

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (219) Июнь 2013

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 6 (219) 2013**

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

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

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

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

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

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

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

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

## **МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ**

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

### **НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Лаури Манагадзе

### **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

Нино Микаберидзе

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

Website:

[www.geomednews.org](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, V этаж, комната 5

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

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](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**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

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

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

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 5<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**

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

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

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](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 шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

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

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

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

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

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

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.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).

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

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

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

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

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

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



## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Gurgenidze M., Kiladze M., Beriashvili Z.</b> MINIINVASIVE SURGICAL MANAGEMENT OF CHOLELITHIASIS FOR ELDERLY AND SENILE PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY .....	7
<b>Mamaladze M., Ustiashvili M.</b> CLINICAL PARALLELS IN TREATMENT OF REVERSIBLE PULPITIS .....	14
<b>Бешкенадзе Е.И., Чипашвили Н.Ш.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНАЛОВ И КОРНЕЙ ЗУБА ПЕРВОГО ПРЕМОЛЯРА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.....	22
<b>Целуйко В.И., Ополонская Н.А., Вашакидзе З.С.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ВАРФАРИНА И РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	28
<b>Стельмах В.В., Оковитый С.В., Романцов М.Г., Туан Н.Х., Оюнгерел М.</b> МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ HBeAg-ПОЗИТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.....	33
<b>Khaburzania M., Beridze M.</b> PROGNOSTIC VALUE OF EEG PATTERNS IN DIFFERENT ETIOLOGICAL TYPES OF COMA.....	40
<b>Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л.</b> ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ДИНАМИКУ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА У МЛАДЕНЦЕВ .....	46
<b>Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В.</b> ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: СТРУКТУРА, ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ .....	53
<b>Smeyanov V., Tarasenko S., Smeyanova O.</b> DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF THE INTERNAL AUDIT MECHANISMS TO BE USED IN THE HEALTH CARE FACILITIES .....	58
<b>Mehtiyev T.</b> THE USE OF DRUGS IMPAZA AND NEBIDO IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF REPRODUCTIVE AGE .....	61
<b>Ибраева А.Ш., Каусова Г.К.</b> ОРГАНИЗАЦИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН.....	66



HAYKA

MINIINVASIVE SURGICAL MANAGEMENT OF CHOLELITHIASIS  
FOR ELDERLY AND SENILE PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

<sup>1</sup>Gurgenidze M., <sup>2</sup>Kiladze M., <sup>3</sup>Beriashvili Z.

<sup>1</sup>High Technology Medical Center – University Clinic, Department of Surgery;

<sup>2</sup>O. Gudushauri National Medical Center, Department of Surgery; <sup>3</sup>Research Institute of Clinical Medicine,  
Department of Thoraco-Abdominal Surgery, Tbilisi, Georgia

Gallstones are one of the major causes of morbidity in the Western world [1]. Gallstones constitute a significant health problem in developed societies, affecting 10% to 15% of the adult population, making gallstone disease one of the most common digestive health problems [2]. Geography and particularly ethnicity play an enormous role in the prevalence of gallstone disease and also the type of stone that forms [3,4]. Cholelithiasis affects about 13% of adult population of the Eastern Europe and Caucasus region as well [4]. Therefore, cholelithiasis remains as actual problem of study of different effective methods of treatment. The optimal management of severe acute cholecystitis in elderly and senile patient with high surgical risk is controversial.

From the late 1980s, the preferred surgical technique for cholecystectomy changed from the classical open procedure to a smaller incision approach and eventually to laparoscopic cholecystectomy (LC) [1]. Unfortunately, the widespread application of LC has led to a concurrent rise in the incidence of major bile duct injuries (BDI) [2]. The other miniinvasive method of cholecystectomy with minilaparotomy (MC) approach attracts less attention. Multiple randomized trials comparing LC and MC have been performed and mostly there is no significant difference between two groups [1]. Nevertheless, it is topical to determine the algorithm of treatment of cholelithiasis especially for elderly and patients according to severity of disease and comorbid condition.

The aim of the present study is to analyze outcomes after LC and MC for gallstone disease and determine the algorithm of treatment for elderly and senile patients according to the age, severity of disease and comorbid conditions.

**Materials and methods.** The present multicenter retrospective study included 906 elderly and senile patients, underwent 444 LC and 462 MC during the period between January 1, 2002 and December 31, 2008. Patients undergoing both elective and emergency surgery were included in the study. Informed consent was obtained from each patient before surgery. Exclusion criteria were suspected or proven malignancy. Whole number of patients was categorized into two groups – LC and MC. We consider patients of 60 to 69 as an elderly (310 LC and 303 MC) and 70 and more (134 LC and 159 MC) – as a senile. Most of the staff members have practiced both methods since early 1990's.

LC was conventional, multiincisional. Pneumoperitoneum was created using the subumbilical trocar with an intra-abdominal pressure mostly up to 12 mmHg. Surgeons had no specific instructions and were free to choose the details of technique of LC.

The mini-incision is mostly transrectal on MC. It was located immediately above the gallbladder with a muscle splitting technique. In the literature most authors as usual used 8 cm as a cut-off point to differentiate between small-incision and open cholecystectomy [1]. Therefore, we performed small-incision cholecystectomy principally through an incision of 3 cm, maximally extended to 5 cm. When the length of incision exceeded 5 cm, the operation was considered to be a conversion to open cholecystectomy. We utilized a special surgical tool kit with a system of circular and small hook-retractors incorporating an illuminator and long surgical instruments. The “gold standard” of investigation prior to operation was ultrasonography. When data were not convincing, we used computed tomography, magnetic resonance tomography, magnetic resonance cholangiopancreatogram and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. When cholelithiasis was determined, we performed endoscopic papilla sphincterotomy (EPST) preoperatively. When the results of this procedure were unsuccessful or unsatisfactory we made intervention on bile ducts intraoperatively.

In cases of destructive cholecystitis, when character and extension of exudates in the abdomen was not clearly determined preoperatively, we used laparoscope during MC. We performed abdominal wall lifting with the retractors of surgical tool kit and abdominal cavity visualization with laparoscope. In case of presence of exudates, we performed its aspiration, then washing out and adequate drainage of the abdominal cavity. It is important that the visualization can be made with any optical instrument including thoracoscope, cystoscope, and endoscope. Thus, this method is accessible, technically simple and cheap. Consequently, it may be used in the urban and the rural hospitals as well. In literature we could not find description of the similar method of abdominal cavity inspection during MC.

Early oral intake and mobilization were encouraged. Patients left the hospital as soon as they felt capable. Hospital stay was defined as the number of nights in hospital post-

operatively. Patients were also encouraged to resume work and normal daily activity as soon as possible.

Data were analyzed by SPSS version 20.0. Comparison of indices between groups was conducted using ANOVA and chi-square methods. Possible effects of all significant differences between the groups on outcome variables were examined. Adjusted analysis was performed by multiple linear regression method. p value  $\leq 0.05$  (two-tailed) was considered significant.

**Results and their discussion.** Patients age varied from 60 to 88. Significantly more number of acute patients was in MC group. Patients with destructive forms of acute cholecystitis also predominated in MC group (Table 1).

The number of elderly and especially senile patients with destructive forms of acute cholecystitis (mostly gangrenous) in MC group exceeded the number of patients of the same age and the same pathology in LC group (Table 2).

Table 1. Characteristic and distribution of patients

Patients	LC group	MC group	p value
Female	359 (81%)	369 (80%)	0.4
Male	85 (19%)	93 (20%)	0.4
Acute	61 (13.7%)	111 (24%)	<0.001
Elective	383 (86.3%)	351 (76%)	<0.001
Destructive forms of cholecystitis	48 (10.8%)	94 (20.3%)	0.079
Total	444 (100%)	462 (100%)	

Table 2. Destructive cholecystitis forms in elderly and senile patients

Patients	LC group	MC group	p value
Elderly with phlegmonous cholecystitis	30 (6.75%)	38 (8.2%)	0.335
Senile with phlegmonous cholecystitis	9 (2%)	18 (3.9%)	0.335
Elderly with gangrenous cholecystitis	6 (1.35%)	18 (3.9%)	0.298
Senile with gangrenous cholecystitis	3 (0.67%)	20 (4.3%)	0.298
Total	444 (100%)	462 (100%)	

Each one case of the history of previous diseases and/or operations such as myocardial infarction, pneumonia was presented in LC group, whereas myomectomy - in MC group. 1 and 7 cases of previous gastric resections were presented in LC and MC groups, respectively (p=0.02). 17 and 13 former appen-

dectomy were presented in LC and MC groups, respectively (p=0.6). Hernioplasty was done in 6 patients of each groups (p=0.4). There was not a single case of umbilical hernia. 10 of LC and 17 of MC patients underwent EPST successfully due to choledocholithiasis prior to cholecystectomy (p=0.4).

Table 3. Patients comorbidity

Diseases	LC	MC	p value
Diabetes mellitus			
Elderly	17(17%)	15(10.6%)	0.64
Senile	8(8%)	9(6.4%)	0.9
Cardio-vascular system disorders			
Elderly	33(33%)	37(26.2%)	0.97
Senile	31(31%)	40(28.4%)	0.77
Respiratory system disorders			
Elderly	11(11%)	10(7.1%)	0.96
Senile	4(4%)	11(7.8%)	0.13
Peptic ulcer			
Elderly	3(3%)	4(2.8%)	0.68
Senile	2(2%)	1(0.7%)	0.46
Other			
Elderly	2(2%)	8(5.7%)	0.08
Senile	1(1%)	6(4.25%)	0.15
Total*	100(100%)	141(100%)	0.8
Elderly	66((66%)	74(52.5%)	0.9
Senile	46(46%)	67(47.5%)	0.7

\*8 patients of LC group and 21 patients of MC group had 2 and more concomitant diseases

Some of the patients had a variety of concomitant diseases. Especially, senile patients were more comorbidity (Table 3). Patients were distributed by ASA score. The results turned out to be almost equal (ASA I-II –  $p=0.34$ , ASA II-III –  $p=0.31$ ).

Other complications of the basic disease were noted besides destructive cholecystitis. The number and severity of complications were higher in MC group ( $p=0.001$ ) (Table 4).

Table 4. Complications of basic disease

Complications	LC	MC	p value
Cholecholethiasis			
Elderly	9(8.7%)	16(9.3%)	0.41
Senile	5(4.8%)	8(4.65%)	
Hydrops and Empyema			
Elderly	17(16.5%)	22(12.8%)	0.28
Senile	6(5.8%)	6(3.5%)	
Perivesical infiltrate and abscess			
Elderly	13(12.6%)	13(7.6%)	0.2
Senile	1(0.9%)	7(4.1%)	
Different types of Mirizzi syndrome			
Elderly	4(3.9%)	2(1.2%)	0.73
Senile		3(1.7%)	
Different forms of peritonitis			
Elderly	36(35%)	53(30.8%)	0.01
Senile	12(11.65%)	36(20.9%)	
Other			
Elderly	0	4(2.3%)	0.27
Senile	0	2(1.2%)	
Total *	103(100%)	172(100%)	0.001
Elderly	79(76.7%)	110(64%)	0.001
Senile	24(23.3%)	62(36%)	0.001

\*11 patients of LC group and 12 patients of MC group had 2 or more complications

Concomitant procedures, such as intraoperative cholangiography ( $p=0.724$ ), choledocholithotomy with external drainage ( $p=0.653$ ) and cholecysto-duodenal defect repair ( $p=0.324$ ) were performed intraoperatively (miniinvasively or after conversion) when preoperative EPST was not successful, as well as in the case of certain complications of the basic disease ( $p=0.663$ ).

