველოს მოსახლეობის სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში

ნ. ლომიძე, მ. გოთუა

<sup>1</sup>ალერგიისა და იმუნოლოგიის ცენტრი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მაღალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებში ჩატარებული ეპიდემიოლოგიური კვლევები ცხადყოფენ, რომ ევროპისა და ამერიკის მოსახლეობის დიდ ნაწილს აღენიშნება არასასურველი რეაქციები საკვებზე. კვებითი ალერგიის პრევალენსი გამოკითხულთა შორის მერყეობს 12%-დან 17%-მდე ძროხის რძის შემთხვევაში, 0,2%-დან 7%-მდე - კვერცხის, 0%-დან 2%-მდე - არაქისისა და თევზის, 0%-დან 10%-მდე - მოლუსკის და 3%-დან 35%-მდე სხვა საკვების შემთხვევაში. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოს პოპულაციის სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში კვებითი ალერგიის გავრცელების შეფასება და ყველაზე გავრცელებული საკვები ალერგენების გამოვლენა. მასალის შესაგროვებლად გამოყენებულ იქნა ISAAC კვლევის III ფაზის მეთოდოლოგია და კითხვარები, რომელსაც დაემატა კითხვები კვებითი ალერგიის შესახებ. გამოკითხული იყო 6-7 წლის ასაკის 6140 ბავშვი (გამოკითხვის პროცენტული მანევრებელი - 94,5%) და 13-14 წლის 5373 მოზარდი (გამოკითხვის პროცენტული მანევრებელი - 86,9%) საქართველოს ორ რეგიონში - თბილისის და ქუთაისის. მონაცემებს დაემატა 18 წელზე უფროსი ასაკის 500 გამოკითხული მოზარდილი თბილისიდან (გამოკითხვის პროცენტული მანევრებელი - 97,6%). კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ გამოკითხულთა შორის კვებითი ალერგია აღენიშნებოდა 6-7 და 13-14 წლის ასაკობრივ ჯგუფების თითქმის თანაბარ რაოდენობას (15,7% და 15,9%), ხოლო მოზარდილთა პოპულაციაში - 13,9%-ს. ქათმის კვერცხი წარმოადგენდა ყველაზე ხშირად დასახელებულ ალერგიულ საკვებს 6-7 წლის ასაკობრივი ჯგუფისთვის, ხოლო ნიგოზი და ქათმის კვერცხი - 13-14 წლის ასაკობრივი ჯგუფისთვის. ნიგოზი და თხილი იყო ყველაზე გავრცელებული ალერგიული საკვები მოზარდილთა პოპულაციისთვის. კვლევა, ასევე, ცხადყო, რომ კვებითი ალერგია ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია სიმპტომებისთვის, რომელიც ასოცირებულია ასთმასთან (OR-3,05; 95%CI 2.50-3.74), ალერგიულ რინოკონიუნქტივიტთან (OR-2,85; 95%CI 2.24-3.64) და ეკზემასთან (OR-5,42; 95%CI 4.08-7.18) ბავშვთა ასაკში. მიღებული მონაცემები წარმოადგენს პირველ ეპიდემიოლოგიურ ინფორ-



მაციას კვებითი ალერგიის შესახებ საქართველოს ბავშვთა და მოზრდილთა პოპულაციაში. შედეგები განიხილება როგორც საბაზისო ინფორმაცია კვებითი ალერგიის სკრინინგის,

დიაგნოსტიკასა და მკურნალობისთვის, რომელიც, ასევე, შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას რეკომენდაციების შემუშავებისათვის ალერგიასთან დაკავშირებული რისკების მინიმიზებისთვის.

---

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

Исакадзе А.Л., Махарадзе Т.Г., Гвишиани М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапии, Грузия*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой синдром, при котором в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы ухудшается насосная функция сердца с его последующей прогрессирующей декомпенсацией. Основной причиной заболевания является систолическая и диастолическая дисфункция миокарда (иногда их комбинация) с дисбалансом вазоконстрикторной и вазодилататорной нейрорегуляционных систем [2,9]. По данным ВОЗ, ХСН, как одна из самых проблематичных патологий, является наиболее частой причиной летальных исходов [14]. Несмотря на внедрение в медицинскую практику множества эффективных средств с различным механизмом действия, улучшение течения ХСН всё еще далеко от совершенства. Последнее обусловлено сложностью механизмов ремоделирования, протекающих в сердце, что помимо структурных изменений подразумевает вовлечение в этот процесс целого комплекса нейрогуморальных и нейроэндокринных факторов [5,7,15,17].

Исходя из вышеизложенного, изыскание кардиотропных средств с принципиально новым механизмом действия с целью более успешного лечения ХСН и её осложнений является одной из актуальных проблем современной кардиологии.

В этом плане в последнее время внимание исследователей привлекает препарат нового поколения – ивабрадин, основной механизм действия которого заключается в блокаде т.н. активируемых гиперполяризацией натриевых каналов (If), принимающих участие в пейсмекерной активности синусного узла сердца, и тем самым в формировании сердечного ритма [3,4,11]. Согласно экспериментальным и клиническим данным, ивабрадин проявляет положительное влияние на функцию миокарда и эндотелиальной системы при прогрессирующей ХСН [1,13,22,23,27].

Группой исследователей [8,23] показано, что в клинических условиях при длительной 6-месячной терапии бета-адреноблокаторами больных ХСН с сопряженной стенокардией напряжения, ивабрадин способствует дополнительному урежению сердечного ритма со снижением числа ангинозных приступов и необходимости приема кратковременно действующих нитратов, что сочетается с ростом толерантности к физическим нагрузкам и улучшением качества жизни больных. По мнению авторов [13,23], клинический эффект ивабрадина обусловлен селективной блокадой If натриевых каналов и сокращением скорости медленной спонтанной диастолической деполяризации, что влечет за собой брадикардию, снижение потребности миокарда в кислороде и улучшение оксигенации сердечной мышцы. Благодаря тому, что препарат не обладает отрицательным инотропным эффектом и, следовательно, не снижает сократительную способность сердца, его применение возможно у пациентов с систолической дисфункцией миокарда [22,23]. Аналогичные результаты получены в широкомасштабных мультицентровых исследованиях [26], в которых ивабрадин на фоне стандартной терапии ХСН, включая бета-адреноблокаторы, способствовал уменьшению симптомов ХСН и нестабильной стенокардии с улучшением ревазуляризации миокарда [12,20,26]. По мнению авторов, ивабрадин, урежая сердечный ритм без нарушения атриовентрикулярной проводимости и не обладая отрицательным инотропным эффектом, имеет определенное преимущество по сравнению с бета-адреноблокаторами. К подобному заключению пришли и другие исследователи [24], которые в двойных слепых рандомизированных, мультицентровых, плацебо-контролируемых исследованиях оценивали влияние ивабрадина у пациентов с ХСН и ишемической болезнью сердца. При этом основными индикаторами эффективности препарата являлись летальный исход вследствие инфаркта миокарда,

обострение ХСН и частота госпитализации больных. При анализе полученных результатов установлено, что включение ивабрадина в традиционную терапию вместо бета-адреноблокатора значительно уменьшило летальность и частоту госпитализации, связанную с обострением ХСН. Авторы [24] высказывают предположение, что ивабрадин в перспективе может быть рассмотрен как основное средство при лечении ХСН, заменяющее бета-адреноблокаторы. Клиническая эффективность ивабрадина подтверждена также клиническими исследованиями, проведенными в Грузии [1], в которых в постинфарктном периоде с сопряженной сердечной недостаточностью сравнивали эффективность ивабрадина (кораксан) и бета-адреноблокатора небилета. Как выяснилось, ивабрадин помимо выраженного антиишемического действия, по сравнению с небилетом более достоверно уменьшал симптомы ХСН и явления структурного ремоделирования левого желудочка, благодаря чему наряду с традиционными средствами его можно считать эффективным средством в комплексной терапии ХСН. В других исследованиях, в которых принимали участие пациенты с ХСН, при изучении взаимосвязи сердечного ритма и качества жизни пациентов посредством «кардиомиопатического» опросника [18] в течение 4, 12 и 24 месяцев было выявлено, что у пациентов, принимавших ивабрадин во время комплексного традиционного лечения, статистически достоверно улучшалось качество жизни по сравнению с теми, которые на фоне традиционного лечения вместо ивабрадина принимали плацебо. Базируясь на этих данных, авторами постулировано, что улучшение качества жизни при ХСН прямопропорционально замедлению сердечного ритма и находится в отрицательной корреляции с внезапным летальным исходом, обусловленным кардиоваскулярными причинами. При этом вызванное ивабрадином замедление сердечного ритма во время ХСН укорачивает период восстановления сердечной компенсации, уменьшает частоту внезапных смертей и госпитализации пациентов, благодаря чему, ивабрадин можно отнести к значимым препаратам в комплексной терапии ХСН [18]. Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи [13], изучившие влияние ивабрадина на частоту повторных госпитализаций пациентов, страдающих ХСН. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 6505 пациентов с умеренной и тяжелой формой ХСН, установлено, что среди лиц, прошедших комплексную терапию, включавшую ивабрадин, значительно сократились случаи прогрессирования сердечной недостаточности и частоты госпитализации, благодаря чему ивабрадин наряду с улучшением качества жизни и уменьшением симптомов сердечной недостаточности в перспективе может оказаться эффективным препаратом для проведения рациональной фармакотерапии.

Известно, что ремоделирование сердца является центральным звеном в патфизиологических механизмах прогрессирования сердечной недостаточности и прогностическим фактором у пациентов, страдающих этой патологией [5,15]. Увеличение размера левого желудочка сердца при ХСН ассоциируется с повышенным риском кардиологических осложнений, в то время как показатель фракции выброса левого желудочка является значимым предиктором возможного летального исхода. В проведенных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией, ивабрадин по сравнению с плацебо, наряду с уменьшением сердечного ритма, статистически достоверно уменьшал явления ремоделирования левого желудочка, что выражалось в значительном снижении объема левого желудочка и улучшении его фракции выброса. По мнению исследователей [25], препарат на фоне традиционного лечения сердечной недостаточности препятствует прогрессированию этого заболевания, с уменьшением частоты госпитализации пациентов и летальных исходов. На вызванную ивабрадином «избирательную» брадикардию обращают внимание также и другие исследователи [19]. По их мнению, сердечный ритм является фундаментальным детерминантом кардиологической функции, ускорение которого заметно увеличивает сердечную функцию. При патологических состояниях, таких как инфаркт миокарда и сердечная недостаточность, ускорение сердечного ритма может стать детриментным (губительным), поскольку это уменьшает время диастолического наполнения левого желудочка и перфузию миокарда, с одновременным увеличением потребности левого желудочка в кислороде. Исходя из этого, ивабрадин, вызывающий брадикардию без негативного инотропного влияния на сердце, является одним из оптимальных средств.

Согласно литературным данным, ивабрадин также влияет на функцию эндотелия [6,16,21]. В частности, у пациентов со стабильной стенокардией, подвергшихся физической нагрузке в виде «тредмил-теста», ивабрадин превосходит бета-блокатор бисопролол по увеличению хронотропного резерва сердца с улучшением дилатации плечевой артерии и ростом коэффициента чувствительности. Последнее свидетельствует об улучшении препаратом эндотелиальной функции артериальных сосудов. По заключению авторов, целесообразно начинать лечение ивабрадином стабильной стенокардии у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. В исследованиях [6,16,21], в которых ивабрадин вызывал брадикардию, помимо улучшения функции эндотелия, препарат проявлял иммуномодулирующее действие. В частности, он снижал экспрессию хемотаксиса моноцитов и путем подавления активности васкулярной никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) оксидазы проявлял антиоксидантные свойства со снижением степени эндотелиальной дисфункции.

В исследованиях [21], в которых изучено влияние комбинированного воздействия ивабрадина и блокатора ангиотензин-конвертирующего фермента периндоприла на кровеносные сосуды головного мозга и функцию эндотелия у пациентов с коронарным заболеванием сердца и артериальной гипертензией, установлено, что указанная комбинация отчетливо влияет на скорость кровообращения в брахиоцефальной артерии с более выраженным уменьшением резистентности кровеносных сосудов по сравнению с пациентами контрольной группы, принимающими в аналогичных исследованиях комбинацию периндоприла и метапролола. Исходя из этого, по мнению авторов в подобных случаях включение ивабрадина в комплексное длительное лечение наряду с улучшением эндотелиальной функции и снижением ригидности кровеносных сосудов может оказывать благотворное влияние на частоту стенокардических приступов, с уменьшением необходимости приема таблеток нитроглицерина и улучшением качества жизни. По утверждению авторов [21], ивабрадин способствует как эндотелий-зависимой так и эндотелий-независимой вазодилатации. Как известно, сердечная недостаточность сопряжена с эндотелиальной дисфункцией [2,27], что сопровождается уменьшением продукции оксида азота (NO). Такая дисфункция на уровне коронарных кровеносных сосудов проявляется изменением перфузии миокарда вследствие необходимости роста метаболизма сердца, а также увеличением артериальной резистентности, усилением функции сердца и его работы после нагрузки. Коррегирование в этих условиях эндотелиальной дисфункции, предположительно, возможно путем использования ивабрадина, который посредством ингибирования активности фермента протеин-тирозинфосфатазы 1В, участвующего в пролиферативных процессах, будет способствовать улучшению функции эндотелия и продукции NO. Благотворное действие ивабрадина на сосудистую систему подтверждено в экспериментальных исследованиях [10,16], в которых использовали т.н. «ноккаутированных мышей» с дефицитом аполипопротеин-Е (APO-E), являющимся важным элементом липопротеинов в плане превенции развития атеросклеротических изменений. Выявлено, что в подобных ситуациях ивабрадин подавляет атерогенез и явления дисфункции эндотелия, что дает право предположить, что ивабрадин оказывает благотворное влияние на функцию эндотелия и предотвращает атеросклеротические изменения.

Таким образом, в виде заключения можно постулировать, что ивабрадин является перспективным препаратом нового поколения в плане комплексной терапии ХСН, уменьшает ремоделирование миокарда и дисфункцию эндотелия, проявляя при этом и антиоксидантные свойства. Его применение у пациентов различных функциональных групп, страдающих ХСН, предположительно способствует превенции прогрессирования заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абуладзе Г.В., Квирквелия А.А., Небиеридзе М.И. и др. Клинико-гемодинамические и антиишемические эффекты ивабрадина и небивалола у больных ишемической болезнью сердца с дисфункцией левого желудочка. *Georgian Medical News* 2010;N10: 24-27.
2. Агеев Ф. Т. Исследование SHIFT: сдвиг в правильном направлении? *Ж. Кардиология* 2012; 1: 83-85.
3. Асташкин Е. И., Глезер М.Г., Фармакологическая коррекция частоты сердечных сокращений при ишемии миокарда. *Ж. Терапевтический архив* 2012; 4: 68-73.
4. Кондратьев А.И., Долгих В.Т., Стоцкий А.О. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении осложненного острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Ж. Терапевтический архив* 2010; 1: 31-34.
5. Кошелева Н. А. Ребров А.П. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии ивабрадином. *Кардиология* 2010; 50(9):34-40.
6. Курбанов Р.Д., Бикметова Ф.М., Шек А.Б. Дифференцированное применение ивабрадина и бисопролола в зависимости от состояния эндотелиальной функции у больных стабильной стенокардией напряжения. *Ж. Лікі України* 2011; 1(5): 54-57.
7. Лопатин Ю.М. От результатов исследования BEAUTIFUL к результатам исследования SHIFT: «Прекрасная возможность внести «изменения» в современные рекомендации». *Ж. Кардиология* 2011; 5: 85-90.
8. Потапенко А.В., Абдулазизов О. Ш., Дячук Л.И. и др. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении больных с постинфарктной систолической хронической сердечной недостаточностью. *Ж. Терапевтический архив* 2011; 12: 19-26.
9. ACC /AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and Management of chronic heart failure in the adult. American heart Association. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiology* 2005; 46: 1116-1143.
10. Baumhäkel M., Custodis F., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice. *Atherosclerosis* 2010; 212(1):55-62.
11. Bokeria L.A, Malikov V. E., Arzumanyan M.A. et al. Rational therapy of left ventricle dysfunction caused by ischemic heart disease. *International congress of geriatric medicine and noninvasive cardiac visualization. Tumen* 2009; 5-9.
12. Bonadei I., Vizzardi E., Sciatti E. et al. Is there a role for ivabradine beyond its conventional use? *J. Cardiovasc. Ther.* 2014; 32(4): 189-192.
13. Borer J.S., Böhm M., Ford I. et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT study *European Heart J.* 2012; 33: 2813-2820.

14. Braunwald E., Bristow M.R. congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102 (20 suppl 4): IV 14-23.
15. Cohn J.N. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
16. Custodis F., Baumhäkel M., Schlimmer N. et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Circulation* 2008; 6: 117 (18): 2377-87.
17. Delcayre C., Silvester J.S., Garnier A. et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Intern.* 2000; 57: 1346-1351.
18. Ekman I., Chassany O., Komajda M. et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *European Heart J.* 2011; 32: 2395-2404.
18. Fang Y., DeBunne M., Vercauteren M., Brakenhielm E., et al. Heart rate reduction induced by the If current inhibitor ivabradine improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. *J. Cardiovascular pharmacology* 2012; 59 (3): 260-267.
19. Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Dynamics of structural functional parameters of cardiovascular system in patients with Stable Angina and Congestive Heart Failure treated with Ivabradine for six months. *Kardiologiya* 2010; 50(9):34-40.
20. Kroller-Schon S., Schulz E., Wenzel P. et al. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:1147-1158.
21. Stulc T., Ceska R. Ivabradine, coronary heart disease, and heart failure: time for reappraisal. *J. Curr Atheroscler Rep.* 2014: 16(12): 463.
22. Su J.B. Cardioprotective effects of the If current inhibition by ivabradine during cardiac dysfunction, *J. Curr. Pharm. Biotechnol.* 2014: 14(14): 1213-1219.
23. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
24. Speranza L., Franceschelli S., Riccioni G. The Biological Effects of Ivabradine in Cardiovascular Disease. *J. Molecules.* 2012; 30:17(5):4924-35.
25. Tardif J.C., O'Meara E., Komajda M. et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *European Heart Journal* 2011; 32: 2507-2515.
26. Thorin, E. and Thorin-Trescases, N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat. *Cardiovasc Res.* 2009; 84: 24-32.

## SUMMARY

### THE EFFICACY OF IVABRADINE IN CHRONIC HEART FAILURE (REVIEW)

**Isakadze A., Makharadze T., Gvishiani M.**

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

This review article is devoted to the treatment of chronic heart failure (HF) with a new generation drug - ivabradine. It is well known that HF is one of the most frequent reason of high mortality worldwide. HF is characterised by cardiac remodeling, which is central in the pathophysiology of HF including hemodynamic, neurohumoral and neurohormonal mechanisms during its development and established prognostic factor in patients suffered with this disease. Despite the introduction in medical practice of many drugs for the treatment of chronic HF the lethal outcome associated with HF remains high nowadays, which can be explained by complexity of remodeling mechanisms characteristic for development of HF. Ivabradine that has been introduced in medical practice in last decade is a pure heart rate-slowing agent. A large number of studies in patients with cardiovascular disease have demonstrated that heart rate (HR) is a very important and major independent risk factor for prognosis, because lowering of HR reduces cardiac work and diminished myocardial oxygen requirement.

It was shown that ivabradine a selective inhibitor of the hyperpolarisation activated sodium channel (If) is involved

in pacemaker generation and responsiveness of the sinoatrial node resulting in HR reduction without negative inotropic action.

Ivabradine in chronic HF improves diastolic function and attenuates cardiac tissue hypoxia. Long-term reduction of HR induced by ivabradine reduced remodeling and preserved nitric oxide (NO) bioavailability, resulting from processes triggered early after reduction of HR. The complex therapy including ivabradine promotes HR fall, leading in reduction of attacks of a stable angina and improved quality of life. Ivabradine may target the endothelial NO production via inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B leading to endothelial protection. HR reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function and prevents development of atherosclerotic changes in apolipoprotein E-deficient mice. In multicenter clinical trials it has been proved that ivabradine is superior to beta-blocking agents during complex therapy of chronic HF accompanied with its beneficial effects related to cardiac remodeling, improvement of the currency of HF and diminution of patients rehospitalisation.



It is suggested that ivabradine as a newer agent is a valuable perspective drug for the treatment of congestive HF.

**Keywords:** congestive HF, ivabradine.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИВАБРАДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР)

Исакадзе А.Л., Махарадзе Т.Г., Гвишиани М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент терапии, Грузия*

Обзорная статья посвящена лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) препаратом новой генерации – ивабрадином. Известно, что ХСН является одной из самых частых причин смертности во всем мире. ХСН характеризуется ремоделированием миокарда, являющимся центральным звеном в патфизиологии этого недуга, включающим гемодинамические, нейрогуморальные и нейрогормональные механизмы в процессе развития заболевания. Несмотря на внедрение в медицинскую практику многих средств для лечения ХСН, летальность связанная с этой болезнью по сей день остается высокой. Ивабрадин, внедренный в медицинскую практику за последние 10 лет, оказался препаратом, вызывающим урежение сердечного ритма. Многие исследователи кардиоваскулярных заболеваний продемонстрировали, что сердечный ритм (СР) является весьма значимым и независимым прогностическим риск-фактором, поскольку его урежение уменьшает работу сердца и потребность миокарда в кислороде. Показано, что ивабрадин как селективный ингибитор активируемых гиперполяризацией натриевых If каналов влияет на пейсмейкерную генерацию импульсов и ответы в сино-атриальном узле, вызывая урежение СР без проявления отрицательного инотропного эффекта. При ХСН ивабрадин улучшает диастолическую функцию сердца и уменьшает гипоксию миокарда. Длительное урежение СР, вызванное ивабрадином снижает процесс ремоделирования сердечной мышцы и сохраняет биодоступность оксида азота (NO). Ивабрадин в составе комплексной терапии у больных ХСН вызывает брадикардию, снижает частоту атак стабильной стенокардии и улучшает качество жизни. Препарат также действует на продукцию NO эндотелием путем ингибирования протеин тирозин фосфатазы 1В, что обеспечивает защиту эндотелия. Ивабрадин уменьшает явления оксидативного стресса и улучшает функцию эндотелия, при дефиците апополипротеина Е. Мультицентровыми клиническими исследованиями доказано, что ивабрадин по эффективности превосходит бета-блокаторы в лечении ХСН, что объясняется его

положительным влиянием на ремоделирование сердца, течение ХСН и регоспитализацию больных.

Результаты анализа ретроспективной и текущей информации об эффективности применения ивабрадина при хронической сердечной недостаточности позволяют заключить, что препарат является новым ценным перспективным средством для лечения застойной СН.

## რეზიუმე

ივაბრაдинის ეფექტურობა გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს (მიმოხილვა)

ა. ისაკაძე, თ. მახარაძე, მ. გვიშიანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თერაპიის დეპარტამენტი, საქართველო

მიმოხილვითი სტატია ეხება ახალი გენერაციის პრეპარატ ივაბრადინით გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) მკურნალობას. ცნობილია, რომ გქუ მთელ მსოფლიოში სიკვდილიანობის ერთ-ერთი ხშირი მიზეზია. იგი მიოკარდიუმის რემოდელირებით ხასიათდება, რომელიც პათოფიზიოლოგიური თვალსაზრისით მოიცავს ჰემოდინამიკურ, ნეიროჰუმორულ და ნეიროჰორმონულ მექანიზმებს. მიუხედავად იმისა, რომ სამედიცინო პრაქტიკაში გქუ სამკურნალოდ მრავალი საშუალებაა დანერგული, მასთან დაკავშირებული ლეტალობა საქმარისად მაღალი რჩება, რაც დაავადების რემოდელირების მექანიზმების სირთულეებთან ასოცირდება. ივაბრადინი, რომელიც სამედიცინო პრაქტიკაში ბოლო 10 წლის განმავლობაში დაინერგა, იწვევს გულის რითმის შენელებას. გულსისხლძარღვთა დაავადებების მრავალმა კვლევამ გამოავლინა, რომ გულის რითმი მნიშვნელოვანი და დამოუკიდებელი პროგნოსტური რისკ-ფაქტორია, ვინაიდან მისი შემცირება ანელებს გულის მუშაობას და მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნას. ნახვენებია, რომ ივაბრადინი – ჰიპერპოლარიზაციით აქტივირებული ნატრიუმის (If) არხების სელექციური ინჰიბიტორია, რომელიც პეისმეიკერულ გენერაციაზე მოქმედებით, უარყოფითი ინოტროპული ეფექტის გამოვლენის გარეშე, ანელებს გულის რითმს. ივაბრადინი გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს აუმჯობესებს დიასტოლურ ფუნქციას და ამცირებს გულის ქსოვილის ჰიპოქსიას. ივაბრადინით გამოწვეული გულის რითმის ხანგრძლივი შენელება ამცირებს რემოდელირების პროცესს აზოტის ოქსიდის (NO) პროდუქციის შენარჩუნებით. ივაბრადინი კომპლექსური თერაპიისას იწვევს ბრადიკარდიას, ამცირებს სტაბილური სტენოკარდიის შეტევათა სისშირეს და აუმჯობესებს ცხოვრების ხარისხს. პრეპარატი, აგრეთვე, მოქმედებს ენდოთელიუმის



მიერ NO-ს პროდუქციაზე პროტეინ თიროზინ-ფოსფატაზას IB ინჰიბირებით, რაც, საბოლოო ჯამში ენდოთელიუმის მიმართ დაცვითი ეფექტით ხასიათდება. იგაბრადინით გამოწვეული გულის რითმის შენელება ამცირებს ოქსიდაციური სტრესის მოვლენებს და აუმჯობესებს ენდოთელიუმის ფუნქციას აპოლიპროტეინ E-ს დეფიციტის დროს.

მულტიცენტრული კლინიკური გამოკვლევებით დადგინდა, რომ იგაბრადინს გქუ-ს დროს უპირატესობა გააჩნია ბეტა-ადრენობლოკატორებთან შედარებით, რაც განპირობებულია მისი სასარგებლო მოქმედებით გულის რემოდელირების პროცესებზე, გულის უკმარისობის მიმდინარეობაზე და ავადმყოფთა რეჰოსპიტალიზაციაზე.