Intraoperative complications were 2.25% and 0.4% in LC and MC group, respectively ( $p=0.02$ ). 4 patients of LC group had intraoperative bleeding from gallbladder bed (2 patients) and as a consequence of cystic artery injury (2 patients). There were 1 patients with intraoperative bleeding from gallbladder bed in MC group ( $p=0.9$ ). It was controlled by reoperation. 1 case of bleeding from gallbladder bed in LC group was controlled miniinvasively, during the same operation. Conversion was necessary in the rest 1 LC case. 2 cases of cystic artery injury were corrected after reoperation. The other intraoperative complications were gallbladder perforation (3 cases in LC and 1 – in MC) ( $p=0.054$ ) and stones left in the abdomen (2 cases in LC). There was 1 clinical death in the LC group intraoperatively. This senile patient had phlegmonous cholecystitis, local peritonitis, diabetes mellitus. Cardiac resuscitation was successfully achieved. Patient was discharged on 6-th day after admission. Bile leaks occurred in 1 elderly patient of

LC group. Bile leak from gallbladder bed was reduced and faded independently on the second day.

Preoperative examination data were not sufficient in 9 cases of MC group and we used laparoscope to perform abdominal cavity revision. In 4 cases we aspirated exudates from the right parieto-colic gutter and performed adequate drainage of abdominal cavity.

Conversion rate was 13 (2.9%) and 10 (2.2%) in LC and MC groups respectively ( $p=0.3$ ). 2 operations were successfully converted from laparoscopic to miniincisional approach. 6 cases of conversion in LC group were observed at the beginning of the study. The main reasons of conversion, in both groups, were technical difficulties, such as perivesical infiltrate and abscess, Mirizzi syndrome and some intraoperative complications.

Mean operation duration for elderly patients was 81 (SD=45.11; 95% CI, 76-86) and 59 (SD=19.35; 95% CI, 57-61) minutes in LC and MC group, respectively ( $p<0.001$ ). The same findings among senile patients were 83 (SD=35.39; 95% CI, 77-89) and 61 (SD=22.55; 95% CI, 57-65) minutes ( $p<0.001$ ). Taking into account the differences of some initial data between groups, adjusted mean operating time for MC would be 22 minutes less than the above figure.

The mean duration of usage of non-narcotic analgesics postoperatively for elderly was 1.5 (SD=0.98; 95% CI, 1.4-1.6) and 1.1 (SD=0.28; 95% CI, 1-1.2) days in LC and MC, respectively (p<0.001). The same data for senile patients were 1.3 (SD=0.62; 95% CI, 1.2-1.4) and 1.1 (SD=0.39; 95% CI, 1-1.2) days in LC and MC groups, respectively (p=0.16). Narcotic analgesics were used for 3 patients of LC and 5 patients in MC group, mostly after conversion. 1.6 days in LC and 0.8 days in MC groups were the mean duration of their usage for elderly and senile patients (p=0.001). Daily dosage of non-narcotic and narcotic agents was almost the same for patients of both groups.

Various postoperative complications are presented in Table 5. Percutaneous drainage was performed in 3 LC and 2 MC cases of intraabdominal abscess (p=0.19). When the results of these procedures were ineffective, reoperations were necessary in each elderly and senile patients of LC and 1 elderly patient of MC group (p=0.17). We used Clavien-Dindo classification for evaluation of severity of surgical complications (p=0.035). There were few complications of IV<sup>a</sup> and IV<sup>b</sup> grade in LC group, while complications of the same grade were not observed in MC group (p=0.004).

Table 5 Postoperative complications

Complications	LC	MC	p value
Cardio-vascular system disorders			
Elderly	11(16.7%)	8(17.8%)	0.041
Senile	15(22.7%)	9(20%)	
Respiratory system disorders			
Elderly	9(13.6%)	7(15.5%)	0.38
Senile	11(16.7%)	3(6.7%)	
Intraabdominal infiltration and abscess			
Elderly	3(4.5%)	1(2.2%)	0.076
Senile	3(4.5%)	2(4.4%)	
Umbilical hernia			
Elderly	1(1.5%)		0.08
Senile	1(1.5%)		
DIC			
Elderly	1(1.5%)		0.3
Other			
Elderly	5(7.57%)	7(15.5%)	0.9
Senile	6(9.1%)	8(17.8%)	
Total*	66(100%)	45(100%)	0.24
Elderly	30(45.5%)	23(51.1%)	0.43
Senile	36(54.5%)	22(48.9%)	0.039

DIC, disseminated intravascular coagulopathy

\*4 patients of LC group had 1 or more postoperative complications

Mean hospital stay for elderly patients was 1.7 and 1.3 days in LC and MC, respectively (p=0.025). The same index for senile patients was 1.5 and 1.6 days in LC and MC, respectively (p=0.46). After adjusted analysis of variance between groups, the same data in MC for elderly patients was 1 and for senile patients – 1.3 day. There were no rehospitalizations and deaths in either group within 30 days of surgery.

The widespread acceptance and applications of LC brought not only the obvious benefits but was associated with a troublesome increase in certain complications and, especially, BDI [2,7,8,11,12,13]. Despite expectations that the rate of specific complications would decrease over time as the “learning curve” of LC flattened, the rates appear to have reached a plateau [2]. The basic cause of more than one-third of all bile duct injuries is not the inexperience of the surgeon but the use of an improper approach to the

fundamental structures of the extrahepatic biliary tree because of a visual perceptual illusion. Correspondingly, in most cases, the problem is not recognized at the time of the initial procedure, particularly in the presence of acute inflammation or chronic fibrosis [7]. In the cases of acute severe cholecystitis a threefold of conversion rate has to be taken into account and a significant higher overall postoperative complication rate has been observed. Consequently, a lower threshold of conversion is recommended [14]. MC has some advantages in comparison with LC. MC requires no extra instrumentation and appears to be a skill which can be acquired by surgical trainees without a marked learning curve [15,16]. The procedural costs of LC surpass those of MC and the use of disposable instruments would only increase this difference. Populations of developed countries have relatively fewer financial constraints and differences in patients expectation might have a greater impact on the decision to offer LC, while in areas where minimizing hos-



pital costs is of paramount concern, MC may be considered as an optimal choice. Thus, MC is the preferred operative technique over LC, both from a hospital and societal cost perspective [15,18]. MC allows surgeons the possibility of direct visual and palpable control of gallbladder, surrounding tissues and organs [16] and also visual control of almost whole abdomen by our designed method. On the necessity of conversion, mini-approach may be only widened. It may avoid large conventional laparotomy with its specific complications. Moreover, LC may be converted not to conventional laparotomy, but to minilaparotomy. Mini-incision mostly prevents the development of postoperative hernia. There is the absence of tense carboxiperitoneum during MC. Consequently, there are no respiratory and hemodynamic changes, caused by high intraabdominal pressure. MC is the open procedure, thus, iatrogenic BDI findings are similar to that of traditional cholecystectomy (0.1-0.2%), unlike LC (0.2-1%) [2,7,11,12,13].

In our study patient's distribution according to sex, mean age, ASA classification was not statistically different. The number of acute cases was significantly higher in MC group. Number of patients with destructive forms of acute cholecystitis was not significantly different. Senile patients with phlegmonous form of the disease were twice as many in MC group. Nevertheless, the difference between them was not found as statistically confirmed because of a small amount of patients. The number of elderly and senile patients, with gangrenous form of cholecystitis, was more in MC group. The difference was not statistically significant because of the same reason. There were not statistically significant differences in the number of history of previous diseases and operations ( $p=0.6$ ) and concomitant diseases ( $p=0.8$ ). Elderly and especially senile, that is vulnerable

patients, often have concomitant diseases and complications of cholelithiasis. Frailty of elderly and senile patients independently predicts postoperative complications, length of stay and enhances conventional risk [19,20]. MC is an attractive alternative for elderly patients, with their high incidence of acute cholecystitis and common bile duct stones [21].

The number of complications of the basic disease was significantly more in MC group. There were no statistically significant differences regarding the number and type of concomitant intraoperative procedures ( $p=0.5$ ). It has shown that both miniinvasive methods have the possibility of intervention in the bile ducts as well as in the adjacent organs.

More number and severe intraoperative complications were presented in LC group. Conversion rate was not significantly different. Mean operating time for LC was higher than for MC. The duration of non-narcotic in elderly patients and narcotic analgesics usage was statistically longer for LC.

According to postoperative complications, the difference was statistically significant among senile patients ( $p=0.039$ ). According to Clavien-Dindo classification, there was statistically significant difference. The difference in reoperations statistically was not confirmed ( $p=0.2$ ). Mean hospital stay was significantly longer in LC group.

Based on our data, we have developed an algorithm for the treatment of cholelithiasis and its complications for elderly and senile patients according to the age, severity of disease and comorbid condition (Table 6).

Table 6 Algorithm for the treatment of cholelithiasis and its complications

Patients	Comorbidity	Disease	Method of treatment
aged 60 to 70 years	otherwise healthy or no severe comorbidity	symptomatic	LC and MC are equally applicable
		destructive cholecystitis or other complications of basic diseases*	MC is more acceptable
	severe comorbidity	symptomatic	MC
		destructive cholecystitis	MC or PC** with further MC
with more than 70 years of age	otherwise healthy or no severe comorbidity	symptomatic	MC is more acceptable
		destructive cholecystitis or other complications of basic diseases*	MC is more acceptable
	severe comorbidity	symptomatic	MC
		destructive cholecystitis	MC or PC** with further MC

\*choledocholithiasis, perivesical infiltrate and abscess, different types of Mirizzi syndrome

\*\*PC - percutaneous cholecystostomy

In conclusion, MC seems to be an attractive alternative to laparoscopic approach in the surgical treatment of acute and chronic cholecystitis, especially in the presence of destructive forms of the disease. MC is easier, faster, safer and less expensive miniinvasive approach. It is particularly important for countries of low economic capacity. The present study showed better results in a number of outcomes for MC. MC has some advantages and deserves application even in the situation when LC is contraindicated or difficult to perform technically. However, further analyses of different miniinvasive methods in management of cholelithiasis are recommended.