---

## ASSOCIATION OF ANTI-PHOSPHOLIPASEA2-RECEPTOR ANTIBODIES WITH CLINICAL COURSE OF IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY

Thokhonelidze I., Maglakelidze N., Sarishvili N., Kasradze T., Dalakishvili K.

*Clinical Center for Development of Nephrology, High Medical Technology Center University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Membranous nephropathy (MN) is one of the most common cause of nephrotic syndrome in adults. The disease is characterized by the formation of subepithelial immune deposits and complement mediated proteinuria. Approximately 75-80% of all cases are referred to as 'idiopathic' MN (IMN) because they have no defined etiology. The remaining 20-25% cases of MN are classified as 'secondary' cases due to their association with co-morbid clinical conditions such as cancer, viral or bacterial infection, and/or drug intoxication or systemic lupus erythematoses. The high level of proteinuria at the time of diagnosis represents a risk for loss of renal function leading to CKD. In order to substantially improve the management and clinical outcome of patients with MN, it is extremely important to ensure reliable differential diagnoses between idiopathic and secondary MN. Long term follow-up studies have shown that spontaneous remission of nephrotic range proteinuria is a frequent event in patients with MN [4]. But on the other hand, patients with severe proteinuria are at high risk of development of CKD.

Recently, in the majority of patients with autoimmune idiopathic membranous nephropathy (IMN) circulating autoantibodies against the M-type phospholipase A<sub>2</sub> receptor (PLA<sub>2</sub>R) were identified [2]. Consecutively, several studies have indicated that about 70-80% of patients with iMN tested positive for circulating antibodies against PLA<sub>2</sub>R [7]. Conversely, patients with secondary MN or other proteinuric disease tested negative for PLA<sub>2</sub>R-AB. It was shown, that PLA<sub>2</sub>R-AB are not only present in many patients with primary MN, but high antibody levels are associated with a longer persistence of nephrotic range proteinuria during treatment [5]. The course of the disease before detecting of PLA<sub>2</sub>R-AB could only be estimated by follow-up measurements of proteinuria in these patients. Although PLA<sub>2</sub>R-AB may be a new tool for IMN diagnosis, its efficacy still remains controversial.

The goal of this study was to assess the correlation of the presence of PLA<sub>2</sub>R-AB with the clinical parameters reflective of disease activity and their role in prediction of relapse in patients with idiopathic membranous nephropathy.

**Materials and methods.** A total 37 patients were enrolled in this study during 2012-2014 yy who underwent nephrology evaluation and treatment in the clinical center for development of nephrology, HTMC University Clinic. Inclusion criteria for participating in this clinical study were histologic diagnosis of primary MN; proteinuria of >3.5 g/24 h and serum albumin < 3.0 g/dl after 3 months treatment with inhibitors of the renin-angiotensin system; no immunosuppressive therapy prior to inclusion in the study. All patients were screened for exclusion of the secondary MN. This included serologic tests for lupus erythematoses, hepatitis, a detailed medical history and a screening for malignancies depending on the age and risk factors of the patient. Secondary MN led to the exclusion of patients from the study. A serum test for PLA<sub>2</sub>R-AB were performed within six months of renal biopsy. PLA<sub>2</sub>R-AB levels, 24-hour protein excretion and serum creatinine were measured every six months. The patients with GFR less than 60ml/min could not enter into this group. Proteinuria was given as total 24-hour excretion, serum creatinine in μmol/l and serum albumin in g/dl. A significant increase of serum creatinine was defined as an increase by ≥30% compared to the time of study inclusion and a serum creatinine ≥125 μmol/l. Serum levels of PLA<sub>2</sub>R-AB were measure by using immunofluorescence assay and defined as negativ assessed < 1:10 and positiv > 1:10 (IFA, LimbachLab, Germany).

Serum samples of patients with a biopsy-proven IMN and a nephrotic syndrome were collected at several time points during their disease and treatment course. The samples were categorized as: nephrotic syndrome (serum albumin, <3.0 g/dl; proteinuria, >3.5 g/d), treatment-induced

complete remission (defined as proteinuria <0.5 g/24 h after treatment with immunosuppressive agents), treatment-induced partial remission (proteinuria reduction of >50% with proteinuria <3.5 g/d after treatment with immunosuppressive agents), or relapse (proteinuria >3.5 g/d after a period of remission).

All patients received standard immunosuppressive therapy: cyclosporin (adjust serum concentration 125-150 ng/ml) combined with methylprednisolone (16 mg/d). Methylprednisolone was gradually tapered after 12 weeks treatment, a 25% dose reduction of cyclosporin was indicated at month 6 and 7, and treatment was withdrawn by month 12 according to complete remission. Specimen were obtained at baseline, month 6 and 12 to follow the change of proteinuria and PLA2R-AB.

Statistics analysis was performed using SPSS software version 18. The differences were considered significant

with a P value <0.05. Survival analysis was done on the endpoint defined as achievement of remission complete or partial by computing Kaplan-Meier curves for PLA<sub>2</sub>R-A positive and negative patients.

**Results and their discussion:** Thirty-seven patients, 19 men and 18 women, with biopsy proven primary MN and proteinuria >3.5 g/24 h were included in this study (Table 1). The baseline characteristics are shown in Table 1.

The time between renal biopsy and study inclusion (first measurement of PLA<sub>2</sub>R-AB) was 2.8±1.5 weeks. Patients were prospectively followed for 12.4±1.4 months after recruitment. There were 28 (76% from the total amount) patients with PLA<sub>2</sub>R-AB positive and 9 negative (24% from the total amount) at baseline. There were poor correlation between the PLA<sub>2</sub>R-AB levels and the range of proteinuria Fig. 1.

Table 1. Baseline characteristics of the patients at the time of inclusion in the study

	Whole patient cohort	PLA <sub>2</sub> R-AB negative	PLA <sub>2</sub> R-AB positive	P value
Number of Patients	37	9	28	
Sex (m/w - %male)	21/16-57%	3/6-33%	16/12-57%	0.081
Age (years)	48.1±20.9	50.3±20.7	43.3±19.7	0.06
Time from renal biopsy to first serum measurement (weeks)	2.8±1.5	2.6±1.7	2.7±1.0	0.074
Proteinuria (g/24 h)	4.31±1.26	3.77±1.1	7.3±2.1	0.052
Serum creatinine (μmol/l)	85.0±10.5	81.6±10.5	87.7±10.4	0.025
PLA <sub>2</sub> R-Ab level (1:10)	From 1:<10 to 1:2560	1: <10	1: >10	0.037
Follow-up time in the study (months)	12.4±1.4	12.2±1.5	12.6±1.3	0.078

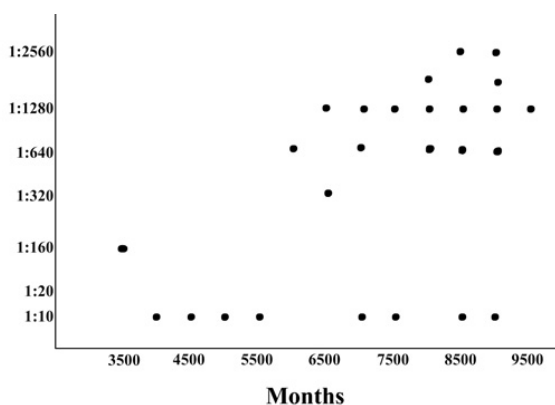


Fig. 1. Correlation between the anti-PLA<sub>2</sub>R antibody level and proteinuria (baseline samples, n=28)

Among the 28 patients under immunosuppressive therapy, at month 6 in 11 (39%) of them PLA<sub>2</sub>R-AB turned negative; in 14(50%) decreased quantitatively but were persistent positive besides decreasing of the proteinuria rate and in 3(11%) of

them anti-PLA<sub>2</sub>R antibodies once turned negative then relapsed after withdrawn of immunotherapy. Among 11 PLA<sub>2</sub>R-AB negative patients, 9 patients got complete remission of proteinuria and the other 2 patients partial remission. The 14 patients with persistent positive PLA<sub>2</sub>R-AB stayed with proteinuria, which correlated with PLA<sub>2</sub>R-AB blood levels. At month 12 the range of proteinuria was significantly lower in PLA<sub>2</sub>R-AB negative group than in PLA<sub>2</sub>R-AB positive group (1.4±0.7g/24hr vs 6.5±1.3g/24/hr, p=0.029).

Percentage of remission in patients in whom PLA<sub>2</sub>R-AB were positive at the baseline and disappeared during the course of the disease Fig. 2.

Survival analysis was done on the endpoint defined as achieving treatment-induced complete or partial remission by computing Kaplan-Meier curves for PLA<sub>2</sub>R-AB positive and PLA<sub>2</sub>R-AB negative patients. For significant differences the Kaplan-Meier curves were compared by log rank tests Fig. 3.

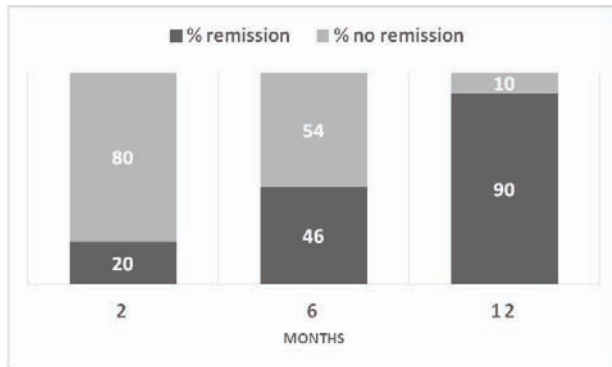


Fig. 2. Remission rate during the observational time

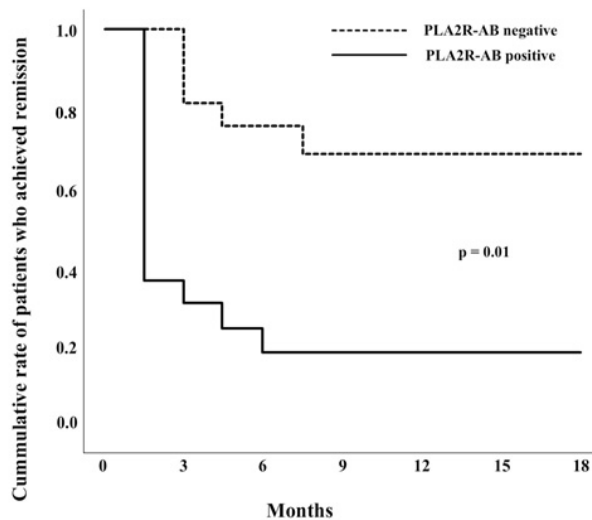


Fig. 3. Clinical and immunological remission during the follow-up time

Proteinuria is the hallmark of membranous nephropathy and it is used to assess the need for immunosuppressive treatment. The outcome of patients with primary MN ranges from spontaneous remission to end-stage renal disease. Since patients with high nephrotic range proteinuria have a worse clinical outcome [8], most clinical studies in patients with primary MN focussed on these patients. Immunosuppressive treatment is beneficial concerning remission of proteinuria and maintenance of renal function, but associated with potential severe toxicity. It is difficult to decide whether immunosuppressive treatment should be started or not since some patients may still undergo spontaneous remission. While a renal biopsy is invasive and may cause glomerular injury or other more serious complications, testing serum PLA<sub>2</sub>R-AB provides a quick disease detection method for clinicians. The finding that PLA<sub>2</sub>R-Ab are present in most patients with primary MN and associated with disease activity was a major step forward in the clinical management of these patients [6]. Although PLA<sub>2</sub>R-AB may be a new tool for IMN diagnosis, its efficacy still remains controversial [3].

In our study, neither the presence of PLA<sub>2</sub>R-AB nor the level of the antibodies at baseline correlated strongly with the range of proteinuria and had no predictable value of response to immunosuppressive therapy. The clinical manifestation of IMN in 28 patients with PLA<sub>2</sub>R-AB related disease did not differ from 9 patients with negative PLA<sub>2</sub>R-AB. Our results are in line with some observations suggest that PLA<sub>2</sub>R-AB-negative patients have a clinically similar disease, most likely with different autoantibodies and autoantigens [5,8]. Our data suggest that measurement of PLA<sub>2</sub>R-ABs during the immunosuppressive therapy in PLA<sub>2</sub>R-AB-positive patients can predict the subsequent course of the disease. Beck et al. [2] were the first to show that a reduction or disappearance of antibodies after immunosuppressive therapy (rituximab) was associated with clinical response to therapy. Our study confirms their findings by evaluating the predictive value of measuring PLA<sub>2</sub>R-AB levels during the course of therapy with regard to long-term clinical outcome.

The concept, that the immunologic response precedes, is linked to, and may modulate the clinical response, is based on a few studies in which serial antibody levels have been measured in patients with PLA<sub>2</sub>R-AB-related IMN [6]. We also showed that 11 of 28 patients became PLA<sub>2</sub>R-AB negative during a remission and positive again during a relapse. Our data do not provide formal proof that proteinuria response at the end of therapy is less accurate in predicting long-term outcome. Determination of antibodies during therapy could therefore be of additional value in predicting response to therapy at an earlier stage.

The main limitations of the current study are the small size, the missing samples at 6 and 12 months, and the heterogeneity of the patients. However, although our study includes both incident patients and patients with relapsing disease, all patients experienced a new episode of nephrotic syndrome at inclusion and had not received immunosuppressive therapy for this episode. Moreover, our study includes a specific high-risk cohort of patients, all treated with immunosuppressive therapy. Our conclusions therefore mainly apply to patients who received immunosuppressive treatment.

We suggest that a test for PLA<sub>2</sub>R-AB should be ordered in all patients with biopsy-proven membranous nephropathy after exclusion all causes of secondary MN. A positive test result confirms the diagnosis of primary (idiopathic) membranous nephropathy with high specificity. But negative test result does not exclude completely the diagnosis of IMN (because approximately 30% of patients with IMN have no antibodies); of note, it was suggested that in some patients with PLA<sub>2</sub>R-related MN antibodies in serum may not be measurable. In such

patients, assessment of the PLA<sub>2</sub>R antigen in kidney biopsy specimens may be of value to disclose PLA<sub>2</sub>R-related disease. In patients receiving immunosuppressive therapy, knowledge of the time course of antibody levels should allow tailored treatment (*i.e.*, stopping immunosuppressive therapy if PLA<sub>2</sub>R-AB have disappeared or changing immunosuppressive therapy if PLA<sub>2</sub>R-AB still persist) [1,9]. Obviously, prospective studies are needed to validate this proposal.

In conclusion, disappearance of PLA<sub>2</sub>R-abs during immunosuppressive treatment predicts a good long-term outcome, whereas persistent PLA<sub>2</sub>R-abs are associated with a low chance of persistent remission during follow-up. We suggest that studies should evaluate antibody-guided therapy: stopping CP as soon as the patient becomes antibody negative and adding additional therapy (*i.e.*, rituximab) when antibody positivity persists after 6 months of treatment.

## REFERENCES

1. Bech AP., Hofstra J.M. et al. Association of Anti-PLA<sub>2</sub> Antibodies with outcomes after immunosuppressive Therapy in Idiopathic Membranous Nephropathy. *CJASN* 2014; 9(8): 1386-1392.
2. Beck LH Jr., Bonegio R.G., Lambeau G., Beck D.M., Powell D.W. et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009; 361; 11–21.
3. Debiec H., Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update//*Semin Immunopathol.* 2014; 36(4): 381-397.
4. Glassock R.J. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56: 157-167.
5. Glassock R.J. Pathogenesis of membranous nephropathy: a new paradigm in evolution. *Contrib Nephrol.* 2013; 181: 131-142.
6. Hofstra J.M., Beck L.H.Jr, Beck D.M., Wetzels J.F. et al. Anti-phospholipase A receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1286–1291.
7. Hoxha E., Kneissler U., Stege G., Zahner G., Thiele I. et al. Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 82: 797-804.
8. Ponticelli C., Glassock R.J. et al. Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy A Modern View. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 9(3): 609-616.
9. Ronco P., Debiec H. et al. Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 564-569.

## SUMMARY

### ASSOCIATION OF ANTI-PHOSPHOLIPASEA2-RECEPTOR ANTIBODIES WITH CLINICAL COURSE OF IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY

**Thokhonelidze I., Maglakelidze N., Sarishvili N., Kasradze T., Dalakishvili K.**

*Clinical Center for Development of Nephrology, High Medical Technology Center University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Aim of the study - assessment of the presence of M-type phospholipase A2 receptor antibodies in Georgian patients with biopsy proven IMN and their correlation with the disease activity for the appliance and monitoring of immunosuppressive therapy.

A total 37 patients, after exclusion of the possible secondary factors, with biopsy proven IMN entered the study. All patients received standard immunosuppressive therapy: cyclosporine combined with methylprednisolone.

There were 28 (76%) patients with PLA<sub>2</sub>R-AB positive and 9 (24%) negative (assessed as 1:<10) at baseline. Among the 28 patients under immunosuppressive therapy at month 6 in 11 of them PLA<sub>2</sub>R-AB turned negative, in 14 decreased quantitatively but were persistent positive and in 3 of them PLA<sub>2</sub>R-AB once turned negative then

relapsed after withdrawn of immunosuppressive therapy. Among 11 PLA<sub>2</sub>R-AB negative patients, 9 patients got complete remission of proteinuria and the other 2 patients only partial remission. At month 12 the range of proteinuria was significantly lower in PLA<sub>2</sub>R-AB negative group than in PLA<sub>2</sub>R-AB positive group.

The level of circulating PLA<sub>2</sub>R-AB in IMN patients showed correlation with disease activity. The indicators of good prognosis of IMN were negative PLA<sub>2</sub>R-AB titer at baseline and progressive decreasing of titer under the immunosuppressive therapy in PLA<sub>2</sub>R-AB positive patients. The detection and measurement of PLA<sub>2</sub>R-AB in INM patients may be important tool in monitoring of the disease and efficacy of the treatment.

**Keywords:** anti PLA<sub>2</sub>-AB, idiopathic membranous nephropathy, immunosuppressive treatment.



## РЕЗЮМЕ

### АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ФОСФОЛИПАЗЫ-A2 С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

Чохонелидзе И.Т., Маглакелидзе Н.Д.,  
Саришвили Н.Т., Касрадзе Т.Г.,  
Далакишвили К.М.

*Клинический центр развития нефрологии, Центр высоких медицинских технологий, Университетская клиника, Тбилиси, Грузия*

Целью данного исследования явилось определение антител к рецептору фосфолипазы-A2 (АТ-ФЛА2Р) у больных идиопатической мембранозной нефропатией (ИМН), изучение их корреляции с активностью болезни и возможности мониторинга иммуносупрессивной терапии.

После исключения возможных причин вторичной МН, в исследование включено 37 пациентов с диагнозом ИМН, установленным биопсией почки. Все пациенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию (комбинация циклоспорина и метилпреднизолона).

До начала лечения 28 (76%) пациентов были АТ-ФЛА2Р-положительные и 9 (24%) АТ-ФЛА2Р-отрицательные (1:<10). Среди 28 пациентов у 11 на 6 месяце лечения АТ-ФЛА2Р исчезли, у 14 снижались постепенно, однако оставались высокими; у оставшихся 3 после исчезновения появились вновь на фоне прекращения иммуносупрессии. Среди 11 АТ-ФЛА2Р-отрицательных, 9 достигли полной ремиссии и 2 парциальной ремиссии. На 12 месяце лечения степень протеинурии была значительно ниже у пациентов с отрицательными АТ-ФЛА2Р в сравнении с положительными. Уровень АТ-ФЛА2Р выявил корреляцию с активностью ИМН. Показателями положительного прогноза были АТ-ФЛА2Р отрицательность и прогрессивное снижение АТ-ФЛА2Р на иммуносупрессии.

Таким образом, определение АТ-ФЛА2Р у больных ИМН является значимым маркером для мониторинга болезни и оценки эффективности лечения.

## რეზიუმე

ფოსფოლიპაზა-A2 რეცეპტორის ანტისხეულების ასოციაცია იდიოპათიური მემბრანული ნეფროპათიის კლინიკურ მიმდინარეობასთან

ი. ჭოხონელიძე, ნ. მაღლაკელიძე, ნ. სარიშვილი,  
თ. კასრაძე, ქ. დალაქიშვილი

ნეფროლოგიის განვითარების კლინიკური ცენტრი, მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი, საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იდიოპათიური მემბრანული ნეფროპათიით (იმნ) პაციენტებში მ-ტიპის ფოსფოლიპაზა-A2 რეცეპტორის საწინააღმდეგო ანტისხეულების (ანტი-ფლA2რ) განსაზღვრა და მათი დაავადების აქტივობასთან კორელაციის შესწავლა.

კვლევაში ჩართული იყო 37 პაციენტი თირკმლის ბიოფსიით დადასტურებული იმნ-ით, ნეფროპათიის შესაძლო მეორადი მიზეზების გამორიცხვის შემდეგ. ყველა პაციენტი იმყოფებოდა სტანდარტულ თერაპიაზე (ციკლოსპორინის და მეთილპრედნიზოლონის კომბინაცია).

საწყის ეტაპზე 28 (76%) პაციენტი იყო ანტი-ფლA2რ-ის დადებითი და 9 (24%) ანტი-ფლA2რ-ის უარყოფითი (1:<10). 28 პაციენტს შორის 11-ს იმუნოსუპრესიის ფონზე ანტი-ფლA2რ არ აღმოჩნდა მკურნალობის დაწყებიდან მე-6 თვეზე, დანარჩენ 14 პაციენტში აღინიშნა შემცირება, მაგრამ, რჩებოდა პერსისტულად მაღალი; დარჩენილ 3-ში გაქრობის შემდეგ, იმუნოსუპრესიის შეწყვეტის ფონზე კვლავ გაიზარდა. ანტი-ფლA2რ-ის უარყოფითი 11 პაციენტიდან 9-თან მიღწეულ იქნა სრული რემისია, 2-თან - ნაწილობრივი. ანტი-ფლA2რ-ის დონე კორელირებდა დაავადების აქტივობასთან. დადებითი გამოსავლის მაჩვენებელი იყო საწყის ეტაპზე ანტი-ფლA2რ-ის არარსებობა და ანტისხეულების მტარებელ პაციენტებთან ანტი-ფლA2რ-ის ტიტრის სწრაფი შემცირება იმუნოსუპრესიის ფონზე. ავტორების აზრით, ანტი-ფლA2რ-ის გამოვლენა წარმოადგენს დაავადების მონიტორინგისა და მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების მარკერს.



## SINGLE CENTER EXPERIENCE IN SUCCESSFUL PREVENTION OF EXIT-SITE INFECTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

Thokhonelidze I., Maglakelidze N., Sarishvili N., Kasradze T., Dalakishvili K.

*Clinical Center for Development of Nephrology, High Medical Technology Center University Clinic, Tbilisi, Georgia*

Catheter-associated infections markedly contribute to treatment failure in peritoneal dialysis (PD) patients. There is much controversy surrounding prophylactic strategies to prevent these infections. Despite several technical improvements catheter-related exit-site infection (ESI) remains an important cause of catheter tunnel infection, PD related peritonitis and catheter loss [9]. Standard therapy of ESIs consists of antibiotics together with topical cleansers, antiseptics, and antibiotic ointments. But long-term use of antibiotics raises the question whether such care leads to antibiotic resistance. Antibiotic therapy failure or intolerance results in the development of chronic ESI. As many as 11 % of ESI episodes are associated with sterile cultures, and therapeutic efforts may be unsuccessful with resultant chronic inflammation. The goal of the chronic catheter care is the use of non-cytotoxic antiseptic agent, which has minimal side-effects after long-term use, promotes healthy exit and prevents ESI. While several trials showed that prophylactic therapy with antibiotic cream applied to the nose or to the exit site significantly decreased the rate of catheter-associated infections in PD patients, other recent PD guidelines focusing on peritoneal access management are based on a low level of evidence [6]. In this latter situation, observational experience may be the only means to clarify the significance of certain therapeutic strategies.

The aim of our study was to use non-cytotoxic, easily available agent, 3% hypertonic saline compresses as prophylaxis measure for long-term prevention of ESI. Advantages of this include excellent patient acceptance, ease of use, lack of adverse effects on exit site, adjacent skin, catheter or systemic reaction, and minimal expense.

**Material and methods.** Between 1. August 2011 and 1. September 2014 a total of 78 patients were enrolled in this cohort study. Both continuous ambulatory peritoneal dialysis (69 patients) and cyclical PD (9 patients) modalities have been used, with Oreopoulos-Zellerman double-cuff PD catheter employed by several surgeons without attempt at standardization. Mean age of the patients was 55±25years. Preoperatively, a single dose of cefazolin or vancomycin in the event of cephalosporin allergy, was administered for prophylaxis. Catheter implantation was performed using open surgical technic. After institution of peritoneal dialysis, patients were generally evaluated on a monthly basis in the clinic and immediately in the event of an acute problem.

Patients were randomized into three groups: in group A 36 patients, were using 3% saline compresses as ESI pro-

phylaxis 3 times weekly, group B 22 patients were using mupirocine 2% ointment 3 times weekly as exit-site dressing and group C 30 patients were using no aseptic agents for exit-site care. No major differences were observed in terms of demographic data and primary renal diseases between these three groups. No intranasal use of topical antibiotics was registered. The patients were followed by the experienced nurses. Exit-site care (dressing, washing) was performed according the one protocol for all groups. Reassessment and retraining of the patients were conducted on the month 3, 6, and 12. During clinic visits the exit sites of the patients were examined by a trained PD nurse, and ESI was considered in case of the following signs and symptoms: pain, erythema, proud flesh, crust, and serous, bloody, or purulent discharge. In these cases, an exit-site culture swab was sent for microbiological evaluation. For accurate register of tunnel infection the tunnel ultrasound was performed by the patients with the clinical signs of ESI. Ultrasound assisted diagnostic is commonly used at our unit for timely findings of subclinical tunnel involvement [10].

All statistical tests are two-tailed, with a P value of less than 0,05 to indicate statistical significance. Kaplan-Meier curves are used for assessment of survival time before outbreak of the first episodes of EPI with CI 95%.

**Results and their discussion.** During the 3-year study period, 11 patients were identified as having ESI. Table 1. shows the demographic characteristics and data for these 11 patients and Table 2. all causes of end stage kidney failure of study patients.