## REFERENCES

1. Borzellino G, Sauerland S, Minicozzi AM, Verlati G, Di Pietrantonj C, de Manzoni G et al.: Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surg Endosc.* 2008; 22(1): 8-15.
2. Keus F, de Vries J, Gooszen H, van Laarhoven C: Laparoscopic versus small-incision cholecystectomy: Health status in a blind randomised trial. *Surg Endosc.* 2008; 22(7): 1649-59.
3. Keus F, de Jonge T, Gooszen HG, Buskens E, van Laarhoven CJ: Cost-minimization analysis in a blind randomized trial on small-incision versus laparoscopic cholecystectomy from a societal perspective: sick leave outweighs efforts in hospital savings. *Trials.* 2009; 10: 80.
4. Lau WY, Lai EC, Lau SH: Management of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: a review. *ANZ J Surg.* 2010; 80(1-2): 75-81.
5. Leo J, Filipovic G, Kremetsova J, Norblad R, Söderholm M, Nilsson E: Open cholecystectomy for all patients in the era of laparoscopic surgery – a prospective cohort study. *BMC Surg.* 2006; 6: 5.
6. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al.: Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(6): 901-08.
7. Manouras A, Pararas N, Antonakis P, Lagoudiannakis EE, Papageorgiou G, Dalianoudis IG et al.: Management of major bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 44.
8. Massarweh NN, Devlin A, Symons RG, Elrod JAB, Flum DR: Risk tolerance and bile duct injury: surgeon characteristics, risk-taking preference, and common bile duct injuries. *J Am Coll Surg.* 2009; 209(1): 17-24.
9. Purkayastha S, Tilney HS, Georgiou P, Athanasiou T, Tekkis PP, Darzi AW: Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a meta-analysis of randomised control trials. *Surg Endosc.* 2007; 21: 1294-00.
10. Ros A, Carlsson P, Rahmqvist M, Bäckman K, Nilsson E: Non-randomised patients in a cholecystectomy trial: characteristics, procedures, and outcomes. *BMC Surgery* 2006; 6: 17.
11. Schmidt SC, Langrehr JM, Hintze RE, Neusaus P: Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy. *Br J Surg.* 2005; 92(1): 76-82.
12. Shulutko AM, Kazarian AM, Agadzhyanov VG: Mini-laparotomy cholecystectomy: technique, outcomes: a prospective study. *Int J Surg.* 2007; 5(6): 423-28.
13. Sicklick J, Camp M, Lillemoe K, Melton G, Yeo C, Campbell K, et al.: Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann. Surg.* 2005; 241(5): 786-95.
14. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA: Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(2): 157-69.
15. Stinton LM, Shaffer EA: Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver.* 2012; 6(2): 172-87.
16. Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP, Brown N: Long-term outcome of biliary reconstruction for bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomies. *Surgery.* 2007; 142(4): 450-56.

## SUMMARY

### MINIINVASIVE SURGICAL MANAGEMENT OF CHOLELITHIASIS FOR ELDERLY AND SENILE PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

<sup>1</sup>Gurgenidze M., <sup>2</sup>Kiladze M., <sup>3</sup>Beriashvili Z.

<sup>1</sup>High Technology Medical Center – University Clinic, Department of Surgery; <sup>2</sup>O. Gudushauri National Medical Center, Department of Surgery; <sup>3</sup>Research Institute of Clinical Medicine, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, Tbilisi, Georgia

The aim of the present study is to analyze outcomes after laparoscopic cholecystectomy (LC) and minilaparotomy cholecystectomy (MC) for gallstone disease and determine the algorithm of treatment for elderly and senile patients according to the age, severity of disease and comorbid conditions. This is a multicenter retrospective review of 906 elderly and senile patients who underwent LC or MC between January 1, 2002 and December 31, 2008. The patients were categorized into LC (444) and MC (462) groups. When preoperative examination data were not reliable, we performed abdominal wall lifting with the retractors to visualise abdominal cavity with laparoscope during minilaparotomy. There were statistically significant differences in mean operating time (82 and 60 minutes in LC and MC, respectively) ( $p < 0.001$ ), mean duration of usage of non-narcotic analgesics postoperatively in elderly patients (1.5 and 1.1 days in LC and MC, respectively) ( $p < 0.001$ ), intraoperative complications (11 LC and 2 MC cases) ( $p = 0.02$ ), postoperative complications in senile patients (36 LC and 22 MC cases) ( $p = 0.039$ ) and in mean hospital stay for elderly patients (1.7 and 1.3 days in LC and

MC, respectively) ( $p=0.025$ ). MC is an attractive alternative of LC, especially for elderly and senile patients, with their high incidence of acute cholecystitis. MC is effective, safe and optimal operative procedure. Especially, it is important for countries with lower economic capacity.

**Keywords:** cholelithiasis, acute destructive cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, minilaparotomy cholecystectomy.

## РЕЗЮМЕ

### МИНИИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Гургенидзе М.Р., Киладзе М.А., Бериашвили З.А.

<sup>1</sup>Центр высоких медицинских технологий - Университетская клиника, департамент общей хирургии; <sup>2</sup>Национальный медицинский центр им. О. Гудушаури, департамент общей хирургии; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт клинической медицины, департамент торако-абдоминальной хирургии, Тбилиси, Грузия

Целью данного исследования явился анализ результатов лапароскопической (ЛХ) и минилапаротомной (МХ) холецистэктомии при желчнокаменной болезни и разработка алгоритма хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с учетом тяжести основного и сопутствующих заболеваний. Многоцентровое, ретроспективное исследование охватывает 906 пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ЛХ и МХ в период с 01.01.2002 до 31.12.2008 гг. Пациенты были распределены в группы ЛХ ( $n=444$ ) и МХ ( $n=462$ ). В случаях, когда данные предоперационных исследований были не полностью достоверными, производился лифтинг передней брюшной стенки ретракторами с визуализацией брюшной полости лапароскопом при МХ. Получены статистически достоверные различия в следующих показателях: среднее время продолжительности операции (82 и 60 минут в ЛХ и МХ группах, соответственно) ( $p<0,001$ ), средняя продолжительность использования ненаркотических анальгетиков в послеоперационном периоде у пациентов пожилого возраста (1,5 и 1,1 дней в ЛХ и МХ группах, соответственно,  $p<0,001$ ), интраоперационные осложнения (11 - в ЛХ, 2 - в МХ группе,  $p=0,02$ ), послеоперационные осложнения у пациентов старческого возраста (36 - в ЛХ и 22 - в МХ группе,  $p=0,039$ ), средняя продолжительность пребывания больного в стационаре (1,7 и 1,3 дней в ЛХ и МХ группах, соответственно,  $p=0,025$ ). МХ является полноценным альтернативным методом ЛХ,

особенно среди больных пожилого и старческого возраста с высоким процентом случаев острого холецистита. МХ - эффективный, безопасный и оптимальный метод, особо актуальный в странах с низкими экономическими показателями.

## რეზიუმე

ნაღვლეკენჭოვანი დაავადების მინიინვაზიური ქირურგიული მკურნალობა ხანშიშესულ და მოხუც პაციენტებში: რეტროსპექტიული კვლევა

მ. გურგენიძე, მ. კილაძე, ზ. ბერიაშვილი

<sup>1</sup>მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების ცენტრი-საუნივერსიტეტო კლინიკა, ზოგადი ქირურგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ო. ლუღუშაურის სახ. ეროვნული სამედიცინო ცენტრი, ზოგადი ქირურგიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თორაკო-აბდომინური ქირურგიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

მოცემული კვლევის მიზანია ნაღვლეკენჭოვანი დაავადების გამო შესრულებული ლაპაროსკოპიული (ლქ) და მინილაპაროტომიული (მქ) ქოლეცისტიქტომიის შედეგების ანალიზი და ხანშიშესული და მოხუცი პაციენტების მკურნალობის ალგორითმის შემუშავება მათი ასაკის, ძირითადი თუ თანმხლები დაავადებების სიმძიმის მიხედვით. მულტიცენტრული, რეტროსპექტიული კვლევა მოიცავდა 906 ხანშიშესულ და მოხუც პაციენტს, რომელთაც ჩაუტარდა ლქ ან მქ 01.01.2002-31.12.2008 წწ. პერიოდში. პაციენტები დაყოფილ იქნა ლქ ( $n=444$ ) და მქ ( $n=462$ ) ჯგუფებად. მქ-ს შემთხვევაში რეტრაქტორებით ხორციელდებოდა მუცლის წინა კედლის ლიფტინგი და ლაპაროსკოპით პერიტონეუმის დრუს ვიზუალიზაცია. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება მიღებულ იქნა ოპერაციის საშუალო დროში (82 და 60 წუთი ლქ და მქ ჯგუფებში, შესაბამისად,  $p<0.001$ ), არანარკოტიკული ანალგეტიკების გამოყენების ხანგრძლივობაში ხანშიშესულ პაციენტებში (1.5 და 1.1 დღე ლქ და მქ ჯგუფებში, შესაბამისად,  $p<0.001$ ), ინტრაოპერაციულ გართულებებში (11 ლქ და 2 მქ,  $p=0.02$ ), პოსტოპერაციულ გართულებებში მოხუც პაციენტებში (36 ლქ და 22 მქ,  $p=0.039$ ) და ჰოსპიტალიზაციის საშუალო ხანგრძლივობაში ხანშიშესულ პაციენტებში (1.7 და 1.3 საწოლ-დღე ლქ და მქ ჯგუფებში, შესაბამისად,  $p=0.025$ ). მქ არის ლქ-ს სრულყოფილი ალტერნატივა, განსაკუთრებით - მწვავე ქოლეცისტიტების მაღალი სისშირის მქონე ხანშიშესულ და მოხუც პაციენტებში. მქ ეფექტური, უსაფრთხო და ოპტიმალური მეთოდია, რაც მეტად მნიშვნელოვანია დაბალი ეკონომიკური მაჩვენებლების მქონე ქვეყნებისათვის.

## CLINICAL PARALLELS IN TREATMENT OF REVERSIBLE PULPITIS

**Mamaladze M., Ustiashvili M.**

*Tbilisi State Medical University; Dental Clinic, Training and Research Center "UniDent", Tbilisi, Georgia*

Maintenance of pulp vitality is considered as a priority issue in modern Odontology. This connective tissue with an interesting structure, responding to different types of irritants, is the only one that in response can produce a formation of different structure – tertiary dentin [3].

Reparative potential of pulp-dentin complex (dentin regeneration) are influenced by various factors: type of damage, effective protection intensity and pulp – dentin structural-functional integrity [1]. Dentin is a bilaterally permeable membrane. Fluid diffusion from and/or to the pulp is carried out through it (by different mechanisms: filtration, diffusion, osmotic processes). This process perceived by the pulp as mechanical, chemical, thermal, bacterial or hydraulic “attack” to which it is responding properly [40]. “Ability” of odontoblasts and as a result stimulation of osteo (dentin) genesis, is revelation of reparation process. These processes are affected by degree and intensity of inflammation in the pulp tissue. The more residual dentin thickness less the risk for the pulp, and vice versa [42]. In general, this phenomenon should be taken into consideration by clinicians, since the dentin permeability will always play important role in both at intervention of infectious agent into the pulp and drug-therapy.

Tooth caries treatment tactics should be determined by dentin structural condition. Treatment prognosis is based on the same factor as well. Going to select irrigation facilities and application of treatment bandings or linings always should be taken into consideration: dentin maturity, mineralization, sclerotic degree and depth of injury. The result of the treatment depends on dentin response, formed after drug therapy. Dentin “revenging” regeneration still remains the subject of scientific discussions. This process which is connected with dentin evolution is considered as very original event.

Odontoblasts, located in pulp peripheral layer are responsible for primary dentin production at tooth embryogenesis [2,24,32]. Ready secondary dentin, as a structure, already presented to the end of apexodensis is characterized with low coefficient of mineralization and its enrichment with inorganic elements is going on through the lifetime of the body. The tertiary dentin appears at different pathological conditions [29]. So called transversal odontoblasts (cells like odontoblasts) of the pulp are participating in its formation process [5,26,38]. Formation of the tertiary dentin includes the complex of cellular processes: chemotaxis, proliferation, neovascularization, modernization of extracellular matrix, differentiation of the cells and so on. The above-mentioned

activities are anticipated by reparative dentinogenesis [16,18,22].

In modern odontology, maintenance of teeth vitality is considered as a priority issue. Today, stomatological clinics are using different types of pulp protectors containing calcium hydroxide. They have a common molecule  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  but differ according to the solvent substrates, consistency, type of polymerization and etc. Calcium Hydroxide -  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  is a strong alkaline, white, colorless odorless powder, with molar mass 78,08. It has a high pH, low solubility in water and practically insoluble in alcohol [13].  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  paste, made on water, is not stable and loosing water easily becomes soluble in biological fluids/liquids. The pastes made on polietilenglicole, propilenglicole and glycerin are more stable. In dental practice, the pastes made on camphor, olive and silicone oils are used most frequently [43].