Among group A, patients using 3% hypertonic saline compresses, group B, using mupirocine and group C, free of any aseptic agent, exit-site infection had 2(5.5%) vs 3(13.6%) and vs 6(20%) ( $p=0.041$ ), and tunnel infection zero versus 1(4.5%) and versus 2(6.6%) ( $p=0.43$ ). In group A, ESI was successfully resolved in 7 days with ciprofloxacin otologic solution local use, in group B for treatment of tunnel infection systemic antibiotics (ciprofloxacin 250mg b.i.d. per os) were used for 4 weeks. In group C 4 cases of ESI were treated successfully in 10±3days by means of 3% saline compresses for 5-10 minutes for twice daily use, followed by once-daily use until complete healing. In the same C group 2 tunnel infections were completely recovered after use of systemic antibiotics for 6 weeks (clindamycin 600mg b.i.d. per os). None of the tunnel infections was complicated with peritonitis and catheter loss.

Table 1. Demographic characteristics of the patients and ESI/TI

	All PD Patients	Patients with ESI(n=8)	Patients with TI (n=3)
Age (years)	55±22	52±21	58±23
Sex (male/female)	42/36	5/4	1/2
Automated PD	9	1	-
Time on PD (months)	32±12,5	26±3	28±2
Serum albumin (g/dl)	30±5.5	29±4.5	28±5.5
Culture SA/PA/No	-	4/1/3	2/1/-
Systemic antibiotics	-	-	6 weeks for all

SA=Staphylococcus aureus; PA=Pseudomonas aureginosa; p<0.05

Table 2. Causes of renal failure according to study groups, A, B, C

Cause	Group A (n=36)	Group B (n=22)	Group C (n=30)
Diabetes	15 (41,7%)	8 (36,4%)	13 (43,3%)
Glomerulonephritis	4 (11,1%)	3 (13,6%)	3 (10%)
Lupus nephritis	1 (2,8%)	-	1 (3,3%)
Tubulointestinal disease	4 (11,1%)	4 (18,2%)	3 (10%)
Hypertensive nephropathy	8 (22,2%)	5 (22,7%)	7 (23,4%)
others	4 (11,1%)	2 (9,1%)	3 (10%)

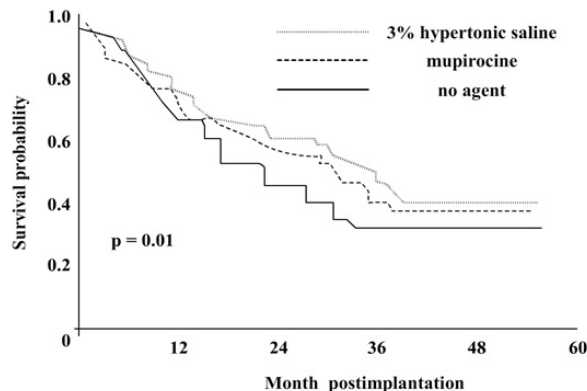


Fig. 1. Survival probability in all groups before infection outbreak.

Survival distributions for time of first episode of ESI between groups A, B, C is shown on the Fig. 1., CI 95%.

Fig. 2. Demonstrates the frequency of ESI/TI in all patients during the entire observational period.

All patients were invited at the month 3, 6 and 12 for controlling their behavior and demonstrating the exchange and exit-site care procedure. About 35% of them showed incorrect exchange and exit-site dressing care details and needed reinforcement of knowledge. After 2 consecutive days of short retraining program patients continued CAPD at home. This retraining program could be supportive for prevention of the further mistakes in exchange/exit-site care procedures leading to infection complications in PD.

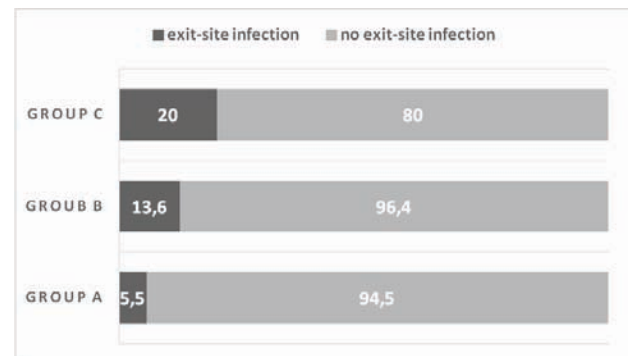


Fig. 2. Rate of ESI/TI A, B, C groups during observational period

Exit-site/tunnel infections remain frequent and associated with significant morbidity in patients on peritoneal dialysis [1]. Inappropriate treatment of ES/TI may lead to refractory or recurrent peritonitis, cuff infections, and extensive cellulitis of the abdominal wall. In addition, a significant proportion of ES/TI are unresponsive to treatment or require prolonged courses of antibiotics. Thereafter prevention of ESI is important measure for patients' survival on PD.

The role of topical disinfectants for chronic exit-site care remains unclear. Mupirocin applied to the exit site has proved to be very effective in reducing *S. aureus* infections in PD patients [6][9]. *S. aureus* exit site infections are associated with considerable morbidity, including

peritonitis, catheter removal, and transfer to hemodialysis. Therefore, maneuvers to decrease *S.aureus* infections are an important part of improvement of outcomes in PD [8]. Exit site mupirocin prophylaxis is currently recommended by the International Society for Peritoneal Dialysis Guidelines for *S. aureus* prophylaxis. Thus any new protocol for exit-site care should be compared with exit-site mupirocin application, what was done in our study.

A randomized controlled trial showed that routine treatment of the exit site with gentamicin cream further reduces the risk of both exit-site infection and peritonitis compared to local treatment with mupirocin [3]. But there is not enough studies indicating that routinely apply of topic antibiotics to the exit site of PD patients, independently of carrier status, is preferable to other antiseptic agents. It's notable, that there is still a possible increase in bacterial resistance to mupirocin or, more importantly, aminoglycosides, when using these topical agents routinely in long-term patients. Schaefer *et al.*[12] found that, in pediatric PD patients, in addition to frequent cleaning of the exit site and the use of non-sterile cleansing agents, prophylactic treatment with mupirocin at the exit site increased the risk of *Pseudomonas* peritonitis. Pérez Fontán *et al.*[7] showed that pericatheter mupirocin therapy was associated with later colonization of the exit site by gram-negative bacteria, but with a poor correlation between colonization and increased risk of gram-negative infection Bernardini *et al.*[3] reported a nonsignificant increase in fungal exit-site infections during local antibiotic treatment; however, these infections were easy to treat with local therapy. Other studies, however, did not show any influence of mupirocin on the incidence of gram-negative infections or even report a decrease in gram-negative peritonitis rates.

Taking in account all risk-to-benefit ratio of prophylactic topical antibiotic therapy in PD patients, we prefer to avoid the topical use of antibiotics for long-term issues. Use of hypertonic saline in the form of compresses applied to the inflamed exit site represents an alternative approach to the therapy of ESI and is based on the assumption that bacterial growth is inhibited in a hypertonic environment, with resultant reduction in inflammation and resolution of the infection [13]. The use hypertonic saline compresses as routine daily or three times weekly exit-site care has a promising results for long-term catheter related infection prophylaxis; it is simple and cost effective measure and prevents antibiotic resistance. Advantages of this approach include excellent patient acceptance, ease of use, lack of adverse effects on exit site, adjacent skin, catheter or systemic reaction, and minimal expense. Our study data confirms, that 3% hypertonic solution applied to the exit site can be equivalent to mupirocin for prophylaxis of ESI.

According to learning specialists, retraining plays an important role in reducing mistakes [2][4]. Task repetition causes the brain to learn both the cognitive and the physical steps of the procedures. A psychological mechanism called “false memory” is readily illustrated by patients who perform an exchange in front of the nurse, but who are not aware of mistakes being made and who say that they were taught to perform the exchange that way [5]. Hand washing and hand disinfection before dressing and dialysate changes are of huge importance for preventing PD-associated infections. After a period of time, patients may alter the procedure they were taught during training. A study of compliance with the exchange procedure done at 6 months after the start of PD found that most patients had begun to take shortcuts or had simply veered off the prescribed steps that they had been carefully taught at the start of PD. Half the patients did not wash their hands according to procedure, nearly half did not check the bag for leaks, and 10% forgot to wear their mask or cap. Not wearing a mask or cap was associated with subsequent peritonitis risk in that study. However, other studies have not shown that using a mask reduces peritonitis risk [5]. An Italian study of patient knowledge about PD (assessed using a questionnaire and a review of patient behavior during a home visit) found that, after a mean of 33 months on PD, 34% of patients did not answer the questions accurately, and 23% did not follow the correct exchange procedures [11]. Noncompliance with exchange protocols was significantly associated with a higher peritonitis rate. These studies suggest a need for periodic retraining. Accordingly, these retraining aspects are part of preventive measures. In our small cohort study all patients reassessed and retrained according to the local protocol. The combination of retraining program with se of hypertonic saline compresses can be the promising approach for prevention of ESI.

In summary, our small cohort study demonstrates the successful use of non-antibiotic, non-cytotoxic, easily acceptable and cost-saving agent, 3% hypertonic saline, for long-term prophylaxis of ESI/TI. The development of retraining curriculum of PD patients is recommended. Much additional research is needed in the area of preventing PD-related infections.

## REFERENCES

1. Altfahrt G.K., König P. et al. Exit-site Care in Austrian Peritoneal Dialysis Centers – A Nationwide Survey. *Perit Dial Int.* 2009; 29(3): 330-339.
2. Ballerini L., Paris V., Nosogogy: when the learner is a patient with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl.* 2006; 103: 122-126.
3. Bernardini J., Bender F., Florio T., Sloand J. et al. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am SocNephrol.* 2005; 16: 539-545.

4. Bernardini J., Price V., Figueiredo A., Riemann A., Leung D. International survey of peritoneal dialysis training programs. *Perit Dial Int.* 2006; 26: 658–663.
5. Dong J., Chen Y. et al. Impact of the bag exchange procedure on risk of peritonitis. *Perit Dial Int.* 2010; 30: 440-447.
6. Dombros N., Dratwa M., Feriani M., Gokal R., Heimbürger O., Krediet R. et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 3 Peritoneal access. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 suppl. 19: 8-12.
7. Pérez FM., Rodriguez-Carmona A., Rosales M. et al. Incidence and clinical significance of nasal and pericatheter colonization by gram-negative bacteria among patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 118-122.
8. Piraino B, Bernardini J, Bender FH. An analysis of methods to prevent peritoneal dialysis catheter infections. *Perit Dial Int.* 2008; 28: 437–443.
9. Piraino B., Bernardini J., Brown E. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Inter.* 2011; 31: 614-630.
10. Plum J., Sudkamp S., Grabensee B. Results of ultrasound-assisted diagnosis of tunnel infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23: 99-104.
11. Russo R., Manili L., Tiraboschi G., Amar K. et al. Patient re-training in peritoneal dialysis: why and when it is needed. *Kidney Int Suppl.* 2006; 103: 127–132.
12. Schaefer F., Feneberg R., Aksu N., Donmez O. et al. Worldwide variation of dialysis-associated peritonitis in children. *Kidney Int.* 2007; 72: 1374-1379.
13. Strauss F.G., Holmes D.L., Nortman D.F., Friedman S. Hypertonic Saline Compresses: Therapy for Complicated Exit-Site Infections. *Adv Perit Dial.* 1993; 9: 248-250.

## SUMMARY

### SINGLE CENTER EXPERIENCE IN SUCCESSFUL PREVENTION OF EXIT-SITE INFECTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

**Thokhnelidze I., Maglakelidze N., Sarishvili N., Kasradze T., Dalakishvili K.**

*Clinical Center for Development of Nephrology, High Medical Technology Center University Clinic, Tbilisi, Georgia*

The aim of our study was to use non-cytotoxic, easily available agent - 3% NaCl (hypertonic) saline compresses as prophylaxis measure for long-term prevention of ESI and avoid antibiotic resistance later. Advantages of hypertonic saline include excellent patient acceptance, ease of use, lack of adverse effects on exit site, adjacent skin, catheter or systemic reaction, and minimal expense.

During the observational time of 36 months a total of

78 patients were enrolled in this study. Patients were randomized into three groups: in group A 36 patients, were using 3% saline compresses as ESI prophylaxis 3 times weekly, group B 22 patients were using mupirocin 2% ointment 3 times weekly as exit-site dressing and group C 30 patients were using no aseptic agents for exit-site care.

Group A showed the minimal rate of ESI compare to groups B and C. None of the tunnel infections was complicated with peritonitis and catheter loss. The use hypertonic saline compresses as routinely daily or three times weekly exit-site care has a promising results for long-term catheter related infection prophylaxis.

**Keywords:** Peritoneal dialysis, exit-site infection, tunnel infection, hypertonic saline.

## РЕЗЮМЕ

### УСПЕШНАЯ ПРЕВЕНЦИЯ ИНФЕКЦИИ МЕСТА ВЫХОДА КАТЕТЕРА У ПАЦИЕНТОВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

**Чохонелидзе И.Т., Маглакелидзе Н.Д., Саришвили Н.Т., Касрадзе Т.Г., Далакишвили К.М.**

*Клинический центр развития нефрологии, Центр высоких медицинских технологий, Университетская клиника, Тбилиси, Грузия*

Целью данного исследования явилось применение нецитотоксического и легкодоступного 3% гипертонического раствора для профилактики инфекции места выхода катетера у пациентов на перитонеальном диализе и превенции развития резистентности к антибиотикам.

Преимуществами гипертонического раствора являются его легкая доступность и приемлемость пациентами, отсутствие побочных явлений и низкая стоимость.

В исследовании приняли участие 78 пациентов, которые были разделены на 3 группы: группа А (n=36) - пациенты с применением 3% раствора NaCl (гипертонического) 3 раза в неделю, группа В (n=22) - пациенты с 2% мупироцином 3 раза в неделю и группа С (n=30) - пациенты без применения антисептиков. В группе А выявлена минимальная встречаемость инфекций по сравнению с другими группами. Ни одна туннельная инфекция не осложнилась перитонитом и потерей катетера. Применение гипертонического раствора показало хорошие результаты для превенции инфекции места выхода катетера у пациентов на перитонеальном диализе.



## რეზიუმე

პერიტონეულ დიალიზზე მყოფ პაციენტებში კათეტერის გამოსასვლელი ადგილის ინფექციის პრევენცია

ი. ჭოხონელიძე, ნ. მაღლაკელიძე, ნ. სარიშვილი,  
თ. კასრაძე, ქ. დალაქიშვილი

ნეფროლოგიის განვითარების კლინიკური ცენტრი,  
მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი,  
საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არაციტოტოქსიური, ადვილად ხელმისაწვდომი NaCl-ის 3%-იანი (ჰიპერტონიული) ხსნარის გამოყენება კათეტერის გამოსასვლელი ადგილის ინფექციის პროფილაქტის და ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის არიდების მიზნით. ჰიპერტონიული ხსნარის უპირატესობაა პაციენტების მიერ მისი მიმღებლობა, მოხმარების სიმარტივე, გამოსასვლელ ადგილზე მიმდებარე კანსა და კათეტერზე უარყოფითი

ზეგვლენისა და სისტემური სახის რეაქციის არარსებობა; ასევე, დაბალი ფასი.

36 თვის განმავლობაში მიმდინარეობდა დაკვირვება პერიტონეულ დიალიზზე (პდ) მყოფ 78 პაციენტზე. პაციენტები დაყოფილი იყო სამ ჯგუფად: A ჯგუფში (n=36) კათეტერის გამოსასვლელი ადგილის საპროფილაქტიკოდ გამოყენებული იყო NaCl-ის 3%-იანი ხსნარის საფენები კვირაში სამჯერ; B ჯგუფში 22 პაციენტი იყენებდა მუპიროცინს იმავე მიზნით, C ჯგუფის 30 პაციენტი არ იყენებდა არავითარ ასეპტიკურ ხსნარს.

A ჯგუფში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით, გამოვლინდა ინფექციის მინიმალური სიხშირე. არც ერთი გვირახის ინფექცია არ გართულდა არც პერიტონიტით, არც კათეტერის ექსპლანტაციით. ჰიპერტონიული ხსნარის რუტინული დღიური ან კვირაში სამჯერ გამოყენება იძლევა საიმედო შედეგებს პდ დროს კათეტერის გამოსასვლელი ადგილის ინფექციის ხანგრძლივად საპროფილაქტიკოდ.

---

## HUMORAL IMMUNITY STATUS IN INFERTILE MEN ANTISPERM ANTIBODIES AND VARIOUS PATHOLOGIES OF REPRODUCTIVE ORGANS

<sup>1</sup>Tchiokadze Sh., <sup>2,3</sup>Galdava G.

<sup>1</sup>David Tvildiani Medical University, Tbilisi; <sup>2</sup>Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty;

<sup>3</sup>National Centre of Dermatology and Venerology, Tbilisi, Georgia

Humoral component of human immune system plays significant role in preserving normal immunity and in formation of the renewed responsiveness, main function of which is generation of immunoglobulins, carried out by plasma cells and produced by B lymphocytes. Only a small amount of immunoglobulins is synthesized by inactive lymphocytes. Once pathogenic antigen gets into a human body, rapid production of large amounts of immunoglobulins is induced. Only some types of immunoglobulins are synthesized at the early stages of inflammatory/infectious processes, therefore, understanding body's humoral immunity within various inflammatory diseases is highly important, since its condition determines adequate and successful treatment [1,3,5,6].

It is also noteworthy, that very little or no information is available, and the existing knowledge is contradictory

about humoral immunity status in the course of sexually transmitted diseases (STD), inflammatory pathologies of genital tract, and other parameters of immunity, for instance, during the presence of antisperm antibodies (ASA) [2,4,7,9].

Aim of this research was to evaluate humoral immunity component in infertile men, with high levels of ASA in blood serum in conjunction with various genitourinary infectious/ inflammatory pathology.

**Material and methods.** The work is based on the results of complex clinical study of 496 patients and retrospective analysis of their outpatient cards. Age of the patients ranged from 18 to 45 years, with an average age of 30,2±0,34 years. Duration of infertility varied from 18 to 144 months, which yielded an average of 58,3±2,11 months.

Diagnostics of sexually transmitted infections and various pathologies of genitourinary system has been carried out using bacteriological, bacterioscopic, enzyme linked immunosorbent assays, biochemical, immunological, ultrasound examinations, serological and other methods.

275 patients have been diagnosed with various types of sexually transmitted infections; among them: with *Chlamydia trachomatis* – 96 men; *Ureaplasma urealyticum* – 73; *Mycoplasma hominis* – 38; *Trichomonas vaginalis* – 51; *Neisseria gonorrhoeae* – 17; The rest of the patients (221) have had various genital pathologies: orchitis – 11 patients; epididymitis – 14; testicular trauma – 5; prostatitis – 91; ejaculatory duct obstruction – 44 males.

Concentration of ASAs in blood serum has been measured in all patients, using "Spermatozoa antibody ELISA" kits (IBL Germany). According to diagnostic kit's instruction manual, normal serum concentration of ASA was >75 u/ml.

Nephelometric method has been applied for the measurement of G, A, and M class immunoglobulin concentrations in blood serum using "Abbott's" diagnostic kits and TDX Equipment (USA). The control group consisted of 25 practically healthy men.

SPSS-12-ANOVA statistical software has been used to process obtained digital data. In addition, statistical analyses were done with IBM SPSS Statistics 20.

**Results and their discussion.** Results of serum ASA levels obtained from infertile men were conditionally divided in groups of low, average and high concentrations: see Table 1.

For the purpose of evaluation of nonspecific humoral immunity in males with ASA we have measured concentration of A, M and G class immunoglobulin concentration: see the results in Table 2.

According to the Table 2, patients with high levels of ASA >150 u/ml, or average 100-150 u/ml, had statistically significant ( $p=0,001$ ) high content of Ig A and Ig G relative to the control group. A trend of increased Ig M levels relative to the control group was also observed.

Men with serum ASA concentration <100 u/ml had statistically insignificant increased levels of all 3 types of immunoglobulins relative to the control group.

There has been no mention in the literature that such increased levels of A,M,G immunoglobulins could be a result of acute stage of autoimmune disease. Also noteworthy is the fact that, our results coincide with some of the authors' opinions [1,2]. that increased levels of Ig M in patients with high concentration of ASA, could indicate acute inflammatory processes. High concentration of IgG indicates chronic Infectious/inflammatory pathology, and high concentration of IgA indicates inflammatory pathology of mucous membranes.

Table 1. Concentration of ASA in serum in the course of different pathologies

ASA, u/ml	A ASA in serum u/ml
<100	84,6±1,33 (258 males)
100-150	116,5±3,45 (98 males)
>150	160,0±5,11 (140 males)

Table 2. Immunoglobuline concentration in the course of different ASA

Ig, g/l	ASA u/ml			control group (n=25)
	<100 (n=258)	100-150 (n=98)	150< (n=140)	
Ig A	1,60±3,05	2,75±4,59*	2,95±3,20*	1,5±0,25
Ig M	1,45±0,06	2,10±1,78	1,75±1,14	1,55±0,08
Ig G	9,53±2,98	13,15±5,01*	13,30±4,89*	9,2±0,4

\* -  $p=0,001$  - reliable compared to the control group

Table 3. A,M,G immunoglobulin concentrations during the course of various sexually transmitted diseases

Ig (g/l)	<i>Chlamydia trachomatis</i> n=96	<i>Ureaplasma urealyticum</i> n=73	<i>Mycoplasma hominis</i> n=38	<i>Trichomonas vaginalis</i> n=51	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> n=17	control group n=25
Ig A	0,95±0,12*	0,75±0,29*	1,59±0,32	1,45±0,25	1,56±0,21	1,5±0,25
Ig M	1,62±0,10	1,08±0,08	1,51±0,07	1,39±0,09	1,81±0,13	1,55±0,08
Ig G	6,64±0,5*	9,15±0,55*	9,95±0,31	9,45±0,48	9,32±0,39	9,2±0,4

\* -  $p=0,001$  – reliable compared to the control group

Table 4. Immunoglobulin A,M,G concentrations in the course of various pathologies of the genitourinary system

Ig, g/l	orchitis (n=11)	Epididymitis (n=14)	testicular trauma (n=5)	prostatitis (n=91)	varicocele (n=56)	Ejaculatory Duct Obstruction (n=44)	control group (n=25)
IgA	1,45±0,22	1,52±0,19	1,52±0,22	0,75±0,10*	1,06±0,21	0,98±0,38*	1,5±0,25
IgM	1,6±0,10	1,53±0,09	1,61±0,13	1,59±0,18	0,61±0,19	1,48±0,18	1,55±0,08
IgG	9,24±0,45	9,32±0,38	9,24±0,45	5,94±0,54*	9,22±0,32	6,05±0,37*	9,2±0,4

\* -  $p=0,001$  - reliable compared to the control group

The next stage involved investigation of A,M,G immunoglobulin concentrations in the course of different sexually transmitted diseases: see the results in the Table 3.

It is apparent from the Table 3, that statistically significant changes in immunoglobulin concentration is evident in groups with sexually transmitted diseases infected with *Chlamydia Trachomatis* and *Ureaplasma Urealyticum*, relative to the control group, namely: decreased levels of Ig A and Ig G are proved in patients infected with *Chlamydia trachomatis*: 0,95±0,12 and 6,64±0,5 respectively ( $p<0,001$ ). As for the patients infected with *Ureaplasma urealyticum*, decreased levels of IgA and IgM deficiency have been revealed: 0,75±0,29 and 1,08±0,08 respectively ( $p<0,05$ ).

There has been practically no difference registered in IgA, IgM and IgG concentrations in patients with sexually transmitted diseases, other than *Chlamydia Trachomatis* and *Ureaplasma Urealyticum*, relative to the males in the control group.

It is apparent from the Table 4, that during chronic inflammatory disease of the prostate gland statistically significant decrease in Ig A and Ig G was evident relative to the control group, 0,75±0,10 g/l and 5,94±0,54 g/l respectively ( $p<0,001$ ) respectively. We got a similar picture in cases of ejaculatory duct obstruction. As for the group of males with varicocele, decrease in Ig A and Ig M is noticeable relative to the control group, 1,06±0,21g/l and 0,61±0,19 g/l respectively ( $p<0,05$ ).

There were no statistically significant differences identified relative to the control group, when using comparative analysis of groups with pathologies of genitourinary tract, such as: orchitis, epididymitis and testicular trauma.

While study results have showed a statistically significant correlation in blood serum—the increase of Ig A and Ig G, ASA concentration exceeds 100 ASA U / ml. As for the patients, suffering from chlamydia trachomatis, prostate inflammation and seminal tract obstruction, significant decline of Ig A and Ig G has been proved.

The reason for the above-mentioned fact is production of antisperm antibody in high concentration, which is caused

by disorganization /malfunction of blood-testicular barrier, where the leading role in its mechanism is played by chronic infectious inflammation of genital organs and pathologies, which in turn are one of the main causes/triggers for development of various pathological processes in the human immune system [8,10].

#### Conclusions:

- patients with high levels of ASA concentration in serum >150 I/ml, or average 100-150 I/ml, show statistically significant ( $p=0,001$ ) high levels of Ig A and Ig G content relative to control group. Men with serum ASA concentration <100 u/ml, had statistically insignificant increased levels of all 3 types of immunoglobulins relative to the control group.

- patients infected with *Chlamydia trachomatis* proved to have decreased IgA and IgG, and respectively ( $p<0,001$ ). The patients infected with *Ureaplasma urealyticum*, also proved to have decreased Ig A and Ig M, respectively ( $p<0,05$ ).

- in the course of prostate gland inflammation statistically significant decrease in Ig A and Ig G was evident relative to the control group, 0,75±0,10 g/l and 5,94±0,54 g/l respectively ( $p<0,001$ ). As for the males with varicocele, decrease in Ig A and Ig M is noticeable relative to the control group, 1,06±0,21 g/l and 0,61±0,19 g/l respectively ( $p<0,05$ ).

#### REFERENCES

1. Гурина О.П., Турина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Антиспермальные антитела у женщин. Материалы IV всероссийской конференции «Иммунология репродукции». Рос. Иммунологический журн. 2010; 4(13): 396.
2. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции. Иммунология 2009; 1: 61-64.
3. Чепель Э. Основы клинической иммунологии. М.: ЕЭОТАР-Медиа; 2008: 416.
4. Bachir B.G., Jarvi K. Infectious, inflammatory and immunologic conditions resulting in male infertility. Urol Clin North Am. 2014; 41(1):67-81.
5. Doan Th., Melvold R., Viselli S. Valtenbaugh C. Immunology. Second edition. 2013; 371.
6. Jin-Chun Lu, Yu-Feng Huang, Nian-Qing L. Antisperm Immunity and Infertility; Expert Rev Clin Immunol. 2008; 4(1):113-126.