In odontology the first information on possible application of  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  was reported by of B.W. Herman, in 1920. In 1939 J.A. Nygren tried the substance containing Calcium Hydroxide in endodontics for treatment of “fistula dentalis” but maintenance of pulp vitality by Calcium hydroxide for the first time was performed by W.W. Godman (1895) [13].

Publications of the authors were based on their clinical observations. Often opinions were even empiric, with lack of confirmations and judgment of expected results. Despite of this bandings and liners made on the base of Calcium hydroxide are used successfully in stomatology since 20-30s of last century and are the subject of many studies.

Calcium hydroxide watery suspension is taken by mixing powder with distilled water or physiologic solution. For improvement of its radiocontrastivity Barium Sulfate was added. Calcium hydroxide suspension is mainly used as treating banding under provional fillings. The above-mentioned features caused successive application of Calcium containing liners in vital teeth treatment process.

On the one side efficiency of  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  depends on activity of alkaline phosphate and on the other side on production of calcium phosphate precipitate. The first among them is responsible for dentinogenesis and the second on dentin mineralization, respectively. Alkaline Phosphatase, synthesis of which is carried out in odontoblasts, maintains releasing inorganic phosphor from



phosphor organic compounds. Released phosphoric acid reacts with calcium ions producing calcium orthophosphate -  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . The mentioned compound is the main part of Hydroxyapatite – dentin structural unit [10,27,45].

$\text{Ca}(\text{OH})_2$  has the ability to “melt” a dentin from where growth factors will be released. These factors are diffusing in dentine tubules towards the pulp causing odontoblasts’ reactivity followed by release of bone morphogenetic protein (BMP) from dentin tissue. Through dentin tubules (tubular fluid) this factor is transporting towards the pulp and formation process of the tertiary dentin is starting. In future this issue will be investigated in details. Current study is aiming at comparative characterization of clinical aspects of preparations, containing calcium hydroxide, in the treatment of pulp hyperemia (primary pulpitis). With this aim two products, made on the base of calcium hydroxide, were selected: Ultra-Blend (Ultradent) and Life (Kerr). The results obtained after application of these materials were compared with the results obtained in patients affected with the similar pathology, where  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  containing liners were not used in treatment process.

Ultra-Blend (Ultradent) is light-curing rentgenocontrastive single-component treating liner, insoluble in water. It is made on the base of Urethane dimethacrylate (UDMA) resin. Active components of Ultra-bend: calcium hydroxide and calcium hydroxyapatite. It should be emphasized that in general, adhering ability of treating bands/liners is low and in average equals to 3-5 MPA.

Life (Kerr) belongs to calcium sulfate cements. It is chemical curing – paste – paste system. Active components of Life: calcium hydroxide and salicylic ether, interact to each other and produce helati compound. Except of the mentioned components, the material consist of Titanium dioxide ( $\text{TiO}_2$ ), Zink oxide ( $\text{ZnO}$ ), Calcium oxide ( $\text{CaO}$ ) and Zinc stearate - ( $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{O}_4\text{Zn}/\text{Zn}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$ ). Calcium – salicylic cements have high odontotropic activity and are characterized with stability and low solubility in dentin fluid.

**Material and methods.** 53 teeth were selected for the study, among them - 38 molars and 15 premolars. To avoid the errors considering obtained results, the selected contingent was grouped with the identity of clinical conditions: prescription of disease, complains, depth of caries defects, degree of caries intensity, investigation and treatment plan and performing conditions. Patients were divided into three groups: I group (21 teeth) included the patients who underwent pulp hyperemia treatment with Life, II group – patients treated with Ultra-Blend (19 teeth) and III group – patients without any pulp protections respectively (13 teeth). Selection of study contingent was carried out according to the criteria, ensuring obtaining real data and avoiding unforeseen results: age of patient, professional and individual behaviors, oral hygiene, general condition of the organism and caries localization. Clinical examination of the patient included rentgenovisiography, repeated right after finishing treatment process and in 6 month. Additional method of examination – electro-odontometry.

The treatment protocol included: appropriate anesthesia, tooth isolation by Rubber-Dam system, synchronous using of cooling and aspiration systems and systematic changes of sterile bores. During the teeth restoration process meeting requirements of manufacturer companies and permanent control of light curing units was strongly recommended. It was decided to perform treatment assessment and making appropriate conclusions according to two factors:  
a. degree of adhesion of restorations to teeth surfaces and  
b. teeth post-restorative sensitivity.  
a. Obtained results showed expressed differences between the two different liners. This refers their not only clinical but physical and mechanical characteristics. It was revealed that Life (chemical cured protector) has lower adhesion to dental tissues in comparison with Ultra-Blend (light curing).

This was due to the fact that some of the difficulties posed by Life were caused not only by limitation of precise mixing of components with each other, but degree of fixation to the bottom of caries cavity. As a result, the rentgenovisographic image clearly showed unfilled cracks between the dentin and composites (Fig. 1a,b; 2a,b; 3a,b).



a



b

Fig. 1. Tooth 4.6 Starting condition (a), after filling (b)  
\* - arrow is pointing to the crack between restoration and tooth



Fig. 2. Tooth 4.5 Starting condition (a), after filling (b)



Fig. 3. Tooth 2.6 Starting condition (a), after filling (b)

The spaces, remained on the interphase, always create the risks for pulp inflammation. Afterwards, this space is increased due to the composite contracting after polymerization. In addition, at chewing process, compressive and shear forces, stimulating restoration mobility, reduce the ability of filling to be adhered to the tooth walls and support crack growing.

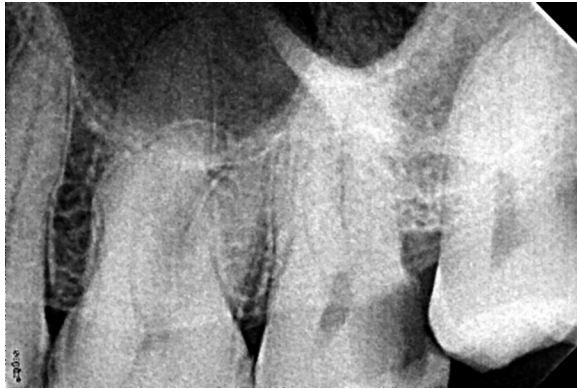
Examination of II clinical group and analysis of visorentgenograms showed better adhesion effect of Ultra-Blend to

the tooth surface and consequently, fewer cases of formation of sub-restorative microleakages in comparison with Life (Fig. 4a,b; 5a,b). Supposedly, obtaining better clinical results was connected with improved tixotropity of Ultra-Blend (Life is less tixotropic than Ultra-Blend). At the same time, Ultra-Blend container (syringe) cannula allows better maneuvering in tooth cavity, facilitating placement of the required amount of lining (band) in particular area. It should be emphasized that the lining keeps its stable statistics after fotopolimerization.



Fig. 4. Tooth 4.6, 4.5 Starting condition (a), after filling (b)





a



b

Fig. 5. Tooth 2.7 Starting condition (a), after filling (b)

No doubt that development and formation of microleakages is not only the reason of using the treating bands/linings. Prevention would be possible by assimilation of restoration technique and application of modern adhesive systems. Therefore, in the current study we have used only one technique and kept with restoration protocol accurately. All direct restorations were performed with Esthet-X and Prime&Bond NT or XPbond (Dentsply). We are fully aware the fact that even the image, obtained as the best one, cannot be absolute and reliable method for revealing the micro- and macro-cracks. Radiographically, three-

dimensional perception of caries cavity is impossible as some areas might be left invisible for fillers. It should be taken into consideration that all composites (ever nano-fillers) used for direct restorations, reducing in volume after hardening, by all means will result in weakening of interphases.

The above-mentioned was proved by observation of 13 teeth. In this case no pulp protectors were applied for restoration of the teeth with pulp hyperemia. (Fig. 6a,b; 7a,b; 8a,b).



a



b

Fig. 6. Tooth 3.7 Starting condition (a), after filling (b)



a



b

Fig. 7. Tooth 2.6 Starting condition (a), after filling (b)



Fig. 8. Tooth 1.6 Starting condition (a), after filling (b)

Comparison of the obtained data of study and control groups revealed weakening of adhesion between filling and tooth tissues practically in all 3 groups, however, with different rate and intensity: in I group on radiography micro cracks were revealed in 10 (47.6%) cases, II group – 7 cases (36.5%) and treating group – 4 (30.7%) cases, respectively. b. The second index, used to evaluate treatment efficiency was the postoperative sensitivity of restored teeth.

Actually, it is not surprising, as the mentioned often takes place after preparation of caries cavities that might be explained by release of liquor from dentin tubules and as a result, developed pulp nerve plexus (plexus of Rashkov) response. But this phenomenon will be usu-

ally disappeared in some time after restoration (from 2-3 days to 2 weeks) due to hydrodynamic process restored in dentinal tubules.

In cases where postrestorative sensitivity is maintained or increased the treatment result would be insufficient, the reason of which is the cracks developed between the restoration and tooth tissues. Oral cavity fluid and microorganisms, percolated into these cracks are causing infecting dental tissues and development of inflammatory process in the pulp. The obtained results of the current study revealed non-homogenous picture: in I group where Kerr liner was applied - hypersensitivity was revealed in 12 (57.1%) cases, II group – 6 (31.5%) cases and III group – 7 (53.8%), cases respectively.

Table. Dynamics of post-restorative clinical condition of the teeth affected with pulp hyperemia

Estimating data	Subrestorative microleakages				Dental Hyperesthesia	
	Revealed		Not revealed		abs.	%
Study groups n=53	abs.	%	abs.	%		
I (n=21)	10	47.6	11	52.3	12	57.1
II (n=19)	7	36.8	12	63.1	6	31.5
III (n=13)	4	30.7	9	69.2	7	53.8

According to the piloting results of the current study should be concluded the following: primary reason for teeth prolonged and enhanced sensitivity is a micro-percolation factor into the perimeter. Having realized that this situation is not only one leading factor in the formation of mentioned condition it depends on the strong and reliable bonding of filling materials, on their adhesive systems, improved instruments, pulp protectors and other materials. But if we admit the application of medical liners in the treatment of pulp hyperemia, doctor's choice should be made on those,

providing maximum prevention of further complications. At this stage of the study such features were better revealed by Ultra-Blend. However, the final clinical outcomes - pulp hyperemia disappearance, no complains, production of tertiary dentin and so on - might be expected within a year after the end of the treatment. Currently, it will be interesting to study the pulp chamber condition, evaluation of electrophysiological parameters of the tooth and restoration quality. The mentioned issues will be studied in the future studies.