7. Kim S.H., Ha U.S., Yoon B.I., Kim S.W. et al. Microbiological and clinical characteristics in acute bacterial prostatitis according to lower urinary tract manipulation procedure. *J Infect Chemother.* 2014; 20(1): 38-42.  
8. Lu J.C., Huang Y.F., Lu N.Q. Antisperm immunity and infertility. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4(1):113-26.

9. Nagy V., Kubej D. Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotics and clinical findings. *Urol Int.* 2012; 89(4): 445-450.  
10. Walter K.H. Krause., Rajesh K. Naz. Immune Infertility: The Impact of Immune Reactions on Human Infertility 2009; 233.

## SUMMARY

### HUMORAL IMMUNITY STATUS IN INFERTILE MEN ANTISPERM ANTIBODIES AND VARIOUS PATHOLOGIES OF REPRODUCTIVE ORGANS

<sup>1</sup>Tchiokadze Sh., <sup>2,3</sup>Galdava G.

<sup>1</sup>David Tvildiani Medical University, Tbilisi; <sup>2</sup>Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Faculty; <sup>3</sup>National Centre of Dermatology and Venerology, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was to study humoral immunity status of infertile men with high concentration of antisperm antibodies in blood plasma, sexually transmitted diseases (STD) and various pathologies of reproductive system. Analysis of 496 outpatient cards has been conducted. It was found, that patients with high levels of ASA >150 mg/l, or average 100-150 mg/l, had statistically significant ( $p=0,001$ ) high content of Ig A and Ig G relative to the control group. Men with serum ASA concentration >100 mg/l, had statistically insignificant increased levels of all 3 types of immunoglobulins relative to the control group. Patients infected with *Chlamydia trachomatis* proved to have decreased IgA and IgG,  $0,95\pm 0,12$  and

$6,64\pm 0,5$  respectively ( $p<0,001$ ). As for the patients infected with *Ureaplasma urealyticum*, decreased levels in Ig A and Ig M have been reported as  $0,75\pm 0,29$  and  $1,08\pm 0,08$  respectively ( $p<0,05$ ). In the course of prostate gland inflammation statistically significant deficiency of Ig A and IgG was evident relative to the control group,  $0,75\pm 0,10$  g/l and  $5,94\pm 0,54$  g/l respectively ( $p<0,001$ ). As for the males with varicocele, Ig A and Ig M decrease is noticeable relative to the control group,  $1,06\pm 0,21$  g/l and  $0,61\pm 0,19$  g/l respectively ( $p<0,05$ ).

**Keywords:** ASA, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, infertility, humoral immunity.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН С АНТИСПЕРМАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ И РАЗЛИЧНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

<sup>1</sup>Чиокадзе Ш.Б., <sup>2,3</sup>Галдава Г.Г.

<sup>1</sup>Медицинский университет им. Давида Твильдиани; <sup>2</sup>Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, факультет медицины; <sup>3</sup>Национальный центр дерматологии и венерологии, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось изучение гуморального иммунного статуса у бесплодных мужчин с высокой концентрацией антиспермальных антител в плазме крови, с заболеваниями, передающимся половым путем (ЗППП), и различными патологиями репродуктивных органов. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 496 пациентов. Обнаружено, что у пациентов с высоким уровнем сывороточного ASA - >150 мг/л или со средним уровнем - 100-150 мг/л высокое содержание IgA и IgG по сравнению с контрольной группой было статистически достоверно высоким ( $p=0,001$ ). У мужчин с концентрацией сывороточного ASA >100 мг/л повышенные уровни всех 3 типов иммуноглобулинов были статистически недо-

верными по сравнению с контрольной группой. У пациентов, инфицированных *Chlamydia trachomatis* выявлен дефицит IgA и IgG -  $0,95\pm 0,12$  г/л и  $6,64\pm 0,5$  г/л ( $p<0,001$ ), соответственно. Что касается пациентов, инфицированных *Ureaplasma urealyticum*, у них установлен IgA и IgM дефицит -  $0,75\pm 0,29$  г/л и  $1,08\pm 0,08$  г/л ( $p<0,05$ ), соответственно. У мужчин с воспалением предстательной железы статистически значимый дефицит по сравнению с контрольной группой выявлен в случае IgA и IgG -  $0,75\pm 0,10$  г/л и  $5,94\pm 0,54$  г/л ( $p<0,001$ ), соответственно. Что касается мужчин с варикоцеле, у них зафиксирован дефицит IgA и IgM в сравнении с контрольной группой -  $1,06\pm 0,21$  г/л и  $0,61\pm 0,19$  г/л ( $p<0,05$ ), соответственно.



## რეზიუმე

ჰუმორული იმუნიტეტის მდგომარეობა უშიფლო მამაკაცებში ანტისპერმული ანტისხეულებით და გენიტალური ორგანოების სხვადასხვა პათოლოგიით

<sup>1</sup>შ. ჭიოკაძე, <sup>2,3</sup>გ. გალდავა

<sup>1</sup>დ. ტვილიდიანის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახ. უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; <sup>3</sup>კანისა და ვენ-სნეულებათა ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნიტეტის ჰუმორული რგოლის შეფასება უშიფლო მამაკაცებში, რომელთაც სისხლის შრატში აღენიშნებოდათ ანტისპერმული ანტისხეულების (ასა) მაღალი კონცენტრაცია, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების და შარდ-სასქესო სისტემის სხვადასხვა ანთებითი პათოლოგიის დროს. ჩატარდა 496 პაციენტის ამბულატორული ბარათების რეტროსპექტული ანალიზი. დადგინდა, რომ იმ პაციენტებს, რომელთაც ასა-ს კონცენტრაცია სისხლში

ჰქონდათ >150ერთ/მლ-ზე, ან 100-დან 150-მდე ერთ/მლ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღენიშნებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ( $p=0,001$ ) IgA და IgG მაღალი შემცველობა. მამაკაცებს, რომლებსაც ასა-ს კონცენტრაცია სისხლში ჰქონდათ <100 ერთ/მლ, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, აღენიშნებოდათ სამივე ტიპის იმუნოგლობულინების სტატისტიკურად არასარწმუნო მატეხა. პაციენტებში, რომლებიც დაავადებულნი არიან Chlamydia trachomatis-ით დადასტურდა Ig A და Ig G დეფიციტი, შესაბამისად  $0,95\pm 0,12$  და  $6,64\pm 0,5$  ( $p<0,001$ ), Ureaplasma urealyticum-ით დაავადებულ პაციენტებში გამოვლინდა IgA და IgM დეფიციტი, შესაბამისად,  $0,75\pm 0,29$  და  $1,08\pm 0,08$  ( $p<0,05$ ). წინამდებარე ჯირკვლის ანთების დროს, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, გამოიკვეთა სტატისტიკურად სარწმუნო IgA და IgG დეფიციტი, შესაბამისად,  $0,75\pm 0,10$  გ/ლ-ში და  $5,94\pm 0,54$  გ/ლ-ში ( $p<0,001$ ). ვარიკოცელეთი დაავადებული მამაკაცების ჯგუფში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, დადგინდა IgA და IgM-იმუნოგლობულინების დეფიციტი,  $1,06\pm 0,21$  გ/ლ-ში და  $0,61\pm 0,19$  გ/ლ-ში ( $p<0,05$ ), შესაბამისად.

## СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНОГО СПЕКТРА

Любченко М.Ю., Базяк Ю.И.

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

Тревога считается одной из основных проблем человеческой души. Тревожность возникает, в основном, в результате ожидаемого или предвидимого роста напряжения или неудовлетворенности и развивается в случаях, когда возникает какая-либо угроза и необходимо ее игнорировать, справиться с ней или разрядить ситуацию. Если ЭГО вынуждено принять свою слабость, оно испытывает тревожность – реальную перед лицом внешнего мира, моральную – по отношению к СУПЕР-ЭГО, невротическую – по отношению к силе страстей ИД [8]. В структуре тревожного синдрома присутствует целый ряд психопатологических и поведенческих реакций, таких как тревожный аффект; поведение избегания (ограничительное поведение), проявляющееся разнообразной фобической симптоматикой, направленной на устранение ситуации, вызывающей тревогу; вегетативные и соматоформные симптомы. Тревога

может быть ситуационно обусловленной, связанной с конкретной, часто преувеличенной жизненной ситуацией, и дисфункциональной, не связанной с определенными фактами и событиями. В настоящее время имеется достаточно широкий спектр психофармакологических и психотерапевтических моделей работы с расстройствами тревожного спектра [1,5-7].

Одним из современных направлений в психотерапевтической работе с пациентами, страдающими фобическими расстройствами, является модель краткосрочной стратегической терапии. Стратегическая терапия представляет собой краткосрочное терапевтическое вмешательство, ориентированное на исчезновение симптомов и решение проблем, предъявленных пациентом. Данная модель является плодом эволюционного синтеза системных теорий, исследо-

вания семьи и общения, проведенных школой Пало Альто под руководством Г. Бейтсона и Д. Джексона в симбиозе с терапией Милтона Эриксона [3,4,8,9,11]. Вышеописанная психотерапевтическая модель сконцентрирована на привнесение изменений в способы, которыми люди построили свои реальности *второго порядка*, т.е. к значению, смыслам и ценностям, которые придавались ими предметам или ситуациям [8,10,15]. Внутри этой модели терапевтического вмешательства главный фокус внимания концентрируется на общении и его проявлениях в данной ситуации. Внимание стратегического мышления направлено на *функциональность* человеческого поведения в случае экзистенциальных проблем и проблем взаимоотношений с другими людьми. Стратегическое мышление интересуется объектами (субъектами) не в «себе», а в отношениях, поскольку строится на убежденности в невозможности изъятия субъекта из контекста взаимоотношений [2]. С развитием коммуникативной теории и теории систем произошло изменение понимания и значения симптомов. Симптомы рассматриваются не только как характеристики *состояния* человека, выражающие интрапсихический конфликт, но и *как выражение отношений между людьми*. Пол Вацлавик отмечал, что «Психопатологическое поведение не существует изолированно от индивида, а является лишь одним из видов патологического взаимодействия между индивидами» [8,16]. Виржиния Сатир большое значение придавала поиску значения симптомов для семейной системы: «Понимая значение симптома, я вижу, как он встроен в семейную систему. Я верю, что каждый фрагмент поведения в семье логичен для данной системы» [10]. Со стратегической точки зрения человеческие проблемы могут быть решены с помощью целенаправленных стратегий, разрушающих круговую систему ригидных взаимодействий, которые лежат в основе болезненного расстройства и поддерживают существование проблемы. Одной из главных задач психотерапевтического вмешательства является открытие других возможных перспектив, определяющих новую реальность и новые решения, основанные на большей внутренней свободе и пластичности. Для достижения позитивных изменений в данной модели исследования применяются *предписания поведения*, которые в зависимости от этапа работы могут быть парадоксальные, непрямые и прямые [11,12].

В психотерапевтической работе в модели стратегической психотерапии основные акценты делаются на выяснение проблемы, изучение ранее предпринятых «попыток решения» и реакции пациента на проблему. После этого этапа, на основании полученных данных и с учетом личностных характеристик пациента, разрабатывается стратегия терапевтического вмешательства. Следует отметить, что данная модель работы предполагает *адаптацию терапии к пациенту, а не пациента к терапии*. Вмешательство включает в себя *предписание*

определенного поведения, целью которого являлось прерывание и изменение повторяющегося цикла «увекочеченной» проблемы. Задачей первых терапевтических встреч является достижение минимальных изменений внутри ригидной системы, которые, возникнув, вызывают «щепную реакцию», изменяющую всю дисфункциональную систему, приводившую ранее к возникновению фобических расстройств. При построении терапевтической программы и стратегии вмешательства значимым является ориентация на *кажущиеся* незначительные цели, что обеспечивает снижение сопротивляемости пациента к изменению. Одной из значимых стратегий терапевтического подхода является выполнение терапевтом направляющей роли, которая должна быть тонкой и замаскированной и осуществляться на *кажущейся* недирективности. Замаскированными, производящими впечатление направленности на достижение банального результата являются также терапевтические предписания и директивы. Вышеизложенное является наилучшим вариантом для избежания сопротивляемости пациента и достижения реального и конкретного изменения проблемной ситуации [4,8,10,13,14].

Целью исследования явилась разработка тактики психотерапевтического лечения пациентов с тревожными расстройствами и создание модели краткосрочной стратегической терапии.

**Материал и методы.** Терапевтическое вмешательство с использованием стратегического подхода применено у 34 пациентов, из них 21 женщина и 13 мужчин, средний возраст - 39,5 лет, самому молодому пациенту был 21 год, самому старшему - 58 лет. Тревожные расстройства у пациентов, которым производилась терапия страдали агорофобией с паническим расстройством – 3 (8,8%) пациента, агорофобией без панического расстройства – 7 (20,6%) пациентов, социальной фобией – 6 (17,6%), паническим расстройством – 9 (26,5%), генерализованным тревожным расстройством – 9 (26,5%) пациентов. Клиническая степень тяжести расстройств соответствовала легкой и средней степени и предполагала возможность лечения без использования психофармакотерапии. Следует отметить, что 18(52,9%) пациентов, обратившихся за помощью, при первой же встрече категорически отказались от приема психофармакологических препаратов, ссылаясь на прошлый «негативный опыт» (гиперрелаксация, усиление тревоги, дискомфортное самочувствие).

Длительность фобических расстройств до начала терапевтического вмешательства составляла от 4 недель до 10 месяцев; средняя продолжительность болезненного расстройства до обращения за помощью - около 5 месяцев. Социальные слои, к которым принадлежали пациенты были разнообразными - от студентов до домохозяек, также как и их профессиональная

деятельность - педагоги, врачи, инженеры, частные предприниматели. Минимальная продолжительность терапии составила 8 сессий, максимальная - 23 сессий. Средняя продолжительность работы - 15,5 сессий. Все пациенты, включенные в исследование, проходили лечение амбулаторно.

**Результаты и их обсуждение.** Всех, обратившихся за помощью пациентов с тревожными расстройствами, объединяла неспособность управлять состоянием возникающего страха, что приводило к дезорганизации поведения. Имело место поведение избегания, либо отказ пациента от выполнения намеченной ранее деятельности, что у 22 (64,7%) пациентов проявлялось в невозможности самостоятельно, без сопровождения близких выходить из дома, в то же время пациенты опасались и оставаться дома одни. В одном из наблюдаемых нами случаев, муж пациентки был вынужден оставить работу (взять отпуск без содержания), чтобы находиться рядом со своей женой. У 11 (32,3%) пациентов любая внутренняя, даже физиологическая информация, воспринималась как сигнал опасности, провоцировала ужас и паническое состояние. Любой стимул самовосприятия (чувство голода, ощущение сытости) могли провоцировать паническую атаку. В момент усиления тревоги пациенты были беззащитны перед своим страхом. У пациентов с генерализованным тревожным расстройством любая деятельность сопровождалась страхом и тревогой. Обратившиеся за помощью пациенты были «парализованы» своей тревогой и бессильны «разблокировать» ситуацию. Наиболее частыми среди предъявляемых жалоб были «страх страха», «страх паники».

Психотерапевтический процесс условно включал в себя четыре стадии, каждая из них имела характерную для нее терапевтическую стратегию и конкретную задачу, по достижению которой осуществлялся переход к следующей стадии [8,9]. Необходимо отметить, что большое значение для пациентов с расстройствами тревожного спектра имела практическая демонстрация возможности позитивных изменений, начиная с первых терапевтических сессий. Большинство пациентов, обратившихся за помощью - 24 (73,5%) пациента обращались ранее к специалистам психиатрического и психотерапевтического профиля, однако, не почувствовав улучшения самочувствия в течение нескольких дней прерывали лечение (в частности, отказывались от предложенной специалистом психофармакотерапии), либо обращались к альтернативным специалистам (народным целителям), либо к очередному специалисту психотерапевту.

На первой стадии работы с пациентами, имеющими фобические симптомы, основной задачей являлось достижение доверия и сотрудничества, ломка ригидной системы восприятия реальности, демонстрация

на практике возможности позитивных изменений. Основной стратегией этой стадии была техника присоединения, в частности наблюдение и изучение языка пациента для использования в терапевтическом процессе особенностей его речи [11,12]. Руководствуясь терапевтической гипотезой о том, что проблема тревоги характеризуется определенной последовательностью не осознаваемых пациентом мыслей, и, соответственно, действий, задачей первого этапа терапии являлось реструктурирование системы межличностных отношений, в которой жил фобический пациент. Большая часть времени на первой психотерапевтической сессии уделялась изучению системы межличностных отношений пациента и изучению ранее предпринятых «попыток решения». Во всех наблюдаемых нами случаях агорафобии, панического и генерализованного тревожного расстройств пациенты находились в системе межличностных отношений, характеризующейся выраженной социальной поддержкой со стороны своих близких (родителей, супругов, соседей, друзей). Такая поддержка создавала иллюзию «защищенности» и «спокойствия», т.к. пациент всегда имел возможность обратиться за помощью к близким в случае усиления своей тревоги или возникновения паники. Но именно подобный тип социальной поддержки, который и являлся «предпринятой попыткой решения» проблемы справиться со страхом и паникой усугублял проблему. Уверенность в себе, в своих силах, обратнопропорциональна тревоге. Пациенты, обращающиеся за помощью к другим, даже самым близким людям, рассчитывали на участие и компетентность близких в ущерб своей собственной уверенности в себе. Подобная «социальная поддержка» способствовала тому, что пациент оставался заключенным в тюрьму своих убеждений в том, что в одиночку он не сможет справиться со своим страхом. Задачей реструктурирования являлось перенаправление страха пациента в определенный канал, побуждая его к реакциям, разрушающим дисфункциональную систему межличностных отношений, поддерживающую его неуверенность в себе. Пациенту сообщалось, что «социальная поддержка», воспринимавшаяся им ранее, как «спасительный якорь», на самом деле, только подкрепляла его неуверенность и усиливала проблему страха. Данное реструктурирование способствовало пробуждению страха перед помощью близких, поскольку эта помощь может только усилить собственные симптомы. Таким образом, сила фобического расстройства, направлялась на аннулирование дисфункциональной системы поддержки. Психотерапевтическое лечение заключалось в реструктурировании проблемы пациента, включающей не прямое предписание и переоценку эффектов и изменений. После установления функционального лечебного сотрудничества терапевтические усилия направлялись на реструктурирование системы межличностных отношений, в которой находился фобический пациент. Реструктурирование позволяло «перекодировать» восприятие реальности не изменяя

значение вещей, однако, изменяя их структуру. Первое реконструирование было нацелено на направление силы фобического расстройства на изменение системы межличностных отношений, способствующих поддержанию проблемы страха и неуверенности в себе пациента.

Уже с первой психотерапевтической сессии, а также в последующей работе большое значение придавалось использованию во время клинической беседы метафор, историй, эпизодов, происходящих с другими людьми. Основной характеристикой данной психотерапевтической стратегии является ее способность передавать сообщение в непрямой форме через проекцию и идентификацию человека с персонажами и ситуациями рассказа. Данная тактика минимизирует сопротивление, поскольку пациент не подвергается прямым запросам или прямым оценкам своего способа мышления и поведения [8,12].

Следующим важным шагом работы являлось *непрямое предписание*, при котором использовалась техника сдвига симптома, когда внимание пациента отвлекалось на другой проблемный момент, что уменьшало интенсивность представленной проблемы. Предписание преподносилось как простая «исследовательская техника» и включала заполнение «Вахтенного журнала», в виде заранее подготовленного блокнота, с формуляром из 8-10 колонок, относящихся к дате, времени суток, месту, ситуации, мыслям и т.д., который заполнялся пациентом ТОЛЬКО в периоды паники или усиления тревоги. При снижении тревоги заполнение «Журнала» сразу прекращалось. С пациентом очень подробно (используя технику присоединения) оговаривалась необходимость заполнения «Вахтенного журнала» при наличии паники или усилении тревоги, независимо от того в насколько неудобной для пациента ситуации (поездка в транспорте, совещание, выступление, и т.д.) возникали эти симптомы. Следует отметить, что ко второй встрече 21 (61,8%) пациент не заполнил журнал, т.к. приступы паники отсутствовали, у 9 (26,5%) пациентов было заполнено не более одной страницы, они сообщили о том, что приступы паники и страха значительно уменьшились. 4 (11,7%) пациента заполнили более одного листа «Вахтенного журнала», сообщив о некотором уменьшении приступов страха и паники. На второй сессии очень важен терапевтический акцент на достигнутых изменениях, поддерживающий и усиливающий веру пациента в возможность позитивных изменений. Длительность первой стадии работы в группе представленных пациентов составляла от двух до четырех сессий.

Задачей второй стадии психотерапевтического лечения являлись приспособление пациента к изменениям ситуации и когнитивное реконструирование. Основными стратегиями психотерапевтического процесса

на данной стадии были парадоксальное предписание, техника медленных, постепенных изменений, реконструирование. Парадоксальное предписание обязывало пациента *сознательно* вызывать имевшийся симптом (страх, тревогу, негативные мысли) ежедневно в течение строго определенного времени (двадцати минут). Терапевтическое значение парадоксального предписания заключалось в аннулировании симптома, поскольку для того, чтобы являться симптомом, *он должен быть спонтанным и неконтролируемым*. Для предъявления пациенту парадоксального предписания значимо использование гипнотического и внушающего языка [15,16]. У представленных пациентов парадоксальное предписание вызывало два типа эффекта: когда пациентам не удавалось достичь тревожного состояния - 13 (38,2%) пациентов или когда тревожное состояние было достигнуто - 21 (61,8%) пациент, однако, по прошествии времени, отведенного для выполнения задания, полностью нивелировалось. Следует отметить, что при обоих типах эффекта у большинства пациентов - 26 (76,5%) тревожные состояния в остальную часть дня практически отсутствовали; другие 8 (23,5%) пациентов переживали эпизоды контролируемой тревожности, значительно меньшей интенсивности, чем до начала лечения. Длительность работы с пациентом на этой стадии составляла от двух до шести сессий. Задачей следующего этапа работы являлось закрепление и развитие позитивных изменений.

Третий этап лечения включал в себя переопределение восприятия пациентом себя самого, других людей и окружающего мира, прямое подталкивание пациента к решению проблемных ситуаций. Основной стратегией на этом этапе являлась разработка *прямых предписаний поведения*, сопровождающихся терапевтическими внушениями, переопределение ситуации после каждого выполненного предписания. Прямые предписания составлялись на основе прогрессивной шкалы ситуаций, повышающих уровень тревожности пациента, который постепенно должен был реализовывать эти предписания. Прямые предписания представлялись четкими указаниями по выполнению действий, которые направлены на решение представленной проблемы или на достижение одной из последовательных целей изменений. После каждого предписания производился психотерапевтический акцент на переопределение реальных способностей пациента к преодолению ситуации, которая раньше могла бы поставить его в критическое положение. По мере продвижения терапии, внушений, сопровождающих предписания, становилось все меньше, пока они не уступали пространство только прямым предписаниям поведения. При утверждении пациента в том, что он чувствует себя способным без проблем справиться с ситуацией, которая ранее была для него анксиогенной, осуществлялся переход к заключительной стадии лечения.



Таблица 1. Длительность и эффективность курса лечения

Длительность лечения	Количество решенных случаев или случаев улучшения (абс.)	Количество решенных случаев или случаев улучшения (%)
От 8 до 10 терапевтических сессий	6	17,6
От 11 до 15 терапевтических сессий	15	44,1
От 16 до 20 терапевтических сессий	9	26,5
От 21 до 23 терапевтических сессий	4	11,8

Таблица 2. Результаты лечения расстройств тревожного спектра

Эффективность лечения	абс.	%
Случаи полного выздоровления	15	44
Случаи значительного улучшения	12	35
Случаи незначительного улучшения	7	21
Случаи без изменений	-	-
Случаи ухудшения	-	-
Общее количество случаев	34	100

Задачей заключительной стадии лечения являлось побуждение пациента к личной самостоятельности и ее укрепление. В качестве терапевтической стратегии использовались детальное объяснение пациенту совместно проделанной работы и использованных техник и заключительное переопределение продемонстрированных способностей к решению проблемы, т.е. положительное внушение на будущее. Следует отметить, что при использовании общей стратегии исследования, т.е. использовании последовательности в стадиях работы, разрабатывался индивидуальный подход к каждому пациенту. Особое внимание уделялось детальному изучению особенностей использования языка пациента, личностным характеристикам пациента, особенностям межличностных отношений. В каждом случае терапевт создавал индивидуальные терапевтические метафоры и формулы терапевтического внушения.

Из представленных в таблице 1 данных следует, что в 88,2% случаев излечение или значительное улучшение состояния пациентов достигнуто менее чем за 20 терапевтических сессий.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: конечный результат терапии; сохранение достигнутых результатов лечения во времени (период наблюдения год).

На основании вышеперечисленных критериев результаты лечения оказались следующими: полное решение проблемы в завершении терапии и отсутствие рецидива в течение года наблюдалось в 44% случаев. Случаи значительного улучшения (полная ремиссия в конце терапии, однако в течение последующего наблюдения присутствовали легкие приступы тревожности, которые поддавались контролю пациента) имели место в 35%.

Случаи незначительного улучшения (случаи с частичным уменьшением симптоматики в конце лечения и последующим сохранением эпизодов тревожности, однако гораздо менее выраженных, чем в начале лечения) отмечены в 21%.

Не наблюдалось ни одного случая без изменений, ни одного случая ухудшения состояния пациентов (таблица 2).

Таким образом, полученные в результате исследования данные показывают высокую эффективность данной модели психотерапевтического вмешательства по отношению к расстройствам тревожного спектра. Общий процент успешности достаточно высок. На основании полученных данных, положительный исход лечения достигнут в 79% случаев. Эффективность лечения сохранялась во времени, процент рецидивов был низок. Следует отметить отсутствие у наблюдаемых пациентов возникновения замещающих психопатологических симптомов.

Анализ полученных в результате исследования данных выявил значительную эффективность краткосрочного стратегического подхода к лечению пациентов с расстройствами тревожного спектра. Кажущаяся недирективность поведения терапевта позволила гибко обходить внутреннее сопротивление пациента для достижения позитивных изменений. В результате применения парадоксальных предписаний фобические проявления теряли или значительно уменьшали свое симптоматическое значение. Сочетание нейролингвистических техник и стратегического подхода обеспечили психотерапевтическому процессу высокую экологичность. Эффективность лечения сохранялась во времени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Психиатрия и психофармакотерапия. Избранные лекции. М.: 2004; 430.
2. Бебчук М.А., Жуйкова Е.Б. Системный подход к психологии семьи (для специалистов сферы семейного устройства). М.: Независимый ин-т семьи и демографии 2009; 108.
3. Минухин С., Фишман Ч. Техники семейной терапии. - М.: НФ «Класс», 2009. 295 с.  
Джозеф Б. Эрон Томас У. Лунд Нарративные решения в краткосрочной терапии. М.: 2011; 351.
4. Довженко Т.В., Семиглазова М.В., Краснов В.Н. Расстройства тревожно-депрессивного спектра и синдром кардиальной боли при сердечно-сосудистых заболеваниях (клинико-психопатологические аспекты). Социальная и клиническая психиатрия 2011; 21(4): 5-13.
5. Дмитриева Т.Б, Положий Б.С. Руководство по социальной психиатрии. М.: 2009; 544.
6. Идрисов К.А. Полипрофессиональный подход к диагностике и лечению тревожных расстройств в условиях длительной чрезвычайной ситуации. Социальная и клиническая психиатрия 2011; 21(1): 6-9.

7. Нардонэ Дж., Вацлавик П. Искусство быстрых изменений. Краткосрочная стратегическая терапия. М.: 2006; 190.
8. Нардонэ Дж. Страх, паника, фобия. Краткосрочная терапия. М.: 2008; 210.
9. Черников А.В. Системная семейная терапия. Интегративная модель диагностики. М.: НФ. «Класс»; 2010: 187.
10. Эриксон М. Стратегия психотерапии: Пер с англ.: СПб.: 2000; 512.
11. Erickson M.H., Rossi E.L., Rossi S.I. Hypnotic realities: the induction of clinical hypnosis and forms of indirect suggestion. N.Y.: Irvington Publishers; 1979: 480.
12. Fisch R., Weakland J.H., Watzlawick P., Segal L., Hoebel F. et Deardoff M. Learning brief therapy : an introducing training manual . Palo Alto (California): Mental Research Institute 1975; 246.
13. Fisch R., Weakland J.H., Segal L. The tattics of chande. San Francisco: Jossey-Bass: 1982; 357.
14. Watzlawick P. Die erfundene Wirklichkeit. Munchen, Piper und Co. Verlag, 1981; tr. it. La realta inventata. Milano: Feltrinelli; 1988: 320.
15. Watzlawick P. Weakland J.H. La prospettiva relazionale. Roma: Astrolabio; 1978.

## SUMMARY

### THE STRATEGIC PSYCHOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS OF THE ANXIETY SPECTRUM

**Lyubchenko M., Baziak Y.**

*Karaganda State Medical University, Kazakhstan*

The aim of the work is to present the results of psychotherapeutic treatment of patients with anxiety disorders in the model of short-term strategic therapy. On the basis of the material the effectiveness of the short-term strategic approach is represented in the treatment of patients with phobic disorders. The apparent non-directive behavior of therapist allows to bypass the internal resistance of the patient. As a result of using the

paradoxical prescriptions, phobic manifestations lost or significantly reduced their symptomatic significance. The combination of the neurolinguistic techniques and strategic approach gave to the psychotherapeutic process high effectiveness.

**Keywords:** strategic psychotherapy, anxiety disorder spectrum, panic attacks,

## РЕЗЮМЕ

### СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ПСИХОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНОГО СПЕКТРА

**Любченко М.Ю., Базяк Ю.И.**

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

Целью исследования явилось описание результатов психотерапевтического лечения пациентов с тревожными расстройствами в модели краткосрочной стратегической терапии. На основании изложенного материала отмечена эффективность краткосрочного стратегического подхода к лечению пациентов с фобическими

расстройствами. Кажущаяся недирективность поведения терапевта позволяла гибко обходить внутреннее сопротивление пациента позитивным изменениям. В результате применения парадоксальных предписаний фобические проявления теряли или значительно уменьшали свое симптоматическое значение. Сочета-

ние нейролингвистических техник и стратегического подхода обеспечили психотерапевтическому процессу

высокую экологичность. Эффективность лечения сохраняется во времени.

რეზიუმე

სტრატეგიული ფსიქოთერაპია შფოთვითი სპექტრის ფსიქიკური და ქცევითი დარღვევების მკურნალობაში

მ. ლიუბჩენკო, ი. ბაზიაკი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შფოთვითი დარღვევების მქონე პაციენტების ფსიქოთერაპიული მკურნალობის შედეგების დახასიათება მოკლევადიანი სტრატეგიული თერაპიის მოდელში. დადგენილია მოკლევადიანი სტრატეგიული მიდგომის ეფექტურობა ფობიური დარღვევების მქონე პაციენტებში. თერაპევტის ქცევის მოწვევებითი არადირექტიულობა იძლეოდა პაციენტის შინაგანი წინააღმდეგობის გვერდის ავლის

საშუალებას დადებითი შედეგებით. პარადოქსული აღწერის გამოყენების შედეგად ფობიური გამოვლინებების სიმპტომური მნიშვნელობა იკარგებოდა ან მნიშვნელოვნად მცირდებოდა. ნეიროლინგვისტური ტექნიკის და სტრატეგიული მიდგომის შერწყმულმა გამოყენებამ უზრუნველყო ფსიქოთერაპიული პროცესის მაღალი ეკოლოგიურობა. მკურნალობის ეფექტი დროში შენახუნებულია.

## PHYSICAL CULTURE AS THE BASIS OF STUDENTS' HEALTHY LIFESTYLE

<sup>1</sup>Kharissova N., <sup>2</sup>Kharissova L., <sup>2</sup>Smirnov I., <sup>1</sup>Kosibaeva A., <sup>1</sup>Mindubaeva F.

<sup>1</sup>Karaganda State Medical University, Kazakhstan; <sup>2</sup>Kostroma State University after N.A. Nekrasov, Russia

It is almost impossible to find healthy people in modern society. Over the last decades there has been increasing global concern over the public health impacts attributed to ecological factors. In 2005, the World Health Organization (WHO) has estimated that 49 per cent of all deaths have been attributed by Lifestyle diseases. However, certain lifestyle factors such as maintaining healthy weight, regular exercise regime, nutritious diet, and strict avoidance of smoking and drinking reduces the risk of premature death by 80 per cent [7]. The current environmental problems, modern life style pose a lot of risk to health. The significance of environmental factors to the health and well-being of human populations' is increasingly apparent [8,10,11].

The human body has several systems of organs established to carry out the tasks essential to the functioning and survival of the body. The human body operates on several systems: fluid transport, respiratory, digestive, respiratory, musculoskeletal, endocrine (hormone), the "waste removal", and the nervous. It is important for these systems to operate in harmony with each other [6].

The body's fluid systems and hormonal systems are the major influences in ensuring stability of conditions within the body, so that the other systems may function efficiently.

In order to function properly, our body needs to be strong and mobile. A better understanding of the basic anatomy and physiology of the human body will contribute towards understanding the bio-mechanics of the human body better [5].

The intent of physical education is to help students learn the skills necessary for performing a variety of physical activities and understand the benefits of achieving and maintaining a physically active lifestyle [9].

It is much easier to prevent illness, than it is to cure it. Therefore, the issues of formation conscious and responsible relation to the health should become the norm of lifestyle of young people.

Healthy life style components include 7-9 hours of sleep per day, Regular physical exercises, Maintaining weight within normal limits, Avoid smoking (active and passive),

Limited consumption of alcohol, Breakfasts, Exclude eating between meals, Avoid drug consumption.

In the opinion of some authors, students' health tends to deteriorate. Play a role complex of new factors specific to high school, changes in the content of training activities that lead to the fact that the adaptive-compensatory mechanisms cannot cope with stress. This leads to exhaustion and the disruption of adaptation that is the basis of the disease [1-3].

One of the leading problems of students training at the faculty of basis of medical knowledge is formation at rising generation of the careful and quivering attitude to health. Factors that determine a healthy lifestyle are a balanced diet, health promotion, absence of bad habits, physical training.

Preservation and strengthening of health of teenagers and youth is one of actual problems of public health services. The decision of the given problem has the high social importance and enters into number of the major problems of the state as health of young generation makes a fundamental basis for formation of reproductive, labour potential of the country and is the factor of national safety and a strategic direction of the Kazakhstan and Russia.

The health problem has special value for sports. Sports make direct impact on preservation correct integrative reactions of an organism to physical activities.

The systematic tensivity of muscular activity determines the complex responses of the body, differentiated functional and structural changes that provide adaptation to the specific loads in training activities, competitions, athletic experience and person's health state [4].

**Material and methods.** Studies were conducted in Karaganda State Medical University, Karaganda multidisciplinary technical university, Kostroma State University in the period of 2006-2013. Work is done in compliance with the basic bioethical rules and requirements of WMA Declaration of Helsinki – (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects).

To identify the influence of physical culture and sports at promoting a healthy lifestyle among students in Higher Education. The present study aimed at investigation of the relationship between physiological features of cardiorespiratory system of a group of athletes with individually-typological characteristics of the organism (age, type of constitution, sports experience, the degree of adaptation) to physical activities on the basis of a comprehensive study of the cardiorespiratory system. A cohort of 450 students from Kazakhstan, Russia, India and Pakistan was selected for the study. (In Karaganda State Medical University trained many foreign students from India and Pakistan). The individuals ranged in age from 18 to 24 years. All of

the students were further subdivided into the following subgroups (18-20, 21-24 years).

These athletes were compared with students of schools, college (45 individuals) of the same age who did not involved in sports, who are not being on the dispensary accounting due to chronic diseases, with the traditional impellent mode (2 lessons of physical training per week).

For solving this problem, studies were performed which allow to analyze the adaptive responses of the cardiovascular system of students. The tests have been performed on treadmill: in 3 periods (at rest, during the exercise test I, and at the recovery period for 10-20 minutes). ECG, spirometry, veloergometry were used for assessing adaptive reactions of the cardiovascular system individuals. Kerdo index allowed us to determine influence of the sympathetic and parasympathetic nervous system at rest and during dosage load. Coefficient of health is determined by the modified formula R.M. Baevsky. Effect of stress factors on the cardiorespiratory system was evaluated by the level of athlete's anxiety J. Taylor. The questionnaire that determines the level of individual health assessment and relationship to health problems was offered for Students.

**Results and their discussion.** International students arriving in Kazakhstan, change habitual residence, habits and lifestyle. The Teachers help to International students adjust to living in Kazakhstan. Although many students may experience a little nostalgia at first, but once they are acclimated to the social life of Kazakhstan, there is the experience of transformation in their lives. Students can: to improve cross-cultural communication skills; to Gain the ability to adapt and be flexible to new circumstances; to constructively cope and deal with differences of culture behavior.

What is the life for any student? What are the conditions? What is their wish? Their motivations? Their hopes? Their daily problems? Who are they? What means to be a student? What means to be a student in foreign country? What are the benefits of that? And so much more existing questions in their minds...

In free time they have opportunities for research, sports, social events, nightlife, theatre and the arts, hiking & outdoor recreation, and all levels and types of activism. All foreign students that are in Kazakhstan have one same life style no matter where are they from: Pakistan, India etc.

At questioning students of Kazakhstan, Russia, India and Pakistan were obtained the following results: 18% of students surveyed were evaluated own living conditions as good, 70% of students estimate own living conditions as satisfactory and 12% of students estimate - as unsatisfactory. Correct mode of nutrition was only at 13% of students surveyed, partial of correct mode of nutrition was at 67% of students surveyed, incorrect mode of nutrition was at 13%



of students surveyed. Correct mode of sleep was at 12% of students surveyed, partial of correct mode of sleep was at 84% of students surveyed; incorrect mode of sleep was at 4% of students surveyed. Correct mode motor activity was at 72% of students surveyed, partial of correct mode motor activity was at 20% of students surveyed; incorrect mode motor activity was at 8% of students surveyed. Medical examination annually pass 80% of the students surveyed and 20% of the students surveyed do not pass an annual medical examination.

It was detected: Fatigue of students most often occurs after the fourth hour of study (51%), the fifth (23%), and the sixth hour (16%). In the academic year, students were sick 1-3 times (21%), more than three times (18%) not were sick (61%). Students were assessed state of their own health as excellent (38%), average (57%), badly (5%). Many students do not have time for breakfast; regularly eat only two meals a day. Students take a balanced diet (67%), play sports (33%) to improve their own health.

The physical culture is the foundation of a healthy and sustainable society. Students and teachers of the Faculty of Physical Culture, Kostroma State University for several years were implemented social projects. They carry out activities with a view to promotion spiritual, moral and patriotic values, the values of a healthy lifestyle, the Olympic and Paralympic movement, which are included in total shares "Faculty - people!" and "Faculty - to children."

In Karaganda State Medical University have 12 sports clubs and circles in athletics, volleyball, basketball, table tennis, mini-football, fighting, weightlifting, checkers, chess, skiing, shooting. Achievement of students in the field of sport is to participate in municipal, provincial, national and international competitions for Power lifting, fighting, Taekwondo and other types of sport.

Implementation physical exercises activate the activities of the various systems and functions of the body and thus leaves a "footprint" (the effect) in humans. In the process of multiple repetition action "trace" motor effects, according to the theory of adaptation to accumulate and contribute to the process of morphological, functional organism development and socio-psychological development of the person involved.

Achieving the goals of a healthy lifestyle by means of physical culture and sports promotes a comprehensive, systematic and consistent implementation of socio-pedagogical conditions: maintaining sample presentation healthy lifestyle for individual orientation of the individual, organization of immersion of the individual in the collective life activity, including physical education and sport as an essential regulatory - evaluative element, stimulation of growth of individual physical abilities of the person, accompanied by adequate positioning in the system of interpersonal relations, support for demonstrations, mani-

fested in appearance, signs of a healthy lifestyle in a social environment, the implementation of the correction process of identification with the model of a healthy lifestyle.

Effectiveness of the implementation of socio-pedagogical conditions of a healthy lifestyle by means of physical culture and sports figures confirmed as objectified positive changes in physical abilities of the individual and to the extent of occurrence of a healthy lifestyle in the structure of individual identity, as measured by self-esteem of the individual.

We were able to see a decrease in the dynamics of heart rate (HR), respiratory rate (RR), blood pressure (BP) in the conditions of muscle rest with growth skill athletes.

It was detected that an increase in the magnitude of tidal volume (VT rest ml) and a decrease in inspiratory capacity in a group of athletes with a sports experience 3-5 years compared with a group of athletes with a sports experience 2 years.

This is explained by good adaptation of athletes to the training process.

During sports training in athletes is increased the reserve and adaptive capacity, and is improved the economy and efficiency of the respiratory system, the lack of development of the cumulative effect fatigue of respiratory muscles.

Is established that 20-year-old relative to 18-year-old, were characterized by significantly higher rates of pulmonary ventilation ((Vital Capacity (VC) by rest -  $729,5 \pm 33,0$  ml, respiratory capacity (RC) by rest -  $61,9 \pm 2,67$ , l/min) which in most cases exceeded the age limit, which indicates favorable dynamics of adaptive changes under the influence of prolonged training effect in adolescents.

There is a correlation in the dynamics of changes of vital capacity (VC) and maximal voluntary ventilation (MVV) under the influence of systematic training.

This indicates that athletes not only have large spare capacity of the respiratory system, but also are able to effectively use these capabilities.

A marked decrease in the frequency of breathing (BH) offset by an increase in tidal volume, which was significantly higher than normal by the third year of training.

Decrease in the frequency of breathing in athletes, is one of the manifestations of the economization of respiratory function.

For athletes were characterized by significantly higher rates of respiratory function, which is the criterion for high performance aerobic organism, endurance and perspective sportsmen on the playing field. This is largely due to an increase in the proportion of aerobic exercise training mode in athletes.

It was identified that athletes have dynamics of reduction in heart rate, respiratory rate, and blood pressure in the muscle rest with increasing skills of athletes. The respiratory system is better adapted to athletes loads, which are relatively short-lived and do not require substantial increases in reserve capacity. The result is achieved at the expense of short-term improvement of ventilation.

Character of the external breathing for people of different body types has some differences associated primarily with features structure of thorax. The studies have demonstrated that at incremental loads the vital capacity (VC) were higher in asthenic athletes as compared to normostenics (3605,3±165,2 ml) on 14.8%; inspiratory capacity (IC - 2777,3±36,2) – on 25.6%, inspiratory reserve volume (IRV - 2285,7±22,5) – on 69.2% (respectively) ( $p<0,05$ ); but were below expiratory reserve volume (ERV - 801,3±12,7) – on 13.88% and respiratory capacity (RC- 465,0±19,4) - 45.9%. The studies have demonstrated that at incremental loads the vital capacity (VC) were higher in normostenics athletes as compared to asthenics in 1.51 times, inspiratory capacity - in 1.45 times, inspiratory reserve volume - in 1.29 times, (respectively) ( $p<0,05$ ).

According to the results of the statistical analysis of the obtained results, all systems adequately responded to the physical activity (exercise). So, the central nervous system showed a significant increase in the time visually and auditory-motor responses ( $P<0.01$ ). However, clear signs of fatigue CNS are not observed, as evidenced by the results of processing data of table Anfimov, where there are no significant differences before and after exercise.

From the side of the neuromuscular apparatus there is a lack of pronounced changes, with a slight decrease muscular endurance after two load steps.

This allows athletes to train the body to a higher content of carbon dioxide during volitional breathing lengthy delays the accumulation of carbon dioxide in the blood and respiratory center neurons are trained, they are accustomed to a certain concentration of carbon dioxide in the blood. In accordance with this technique, during training in a certain way respiration depth decreases, thus decreasing the loss of carbon dioxide in expired air and the accumulation of CO<sub>2</sub> in the blood.

Developed criteria for assessing changes in the status of the cardiorespiratory system of sportsmen under the influence of stress factors, which allow to athletes with signs of disorders of the cardiovascular and respiratory systems for the timely conduct of preventive measures on prevention of disease in athletes and preservation of health. Practical application of the developed criteria of risk of development of disadaptation in the practical work of trainers, not only in the correction of the training process, but when the selection of the best-trained athletes for competitions. Introduction in sports practice criteria for the individual assessment of

the level of adaptive capacity in athletes will control the training process and manage it.

## REFERENCES

1. Александров С.С., Тихонов Б.В., Сидоров А.И. и др. Метод стандартизации в комплексной оценке состояния здоровья студентов. Валеология 2004; 3: 19-25.
2. Новиков Б.И., Федоткин В.В. Динамика физических качеств, состояния здоровья и физического развития студентов в процессе обучения в вузе. Физкультура и здоровье студентов. М.: 1988; 43.
3. Смирнов И.Н. Опыт реализации психолого-педагогических условий формирования здорового образа жизни у курсантов военного вуза средствами физической культуры и спорта. Вестник Костромского государственного университета имени Н.А. Некрасова: Серия: Педагогика. Психология. Социальная работа. Ювенология. Социокинетика. 2008; 14(5): 150-153.
4. Сокова Э. В., Султанова О. А., Пономарёва В.В., Таламбум Е.А. Динамика физической работоспособности на аэробном этапе тренировочного цикла и её взаимосвязь с функциональным состоянием спортсменов. Медицина. Виды спорта. Здоровье. Олимпиада: М.: 2004; 96-97.
5. Athletics omnibus – systems functioning in the human body: [www.bolandathletics.com](http://www.bolandathletics.com).
6. Functional organization of the human body <http://www.cabrillo.edu/Body.pdf>
7. How are Lifestyle Diseases Caused? <http://www.innovateus.net/innopedia/how-are-lifestyle-diseases-caused-2011-12-278>.
8. Khan Mashhood Ahmad. Environmental pollution: its effects on life and its remedies. *Researchers World – Journal of Arts Science & Commerce* 2011; II(2): 276-285.
9. Physical Education Standards of learning for Virginia Public Schools. January 2008. <http://www.slideshare.net>
10. Rosenstock L. The Environment as a Cornerstone of Public Health, *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(7): A376-A377.
11. World Health Organization (WHO) 2010. The World Health Report - Health Systems Financing: The Path to Universal Coverage. [http://www.who.int/entity/whr/2010/whr10\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/whr/2010/whr10_en.pdf)

## SUMMARY

### PHYSICAL CULTURE AS THE BASIS OF STUDENTS' HEALTHY LIFESTYLE

<sup>1</sup>Kharissova N., <sup>2</sup>Kharissova L., <sup>2</sup>Smirnov I.,  
<sup>1</sup>Kosibaeva A., <sup>1</sup>Mindubaeva F.

<sup>1</sup>Karaganda State Medical University, Kazakhstan; <sup>2</sup>Kostroma State University after N.A. Nekrasov, Russia

The present study aimed at investigation of the relationship between physiological features of cardiorespiratory

system of a group of athletes with individually-typological characteristics of the organism (age, type of constitution, sports experience, the degree of adaptation) to physical activities on the basis of a comprehensive study of the cardiorespiratory system. The study was conducted on 450 students from 18 to 24 years of age from Kazakhstan, Russia, India, and Pakistan to evaluate the influence of physical culture and sports on the formation of a healthy lifestyle of young people in higher education institutions. The students were divided into groups – the first group – student 18-20 years of age; the second group – students 21-24 years of age; the control group included students of the same age not actively involved in sports (2 lessons of physical training per week). The relationship between physiological features of cardiorespiratory system of athletes and individually-typological characteristics of the organism (age, type of constitution, sports experience, the degree of adaptation) was determined.

**Keywords:** healthy lifestyle, physical activity, cardiorespiratory system of athletes.

## РЕЗЮМЕ

### ФИЗИЧЕСКАЯ КУЛЬТУРА КАК ОСНОВА ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ

<sup>1</sup>Харисова Н.М., <sup>2</sup>Харисова Л.М., <sup>2</sup>Смирнов И.Н.,  
<sup>1</sup>Косыбаева А.Е., <sup>1</sup>Миндубаева Ф.А.

<sup>1</sup>Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан; <sup>2</sup>Костромской государственный университет им. Н.А. Некрасова, Россия

Целью исследования явилось изучить взаимосвязь между физиологическими свойствами кардиореспираторной системы атлетов с индивидуально-типологическими характеристиками организма (возраст, тип конституции, спортивный опыт, степень адаптации) и физической активностью на основе изучения кардиореспираторной системы. На 450 студентах высших учебных заведений в возрасте от 18 до 24 лет из Казахстана, России, Индии и Пакистана изучено влияние физической культуры и спорта на формирование здоро-

вого образа жизни. Составлены группы исследования: первая - студенты от 18 до 20 лет; вторая – студенты в возрасте 21-24 года; контрольная – студенты того же возраста без хронических болезней, активно не занимающиеся спортом (2 урока физкультуры в неделю). Установлена взаимосвязь между физиологическими особенностями кардиореспираторной системы атлетов с индивидуально-типологическими характеристиками организма (возраст, тип конституции, спортивный опыт, степень адаптации) при физической деятельности.

## რეზიუმე

ფიზიკური კულტურა როგორც სტუდენტების ცხოვრების ჯანსაღი წესის საფუძველი

<sup>1</sup>ნ. ხარისოვა, <sup>2</sup>ლ. ხარისოვა, <sup>2</sup>ი. სმირნოვი,  
<sup>1</sup>ა. კოსიბაევა, <sup>1</sup>ფ. მინდუბაევა

<sup>1</sup>ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი; <sup>2</sup>ნ. ნეკრასოვის სახ. კოსტრომის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ათლეტების კარდიორესპირატორული სისტემის ფიზიოლოგიური თავისებურების და ფიზიკური აქტიურობის ურთიერთკავშირის გამოვლენა კარდიორესპირატორული სისტემის შესწავლის საფუძველზე. დაკვირვება მიმდინარეობდა უმაღლესი სასწავლო დაწესებულების 450 სტუდენტზე ყაზახეთიდან, რუსეთიდან, ინდოეთიდან და პაკისტანიდან. შესწავლილია ფიზიკური კულტურის და სპორტის ზეგავლენა ცხოვრების ჯანსაღი წესის ფორმირებაზე. სტუდენტები გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად: I – სტუდენტები 18-დან 20 წლამდე; II ჯგუფი – სტუდენტები 21-24 წლის ასაკში და საკონტროლო ჯგუფი – იმავე ასაკის სტუდენტები, ასევე ქრონიკული დაავადებების გარეშე, რომლებიც აქტიურად არ იყვნენ დაკავებული სპორტით (2 ფიზიკულტურის გაკვეთილი კვირაში).

დადგენილია ათლეტების კარდიორესპირატორული სისტემის ფიზიოლოგიური თავისებურების და ორგანიზმის ინდივიდუალურ-ტიპოლოგიური დახასიათებას შორის კავშირი.

## НАРУШЕНИЕ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ – НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ

<sup>1</sup>Квезерели-Копадзе М.А., <sup>2</sup>Квезерели-Копадзе А.Н., <sup>2</sup>Мгварелидзе З.Г., <sup>2</sup>Бубутеишвили А.М.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академическая клиника им. Г.Жвания; <sup>2</sup>Новая детская клиника, Тбилиси, Грузия

Гемолитические анемии (ГА), вызванные дефектом мембраны эритроцитов (Эр), в большинстве случаев, носят наследственный характер. В гетерогенную группу редких заболеваний, в основе которых лежат нарушения белковой структуры мембраны Эр, входит наследственный эллиптоцитоз (НЭ) [1].

НЭ (овалоцитоз) впервые был описан физиологом M.Dresbach в 1904 г. В 1924 г. W. Hunter и R.Adams установили наследственный характер этой аномалии, описав семью в трех поколениях которой был выявлен эллиптоцитоз [2,7].

НЭ встречается во всех этнических группах, на всех континентах. Инцидентность составляет от 1:2000 до 1:4000, однако эти показатели нельзя считать точными, т.к. имеется множество бессимптомных случаев [2,5]. У чернокожих жителей Западной Африки, Юго-Восточной Азии и островов Тихого Океана НЭ встречается чаще (0,6-3%), т.е. в регионах где малярия является эндемической патологией. Известно, что при инвазии малярией (*Pl.falciparum*), вхождение паразитов в эллиптоидные клетки низко [3,6]. Эллиптоцитоз характерен для эмбрионального периода человека, у новорожденных детей количество таких клеток является в 5%.

У здоровых взрослых содержание овальных Эр в периферической крови составляет 10-15%. У носителей гена НЭ такие Эр составляют 25-75% (>30%). Эр подобной формы обнаружены у рыб, рептилий, птиц, некоторых млекопитающих: у верблюдов и лам [2,6].