## REFERENCES

1. Anthony J. Smith A.J, Ed.: By K.M. Hargreavs, H.F. Goodes. Dental pulp. Quintessence Int. 2002; 41-60.
2. Baume L.J. The biology of pulp and dentine; in Myers HM (ed): Monographs in Oral Science. Basel. Karger: 1980; 8: 67- 182.
3. Baume L.J., Philips R.F., Lund M.R. Textbook of Operative Dentistry. Third edition, 2005; 14-18.
4. Baker S.M., Sugars RV., et al. TGF-beta/extracellular matrix interactions in dentin matrix: a role in regulating sequestration and protection of bioactivity. Calcif Tissue Int 2009; 85(1): 66-74.
5. Berdal A., Molla M., et al. Differential impact of MSX1 and MSX2 homeogenes on mouse maxillofacial skeleton. Cells Tissues Organs 2009; 189(1-4): 126-32.
6. Bjorndal L, Darvann T. A light microscopic study of odontoblastic and non odontoblastic cells Involved in tertiary dentinogenesis in well- defined cavitated carious lesions. Caries Res 1999; 33: 50-60.
7. Bjorndal L. Mjor I.A. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. 4. Dental caries – characteristics of lesion and pulp reactions. Quintessence Int. 2001; 32: 717- 736.
8. Cheng S.L., Shao J.S. et al. Msx2 exerts bone anabolism via canonical Wnt signaling. J Biol Chem 2008; 283(29): 20505-22.
9. Choi B.D., Jeong S.J. et al. Temporal induction of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in odontoblasts by lipopolysaccharide and wound infection. J Endod 2009; 35(7): 997-1002.
10. Chiego DJ. An ultrastructural and autoradiographic analysis of primary and replacement odontoblasts following cavity preparation and wound healing in the rat molar. Proc Finn Dent Soc. 1992; 88: 243- 256.
11. Farges J.C., Keller J.F. et al. Odontoblasts in the dental pulp immune response. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009; 312B(5): 425-36.
12. Feng JQ, Liu S, Lu Y, Xie Y, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. Nat Genet 2006; 38: 1310-1315.
13. Faval LRG, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications(review). Internacional Endodontic Journal 1999; 32: 257-282.
14. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ: Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II and TGF- beta in human dentin. J Bone Miner Res 1990; 5: 717- 723.
15. Frank RM. Ultrastructural relationship between the odontoblasts, its process and nerve fibre; In Symons NBB(cd): Their Structure and Reactions. London: Livingstone; 1968: 115-145.
16. Huang G.T., Sonoyama W. et al. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. J Endod 2008; 34(6): 645-51.
17. Issa M.G.P., Nascimento C., Pitol DL., Iyomasa M.M. Bone morfogenetic proteins: its application in thi process of repairing thi dentin pulp complex. Int. J.Odontostomat. 2007; 1(1): 53-58.
18. Kim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. J Endod 1990; 16: 48-57.
19. Kim J.W., Simmer J.P, Hereditary dentin defects. J Dent Res 2007; 86: 392-39.
20. Kitamura C., Kimura K., Nakayama T., Toyoshima K, Terashita M: Primary and secondary induction of apoptosis in odontoblasts after cavity preparation of rat molars. J Dent Res 2001; 80: 1530 1534.
21. Lu Y, Xie Y, Zhang S, Dusevich V, Bonewald LF, Feng JQ. Dmp1 target Cre expression in odontoblasts and osteocytes. J Dent Res. 2007; 86: 320-325.
22. Lovschall H., Mitsiadis T.A., et al. Coexpression of Notch3 and Rgs5 in the pericyte-vascular smooth muscle cell axis in response to pulp injury. Int J Dev Biol. 2007; 51(8): 715-21.
23. Maglorie H, Joffre A, Bleicher F: An in vitro model of human dental pulp repair. J Dent Res. 1996; 75:1971-1978.
23. Maglorie H, Romeas A, Melin M, Couble M-L, Bleicher F, Farges J-C: Moleccular regulation of odontoblasts activity under dentin injury. Adv Dent Res 2001; 15: 46-50.
24. Magloire H., Couble M.L. et al. Odontoblast: a mechano-sensory cell. J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2008.
25. Mamaladze M., Sanodze L., Vadachkoria D. Main concepts of dentin adhesion (review). Georgian Medical News 2009; N3(168): 31-35.
26. Markku Larmas, Dedong Ma, Cielo Barragan-Adjemian, et al. Pre-odontoblasts, Odontoblasts or Odontocytes. J Dent Res. 2008; 87; 198.
27. Mjor IA. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. The exposed pulp. Quintessence Int. 2002; 33: 113-135.
28. Murray P.E., Smith A.J. Saving pulps - Abiological basis. An overview. Prim Dent Care 2002; 9: 21-26.
29. Nair P.N., Duncan H.F. et al. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. Int Endod J 2008;41: 128–50.
30. Paula-Silva F.W. et al. TNF alfa promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells. J Dent Res 2009; 88(4): 339-44.
31. Sloan A.J., Smith A.J. Stem cells and the dental pulp: potential roles in dentine regeneration and repair. Oral Dis. 2007; 13(2): 151-7.
32. Smith A.J. Pulpal responses to caries and dental repair. Caries Res 2002; 36: 223- 232.
33. Smith A.J., Sloan A.J., Matthews J.B., Murray P.E., Lumley P. Reparative processes in dentine and pulp. In: Addy M., Embery G., Edgar W.N., Orchardson R. Tooth Wear and Sensitivity. London: Dunitz; 2002: 53-66.
34. Smith A.J., Lumley P.J. et al. Dental regeneration and materials: a partnership. Clin Oral Investig. 2008; 12(2): 103-8.
35. Sonoyama W., Liu Y. et al. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. J Endod 2008; 34(2): 166-71.
36. Stanley H.R, Periera J.C. Spiegel E., Broom C., Schult



Z.M. The detection and prevalence of reactive and physiologic sclerotic dentin, reparative dentin and dead tracts beneath various types of dental lesions according to tooth surface end age. *J Pathol.* 1983; 12:257-289.

37. Staquet M.J., Durand S.H. et al. Different roles of odontoblasts and fibroblasts in immunity. *J Dent Res.* 2008; 87(3): 256-61.

38. Stefane S. Primary, secondary and tertiary dentinogenesis. *Characterisation moleculaire de L'Odontoblaste au Cours des Dentinogeneses Primaire, Secondaire at Tertiaire.* Soutenue publiquement: le 20 novembre 2009.

39. Tatiana Haniastuti, Phides Nunez, Ariadna A Djais. The role of transforming growth factor beta in tertiary dentinogenesis. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)* 2008; 41(1).

40. Tziafas D. Induction of reparative Dentinogenesis in vivo: A synthesis of experimental observations. *Connect Tissue Res* 1995; 32:297-301.

41. Tziafas D. The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration; Thessaloniki. Greece. *Caries Res* 2004; 38: 314-320.

42. Tziafas D. Koliniotou-Koumpia E. Pulpal responses following direct pulp capping of healthy dog teeth with dentine adhesive systems. *Journal of Dentistry* 2005; 33: 639-647.

43. Yang Sf, Rivera EM, Walton RS, Stanford C. Anaerobic tissue dissolving abilities of calcium hydroxide and sodium hypochlorite. *Journal of Endodontics* 1995; 21: 613-6.

44. Watahiki J., Yamaguchi T. et al. Identification of differentially expressed genes in mandibular condylar and tibial growth cartilages using laser microdissection and fluorescent differential display: chondromodulin-I (ChM-1) and tenomodulin (TeM) are differentially expressed in mandibular condylar and other growth cartilages. *Bone* 2008; 42(6): 1053-60.

45. Zhang K, Barragan-Adjemian C, Ye L, Kotha S, Dallas M, Lu Y, et al. mechanical strain and role in dendrite elongation. *Mol Cell Biol.* 2006; 26: 4539-4552.

46. Zhao Q., Chen N. et al. Effect of transforming growth factor-beta on activity of connective tissue growth factor gene promoter in mouse NIH/3T3 fibroblasts. *Acta Pharmacol Sin.* 2004; 25(4): 485-9.

## SUMMARY

### CLINICAL PARALLELS IN TREATMENT OF REVERSIBLE PULPITIS

**Mamaladze M., Ustiashvili M.**

*Tbilisi State Medical University; Dental Clinic, Training and Research Center "UniDent", Tbilisi, Georgia*

Current study is aiming at comparative characterization of clinical aspects of preparations, containing calcium hydroxide, in the treatment of pulp hyperemia (primary pulpitis). With this aim two products, made on the base of calcium hydroxide, were selected: Ultra-Blend (Ultradent) and Life (Kerr). The results obtained after application of these materials were compared with the results obtained in patients affected with the similar pathology, where Ca(OH)<sub>2</sub> containing liners were not used in treatment process.

54 teeth were selected for the study, among them - 38 molars and 16 premolars. Patients were divided into three groups: I group (21 teeth) included the patients who underwent pulp hyperemia treatment with Life, II group – patients treated with Ultra-Blend (19 teeth) and III group – patients without any pulp protections respectively (13 teeth).

It was decided to perform treatment assessment and making appropriate conclusions according to two factors: degree of adhesion of restorations to teeth surfaces and teeth post-restorative sensitivity. Comparison of the obtained data of study and control groups revealed weakening of adhesion between filling and tooth tissues practically in all 3 groups, however, with different rate and intensity: in I group on radiography micro cracks were revealed in

10 cases (47.6%), II group – 7 (36.5%) cases and treating group – 4 (30.7%) cases, respectively.

The obtained results of the current study revealed non-homogenous picture: in I group where Kerr liner was applied - hypersensitivity was revealed in 12 (57.1%) cases, II group – 6 (31.5%) and III group – 7 (53.8%) cases.

It is concluded that the primary reason for teeth prolonged and enhanced sensitivity is a micro-percolation factor into the perimeter. But if we admit the application of medical liners in the treatment of pulp hyperemia, doctor's choice should be made on those, providing maximum prevention of further complications. At this stage of the study such features were better revealed by Ultra-Blend. However, the final clinical outcomes - pulp hyperemia disappearance, no complains, production of tertiary dentin and so on - might be expected within a year after the end of the treatment. Currently, it will be interesting to study the pulp chamber condition, evaluation of electrophysiological parameters of the tooth and restoration quality. The mentioned issues will be studied in the future studies.

**Keywords:** pulp hyperemia, primary pulpitis, calcium hydroxide, Ultra-Blend (Ultradent), Life (Kerr).

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ОБРАТИМОГО ПУЛЬПИТА

Мамаладзе М.Т., Устиашвили М.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;  
Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр «УниДент», Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась сравнительная характеристика клинических аспектов препаратов, содержащих гидроокись кальция -  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , в лечении гиперемии пульпы на начальной стадии. С этой целью использованы два прокладочных материала, изготовленных на основе гидроокиси кальция: Ultra-Blend (Ultradent) и Life (Kerr). Результаты лечения с применением указанных материалов сравнивались с таковыми без применения средств, содержащих  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .

Отобраны пациенты с идентичной клинической картиной. Исследовано 53 зуба (38 моляров и 15 премоляров). Пациенты были распределены в 3 группы: I группу составили пациенты, у которых лечение гиперемии пульпы (21 зуб) проводилось с применением препарата Life; II - с применением препарата Ultra-Blend (19 зубов); III - пациенты, реставрация 13 зубов которых осуществлялась без применения терапевтических средств.

Оценка эффективности лечения осуществлялась на основании степени адгезии реставрации с поверхно-

стью зуба и постреставрационной чувствительности зубов.

Сравнение полученных данных выявило слабое соединение между пломбой и зубом (с различной частотой и интенсивностью) практически во всех трех группах. Рентгенографические исследования выявили микротрещины в 10 (47,6%) случаях в I группе; в 7 (36,5%) случаях - во II; в 4 (30,7%) - в III группе. На основании исследования послеоперационной чувствительности зубов в I группе выявлена гиперчувствительность в 12 (57,1%) случаях, во II группе - в 6 (31,5%), а в III - в 7 (53,8%) случаях.