Патогенез НЭ основывается на молекулярных нарушениях. Выделены многочисленные дефекты и дефицит белков мембраны Эр, что приводит к ослаблению механической стабильности спектринового каркаса мембраны клетки [4]. Обнаружено 30 различных мутаций  $\alpha$ -спектрина и 20  $\beta$ -спектрина, что приводит к болезни разной тяжести – от бессимптомного носительства, до тяжелой ГА, в том числе наследственного пиропойкилоцитоза (НПП), большинство исследователей рассматривают НЭ и НПП, как 2 формы одной болезни, с различной выраженностью гемолиза [3,4,6].

НЭ – это аутосомно-доминантная аномалия. Она наблюдается как у гомозиготов, так и гетерозиготов. При наличии анемии, длительность жизни таких Эр укорочена, их гибель происходит в селезенке. Анемия обусловлена как усиленным гемолизом, так и

неэффективным эритропозом [2,4]. Гетерозиготы в большинстве случаев асимптомны, гомозиготы и гетерозиготы с двумя мутациями – имеют тяжелую анемию и нуждаются в лечении [1,7].

Деформабельность Эр и количество эллиптоцитов в крови не коррелируют со снижением функции Эр, а определяются вариантом спектрина [4,5].

В 90% случаев НЭ протекает бессимптомно, эллиптоциты выявляются случайно, после тяжелой инфекции или беременности бывают легкие гемолитические кризы. В 10% ГА тяжелой или средней тяжести чаще наблюдается спленомегалия, в желчном пузыре – камни [3,6].

У новорожденных НЭ по клинико-гематологическим признакам напоминает гемолитическую болезнь новорожденных [8].

Н.А. Алексеев [2] выделяет несколько форм заболевания:

1. НЭ – устанавливается случайно. У одного из родителей эллиптоцитоз.
2. НЭ с ГА легкой степени. Кожа и слизистые субиктеричны, анемия легкая, незначительная билирубинемия. У одного из родителей эллиптоцитоз (встречается часто).
3. НЭ со спорадическим гемолизом, провоцируется инфекцией. В крови анемия, ретикулоцитоз, пойкилоцитоз, билирубинемия. У одного из родителей эллиптоцитоз.
4. НЭ с хроническим гемолизом, по клиническим признакам напоминает наследственный сфероцитоз, в крови гемолиз умеренный, пойкилоцитоз. У одного или обоих родителей эллиптоцитоз.
5. Сфероцитарный НЭ – проявляется ГА разной тяжести. В крови сфероциты и эллиптоциты.
6. Стоматоцитозный НЭ – встречается у жителей Юго-Восточной Азии, гомозиготы погибают, клинико-гематологические признаки у гетерозиготов выражены незначительно.
7. Наследственный гемолитический овалоцитоз с неэффективным эритропозом. У части больных гемолиз компенсированный, у других ГА. Овалоциты составляют 25-88%, возможен дефект тромбоцитов.

Для установления диагноза НЭ необходимо в совокупности проанализировать клинико-генеалогический анамнез и данные лабораторно-инструментальных исследований, обследовать сибсов и родителей больного.



При НЭ, в периферической крови анемия, ретикулоцитоз, в мазках – овальные или эллиптовидные Эр >30%, повышено содержание непрямого билирубина, снижен показатель гаптоглобина, реакция Кумбса (прямая) – отрицательная. В моче уробилиноген. Осмотическая резистентность Эр обычно в норме или снижена, температурная чувствительность Эр – снижена до +41-45°C (в норме фрагментация Эр происходит при t >49°C) [2,5]. Гемолиз усиливается на фоне интеркуррентных заболеваний [6,7].

Необходимо исключить другие причины эллиптоцитоза, такие, как железодефицитные, мегалобластные анемии, талассемии, наследственный сфероцитоз, миелодиспластический синдром, миелофиброз [1,8].

Течение болезни обычно благоприятное. Лечение бессимптомных форм не требуется; при наличии ГА показана гемотрансфузия. При рецидивирующих формах с тяжелыми гемолитическими кризами проводят спленэктомию. После операции Эр сохраняют эллиптовидную форму, ГА исчезает [2,7].

На протяжении 35 лет диагноз НЭ нами установлен в трех случаях. Двое детей были носителями бессимптомной формы и эллиптоцитоз выявлен случайно - при исследовании крови по другому поводу. Третий больной находится под наблюдением в настоящее время, в этом случае данная патология выявлена в четырех поколениях семьи. Ниже приводится подробная выписка из истории болезни.

Больной К.Г. (ист. № 1871), 4 года, житель г. Рустави доставлен на амбулаторную консультацию 05.02.2015 по поводу анемии неизвестной этиологии, с жалобами на слабость, потерю аппетита, головную боль, бледность.

При сборе анамнеза установлено, что ребенок родился от второй физиологически протекающей беременности и родов, доношенный, неонатальная желтуха длилась до двух месяцев, причина не установлена. В 4-месячном возрасте мальчик был госпитализирован в реанимационное отделение Д/Б «Республика» с инфекцией верхних дыхательных путей, обостренной ларингоспазмом и тяжелой анемией (гемоглобин - 6,2 г/дл), проведена транс-

фузия эритроцитарной массы, однако генез анемии не установлен. Пациент редко болеет, хотя у него часто наблюдали легкую анемию, периодически проводили ферротерапию.

Профилактические прививки проведены соответственно календарю, реакции не наблюдали.

Со слов матери, за три дня до обращения, у мальчика начался кашель, ринорея, повысилась температура (до 38°C). По рекомендации семейного врача, было проведено исследование периферической крови - выявлена анемия средней тяжести (Hb – 7,8 г/дл. Эр – 2,59x10<sup>12</sup>), в связи с чем больной направлен в клинику.

Из семейного анамнеза (со слов бабушки) следует, что у отца и тёти бабушки, со стороны матери, в детстве была проведена спленэктомия по поводу анемии (подробной информацией семья не располагает), а у самой бабушки отмечается иктеричность склер, часто бывает анемия, что связывают с гинекологической патологией. Родственники пациента I степени, как и сам больной, на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоят и считают себя здоровыми.

При осмотре, состояние больного удовлетворительное, температура тела - 37,1°C, пульс - 105 в мин. Мальчик астенического телосложения, худощав, масса тела 15 кг. Привлекала внимание бледность кожных покровов и слизистых с иктеричным оттенком. Шейные и подчелюстные лимфатические узлы незначительно увеличены, подвижны, безболезненны, ротовая полость чистая, отмечается гиперемия зева, гипертрофия миндалин.

Со стороны дыхательной системы изменений не выявлено, тоны сердца слегка приглушены, во всех точках прослушивается систолический шум средней интенсивности. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень выступает из под края рёберной дуги по маммилярной линии на 1 см, селезенка на 2 см, плотноватой консистенции. Психомоторное развитие пациента соответствует возрасту, ребенок достаточно активен.

Проведены лабораторно-инструментальные исследования.

Таблица 1. Общий анализ крови больного К.Г. (05.02.15)

Hb – 8 г/дл Эр – 3,02×10 <sup>12</sup> Ht -27.1 % СрОЭр – 67.8 фл Лейк. – 9,2×10 <sup>10</sup> Тр – 406×10 <sup>9</sup> СОЭ – 12 мм/ч Рц – 100 <sup>0</sup> / <sub>00</sub>	Нейтрофилы: п – 2%, с – 30% э – 4% м – 11% л - 52% б – 1%
	Морфозэритрограмма: анизоцитоз, пойкилоцитоз, овалоциты – 80-100 в п/рения.

Таблица 2. Анализ красной крови матери пациента К.Г. (09.02.2015)

Hb – 12,9 г/дл Эр – $4,42 \times 10^{12}$ Ht - 42,2% СрОЭр – 70,9 фл Рц – $21^{0/00}$	Морфоэритрограмма: анизопойкилоцитоз, овалоциты – 60-70 в п/зрения.
---	---

Таблица 3. Анализ крови больного К.Г. (16.02.15)

Hb – 10,3г/дл ЭР – $3,88 \times 10^{12}$ Ht - 36% СрОЭр – 64,8 фл Лейк. – $6,7 \times 10^9$ Тр – $312 \times 10^9$ СОЭ – 7 мм/ч Рц – $123^{0/00}$	Нейтрофилы: п – 3%, с – 47,5% э – 1%; м – 9% л - 39% б – 0,5% Морфоэритрограмма: анизопойкилоцитоз, узкоэллипсоидные и овалоциты – 80-100 в п/зрения
--	---

Средний диаметр Эр –  $5 \text{ мкм}^3(\downarrow)$ ; Осмотическая резистентность Эр 0,42-0,54%(NaCl)( $\downarrow$ ). Термальная чувствительность Эр снижена (+42°C). Гаптоглобин 0,4г/л ( $\downarrow$ ). Реакция Кумбса - прямая -отрицательная. HbF - в норме. Вит. B<sub>12</sub> – 160 мг/мл (N).

Биохимический анализ крови: билирубин общий – 28,6 мкмоль/л ( $\uparrow$ ), за счет непрямой фракции (прям. билирубин 2,3 мкмоль/л); сывороточное железо – 15,9 мкмоль/л и ферритин - 78 мкг/л (N); общий белок - 70 г/л (N). ЛДГ-290 ед/л ( $\uparrow$ ); уробилиноген в моче и гаптоглобин в крови (0,4 г/л) ( $\downarrow$ ).

Общий анализ кала и мочи – без особых отклонений. При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости (06.02.2015.) печень и селезенка увеличены незначительно, структура нормальная, стенки желчного пузыря слегка утолщены. Со стороны других органов изменений нет.

Дана рекомендация провести исследование красной крови у других членов семьи. У отца пациента и младшей сестры патологии не выявлено. Приводим анализ красной крови матери ребёнка, у которой жалоб нет (таблица 2).

Аналогичные морфологические изменения Эр, без анемии, наблюдаются у старшего брата пациента. У бабушки, с материнской стороны, легкая анемия, овалоцитоз (50-60 в п/зрения).

На основании анамнестических, клинических и параклинических данных, в частности: пролонгированная неонатальная желтуха, тяжелая анемия, спровоцированная инфекцией в 4-месячном возрасте, в дальнейшем низкие показатели красной крови, в момент наблюдения - бледность и иктеричность кожных покровов и слизистых, гепатоспленомегалия, в периферической крови анемия, ретикулоцитоз, высокий эллиптоцитоз,

незначительная непрямая билирубинемия, снижение термальной чувствительности Эр, гаптоглобина, повышение ЛДГ, усиление гемолиза на фоне инфекции, отягощенный генеологический анамнез с материнской стороны – спленэктомия у родственников по поводу анемии, изменения красной крови у матери, брата и бабушки, исключение других причин эллиптоцитоза (железодифицитные, мегалобластные и другие наследственные анемии) – был установлен диагноз НЭ - гемолитический криз – легкий (III форма НЭ по Н.А.Алексееву [2]).

Назначено лечение: фолиевая кислота, витамины С и Е, продолжено назначение педиатра.

В динамике (09.02.2015) состояние больного улучшилось, температура тела нормализовалась, лучше стал принимать пищу, гиперемия зева уменьшилась, показатели красной крови несколько стабилизировались.

Через 10 дней (16.02.15) больной чувствует себя хорошо, жалоб нет, остается незначительная гиперемия миндалин. Со стороны внутренних органов сохраняется легкая спленомегалия (+1 см). Наблюдение за больным и членами семьи продолжается.

Таким образом, диагноз НЭ ставится редко. Это можно объяснить с одной стороны тем, что в большинстве случаев болезнь протекает без видимых клинических проявлений, тяжёлые случаи редки; с другой стороны, при исследовании периферической крови врачи-лаборанты не уделяют должного внимания морфологическим особенностям Эр. Поэтому для установления диагноза НЭ необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае, скрупулёзный сбор семейного анамнеза и проведение соответствующих исследований для исключения других заболеваний, протекающих с морфологическими изменениями эритроцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ა. კვეზერელი-კოპაძე, მ. კვეზერელი-კოპაძე, ზ. მთვარელიძე. ანემიები ბავშვთა ასაკში. თბ.: 2003; 109-116.
2. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. С.-Петербург: 2009; 372-384.
3. Balton-Maggs P., Stevens R., Dodd N. et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br. J. Haematol. 2004; 126: 455-474.

4. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. Blood Rev. 2007; 21: 1-20.
5. Gallagher P.G. Hereditary elliptocytosis: spectrin and protein 4.1.R. Semin. Hematol. 2004; 41: 142-164.
6. Mohandas N., Gallagher P. Red cell membrane: past, present and future. Blood. 2008; 112: 3939-3948.
7. Rodak B.F., Fritsma G.A., Keohane E.M. Hematology. Clin.Principles and Applications. 2012; 4-th ed; 314-323.
8. Turgeon M.L. Clinical Hematology –Theory and Procedures. 2012. 5-th ed; 192-197.

## SUMMARY

### ERYTHROCYTE MEMBRANE ABNORMALITIES – HEREDITARY ELLIPTOCYTOSIS

<sup>1</sup>Kvezereli-Kopadze M., <sup>2</sup>Kvezereli-Kopadze A., <sup>2</sup>Mtvarelidze Z., <sup>2</sup>Bubuteishvili A.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic; <sup>2</sup>Children's New Clinic, Tbilisi, Georgia

This study was designed to investigate the 4 year old boy with Hereditary Elliptocytosis (HE). The diagnosis of this rare hemolytic anemia was based on detailed family history (positive in the 4-th generation), physical examination and Para-clinical data analyses. The vast majority of patients with HE are asymptomatic, severe forms are rare. The most important is examination of blood films, which is helpful

to detect the morphology abnormalities of red cells. In case of HE a different approach is required. Positive family history and series of investigations should be conducted to determine the HE.

**Keywords:** hemolytic anemia, red blood cell membrane defect, hereditary elliptocytosis.

## РЕЗЮМЕ

### НАРУШЕНИЕ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ – НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ЭЛЛИПТОЦИТОЗ

<sup>1</sup>Квезерели-Копадзе М.А., <sup>2</sup>Квезерели-Копадзе А.Н., <sup>2</sup>Мтварелидзе З.Г., <sup>2</sup>Бубутеишвили А.М.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академическая клиника им. Г.Жвания; <sup>2</sup>Новая детская клиника, Тбилиси, Грузия

В работе приведены результаты собственных наблюдений над 4-летним мальчиком, у которого на основании обобщения анамнестических (с учетом отягощенного семейного анамнеза в 4-ом поколении), клинических и параклинических данных установлен диагноз редкой гемолитической анемии – наследственного эллиптоцитоза (НЭ). Эта патология, в большинстве случаев, протекает

без видимых клинических проявлений, тяжелые случаи редки. При исследовании периферической крови, необходимо особое внимание обращать на морфологические особенности эритроцитов. Для установления диагноза НЭ необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае, скрупулезный сбор семейного анамнеза и проведение соответствующих исследований.

## რეზიუმე

ერიტროციტების მემბრანის დარღვევა - მემკვიდრეობითი ელიპტოციტოზი

<sup>1</sup>მ. კვეზერელი-კოპაძე, <sup>2</sup>ა. კვეზერელი-კოპაძე, <sup>2</sup>ზ. მთვარელიძე, <sup>2</sup>ა. ბუბუტეიშვილი

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ.კვანიას სახ. პედიატრიის აკად. კლინიკა; <sup>2</sup>ბავშვთა ახალი კლინიკა, თბილისი, საქართველო

შრომში მოყვანილია საკუთარი დაკვირვებების შედეგები 4 წლის ვაჟზე, რომელსაც ანამნეზური (დატვირთული ოჯახური ანამნეზი მე-4 თაობაში), კლინიკური და პარაკლინიკური მონაცემების შეჯერების საფუძველზე დაუდგინდა

იშვიათი ჰემოლიზური ანემიის - მემკვიდრეობითი ელიპტოციტოზის დიაგნოზი. ეს პათოლოგია, უპირატესად, უსიმპტომოდ მიმდინარეობს, მძიმე ფორმები იშვიათია. პერიფერიული სისხლის შესწავლისას აუცილებელია განსაკუთრებული

ყურადღება მიექცეს ერთროცითა მორფოლოგიურ თავისებურებებს. მემკვიდრეობითი ელიპტოციტოზის დიაგნოზის დასადგენად მიზანშეწონილია

დიფერენციული მიდგომა ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში,ოჯახური ანამნეზის სკრუპულოზური შეგროვება და სათანადო კვლევების ჩატარება.

## APPLICATION OF NANO COMPOSITES IN THE FIXATION AND PROCESSING OF HISTOLOGICAL MATERIAL

Burkadze G., Kikalishvili N., Kargareli V.

*Levan Samkharauli National Forensics Bureau, Tbilisi, Georgia*

The modern nanomaterials are divided into two main groups according to their composition: Nanoconstructive and Nanocomposite materials. The content of nanotubes in Nanoconstructive materials account for 95-100% and in Nanocomposite materials the content of nanotubes is less than 5%. Even the insignificant content of nanofibers in any material results in the changes in their physical-chemical features: increase in the electrical and heat conductance, improving mechanical features, increasing chemical and thermal stability etc. [1,5].

The principle of using nanomaterials in medicine derived from their following features: inertness, high biopermeability and availability to modification – via linking different chemical substances to its carbonic framework with covalent and non-covalent bonds, both on inner and outer surfaces [11].

Despite of the huge potential and exciting perspectives, the extent of integration of nanotechnologies in modern medicine is not high for present – the real affect of nanomaterials on live organism is not yet fully studied. General difficulties arise from the complexity of immune mechanisms,

non-predictable behavior of nanoparticles in biological environment, complexity of implementing observation on these particles in a live organism. Pathology is free of most of alike factors, as it does not refer to manipulations on live objects, but performs studies on biopsy and postoperative materials. Accordingly, it is more unlimited both in terms of experimental and in the assessment – observation regimens. Thus, the early integration of nanocomposite materials into this sphere is reasonable, as this does not pose any biological risk to live organism [9,10].

One of the top difficulties refers to the hydrophobic nature of nanotubes. Carbon nanotubes are unsoluble themselves, but they are rendered soluble in case of: 1) chemical processing – linking OH, COOH, NH<sub>2</sub> and other active groups to carbonic framework; 2) so-called wrapping – non-covalent binding of lipids, protein polymers, DNA and other compounds to the surface (see pict.1); 3) under the exposure to ultrasound in water-solved state it is stable for a some period. Last years the attention is focused on application of ultrasound for acceleration fixation, processing and immunohistochemical reactions. [4,8].

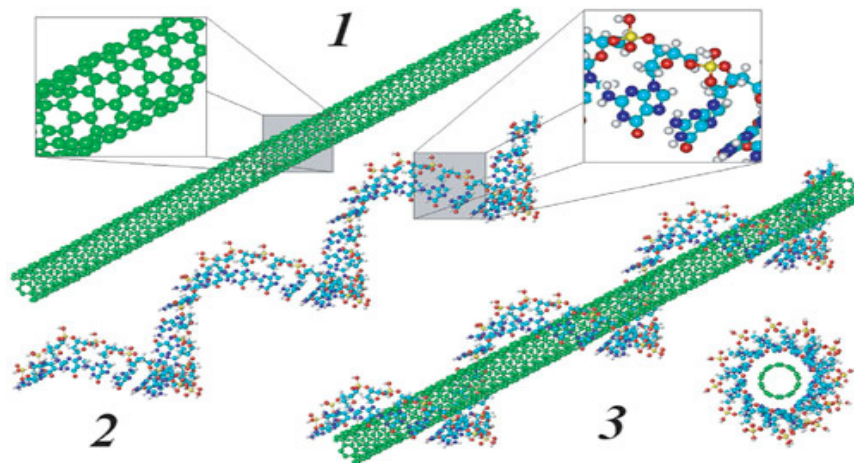


Fig. 1. 1 - single-layered carbon nanotube; 2 - polymer; 3 - so-called wrapped carbon nanotube



The pathological examination is one of the longest in the list of medical tests. Most of this time is spent on preparation of the microslide, which involves the following phases: fixation, processing, cutting and staining.

The intent of fixation is the maximal preservation of tissue normal structure by avoiding auto- and bacterial lysis. Fixation of the tissue must be performed in the fixation solution (fixator) immediately after taking the sample. We use formaldehyde (formalin) as a fixator, which provides fixation of the tissue by cross-linking proteins between lysine residues. Such cross-linking does not alter the protein structure significantly and also preserve the antigen features. Thus, the tissues fixated in formalin can be used in the studies applying immunohistochemistry method. To prepare the thin sections for study under the microscope, it is necessary to mount the tissue into a special mounting medium, for which the paraffin medium is widely used internationally. This procedure is called processing and involves the following phases: 1) dehydration (replacement of water in tissue by addition of the alcohols with increasing concentration – 70%, 95% and 100%); 2) transparency (substituting the alcohols by xylol in the tissue); 3) soaking in paraffin (substituting xylol by paraffin); 4) mounting of the sample in paraffin. The final result of the tissue processing is sectioning (cutting) of the block to receive thin sections

of up to 5 microns in thickness, which is performed by the microtome. The obtained sections are then stained by different methods [2,3,7,12].

Our objective was to have developed optimal regime of fixation and processing (namely, 1 and 2 stage of processing) by applying Nano composites for the development of quick, cheap and qualitative protocol of material processing.

**Material and methods.** 24 various types and concentration Nano composite fixation device were used in study, made by applying single-layer 1-4 nm external and 0.8-1.6 internal diameter, 3-30 um length, 99% cleanness, surface modified carbon nanotubes in the conditions of ultrasound treatment by UP200HT device with a capacity amounting 200 watts, frequency 26 KhZ, beating 40%, amplitude 80%, titanium sonotrode Ø 14 mm. In order to have produced Nano composite fixation devices there were applied buffered formalin, alcohol and distilled water (Table 1). Numbers of experiments were carried out by the participation of each produced Nano composite fixation devices with fixation time lags 15, 30 and 45 minutes with ultrasound maintenance mode and without it – total 96 experiments. There was carried out double control mechanism for each experiment – through standard processing and autolysis control.

Table 1. Nano composite fixation devices

Nano composite fixation device	Basic reagent	Nano composite Additive	Concentration	Sonification time	Stability time
A3	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with NH2 functionalization	0,002%	5 minutes	30 minutes
A4	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with NH2 functionalization	0,005%	5 minutes	30 minutes
A5	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with NH2 functionalization	0,007%	5 minutes	40 minutes
A6	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with NH2 functionalization	0,01%	5 minutes	15 minutes
A7	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with O+ functionalization	0,002%	10 minutes	120 minutes
A8	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with O+ functionalization	0,005%	10 minutes	120 minutes
A9	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with O+ functionalization	0,007%	10 minutes	60 minutes
A10	Buffered formalin	Single-layer carbon nanotubes with O+ functionalization	0,01%	10 minutes	15 minutes

A11	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,002%	5 minutes	120 minutes
A12	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,005%	5 minutes	150 minutes
A13	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,007%	5 minutes	140 minutes
A14	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,01%	5 minutes	160 minutes
A15	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,002%	5 minutes	100 minutes
A16	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,005%	5 minutes	135 minutes
A17	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,007%	5 minutes	160 minutes
A18	Distilled water	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,01%	5 minutes	120 minutes
A19	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,002%	10 minutes	60 minutes
A20	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,005%	10 minutes	40 minutes
A21	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,007%	10 minutes	50 minutes
A22	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with NH <sub>2</sub> functionalization	0,01%	10 minutes	25 minutes
A23	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,002%	10 minutes	90 minutes
A24	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,005%	10 minutes	100 minutes
A25	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,007%	10 minutes	60 minutes
A26	Alcohol 96%	Single-layer carbon nanotubes with O <sup>+</sup> functionalization	0,01%	10 minutes	45 minutes

208 postoperative and autopsy tissue samples (cerebrum, heart, lungs, liver, kidney, spleen, uterus, placenta, skin, muscle, gall bladder, omentum, mammary gland, lymphatic node, tonsil) were used in the examination. Postoperative

samples were taken from excision within 1-2 hours, autopsy samples post mortally within 4-10 hours. Assessment of the quality of specimens was conducted through 5 points system of the components of cutting/staining/visualization.

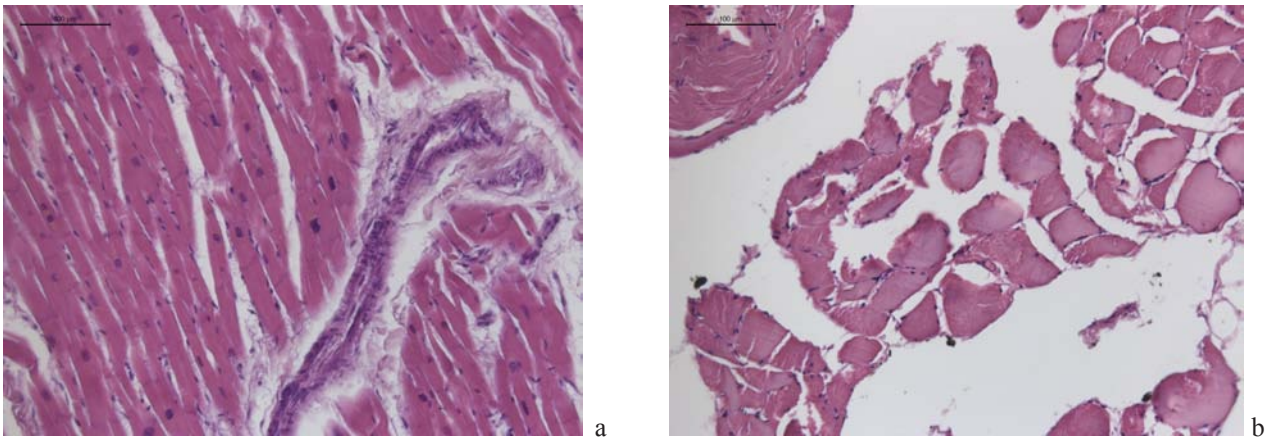


Fig. 2. Heart histologic specimen, HEX200, assessment point a-15; b-7

There was developed list of examination and according to it by using capital letters are provided various stages of material registration, for example (A - commit protocol), but in numbers is provided ordinal number of experimental reagent and directly experiment's ordinal number of (for example: A-07-3 is the 3<sup>rd</sup> experiment of the 7<sup>th</sup> experimental reactive of commit protocol). There were composed reports for having experimental reactive and protocols for experimental processing, where are in detail provided all stages, marked changed article, on various magnifications are illustrated through digital images of obtained result and the blocks are marked according to the above mentioned list.