На основании результатов исследования следует заключить, что основополагающей причиной повышенной долгосрочной чувствительности зубов является микропроницаемость по периметру реставрации.

Проведенное исследование выявило эффективность прокладочного материала Ultra-Blend в лечении гиперемии пульпы, так как указанный материал обеспечивает максимальную профилактику постреставрационных осложнений.

## რეზიუმე

შექცევადი პულპიტის მკურნალობის კლინიკური პარალელები

მ. მამალაძე, მ. უსტიაშვილი

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; სტომატოლოგიის კლინიკა  
და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი "უნიდენტი", თბილისი, საქართველო*

დღეს სტომატოლოგიური კლინიკები კალციუმის ჰიდროქსიდის შემცველ სხვადასხვა ტიპის პრეპარატებს იყენებენ. მათ საერთო აქვთ ძირითადი მოლეკულა -  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , მაგრამ განსხვავდებიან გამხსნელი სუბსტრატით, კონსისტენციით, პოლიმერიზაციის ტიპით და სხვა.

კვლევის მიზანი იყო პულპის ჰიპერემიის (საწყისი პულპიტის) მკურნალობაში კალციუმჰიდროქსიდის შემცველი პრეპარატების კლინიკური ასპექტების შედარებითი დახასიათება. ამ მიზნით შეირჩა კალციუმის ჰიდროქსიდის საფუძველზე დამზადებული ორი პრეპარატი: Ultra-Blend (Ultradent) და Life (Kerr). ამ ორი პრეპარატის გამოყენებით მიღე-

ბული შედეგები შედარდა მსგავსი ნოზოლოგიის მქონე პაციენტთა მკურნალობის შედეგებს, სადაც მკურნალობის პროცესში  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  შემცველი საშუალებები არ გამოიყენებოდა.

კვლევისთვის შეირჩა 53 კბილი, მათ შორის 38 მოლარი და 15 პრემოლარი. მიღებული შედეგების განსჯისას, ცდომილების თავიდან აცილების მიზნით, კვლევა დაიგეგმა ისე, რომ შეჩვენებულ კონტიგენტს აღენიშნებოდა კლინიკური მდგომარეობის იდენტიფიკაცია: დაავადების ხანდაზმულობა, ჩივილები, კარიესული დეფექტის სიღრმე, კარიესის ინტენსივობის ხარისხი, გამოკვლევისა და მკურნალობის გეგმა და ჩატარების პირობები.

მასალა დაიყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი - პაციენტები, (21 კბილი), რომელთაც პულპის ჰიპერემიის მკურნალობა Life-ით ჩაუტარდათ; II ჯგუფში (19 კბილი) გამოყენებული იყო Ultra-Blend. III ჯგუფში (13 კბილი) რესტავრაცია სამკურნალო საშუალების გამოყენების გარეშე ჩატარდა.

მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება და სათანადო დასკვნების გამოტანა ხდებოდა ორი მაჩვენებლის გათვალისწინებით: რესტავრაციის კბილის ზედაპირთან მიკაეშირების ხარისხი და კბილთა პოსტრესტავრაციული მდგომარეობა.

საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების მონაცემების შედარებამ გამოავლინა ბუნისა და კბილის ქსოვილების შეკავშირების შესუსტება პრაქტიკულად ყველა შემთხვევაში, თუმცა - განსხვავებული სისწილით და ინტენსივობით. I ჯგუფში რენტგენოგრაფიულად მიკრონაპრალები 10 (47,6%)

შემთხვევაში გამოვლინდა, II ჯგუფში - 7 (36,5%), III ჯგუფში კი - 4 (30,7%) შემთხვევაში.

რესტავრირებულ კბილთა პოსტრესტავრაციული მგრძობელობის შეფასების შედეგებმა გამოავლინა არაერთგვაროვანი სურათი: I ჯგუფში, სადაც სამკურნალო სარჩულად გამოყენებული იყო Kerr-ის Life ჰიპერმგრძობელობა 12 (57,1%) შემთხვევაში დაფიქსირდა, II ჯგუფში - 6 (31,5%), III ჯგუფში კი - 7 (53,8%) შემთხვევაში.

ამრიგად დადგინდა, რომ კბილთა გახანგრძლივებული ჰიპერმგრძობელობის უპირველესი მიზეზი რესტავრაციის პერიმეტრში მიკროჩაქონვალობის ფაქტორია.

პულპის ჰიპერემიის სამკურნალოდ საუკეთესო საშუალებას წარმოადგენს Ultra-Blend-ი, რომელიც მაქსიმალურად უზრუნველყოფს რესტავრაციის შემდგომ გართულების პრევენციას.

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНАЛОВ И КОРНЕЙ ЗУБА ПЕРВОГО ПРЕМОЛЯРА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Бешкенадзе Е.И., Чипашвили Н.Ш.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии;  
Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр «УниДент», Тбилиси. Грузия*

Почти каждый этап эндодонтического лечения связан со структурными особенностями зубов. Исходя из этого, при эндодонтическом лечении зубов одной из приоритетных задач является знание комплексной анатомии зуба и зубной полости [1,3,7].

На сегодняшний день проведено множество исследований среди арабского, индийского, корейского, турецкого населения по изучению особенностей эндодонтических

параметров, в частности, средних показателей длины корней зубов, каналов и конфигурации системы каналов [4-16].

Стандартной директивой современной эндодонтии является полноценная obturation канала как предпосылка успешного эндодонтического лечения, что невозможно без знания анатомо-морфологических особенностей строения зубов и их корней [2,3].



В процессе эндодонтического лечения одним из основных условий для клиницистов-стоматологов является исчерпывающее знание строения корней зубов и системы каналов, которое в разных расовых и этнических группах неоднородно [1,5,6,10,12-14].

Статистические показатели не являются универсальными критериями, так как антропометрические данные корней и каналов зубов различных национальных и географических зон весьма вариабельны [1]. Данное исследование посвящено изучению анатомо-морфологических особенностей первого верхнего премоляра в грузинской популяции. Из общих свойств и признаков премоляров, в первую очередь, следует выделить их отчетливо выраженные щечные и небные бугры. У верхнего первого премоляра имеется хорошо выраженный, низкий небный бугорок, у которого округленная верхушка незначительно наклонена медиально к продольной оси зуба. Щечный бугорок шире и больше выражен, чем небный. На окклюзионной поверхности премоляра, кроме бугорков, наблюдаются проксимальные валики: передние и задние. У премоляров окклюзионная поверхностная бороздка, иначе фиссура, берет начало именно с медиально проксимального валика и заканчивается углублением у дистального валика. Корень в области верхушки имеет дистальный наклон [2,3,13,16].

В научной литературе описаны вариации каналов, анатомо-морфологические типы корней верхних первых премоляров в различных популяциях [5,6,7,11,13,14]. Например, в популяции сингапурцев выявлен наибольший процентный показатель однокорневого премоляра (50%) и двухкорневого (50%) премоляров; моляризация премоляров (трехкорневая) не зафиксирована ни в одном случае [4,6,13].

Целью исследования явилось изучение и оценка анатомо-морфологических вариаций верхнего первого премоляра, особенностей каналов, показателей длины зубов у грузинской популяции в сравнении с таковыми в других популяциях.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе Клиники стоматологии и учебно-исследовательского центра «УниДент». Исследуемый материал был разделен на две группы: группа экстрагированных зубов (*ex vivo*) и группа клинических зубов (*in vivo*). В целом изучено 285 зубов: 132 экстрагированных и 153 клинически вылеченных зубов.

Экстрагированные зубы, отобранные почти в каждом регионе Грузии, после экстракции очищались и погружались в 95% раствор спирта для дегидратации. После транспортировки зубы с помощью кюретов очищались от твердых и мягких экстрагированных масс. Зубы с несформированными верхушками, резорбированными апексами, патологической стертостью или коронкой с масштабным дефектом были исключены из исследуемой группы. Причиной экстрагирования зубов являлись травма, воспалительный процесс или необходимость ортодонтического лечения. Следует отметить, что основное количество экстрагированных зубов удалено по ортодонтическим показаниям. Интактные зубы препарировались и после коронарной трепанации помещались в 5% раствор гипохлорида натрия на 24 часа. Осуществлялась визуальная оценка образцов по общим признакам, характерным для первого премоляра: признак коронки - окклюзивная поверхность, признак корня – кривизна, степень криватуры, количество корней и каналов и т.д. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели изгиба корня (криватуры) верхнего первого премоляра

Кол-во корней	Правильное направление	Небное направление	Щечное направление	Медиальное направление	Дистальное направление	S-образная форма корня
Один	9,8%	1,4%	2,1%	1,5%	79,8%	5,4%
Два: щечный небный	22% 25%	28% 3%	5% 26%	1% 0	41% 46%	3% 1%

Из данных таблицы 1 следует, что корни первого премоляра верхней челюсти, в основном, отклонены в дистальном направлении. В случае однокорневых зубов показатель составляет 79,8%, а двухкорневых зубов – щечный корень отклонен дистально в 41% случаев, к небу – в 46%. Правильное направление корней в случае однокорневых зубов составило 9,8%. Процентный показатель корня S-образной формы варьирует в пределах от 1 до 5,4%.

В зависимости от количества корней зубы были разделены на 4 группы: I – однокорневые; II – двухкорневые; III – со сросшимися корнями; IV – трехкорневые.

Проведено *ex vivo* исследование зубов с целью систематизации показателя длины зуба. Измерение длины корня производилось посредством цифрового аппарата пакиметра (Тесса, Швейцария) (рис. 1).



Рис. 1. Цифровой пакиметр (Тесса, Швейцария)

Измерение осуществлялось между двумя ориентировочными точками зуба – жевательным бугорком и верхушкой корня. Полученные данные регистрировались как показатели длины зуба.

После внешнего измерения, в канал вводился файл до появления его конца из апикальной части канала, после чего файл отодвигали на 0,5 мм назад или уменьшали длину файла на 0,5 мм и посредством стоппера фиксировали на стенке бугорка. Полученные данные измеряли эндодонтичной линейкой, в результате чего определяли рабочую длину. Затем сравнивали данные.

Изучение внутриканальных структурных особенностей корня является предметом особого интереса. Наблюдение необходимо проводить не нарушая целостность корня зуба. С этой целью после оценки и измерения длины всех экстрагированных зубов осуществлялось их трансверсальное сечение посредством алмазного бора низкой частоты для изучения внутренней анатомии полости зуба (рис. 2), которая оценивалась согласно классификации Вертуччи [15,16].



Рис.2. Зуб 24 - поперечный срез

В результате анализа данных оказалось, что среди полностью экстрагированных 132 исследуемых образцов 103 (78,1%) зуба были двухкорневыми, 27 (20,4%) - однокорневыми и 2 (1,5%) - трехкорневыми.

Среди двухкорневых зубов два независимых корня (премоляр с двумя корнями) имели 72 (69,9%) зуба, со сросшимися корнями с участка бифуркации – 31 (30,1%) зуб; среди 2 (1,5%) трехкорневых зубов в одном случае корни были направлены к щеке и соединены между собой.

Внутриморфологическая картина согласно классификации Вертуччи представлена следующим образом:

I тип - один корень – один апекс – 5,4%.

II тип - два канала с двумя входами, которые соединяются в окрестности верхушки и заканчиваются одним апексом – 18,6%.

III тип – один вход, два канала, один апекс – 7,2%.

IV тип - два независимых канала по всей длине корня и два апикальных отверстия - 65,3%.

V-VII типы встречаются приблизительно в случаях до 2%.

VIII тип - три независимых канала с тремя апексами – 1,5%.

Согласно литературным данным [5,6,11], существуют различия как во внешней, так и во внутренней анатомии премоляров. Например, по исследованию Пекора (Бразилия), показатель однокорневых премоляров варьирует в пределах от 17,8% до 55,8% (арабская популяция), тогда как низкий процентный показатель двухкорневого верхнего первого преоляра описан Лохом и составляет 41,7% (Сингапур) и самый высокий показатель - 80,9% выявлен в популяции Саудовской Аравии.

*Вторая группа: клинический материал (153 зуба).*

Клиническое исследование проводилось на базе Клиники стоматологии и учебно-исследовательского центра «УниДент». Разработана специальная программа учета для пациентов, которые нуждались в эндодонтическом лечении; создана медицинская карта критериев, представляющих интерес для данного исследования, в частности, возраст, пол, формула зуба, диагноз количества корней и каналов, рабочая длина канала, тип конфигурации. Врачам была роздана карта эндодонтических параметров зубов. В результате суммирования данных, выделены параметры верхних первых преоляров и произведена их регистрация.

Исследовано 153 верхних первых преоляров. Зубы с резорбированными и несформированными верхушками, масштабным повреждением коронки и патологической стираемостью были исключены из исследования.

Определение длины корня осуществлялось посредством визиографического исследования (визиограф x-genus, Италия) и с помощью апекс-локатора.

Среди исследуемых образцов (153 зуба) двухкорневым был 121 (79%) зуб, однокорневых было 32 (20,9%) и трехкорневых - 3 (2%) зуба.

Среди двухкорневых зубов 86 (71%) имели два независимых корня (премоляр с двумя корнями), 35 (28,9%) зубов - сросшиеся от бифуркации корни и 2 (2%) зуба имели 3 корня.

Картина внутренней морфологии по классификации Вертуччи выглядела следующим образом:

I тип - один канал – один апекс - 8,1%.

II тип - два канала с двумя входами, которые соединяются у верхушки, заканчиваясь одним апексом – 7,8%.

III тип - один вход, два канала, один апекс – 3,4%.

IV тип - два независимых канала по всей длине корня и два апикальных отверстия - 76,7%.

V, VI, VII типы встречаются приблизительно в 2% .

VIII тип - три независимых канала с тремя апексами – 2%.

Полученные данные были обработаны статистически. Основной выходной переменной был показатель

длины корня верхнего первого премоляра и анатомо-морфологические показатели корней и каналов с изменчивостью его предиктора. На первом этапе проведен описательный статистический анализ, вычислен средний показатель стандартного отклонения (SD) и затем бивариантный анализ, по которому вычислили показатель  $\chi^2$  и значение p. Произведена табуляция данных.

**Результаты и их обсуждение.** В результате исследования 285 зубов (132 экстрагированных, 153 клинических) выявлено, что средний показатель длины верхнего первого премоляра составил 21,41 мм, минимальный показатель – 16,5 мм, максимальный - 24,5 мм. Стандартное отклонение составило 6,03 (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателя длины верхнего первого премоляра по данным различных авторов (мм)

Длина верхнего первого премоляра	Ingle	Cohen	Боровский	Максимовский	Дмитриева	Результаты настоящего исследования
максимальная	24,8	23	23,5	22,7	23	24,5
средняя	22,5	20,6	20,5	20,2	20,6	21,41
минимальная	20,2	18,6	19	18,6	19	16,5

Типы конфигурации каналов корней 285 зубов по классификации Вертуччи:

I тип - один канал – один апекс – 6,8%

II тип - два канала - один апекс – 13,4%;

III тип - один вход – два канала – один апекс – 5,3%;

IV тип - два канала - два апекса – 72%;

V тип - один двойной канал с двумя апексами – 2,5%;

VI, VII типы – встречаются приблизительно в 2% случаев.

VIII тип - три канала – 1,75%.

Изучение и оценка анатомических особенностей и морфологических типов верхних первых премоляров осуществлялась множеством авторов с использованием различных методов. Окончательные данные представлены согласно одной общей классификации в таблице 3.

Таблица 3. Результаты морфологического исследования первого премоляра верхней челюсти в грузинской популяции и в других популяциях

Исследование	Страна	Кол-во исследованных зубов	Однокорневой, %	Двухкорневой, %	Трехкорневой, %
Pineda and Kutler	Мексика	259	43,0	54,6	2,4
Carns and Skidmore	Америка	100	22,0	72,0	6,0
Vertucci	Америка	400	39,5	56,5	4,0
Walker	Китай	100	60,0	40,0	0
Pecora, et al.	Бразилия	240	55,8	41,7	2,5
Chaparro, et al	Испания	150	40,0	56,7	3,3
Loh	Сингапур	957	49,4	50,6	0
Lipski, et al	Польша	142	15,5	75,3	9,2
Awawdeh, et al	Иордания	600	30,8	68,4	0,8
Atieh	Саудовская Аравия	246	17,9	80,9	1,2
Kutesa et, al	Уганда	202	26,7	73,3	0
Настоящее исследование	Грузия	285	20,1	77,8	1,75

Таблица 4. Показатель количества каналов корня первого премоляра верхней челюсти в различных популяциях

Исследование	Страна	Кол-во исследованных зубов	Одноканальный, %	Двухканальный, %	Трехканальный, %
Pineda and kutler	Мексика	259	33,9	65,6	0,5
Carns and Skidmore	Америка	100	9,0	85,0	6,0
Vertucci	Америка	400	8,0	87,0	5,0
Walker	Турция	300	8,7	89,8	1,7
Pecora, et al.	Бразилия	240	17,1	80,4	2,5
Chaparro, et al	Испания	150	1,4	95,3	3,3
Rozylo, et al	Польша	55	0	91,0	9,0
Lipski, et al	Польша	142	2,1	88,6	9,2
Awawdeh, et al	Иордания	600	5,6	92,2	1,5
Atieh	Саудовская Аравия	246	8,9	89,8	1,2
Kutesa et, al	Уганда	202	5,4	92,1	2,5
Настоящее исследование	Грузия	285	9,8	88,1	1,75

Предметом исследования являлись экстрагированные 132 и клинические – вылеченные зубы (153), общее количество - 285 зубов.

Среди 285 исследуемых зубов 57 (20,1%) были однокорневыми, 223 (77,8%) - двухкорневыми, 5 (1,75%) - трехкорневыми.

28 (9,8%) зубов оказались одноканальными зубами, среди которых по классификации Вертуччи встречались, в основном, конфигурации I, III, VI типов. В наибольшем количестве встречалась конфигурация IV типа – два канала - два апекса – 206 зубов, из них 196 (68%) были двухкорневыми и 10 (3,5%) - однокорневыми. Конфигурация V типа выявлена в 7 случаях, апикальные рамификации – множество верхушек - выявлены почти в 88%.

Средняя длина первого премоляра верхней челюсти составила 21,41 мм, минимальная длина - 16,5 и максимальная - 24,5 мм (таблица 2).

Таким образом, статистический показатель не является универсальным критерием, так как антропометрические данные корней и каналов в зависимости от национальности и географических зон подвержены вариациям.

## ЛИТЕРАТУРА

1. მ. მამალაძე, ქ. გოგილაშვილი. პრაქტიკული ენდოდონტიის საფუძვლები. თბ.: 2000; 194.
2. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. М.: 2009; 840.

3. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. М.: 2007; 923.
4. Arisu H. D., Alacam T. Diagnosis and treatment of three-rooted maxillary premolars. European Journal of Dentistry 2009; 3: 62–66.
5. Atieh M.A. Root and Canal Morphology of Maxillary First Premolars in a Saudi Population. Journal of Contemporary Dental Practice 2008; 1: 46-53.
6. Awawdeh L., Abdullah H. and Al-Qudah A. Root form and canal morphology of Jordanian maxillary first premolars. Journal of Endodontics 2008; 34: 956-961.
7. Carns E.J., Skidmore A.E. Configuration and deviations of root canals of maxillary first premolars. Oral Surgery 1973; 36: 880-886.
8. Gopikrishna V., Bhargavi N., Kandaswamy D. Management of a maxillary first molar with a single root and a single canal diagnosed with the aid of spiral CT: a case report. Journal of Endodontics 2006; 32: 687–691.
9. Kim I., Paik K., Lee S. Quantitative evaluation of the accuracy of micro-computed tomography in tooth measurement. Clinical Anatomy 2007; 20: 27-34.
10. Lipski M., Woźniak K., Lagocka R., Tomasik M. Root and canal morphology of the first human maxillary premolar. Durham Anthropology Journal 2003; 12: 2-3.
11. Pécora J.D., Saquy P.C., Sousa Neto M.D., Woelfel J.B. Root form and canal anatomy of maxillary first premolars. Brazilian Dental Journal 1991; 2: 87-94.
12. Rózyło T.K., Miazek M., Rózyło-Kalinowska I., Burdan F. Morphology of root canals in adult premolars. Folia Morphology 2008; 67: 280-285.
13. Rwenyonyi C.M., Kutesa A., Muwazi L., Buwembo W. Root and canal morphology of maxillary first and second permanent molar teeth in a Ugandan

population. International Endodontic Journal 2007; 40: 679-683.

14. Sert S., Aslanalp V., Tanalp J. Investigation of root canal configurations of mandibular permanent teeth in the Turkish population. International Endodontic Journal 2004; 37: 494-499.

15. Vertucci F.J., Gegayff A. Root canal morphology of the maxillary first premolars. Journal of American Dental Association 1979; 99: 194-198.

16. Vertucci F.J. Root canal anatomy of the human permanent teeth. Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology 1984; 58: 589-599.

## SUMMARY

### ROOT AND CANAL MORPHOLOGY OF MAXILLARY FIRST PREMOLAR IN GEORGIAN POPULATION

**Beshkenadze E., Chipashvili N.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Odontology; Dental Clinic, Training and Research Center "UniDent", Tbilisi, Georgia*

Almost each stage of endodontic treatment is connected with structural peculiarities of teeth. One of the biggest challenges facing clinicians is profound knowledge of root canal systems which is different in various races and ethnic groups.

This study is devoted to the investigation of anatomomorphological peculiarities of maxillary first premolar in Georgian population.

The purpose of our work is to study anatomomorphological and anthropological data of permanent teeth among Georgian population, establish average statistical indices of tooth length, peculiarities of "canals system", make cor-

relation of the obtained results with international statistical indices. The data obtained as a result of clinical and laboratory studies must be assumed as a basis for making new tables of anatomo-morphological statistical indices of teeth roots and canals for Georgian population.

Statistical index by itself is not a universal criterion because anthropometric data of roots and canals according to nationality and geographical zones are subjected to variations. The investigation done by us is a visible example of this.

**Keywords:** maxillary first premolar, permanent teeth, anatomomorphological peculiarities, in Georgian population.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНАЛОВ И КОРНЕЙ ЗУБА ПЕРВОГО ПРЕМОЛЯРА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

**Бешкенадзе Е.И., Чипашвили Н.Ш.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент одонтологии; Клиника стоматологии и учебно-исследовательский центр «УниДент», Тбилиси, Грузия*

Структурные особенности зуба определяют этапы эндодонтического лечения. В процессе эндодонтического лечения одним из основных условий для клиницистов-стоматологов является исчерпывающее знание строения корней зубов и системы каналов, которое в разных расовых и этнических группах неоднородно. Данное исследование посвящено изучению морфологических особенностей верхнего первого премоляра у лиц грузинской популяции.