Under the basis of material fixation results by using Nano composite fixation devices is developed Nano tubular network integration method in bio-material in the conditions of ultrasound treatment, when besides Nano composite fixation devices various Nano composite reagents (namely, 0.003% and 0.005% Nano composite alcohols) were used in material processing that enabled us to have decreased the number of alcohols of ascending concentration and delay time in them. There were carried out 30 experiments. Each experiment was checked through standard processing.

Received quantitative data was processed with Pirson Correlation and X2 Test. Statistical analyze for mentioned figures was done by program SPSS V.19.0. Statistical veracity diapason for worked figures was meant 95%.

**Results and their discussion.** Fixation devices produced from formalin and alcohol base showed good result of fixation – by using them in the conditions of ultrasound treatment, practically 24 times decreased the period of fixation (as a standard of fixation was applied minimal rate of ASCO/Cap guideline dated by 2008 – 6 hours). Their average group rates are close to each other (Diagram 1), though fixation devices produced on the base of alcohol are about 1.5-2 times more stable (Table 1) and as more safe both for the environment and personnel working in the laboratory, thus it provides real chance for movement to one typical reagent of fixation-processing and formalin replacement in tissue processing technology. In addition, it is to be noted that according to the functionalization of Nano composite additives are preferred Nano composite fixation devices with NH<sub>2</sub> functionalization, as their average group rates are advanced by 2.5 points to O+ functionalization Nano composite fixation devices (Diagram 1).

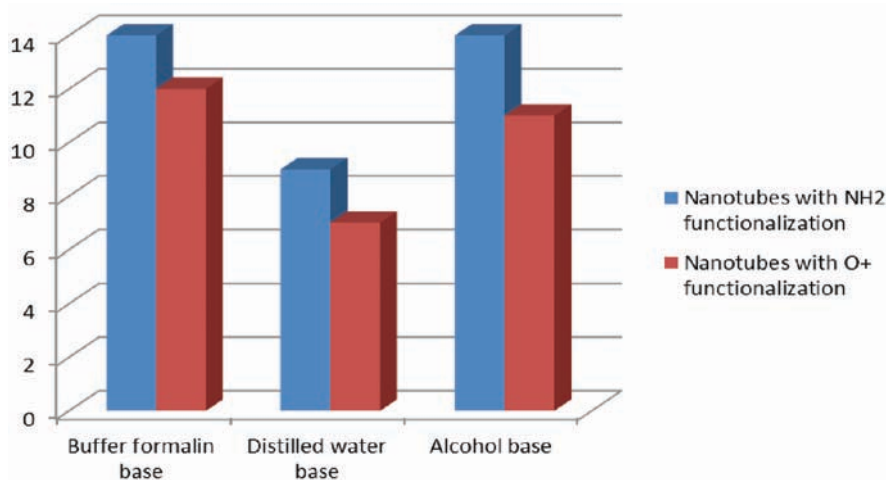


Diagram 1. Assessment figures according to the groups of fixation devices and functionalization of nanotubes

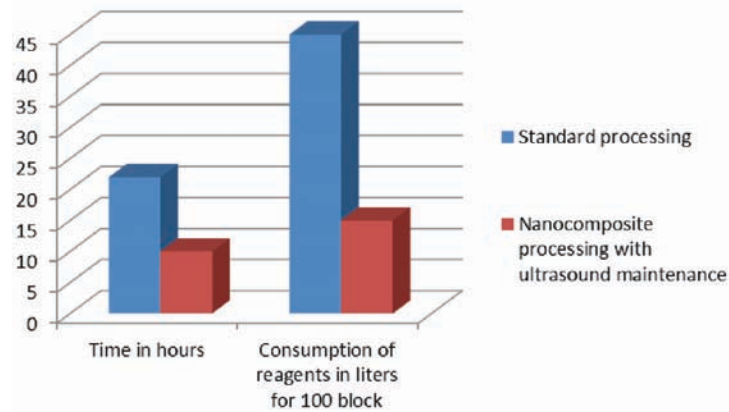


Diagram 2. Comparison of the standard and nanocomposite processing time and consumption of reagents

What about concentration, not only was not seen substantial difference with regard to the increase of concentration in results, but also in some cases together with the increase of concentration was decreased stability period of reagents and increased number of visual artifacts. Having taken into account above mentioned factors the best way was considered Nano composite fixation device of NH<sub>2</sub> functionalization of the lowest concentration (0.002%) on alcohol base A19 (according to the fixation rate 15 minutes with ultrasound maintenance).

High time efficiency factor –  $T_k=47.5\%$  (time of new processing/ standard processing time X100) and high efficiency factor of the expense of reagents –  $R_k=33\%$  (number of reagents spent at the time of new processing/number of spent reagents at the time of standard processing X100) is obtained as a result of Nano integrated processing, so almost 2 times less time is spent and 1/3 times less reagents needed (Diagram 2).

The figure 2 of experiment results carried out without ultrasound maintenance significantly falls behind results of ongoing experiments on the background of ultrasound maintenance.

**Conclusions:** The results of this project highlights that due to Nano integrated processing the time is spent on preparation of the slide almost 2 times decreased and 3 times decreased reagents using. By reducing these two factors – time and agents spent, the cost-effectiveness of pathological examination is significantly increase.

Project is being implemented under the support of scientific grant AR/303/8-315-12 for applied grants of Shota Rustaveli National Science Foundation.

## REFERENCES

1. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. М.:2007.  
2. Chafin D, Theiss A, Roberts E, Borlee G, Otter M, et al.

Rapid Two-Temperature Formalin Fixation. PLoS ONE 2013; 8(1): e54138.

3. Chu WS, Liang Q, Tang Y, King R, Wong K, Gong M, Wei M, Liu J, Feng SH, Lo SC, Andriko JA, Orr M. Ultrasound-accelerated tissue fixation/processing achieves superior morphology and macromolecule integrity with storage stability. J Histochem Cytochem. 2006;54(5):503-13.

4. Douroumis D, Fatouros DG, Bouropoulos N, Papagelis K, Tasis D. Colloidal stability of carbon nanotubes in an aqueous dispersion of phospholipid. International Journal of Nanomedicine 2007; 2(4):761-6.

5. Endo M., Hayashi T., Kim Y.A., Muramatsu H. Development and Application of Carbon Nanotubes. Japanese Journal of Applied Physics 2006;45(1) Number 6A: 4883-4892.

6. Fracasso T, Heinrich M, Hohoff C, Brinkmann B, Pfeiffer H. Ultrasound-accelerated formalin fixation improves the preservation of nucleic acids extraction in histological sections. Int J Legal Med 2009; 123: 521–525.

7. Hatta H., Tsuneyama K., Kondo T., Takano Y. Development of an Ultrasound-emitting Device for Performing Rapid Immunostaining Procedures J Histochem Cytochem. 2010; 58(5): 421–428.

8. Smith P., Giroud M., Wiggins H. et al. Cellular entry of nanoparticles via serum sensitive clathrin-mediated endocytosis, and plasma membrane permeabilization. International Journal of Nanomedicine 2012;7:2045-2055.

9. Song Y, Li X., Wang L. et al. Nanomaterials in humans: identification, characteristics, and potential damage. Toxicology Pathology 2011;39:1-9.

10. Stern S., McNeil S. Nanotechnology safety concerns revisited Toxicology Sciences 2008; 101(1): 4–21.

11. Vardharajula S, Ali SZ, Tiwari PM, Eroglu E, Vig K, Dennis VA, Singh SR. Functionalized carbon nanotubes: biomedical applications. International Journal of Nanomedicine 2012; 7:5361-5374.

12. Zou N, Liang Q, He H, Liu J, Ji A. et al. Ultrasound-facilitated formalin fixation of biological specimens. Biotech Histochem 2011; 86: 413–420.



## SUMMARY

### APPLICATION OF NANO COMPOSITES IN THE FIXATION AND PROCESSING OF HISTOLOGICAL MATERIAL

Burkadze G., Kikalishvili N., Kargareteli V.

*Levan Samkharauli National Forensics Bureau, Tbilisi, Georgia*

The pathological examination is one of the longest in the list of medical tests. Most of this time is spent on preparation of the microslide, which involves the following phases: fixation, processing, cutting and staining. Our objective was to develop optimal regime of fixation and processing (namely, 1 and 2 stage of processing) by applying Nano composites for the development of quick, cheap and qualitative protocol of material processing.

24 various types and concentration Nano composite fixation device were used in study, made by applying single-layer, surface modified carbon nanotubes in the conditions of ultrasound treatment by UP200HT device. Also was developed Nano tubular network integration method in bio-material in the conditions of ultrasound treatment, when besides Nano composite fixation devices various Nano composite reagents (namely, 0.003% and 0.005% Nano composite alcohols) were used in material processing. There were carried out 126 experiments in sum and experiments were checked through standard processing.

Fixation devices produced from formalin and alcohol base showed good result of fixation – by using them in the conditions of ultrasound treatment, practically 24 times decreased the period of fixation (as a standard of fixation was applied minimal rate of ASCO/Cap guideline dated by 2008 – 6 hours). The best way was considered Nano composite fixation device of NH<sub>2</sub> functionalization of the 0.002% concentration on alcohol base A19 (according to the fixation rate 15 minutes with ultrasound maintenance). Nano tubular network integration method enabled us to have decreased the number of alcohols of ascending concentration and delay time in them.

High time efficiency factor –  $T_k = 47.5\%$  (time of new processing/ standard processing time X100) and high efficiency factor of the expense of reagents –  $R_k = 33\%$  (number of reagents spent at the time of new processing/ number of spent reagents at the time of standard processing X100) is obtained as a result of Nano integrated processing, so almost 2 times less time is spent and 1/3 times less reagents needed

**Keywords:** nanotechnology, fixation, processing.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ФИКСАЦИИ И ПРОВОДКЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Буркадзе Г.М., Кикалишвили Н.О.,  
Каргаретели В.П.

*Национальное бюро судебной экспертизы им. Л. Самхараули, Тбилиси, Грузия*

Патологоанатомическое исследование одно из самых длительных в списке медицинских диагностических тестов. Большая часть времени тратится на приготовление микропрепарата, которое состоит из следующих этапов проведения материала - фиксация, проводка, нарезка и покраска.

Целью данного исследования явилась разработка оптимального режима фиксации и проводки с использованием нанокompозитных материалов для быстрого, дешевого и качественного протокола приготовления гистологического препарата.

В исследованиях использованы 24 нанокompозитных фиксатора разного типа и концентрации, приготовленные с использованием однослойных углеродных нанотрубок с поверхностной функционализацией в условиях ультразвуковой обработки аппаратом UP200HT. Разработана также методика внедрения в биоматериал нанотрубчатой сети, когда в проводку материала были включены другие нанокompозитные реактивы (0.003% и 0.005% нанокompозитные спирты). В общем счете проведено 126 экспериментов. Контроль экспериментов проводился стандартным процессингом материала.

Хорошие результаты фиксации показали нанокompозитные фиксаторы на базе буферного формалина и спирта - при их использовании наряду с ультразвуковой обработкой практически 24 раза уменьшилось время фиксации (стандартом фиксации принят ASCO/Cap гайдлайн 2008г. с минимальным показателем фиксации 6 часов). Лучшим фиксатором признан нанокompозитный фиксатор A19 на базе спирта (с показателем фиксации 15 мин.) Методика внедрения в биоматериал нанотрубчатой сети позволила уменьшить количества восходящих спиртов и время пребывания в них тканей.

С помощью наноинтегрированного процессинга получен высокий коэффициент эффективности времени  $T_k = 47.5\%$  (время нового процессинга/время стандартного процессинга X100) и высокий коэффициент эффективности траты реактивов  $R_k = 33\%$  (количество реактивов потраченных при новом процессинге/ ко-

личество реактивов потраченных при стандартном процессинге X100) – т.е. на проведение материала тратится почти вдвое меньше времени и на 1/3 меньше реактивов.

### რეზიუმე

ნანოტექნოლოგიების გამოყენება ჰისტოლოგიური მასალის ფიქსაციასა და პროცესირებაში

გ. ბურკაძე, ნ. კიკალიშვილი, ვ. კარგარეთელი

დ. სამხარაულის სახ. სასამართლო ექსპერტიზის ეროვნული ბიურო, თბილისი, საქართველო

პათოლოგანატომიური გამოკვლევა ერთ-ერთი ყველაზე ხანგრძლივია სადიაგნოსტიკო გამოკვლევების ნუსხაში. ამ დროის უდიდესი ნაწილი ხმარდება მიკროპრეპარატის დამზადების ტექნიკურ დროს, რომელიც მოიცავს შემდეგ ეტაპებს: ფიქსაცია, პროცესინგი, დაჭრა, შეღებვა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნანოკომპოზიტური მასალების გამოყენებით ფიქსაციისა და პროცესინგის (კერძოდ, პროცესინგის 1 და 2 ეტაპების) ოპტიმალური რეჟიმის შემუშავება მასალის გატარების სწრაფი, იაფი და ხარისხიანი პროტოკოლის შემუშავებისათვის.

კვლევაში გამოყენებულ იქნა სხვადასხვა კონცენტრაციის და ტიპის 24 ნანოკომპოზიტური ფიქსატორი, დამზადებული ერთშირიანი, ზედაპირმოდულირებული კარბონის ნანომილაკების გამოყენებით ულტრაბგერითი დამუშავების პირობებში აპარატით UP200HT. ასევე, შემუშავებულ იქნა ბიომასალაში ნანომილაკოვანი ქსელის ინტეგრაციის მეთოდიკა ულტრაბგერითი დამუშავების

პირობებში, რომლის დროსაც, ნანოკომპოზიტური ფიქსატორების გარდა მასალის პროცესინგში ჩართული იყო სხვა ნანოკომპოზიტური რეაქტივები (კერძოდ, 0.003% და 0.005%-იანი ნანოკომპოზიტური სპირტი). ჩატარებულია 126 ექსპერიმენტი. განხორციელდა ექსპერიმენტების კონტროლი სტანდარტული პროცესინგის საშუალებით.

ფიქსაციის კარგი შედეგი აჩვენა ფორმალინისა და სპირტის ბაზაზე შექმნილმა ფიქსატორებმა: მათი გამოყენებით ულტრაბგერითი დამუშავების პირობებში პრაქტიკულად 24-ჯერ შემცირდა ფიქსაციის დრო (ფიქსაციის სტანდარტად აღებული იქნა ASCO/Cap 2008 წლის გაიდლაინის მინიმალური მანუვრები - 6 სთ). საუკეთესოდ მიჩნეულია 0.002%-იანი NH<sub>2</sub> ფუნქციონალიზაციის ნანოკომპოზიტური ფიქსატორი სპირტის ბაზაზე A19 (ფიქსაციის მანუვრებით - 15 წუთი, ულტრაბგერითი მხარდაჭერით). ნანომილაკოვანი ქსელის ინტეგრაციის მეთოდიკამ ულტრაბგერითი დამუშავების პირობებში შეამცირა აღმავალი კონცენტრაციის სპირტის რაოდენობა და მათში დაყოვნების დრო.

ნანოინტეგრირებული პროცესინგის შედეგად მიღებულ იქნა მაღალი დროის ეფექტურობის კოეფიციენტი -  $T_k=47.5\%$  (ახალი პროცესირების დრო/სტანდარტული პროცესირების დროსთან X100) და რეაქტივების ხარჯის მაღალი ეფექტურობის კოეფიციენტი -  $R_k=33\%$  (ახალი პროცესირების დროს დახარჯული რეაქტივების რაოდენობა/სტანდარტული პროცესირების დროს დახარჯულ რეაქტივების რაოდენობასთან X100), ანუ მასალის გატარებაზე დაიხარჯა თითქმის 2-ჯერ ნაკლები დრო და 1/3-ით ნაკლები მოცულობის რეაქტივები.

## АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ *MAGNOLIA*, ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ В ЗАПАДНУЮ ГРУЗИЮ, НА СОДЕРЖАНИЕ АПОРФИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Бакуридзе К.А., Божадзе А.Д., Берашвили Д.Т., Вачнадзе В.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

На черноморском побережье Аджарии, в Батумском ботаническом саду, произрастают до 17 интродуцированных видов *Magnolia*:

- вечнозеленые деревья: *Magnolia grandiflora* L., *M. delavayi* Franch, *M. virginiana* L.,
- листопадные: *M. acuminata* L., *M. cambellii* Hook. et Thoms., *M. denudata* Desr. D.C., *M. liliflora* Desr. (дерево и кустарник), *M. kobus*, *M. loebneri* Kache, *M. obovata* Thunb., *M. Kobus f. borealis* Sarg., *M. salicifolia* Maxim., *M. sinensis* (Rehd. et Wils.) Staf, *M. soulangeana* Soul.-Bod, *M. stellata* (Siebi et Zucc) Maxim., (дерево и кустарник) *M. glauka*, *M. officinalis* L., *M. tripetala* L., *M. wantsonii* Hook,
- листопадный кустарник *M. coco* D.C. [4].

Кора и семена деревьев *Magnolia* по сей день широко используются в традиционной медицине Кореи, Китая и Японии в виде отваров, настоек, экстрактов коры ствола и ветвей, реже корней и плодов. Биоактивные компоненты, такие как магнолол, хонокиол, 4-О-метилхонакиол, согласно результатам многочисленных фармакологических исследований проявляют цитотоксическую, антистрессовую, антидепрессорную, антиоксидантную, противовоспалительную активности. Имеются сведения о лечении препаратами *Magnolia* прогрессирующего паралича и некоторых последствий воспаления мозга [3,5,6]. Что касается одного из главных алкалоидов в видах *Magnolia* – лириоденина, последний проявляет антимикробную, антифунгицидную, цитотоксическую активности [2].

Исследования по содержанию алкалоидов в листьях *M. obovata* и *M. grandiflora*, интродуцированных в Грузию, проводятся в Тбилисском государственном университете им И. Джавахишвили (департамент органической химии и химии природных соединений) совместно с институтом Химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН УЗР [1,2].

Целью исследования явилось изучение качественного и количественного содержания апорфиновых алкалоидов в различных вегетативных органах некоторых видов магнолии, интродуцированной в Западную Грузию, и оценка цитотоксической активности алкалоидсодержащих суммарных субстанций, полученных из видов *M. officinalis*, *M. glauka*.

**Материал и методы.** Объектами исследования явились различные вегетативные органы видов *Magnolia*. По-

мимо *M. obovata* и *M. grandiflora*, на содержание алкалоидов изучены *M. glauca*, *M. stellata*, *M. soulangeana*, *M. officinalis*, *M. coco*. Все виды растений собраны в Батумском ботаническом саду в V-VI месяцах 2012 г. в фазах начала (V) и конца цветения (VI).

С целью получения суммы алкалоидов из надземных частей 15 г воздушно-сухих измельченных листьев растений экстрагировали этанолом в аппарате Сокслета. Полученные извлечения сгущали под вакуумом, остаток растворяли в 2N HCl и оставляли на холоде в течение суток. 24 часа спустя кислые извлечения фильтровали от экстрактивных и смолоподобных веществ, фильтрат подщелачивали 25% NH<sub>4</sub>OH и алкалоиды экстрагировали хлороформом. После отгона органического растворителя получили сумму алкалоидов (таблица 1).

Бутоны и цветки экстрагировали 2% раствором уксусной кислоты с последующим извлечением алкалоидов этиловым эфиром (таблица 1).

Сумму алкалоидов из коры ствола *M. glauka*, с целью разделения и выделения индивидуальных оснований, проводили по следующей схеме: воздушно-сухую измельченную кору ствола *M. glauka* (600г) подщелачивали 10% NH<sub>4</sub>OH и алкалоиды извлекали хлороформом путем настаивания при комнатной температуре. Объединенные хлороформенные извлечения обезвоживали безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, сгущали до 1/5 первоначального объема и обрабатывали 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, кислые извлечения промывали хлороформом, подщелачивали 25% NH<sub>4</sub>OH и алкалоиды экстрагировали этиловым эфиром. Полученную сумму третичных оснований, которую фракционировали на фенольные (2,4 г) и нефенольные (6,5 г) алкалоиды.

При обработке нефенольной суммы алкалоидов хлороформом на холоде выделяли желтоватого цвета кристаллическое, оптически неактивное основание I (0,48 г).

После отделения соединения I, нефенольную сумму алкалоидов разделяли на колонке силикагеля (100/160), элюируя бензолом, смесью бензол-метанола: 99:1; 98:2; 95:5. При сгущении элюатов 99:1 выпавший смолистый осадок отделяли, растворяли в смеси спирта-ацетона (1:1) и при подкислении 5% HCl выделяли в виде хлоргидрата основание II (0,108г). Из элюатов 98:2;

95:5 выделяли в виде хлоргидрата основание III (0,137 г) и светло коричневого цвета оптически неактивное основание IV (0,13г).

Водно-щелочной раствор, после отделения третичных оснований, подкисляли 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до pH-3 и насыщенным раствором KJ, экстракцией хлороформом, отделяли фракцию иодидов, которую разделяли на колонке силикагеля, элюируя хлороформом, смесью хлороформ-метанола. Из элюатов содержащих 5-10% метанола выделяли (0,035 г) четвертичное основание V. Для проведения сравнительного анализа по содержанию суммы алкалоидов в коре ствола и ветвей 10г каждого из анализируемых объектов экстрагировали в аппарате Сокслета хлороформом при подщелачивании.

Качественный анализ суммы алкалоидов проводили способом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Silufol (Fluca, Silicagel/TLC – card. DC alufolier Kieselgel) в системах: бензол – метанол (4:1), хлороформ – метанол (9:1), н. бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (4:1:5), ацетон – аммиак – вода (10:2,5:7,5).

В качестве индикаторов служили алкалоиды: анонаин, ремерин, лириоденин, ланугинозин, *d*-изолауренин, каверин, *d*-каверин любезно предоставленные проф. Д.М. Цакадзе (Тбилиский Государственный Университет им. И. Джавахишвили) (таблица 1).

Основание I – оптически неактивное, т. пл. хлоргидрата 271-273°C (разл., CHCl<sub>3</sub>)

Подвижность I на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы I со свидетелем лириоденина позволило I отождествить с лириоденином [7,8].

Основание II – оптически активное,  $[\alpha]_D^{20}$   $[\alpha]_D^{20}$  –60°(EtOH), т. пл. 120-122°C (разл.), т.пл. хлоргидрата 273-275 °C (разл., EtOH)

Подвижность II на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы II со свидетелем анонаина подтвердили идентичность II с алкалоидом анонаином [7,8].

Основание III - оптически активное основание,  $[\alpha]_D^{20}$   $[\alpha]_D^{20}$  +69°C (EtOH), т. пл. хлоргидрата 262-264°C (разл.). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{max}$ , нм): 254, 262, 332. Масс-спектр (ЭУ 70 эВ) *m/z*: 279[M<sup>+</sup>], 262, 246, 232.

Совокупность полученных данных, подвижность III на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы III со свидетелем ремерина позволило идентифицировать основание III с алкалоидом ремерином [7,8].

© GMN

Основание IV – оптически неактивное, т. пл. 318-320 °C (разл. EtOH). Подвижность IV на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы IV с ланугинозином подтвердило идентичность IV с алкалоидом ланугинозином [7,8].

Основание V – четвертичное основание, т. пл. иодида 247-250 °C (разл., EtOH). Масс-спектр (70 эВ) *m/z*: 341[M<sup>+</sup> HJ], 327; 270; 268; 254; 252; 186,0; 173; 142; 138; 57,0 (100%).

Совокупность полученных данных, подвижность на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы V с индикатором магнофлорин иодидом подтвердили идентичность V с алкалоидом магнофлорином [7-9].

Методы изучения цитотоксичности алкалоидов *M. officinalis*, *M. glauca*.

*Линии клеток и условия культивирования.* Цитотоксичность алкалоидов *M. officinalis* и *M. glauca* были оценены *In vitro* против клеток линий рака легкого (A-549), аденокарциномы прямой кишки (DLD-1) и нормальных человеческих фибробластов (WS-1) с использованием теста восстановления резазурина. Клетки линий карциномы легкого (A-549), аденокарциномы толстой кишки (DLD-1) и нормальных человеческих фибробластов (WS1) были получены из Американской Коллекции Типовых Культур (ATCC). Все клетки линий были культивированы в минимальной поддерживающей среде, содержащей соли Эрла и L-глутамин (Mediatech Cellgro, VA), к которым также были добавлены: 10% фетальной бычьей сыворотки (Hyclone), витамины (1x), пенициллин (100 IU/ml) и стрептомицин (100 lg/ml), незаменимые аминокислоты (1x) и пируват натрия (1x) (Mediatech Cellgro, VA). Клетки хранились при температуре 37 °C во влажной среде, содержащей 5% CO<sub>2</sub>.

Экспоненциально растущие клетки были размещены с плотностью 5x10<sup>3</sup> в каждой лунке 96-луночной панели по 100 μл в минимальной поддерживающей среде на 16 часов. Затем добавляли 100 μл повышенной концентрации экстракты и чистые смеси, растворенные в DMSO (Sigma-Aldrich). Конечная концентрация растворителя в питательной среде была установлена при 0.5% (v/v) с целью избежания токсичности растворителя. Клетки инкубировали в течение 48 часов со смесями или без. Цитотоксичность выявляли с помощью теста восстановления резазурина. Флуоресценцию измеряли на 96-луночной панели Fluoroskan Ascent FITM - автоматическом ридере (Labsystems) с использованием возбуждения с длиной волны 530 нм и излучения с длиной волны 590 нм. Цитотоксичность выражена как концентрация экстракта или смеси, препятствующая росту клеток на 50% (IC<sub>50</sub>).



Таблица 1. Содержание алкалоидов и их распределение по вегетативным органам

Вид <i>Magnolia</i>	Вегетативный орган	Сумма алкалоидов % на в/с вес	Качественный анализ суммы алкалоидов на ТСХ
<i>M. glauca</i>	Бутоны	0,18	-
	цветки	0,34	лириоденин, <i>d</i> -изолауренин
	листья	0,30	лириоденин, ланугинозин
	кора ствола	1,10	ремерин, ланугинозин, лириоденин, магнофлорин, кааверин
<i>M. stellata</i>	кора веток	0,25	<i>d</i> -кааверин, <i>d</i> -изолауренин, лириоденин
<i>M. soulangiana</i>	цветки	0,124	лириоденин
	листья	0,33	лириоденин, ланугинозин
	кора веток	0,40	<i>d</i> -кааверин, <i>d</i> -изолауренин, лириоденин, кааверин
<i>M. obovata</i>	Бутоны	0,073	-
	цветки	0,39	лириоденин
	листья	0,47	лириоденин, <i>d</i> -изолауренин, <i>d</i> -кааверин, ланугинозин
	кора веток	0,19	лириоденин, <i>d</i> -кааверин
	кора ствола	0,83	<i>d</i> -кааверин, лириоденин, кааверин, магнофлорин
<i>M. officinalis</i>	листья	0,4	лириоденин, ланугинозин, <i>d</i> -изолауренин
	кора веток	0,11	<i>d</i> -кааверин, лириоденин, ланугинозин
<i>M. coco</i>	листья	0,08	лириоденин, ланугинозин
	кора веток	0,26	лириоденин, <i>d</i> -изолауренин, <i>d</i> -кааверин
<i>M. grandiflora</i>	Бутоны	0,167	-
	цветки	0,42	лириоденин, <i>d</i> -изолауренин
		0,52	аноинаин, лириоденин, ланугинозин, ремерин
	листья прошлого года	0,18	аноинаин
	кора ствола	0,86	лириоденин, <i>d</i> -кааверин, кааверин, ремерин, ланугинозин, магнофлорин

**Результаты и их обсуждение.** Данные результатов проведенного исследования по изучению содержания алкалоидов и их распределения по вегетативным органам представлены в таблице 1.

В результате качественного и количественного анализа сумм алкалоидов, полученных из различных вегетативных органов исследуемых видов *Magnolia*, и их распределения на ТСХ в сопоставлении с индикаторами (таблица 1) пришли к выводу, что наиболее продуктивной по содержанию алкалоидов является кора ствола растения. Ведущим алкалоидом во всех вегетативных

органах является лириоденин, что позволяет предложить это основание в качестве хематотаксономического признака.

Согласно данным таблицы 1, по содержанию суммы алкалоидов наибольший интерес представляют виды *M. glauca* (кора ствола – 1,1%); *M. obovata* Thunb. (кора ствола – 0,63%, листья – 0,47%); *M. officinalis* L (листья – 0,46%); *M. grandiflora* L. (кора ствола – 0,76%, молодые листья – 0,52%). Хроматографическое распределение некоторых апорфиновых алкалоидов по вегетативным органам может служить в качестве диагностического

Таблица 2. *In vitro* цитотоксичная активность алкалоидов *M. officinalis* и *M. glauca* против A-549, DLD-1, WS-1

Сумма алкалоидов	Линии клеток		
	A-549	DLD-1	WS-1
<i>M. officinalis</i>	16±4	20±4	18±3
<i>M. glauca</i>	29.4±1.0	6.6±0.6	7.2±0.9
Этопозид	2.7±0.5	3.7±0.7	6±2

фактора при проведении сравнительного фитохимического анализа. В частности, для листьев характерно присутствие лириоденина, ланугинозина, для коры веток – лириоденина, *d* – кааверина; для коры ствола – лириоденина, кааверина, магнофлорина.

Как уже указывалось выше, виды *Magnolia* благодаря своему широкому спектру фармакологической активности по сей день используются в традиционной медицине. Исследована биологическая активность алкалоидсодержащих суммарных субстанций, полученных из видов *M. officinalis* и *M. glauca*.

Результаты изучения цитотоксичности алкалоидов *M. officinalis* и *M. glauca* представлены в таблице 2.

Данные таблицы 2 выражают концентрацию продукта, препятствующего росту клеток на 50% (IC<sub>50</sub>). Этопозид был использован в качестве положительного контроля. Среди исследуемых фракций алкалоиды *Magnolia glauca* показали выраженную цитотоксичную активность против DLD-1 и WS-1 (6.6±0.6, 7.2±0.9) и умеренную активность против A-549 (29.4±1.0). Алкалоиды *M. officinalis* были умеренно активны против всех линий клеток (16±4, 20±4, 18±3, соответственно).

Установлено качественное и количественное распределение алкалоидов в различных вегетативных органах исследуемых видов магнолии наиболее продуктивной по содержанию алкалоидов является кора ствола растения. Ведущим алкалоидом во всех вегетативных органах является лириоденин, что позволяет предложить это основание в качестве хематотаксономического признака.

Изучение цитотоксичной активности алкалоидов *M. glauca* выявило выраженную цитотоксичную активность против DLD-1, WS-1 и умеренную активность против A-549. Алкалоиды *M. officinalis* – умеренно активны против всех клеточных линий (A-549, DLD-1, WS-1).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Месхели М.Б., Вачнадзе В.Ю., Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж. Алкалоиды *Phellodendron lavalleyi* D., интродуцированного в западной Грузии. Химия природ. соедин. 2011; 1: 137-139.

2. Штонда Н.И., Стуруа М.Д., Цакадзе Д.М., Зияев Р., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Алкалоиды некоторых видов *Magnolia*. Химия природ.соедин. 1999; 3: 407-408.

3. Chen C.Y., Wu H.M., Chao W.Y., Lee C.H. Review on pharmacological activities of liriodenine. Pharmacy and Pharmacol. 2013; 7(8): 1067-1070.

4. Lee Y.J., Lee Y.M., Lee C.K., Jung J.K., Han S.B., Hong J.T. Therapeutic applications of compounds in the *Magnolia* family. Pharmacol. and Therap. 2001; 130: 157-176.

5. Talboft S.M., Talbott J.A., Pugh M. Effect of *Magnolia officinalis* and *Phellodendron amurense* (Relora) on cortisol and psychological mood state in moderately stressed subjects. Internat. Soc. of Sports Nutrit. 2013; 10(37):1-6.

6. Zhenhong L. Chemical analysis of *Magnolia Liliflora* essential oil and its pharmacological function in nursing pregnant women suffering from desubitus ulcer. Med. plant Res. 2011; 5(11): 2283-2288.

## SUMMARY

### ANALYSIS OF SOME SPECIES OF *MAGNOLIA* INTRODUCED TO WEST GEORGIA, ON CONTENT OF APORPHINE ALKALOIDS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Vachnadze N., Bakuridze A., Bakuridze K., Bozhadze A., Berashvili D., Vachnadze V.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The goal of research was study of vegetative organs of *Magnolia* species introduced to west Georgia on qualitative and quantitative content of aporphine alkaloids and evaluate cytotoxic activity of total alkaloids from *M. officinalis* and *M. glauca* against A-549, DLD-1 and WS-1.

Qualitative and quantitative content of aporphine alkaloids in different vegetative organs were determined by chromatographic methods. Based on the researches alkaloids – liriodenine and lanuginosine are characteristic for leaves, for bark of branches – liriodenine, *d*-caaverine; for bark of trunk - a liriodenine, a caaverine and a magnoflorine. Liriodenine may be considered as is chemotaxonomic sign of genus *Magnolia*, as it was found in all analyzed vegetative organs.

*In vitro* cytotoxic activity of total alkaloids of *M. officinalis* and *M. glauca* has been investigated against DLD-1,

WS-1 and A-549. Total alkaloids of *M. glauca* expressed significant cytotoxic activity against DLD-1 and WS-1, and medium cytotoxicity against A-549; *M. officinalis* exerted middle activity against A-549, DLD-1, WS-1.

**Keywords:** Alkaloids, *Magnolia*, *in vitro* cytotoxic activity.

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ *MAGNOLIA*, ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ В ЗАПАДНУЮ ГРУЗИЮ, НА СОДЕРЖАНИЕ АПОРФИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Бакуридзе К.А., Божадзе А.Д., Берашвили Д.Т., Вачнадзе В.Ю.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью исследования явилось изучение качественного и количественного содержания апорфиновых алкалоидов в различных вегетативных органах некоторых видов магнолии, интродуцированной в Западную Грузию, и оценка цитотоксической активности алкалоидсодержащих суммарных субстанций, полученных из видов *M. officinalis*, *M. glauca*.

Установлено качественное и количественное распределение алкалоидов в различных вегетативных органах исследуемых видов магнолии; наиболее продуктивной по содержанию алкалоидов является кора ствола растения. Хроматографическое распределение апорфиновых алкалоидов по вегетативным органам показало, что для листьев характерно присутствие лириоденина, ланугинозина, для коры веток – лириоденина, *d* – каверина; для коры ствола - лириоденина, каверина, магнофлорина. Ведущим алкалоидом во всех вегетативных органах является лириоденин, что позволяет предложить это основание в качестве хематотаксономического признака. Изучение цитотоксической активности алкалоидов *M. glauca* выявило выраженную цитотоксичную активность против DLD-1, WS-1 и умеренную активность против A-549. Алкалоиды *M. officinalis* умеренно активны против всех клеточных линий (A-549, DLD-1, WS-1).

## რეზიუმე

დასავლეთ საქართველოში გავრცელებული მაგნოლიას (*Magnolia*) ზოგიერთი სახეობის ანალიზი აპორფინის ჯგუფის ალკალოიდების შემცველობაზე და მათი ბიოლოგიური აქტიურობა

ნ. ვანნაძე, ა. ბაკურიძე, კ. ბაკურიძე, ა. ბოჟაძე, დ. ბერაშვილი, ვ. ვანნაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დასავლეთ საქართველოში ინტროდუცირებული მაგნოლიას (*Magnolia*) ზოგიერთი სახეობის სხვადასხვა ვეგეტაციური ნაწილის შესწავლა აპორფინის ჯგუფის ალკალოიდების თვისებით - რაოდენობით შემცველობაზე და *M. officinalis* და *M. glauca*-ს ალკალოიდების ჯამის ციტოტოქსიკური აქტიურობის შეფასება.

მაგნოლიას ზოგიერთი სახეობის ვეგეტაციურ ორგანოებში ალკალოიდების თვისებითი და რაოდენობითი შემცველობა განისაზღვრა ქრომატოგრაფიული მეთოდებით; დადგინდა, რომ ფოთლებისათვის დამახასიათებელია ლირიოდენინის, ლანუგინოზინის, ტოტების ქერქისთვის ლირიონენინის, *d*-კაავერინის; ზროს ქერქისთვის – ლირიოდენინის, *d*-კაავერინის და მაგნოფლორინის შემცველობა. ვინაიდან შესწავლილ ვეგეტაციურ ორგანოებში ძირითადი ალკალოიდია ლირიოდენინი, იგი შეიძლება ჩაითვალოს ქემოტაქსონომიურ ნიშანად.

ციტოტოქსიკური აქტიურობის კვლევით დადგინდა, რომ *M. glauca*-ს ალკალოიდების ჯამი ხასიათდება გამოხატული ციტოტოქსიკური აქტიურობით DLD-1 და WS-1 უჯრედული კულტურის მიმართ და საშუალო ციტოტოქსიკური აქტიურობით A-549-ის მიმართ; *M. officinalis* ალკალოიდებმა გამოავლინეს საშუალო ციტოტოქსიკური აქტიურობა ყველა აღნიშნული უჯრედული კულტურისადმი.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А., Саникидзе Т.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

По данным ВОЗ, материнская смертность при преэклампсии занимает одно из первых мест, являясь причиной наступления преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, развития фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода, рождения детей с малой массой тела [16]. Преэклампсия рассматривается как ответ на проникновение антигенов плода через нарушенный фето-плацентарный барьер в материнский кровоток, нарушение иммунной толерантности по отношению к плоду и развитие недостаточности адаптационных (нейрогенных, гормональных, генетических и иммунологических) механизмов организма матери [1].

Иммунная толерантность по отношению к плоду предопределена, в основном, экспрессией HLA-G трофобластами, изменением соотношения Th1/Th2, снижением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK клеток), синтезом «протекторных» антител [14,15]. Во время преэклампсии плод подвергается агрессии клеточного иммунитета материнского организма – антигены трофобластов активируют макрофаги и лимфоциты (CD4 Th1 клетки), способствуя тем самым интенсификации синтеза провоспалительных цитокинов, дефициту противовоспалительных Th2 цитокинов и нарушению баланса Th1/Th2 [4,17]. В регуляции ответа организма матери на аллоантигены значимая роль принадлежит регуляторным Т-лимфоцитам, активно участвующим в реакциях организма на возникновение спонтанного аборта [2], однако их роль и причины активации при патологической беременности по сей день не установлены.

Целью исследования явилось определение роли гипоксии плаценты в регуляции экспрессии популяций Т-лимфоцитов в крови крыс на разных сроках беременности.

**Материал и методы.** Для решения вышеизложенной цели сформулированы следующие задачи: моделирование преэклампсии (ПЭ); определение изменений популяций Т-лимфоцитов в крови крыс на разных сроках нормального течения беременности и при экспериментальной ПЭ. Животные (n=26) были разделены на 3 группы: I группа – контроль (n=6); II группа – второй триместр беременности (n=10); III группа – третий триместр беременности (n=10).

Моделирование преэклампсии осуществляли посредством создания гипоксии плаценты [12,13].

Операция на половозрелых белых крысах весом 150-200 г на 10 день беременности проводилась под масочным эфирным наркозом. При вскрытии брюшной полости тонкий кишечник отодвигали вправо и окутывали в марлевую салфетку, смоченную теплым физиологическим раствором. Рассекали заднюю стенку брюшины. После обнаружения брюшной аорты ниже отхождения почечной артерии тонкой шелковой нитью суживали просвет аорты на треть своего диаметра (0,2 мм).

Для исследования из брюшной аорты забирали 5 мл крови на 18 и 25 дни беременности. Животных забивали под эфирным наркозом.

В сыворотке крови определяли относительное содержание субпопуляций лейкоцитов иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител к CD4, CD8, CD14, CD16 лейкоцитам («ICN Pharmaceutical», США).

Результаты исследования обрабатывали статистически программой SPSS, версия 19. Сравнение параметрических вариантов проводили на основе критериев Стьюдента. Определяли чувствительность и специфичность исследования, его положительную и отрицательную ценность.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены результаты исследований содержания субпопуляции Т-лимфоцитов CD-4 (все субпопуляции Th), CD-8 (цитотоксические клетки), CD-16 (натуральные киллеры - NK-клетки) и CD-14 (моноциты) в сыворотке крови крыс контрольной (нормальное течение беременности) и экспериментальной (беременность, осложненная гипоксией плаценты) групп.

Из данных таблицы следует, что в крови животных контрольной группы в течение второго и третьего триместров гестации содержание исследуемых субпопуляций лимфоцитов не изменялось. У животных экспериментальной группы (беременность, осложненная гипоксией плаценты) содержание лимфоцитов CD8 субпопуляции и лейкоцитов фенотипа CD16 (NK клетки) в крови статистически достоверно не изменялось в сравнении с аналогичными показателями в крови животных контрольной группы, тогда как содержание



Таблица. Популяции Т-лимфоцитов в разные сроки беременности при нормальном ее течении и осложненном гипоксией плаценты

Группы		Популяции Т-лимфоцитов	CD4	CD8	CD4/CD8	CD14	CD16(NK)
II триместр	нормальное течение беременности (n=6)		14±1,9	12±1,5	1,2	1±0,51	4±1,38
	беременность, осложненная гипоксией плаценты (n=10)		4±0,50*	10±1,2	0,4*	16±1,33*	3,1±1,22
III триместр	нормальное течение беременности (n=6)		15±0,86	10±0,9	1,5	1±0,40	5±2,38
	беременность, осложненная гипоксией плаценты (n=10)		4±0,75*	12±1,1	0,3*	12±2,34*	8±2,64

\* -  $p < 0,001$

лимфоцитов CD4 субпопуляции статистически достоверно уменьшалось по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы как во втором, так и в третьем триместре ( $p < 0,001$ ). Соответственно, уменьшалось соотношение иммунорегуляторных субпопуляций CD4/CD8 (лимфоциты) и увеличивалось количество CD14 (моноциты).

Как известно, иммунотолерантность организма по отношению к плоду обусловлена, в основном, изменением соотношения Th1/Th2 лимфоцитов и снижением количества цитотоксических и натуральных килеров (NK) клеток, синтезом протекторных антител и экспрессией трофобластами HLA-G в организме матери [9]. Считается, что иммунологические механизмы течения беременности определяются иммуногенетическими особенностями и взаимодействием матери и плода (система HLA). Расположенные на поверхности мембраны трофобластов белки HLA-G посредством взаимодействия с CD4 и CD8 рецепторами участвуют в «даун»-регуляции материнской алореактивной системы и регулируют функцию Т-лимфоцитов (пролиферацию, супрессию, апоптоз), способствуют смещению баланса Th1/Th2 цитокинов в сторону Th2 [14], интенсивность апоптоза CD8 клеток и ингибированию трансэндотелиальной миграции NK клеток, и тем самым обеспечивают толерантность материнского организма по отношению к плоду [11,13]. Экспрессия HLA-G особенно интенсивна в первом триместре беременности и уменьшается с увеличением срока беременности, особенно резко это уменьшение проявляется в случае осложненной беременности (преэклампсия, преждевременные роды, спонтанные аборт) [3].

Следует отметить, что данные литературы, касающиеся количественных изменений иммунологических маркеров и их роли в развитии дисфункции кровеносных сосудов во время преэклампсии, весьма противоречивы. Однако, при изучении экспрессии различных изоформ

Т-лимфоцитов была установлена общая тенденция сравнительного уменьшения количества лимфоцитов [7,8], увеличения и локальной активации моноцитов и нейтрофилов периферической крови [5,6,10].

Таким образом, на основании анализа результатов проведенных исследований и данных литературы следует заключить, что гипоксия плаценты способствует нарушению регуляции иммунного баланса организма матери в процессе беременности. В модели экспериментальной преэклампсии, индуцированной гипоксией плаценты крыс, нарушение иммунного баланса организма матери проявляется уменьшением соотношения иммунорегуляторных субпопуляций CD4/CD8 лимфоцитов, увеличением количества локальной экспрессии моноцитов CD14 фенотипа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. Am J Reprod Immunol. 2011; 65(4):377-394.
2. Carr DJ, Mayo S, Wooley TW, DeCosta B.R. Immunoregulatory properties of (+)-pentasocine and sigma ligands. Immunology 2007; 77: 527-533.
3. Dahl M, Klitkou L, Christiansen OB, Djuricic S, Piosik ZM, Skovbo P, Møller AM, Steffensen R, Hviid TV. Human leukocyte antigen (HLA)-G during pregnancy part II: Associations between maternal and fetal HLA-G genotypes and soluble HLA-G. Hum Immunol. 2015 28.
4. Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski I, Oleszczuk J. T helper 1 and T helper 2- type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 86: 165-170.
5. Djuricic S, Hviid TV. HLA Class Ib Molecules and Immune Cells in Pregnancy and Preeclampsia. Front Immunol. 2014; 5:652.
6. Faas MM., Schuiling GA., Linton EA. Sargent IL, Redman ChW.G. Activation of peripheral leukocytes in rat

pregnancy and experimental preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:351-7.

7. Hafeez NA, Fouda Mel-T, Abdel Gawad ER, Assar T, Mansour AI. The role of regulatory T cells in preeclampsia. Egypt J Immunol. 2014; 21(1):45-55.

8. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. J Leukoc Biol. 2013; 94(2):247-57.

9. Laresgoiti-Servitje E, Gomez-Lopez N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. Human Reproduction Update 201; 16(5): 510-524.

10. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets. Immunol. Today 2006; 17: 138-146.

11. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2012; 67(4):304-10.

12. Podjarny E, Losonczy G, Baylis C. Animal Models of Preeclampsia Semin Nephrol. 2004; 24(6): 596-606.

13. Rieger L, Segerer S, Bernar T, Kapp M, Majic M, Morr AK, Dietl J, Kämmerer U. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia—a prospective observational study. Reprod Biol Endocrinol. 2009; 7: 132.

14. Sharashenisze AD, Kikalishvili L, Kintraia P, Sanikidze T, Turmanidze E. et al. Alterations of immunebalance in the rats blood during experimental preeclampsia. Georgian Med News 2014; (236):97-101.

15. Wegmann TG, Lin H, Guilbert I, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? Immunol Today 1993; 14: 353-356;

16. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. WHO: 2011.

## SUMMARY

### ALTERATIONS IN POPULATIONS OF T-LYMPHOCYTES IN THE RATS BLOOD DURING EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA

**Sharashenidze A., Kikalishvili L., Sanikidze T.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

Immune tolerance to the fetus is predetermined mainly by HLA-G expression in trophoblasts, varying the ratio of Th1 / Th2, decrease in the content of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells (NK cells) and fusion “tread” of antibodies.

The aim of the study was to establish the role of the placental hypoxia in regulation of expression of -lymphocytes populations in the blood of rats at different stages of pregnancy.

For the purpose of modeling of PE in pregnant rats, at 10-th day of gestation the lumen of the abdominal aorta below

the renal artery was narrowed by the silk thread a third of its diameter (0.2 mm). In blood serum was defined the relative content of leukocyte subpopulations by indirect immunofluorescence in cytotoxic assay using monoclonal antibodies to CD4, CD8, CD14, CD16 leukocytes («ICN Pharmaceutical», USA).

The study found that in the blood of animals of control group (physiological pregnancy) within the 2nd 3rd trimester of gestation of CD4, CD8 subpopulations of lymphocytes did not change. The animals of the experimental group (pregnancy complicated by placental hypoxia) content of CD8 subpopulations and CD16 (NK cells) in the blood did not change significantly compared with those in the blood of animals in the control group, whereas CD4 T cell subpopulation in the second and in the third trimester statistical significantly decreased compared with those in control group ( $p < 0.001$ ). The ratio of immunoregulatory subpopulations lymphocytes CD4/CD8 decreased, number of CD14 (monocytes) phenotypes leukocytes increased.

It is concluded that the placental hypoxia promotes disorder of the regulation of the immune balance of the mother's body during pregnancy, which is manifested in decrease ratio immunoregulatory subpopulations of lymphocyte, increasing the intensity of local expression of monocytes.

**Keywords:** placental hypoxia, immune balance, expression of -lymphocytes populations.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**Шарашенидзе А.Д., Кикалишвили Л.А., Саникидзе Т.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Иммунная толерантность по отношению к плоду предопределена, в основном, экспрессией HLA-G трофобластами, изменением соотношения Th1/Th2, снижением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK клеток) и синтезом «протекторных» антител.

Целью исследования явилось установление роли гипоксии плаценты в регуляции экспрессии популяций Т-лимфоцитов в крови крыс на разных сроках беременности.

С целью моделирования ПЭ у беременных крыс на 10 день беременности тонкой шелковой нитью суживали просвет брюшной аорты ниже отхождения почечной

артерии на треть своего диаметра (0,2 мм). В сыворотке крови определяли относительное содержание субпопуляций лейкоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции и в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител к CD4, CD8, CD14, CD16 лейкоцитам («ICN Pharmaceutical», США).

В результате исследования установлено, что в крови животных контрольной группы в течение второго и третьего триместров гестации содержание лимфоцитов CD4, CD8 субпопуляций не изменялось. У животных экспериментальной группы (беременность, осложненная гипоксией плаценты) содержание лимфоцитов CD8 субпопуляции и лейкоцитов фенотипа CD16 (NK клетки) в крови статистически достоверно не изменялось в сравнении с аналогичными показателями в крови животных контрольной группы, тогда как содержание лимфоцитов CD4 субпопуляции статистически

достоверно уменьшалось по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы, как во втором, так и в третьем триместрах ( $p < 0,001$ ). Соответственно, уменьшалось соотношение иммунорегуляторных субпопуляций CD4/CD8 (лимфоциты) и увеличивалось количество CD14 (моноциты).

Таким образом, на основании анализа результатов проведенных исследований и данных литературы следует заключить, что гипоксия плаценты способствует нарушению регуляции иммунного баланса организма матери в процессе беременности. В модели экспериментальной преэклампсии, индуцированной гипоксией плаценты крыс, нарушение иммунного баланса организма матери проявляется уменьшением соотношения иммунорегуляторных субпопуляций CD4/CD8 лимфоцитов, увеличением количества локальной экспрессии моноцитов CD14 фенотипа.

### რეზიუმე

T-ლიმფოციტების პოპულაციების ცვლილება ვირთაგვის სისხლში  
ექსპერიმენტული პრეეკლამფსიის დროს

ა. შარაშენიძე, ლ. კიკალიშვილი, თ. სანიკიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა T-ლიმფოციტების პოპულაციის ცვლილებების შეფასება ვირთაგვის სისხლში ექსპერიმენტული პრეეკლამფსიის დროს ორსულობის სხვადასხვა ვადებზე.

პრეეკლამფსიის მოდელირების მიზნით მაკეობის მე-10 დღეს ხდებოდა მუცლის აორტის შევიწროვება აბრეშუმის ძაფის მეშვეობით მისი დიამეტრის მესამედით (0,2 მმ). სისხლის შრატში განისაზღვრებოდა ლეიკოციტების სუბპოპულაციების შემცველობა არაპირდაპირი იმუნოფლუორესცენციის მეთოდით ციტოტოქსიურ ტესტში ლეიკოციტების CD4, CD8, CD14, CD16 მონო-კლონური ანტისხეულების გამოყენებით («ICN Pharmaceutical», США).

დადგინდა, რომ საკონტროლო ცხოველების სისხლში ორსულობის მე-2, მე-3 ტრიმესტრში CD4, CD8 სუბპოპულაციების ლიმფოციტების შემცველობა არ იცვლება. ექსპერიმენტული ჯგუფის ცხოვე-

ლებში (პლაცენტის ჰიპოქსიით გართულებული ორსულობა) CD8 სუბპოპულაციის ლიმფოციტების CD16 (NK უჯრედები) შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება, საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო CD4 ლიმფოციტების შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა მე-2 და მე-3 ტრიმესტრში ( $p < 0,001$ ). შესაბამისად, მცირდება იმუნორეგულაციური სუბპოპულაციების ლიმფოციტების CD4/CD8 შეფარდება და იზრდება CD14 (მონოციტები) ფენოტიპის ლეიკოციტების რაოდენობა.

დადგინდა, რომ პლაცენტის ჰიპოქსია ხელს უწყობს ორსულობის დროს დედის ორგანიზმში იმუნური ბალანსის სარეგულაციო მექანიზმების დარღვევას, რაც ვლინდება ლიმფოციტების იმუნორეგულაციური სუბპოპულაციების შემცირებით და მონოციტებისა და NK უჯრედების ლოკალური ექსპრესიის გაძლიერებით.

\* \* \*