Целью данного исследования явилось изучение и оценка морфологических вариаций верхнего первого премоляра, особенностей каналов, показателей длины

зубов у грузинской популяции в сравнении с другими популяциями.

Данные, полученные в результате клинических и лабораторных исследований, послужат основой для составления новых таблиц морфологических статистических показателей зубов и каналов для грузинского населения.

Статистический показатель не является универсальным критерием, так как антропометрические данные корней и каналов в зависимости от национальности и географических зон подвержены вариациям.



## რეზიუმე

ზედა ყბის პირველი პრემოლარის ფესვებისა და არხების მორფოლოგიური დახასიათება ქართულ პოპულაციაში.

ე. ბეშქენაძე, ნ. ჭიპაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი;  
სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი “უნიდენტი”, თბილისი, საქართველო

ენდოდონტური მკურნალობის თითქმის ყველა ეტაპი კბილის სტრუქტურულ თავისებურებასთანაა დაკავშირებული. კლინიციისტებისათვის აუცილებელ პირობას სწორედ კბილების ფესვისა და არხთა სისტემების სრულყოფილი ცოდნა წარმოადგენს, რომელიც სხვადასხვა რასობრივ და ეთნიკურ ჯგუფში განსხვავებულია.

აღნიშნული კვლევა ეძღვნება ზედა პირველი პრემოლარის მორფოლოგიური თავისებურებების შესწავლას ქართულ პოპულაციაში.

კვლევის მიზანი იყო მუდმივი კბილების მორფოლოგიური და ანთროპოლოგიური მონაცემების დადგენა საქართველოს მოსახლეობაში: კბილის

სიგრძის საშუალო სტატისტიკური მაჩვენებლები, არხთა სისტემის თავისებურებები და მიღებული შედეგების განხილვა საერთაშორისო სტატისტიკურ მაჩვენებლებთან კორელაციაში. კლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევებით მიღებული მონაცემები გამოყენებული იქნება საქართველოს მოსახლეობისათვის კბილთა და არხების ორფოლოგიური სტატისტიკური მაჩვენებლების ახალი ცხრილების შესადგენად. თავად სტატისტიკური მაჩვენებელი არ წარმოადგენს უნივერსალურ კრიტერიუმს, რადგან ფესვების და არხების ანთროპომეტრიული მონაცემები ეროვნებისა და გეოგრაფიული ზონების მიხედვით ვარირებს. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევა წორედ ამის ნათელი მაგალითია.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ВАРФАРИНА И РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Целуйко В.И., \*Ополонская Н.А., Вашакидзе З.С.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и функциональной диагностики; \*Областной кардиологический диспансер, Сумы, Украина*

Фибрилляция предсердий (ФП) - одна из самых распространенных аритмий, которая по праву считается эпидемией XXI века. ФП страдают более 2,3 миллионов человек в США и до 6 миллионов - в странах Европы [1]. Одним из грозных осложнений ФП является ишемический инсульт, возникающий вследствие тромбоэмболии. Инсульт повреждает головной мозг и может привести к утрате трудоспособности, поведенческим нарушениям и даже – летальному исходу. У пациентов с ФП риск инсульта в пять раз выше, чем в общей популяции; примерно у трети таких пациентов развивается инсульт [2]. Таким образом, риск эмболии при фибрилляции предсердий значительно увеличивается.

Эффективным способом профилактики инсульта у больных ФП является антикоагулянтная терапия варфарином, которая на протяжении более чем полувека является общепринятым стандартом [3]. Однако, применение варфарина в клинической практике связано с рядом ограничений. Пациенты, принимающие варфарин, нуждаются в постоянном и тщательном наблюдении - мониторинге Международного Нормализованного Отношения (МНО) и коррекции дозы [4].

Ривароксабан, прямой ингибитор фактора Ха, может обеспечить более последовательный и предсказуемый антикоагуляционный эффект по сравнению с варфари-



ном. По словам профессора Вернера Хаке, заведующего кафедрой неврологии Университета Гейдельберга (Германия) и члена исполнительного руководящего комитета в исследовании ROCKET AF [7]: «Исследование ROCKET AF показало, что ежедневный прием ривароксабана один раз в сутки сулит более эффективную защиту от инсульта при хорошем уровне безопасности и дополнительных преимуществах в плане удобства терапии». ROCKET AF является седьмым по счету исследованием III фазы, осуществляемым в рамках продолжающейся глобальной программы изучения ривароксабана, которая демонстрирует его превосходство (RECORD1, 2, 3, 4, EINSTEIN-EXTENSION и ROCKET AF) или не меньшую эффективность, чем препарат сравнения (EINSTEIN-DVT) [5,6].

Благодаря обширной программе клинических исследований, ривароксабан по сей день является одним из наиболее изученных пероральных прямых ингибиторов фактора Ха в мире. В исследовании ROCKET AF 14264 пациентов были включены в программу клинических исследований ривароксабана для оценки эффективности препарата при его использовании в целях профилактики и лечения широкого спектра острых и хронических нарушений свертываемости крови, включая лечение вторичных тромбозов (ВТЭ), вторичную профилактику острого коронарного синдрома и профилактику ВТЭ у госпитализированных соматических больных [7].

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности ривароксабана и варфарина в профилактике инсульта и системных эмболических осложнений у больных неклапанной фибрилляцией предсердий с умеренным и высоким риском развития инсульта.

**Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов с ФП в возрасте от 38 до 82 лет (средний возраст -  $63,05 \pm 0,87$ ), среди которых 64 (64%) мужчин, 36

(36%) женщин. В исследование не включали больных клапанными пороками сердца, острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями, сердечной недостаточностью (СН) IV класса (по NYHA). Клинический диагноз ФП устанавливали согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC (2010 г.) по диагностике и лечению фибрилляции предсердий на основании характерных жалоб больных, собранного анамнеза с учетом факторов риска (умеренным или повышенным риском развития инсульта по шкале CHADS2), данных объективного и инструментального обследований – электрокардиографии и эхокардиографии.

Среди обследованных у 80 диагностирована постоянная форма ФП, у 16 – пароксизмальная форма аритмии и у 4 – персистирующая. Среди больных отмечался высокий уровень сопутствующих заболеваний: у 80 – ИБС, длительность которой составила, в среднем,  $7,44 \pm 0,63$  лет, артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 75 пациентов, ее длительность составила, в среднем,  $7,5 \pm 0,73$  лет. У 37 больных в анамнезе фигурировали сосудистые события в виде церебрального инсульта (22), постинфарктного кардиосклероза (12) и системных тромбозов (3).

Повышенный риск инсульта определяли по присутствию в анамнезе данных о перенесенном инсульте, транзиторной ишемической атаке (ТИА) или по наличию двух факторов риска из следующих: СН (фракция выброса  $\leq 40,0\%$ ), АГ, возраста  $\geq 75$  лет, сахарный диабет (СД). 2 или более баллов по шкале CHADS2 соответствовали высокому риску. Средняя исходная оценка риска по шкале CHADS2 составила  $2,08 \pm 0,1$  балла, CHA2DS2-VASc -  $2,95 \pm 0,13$  балла, а HAS-BLED -  $1,76 \pm 0,10$  балла. Средневариационный показатель (медиана) для CHADS2 составил 2,0 балла, для CHA2DS2-VASc - 3,0 балла, а для HAS-BLED - 2,0 балла. Распределение больных по шкале риска приведено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по шкале риска

Шкала, средний балл	Ривароксабан (n=30)	Варфарин (n=70)	Всего (n=100)	p value
CHADS2	$2,5 \pm 0,14$	$1,9 \pm 0,125$	$2,08 \pm 0,1$	(=0,006)*
CHA2DS2-VASc score	$3,4 \pm 0,23$	$2,75 \pm 0,16$	$2,95 \pm 0,13$	(=0,034)*
HAS-BLED	$1,8 \pm 0,18$	$1,74 \pm 0,13$	$1,76 \pm 0,10$	(=0,810)

примечание: p – достоверность различий между I и II группой, \* –  $p \leq 0,05$

Детальный анализ отдельных факторов риска свидетельствует, что наиболее часто встречается АГ – 75,0% всех обследованных пациентов, СН - у 51,0% больных, СД – 23,0%, перенесенный ранее инсульт – 22,0%, возраст более 75 лет – 9,0%.

Следует отметить, что среди обследованных пациентов наиболее частыми факторами риска кровотечения

были: возраст более 65 лет - 41%, нарушение функции печени или почек - 31%, лабильное МНО - 23%, алкогольная зависимость – 16%, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему - 13%, а также АГ свыше 160 мм рт.ст – 12%.

Всем больным проводили клиническое обследование, биохимический анализ крови для определения

уровня МНО. Пациенты были повторно обследованы после 18 месяцев наблюдения. Определение уровня МНО проводили при использовании тромбопластина (TROMBOPLASTIN-SI) фирмы производителя «HUMAN» (Австрия) на полуавтоматическом коагулометре «HUMA clot Duo» с известным индексом чувствительности (МИЧ) -1,1.

Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали базисную терапию (гипотензивные препараты, антиаритмики, антикоагулянты, статины). 95,0% пациентов до включения в исследование принимали антагонисты витамина К. Схема базисного лечения больных во время исследования приведена в таблице 2.

Таблица 2. Базисное лечение больных в период исследования

Показатели	Всего (n=100)
Бета-блокаторы	97 (97,0%)
ИАПФ /Антагонисты ангиотензина II	73 (73,0%)/26 (26%)
Диуретики /антагонисты альдостерона	66 (66,0%)
Сердечные гликозиды	52 (52,0%)
Метаболическая терапия	43 (43,0%)
Статины	44 (44,0%)
Амиодарон	27 (27,0%)
Антагонисты кальция	9 (9,0%)

Пациенты были разделены на две группы: I группа получала ривароксабан в суточной дозе 20 мг (клиренс креатинина в данной группе больных превышал 30 мл/мин). II группа больных получала варфарин в подобранной дозе для поддержания МНО в пределах 2,0-3,0. Конечными точками эффективности исследования считались: инсульт, ТИА, системная эмболия, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых причин, или комбинации исходов.

Первичная конечная точка эффективности включала комбинацию ишемического или геморрагического инсульта с системной эмболией. Основной конечной точкой безопасности служила комбинация больших или клинически значимых небольших кровотечений. Большими кровотечениями считались геморрагические инсульты с вовлечением структур центральной нервной системы (ЦНС); малыми эпизодами расценивались другие клинически явные признаки кровотечений, не соответствовавшие критериям больших, в том числе и клинически значимые небольшие кровотечения.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи пакета программ SPSS 19.0. Проверка нормальности распределения исследуемых признаков осуществлялась посредством критерия Шапиро-Уилка; при нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего±стандартного отклонения (M±s), для сравнения средних двух выборок использовали t-критерий Стьюдента. Относительный риск (ОР), доверительные интервалы (ДИ) и значения p рассчитывались с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. ДИ (англ. confidence interval, CI) – диапазон колебаний истинных значений в популяции, используемый при интервальной оценке статистических параметров, что

предпочтительнее при небольшом объеме выборки. Величины, полученные в исследованиях на выборке больных, отличаются от истинных величин в популяции вследствие влияния случайности. Так, 95% ДИ означает, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежат в пределах рассчитанного интервала.

ОР (англ. relative risk, RR) – отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска. ОР показывает силу связи между воздействием и заболеванием. При ОР >1 вероятность развития неблагоприятного исхода в основной группе выше, а при ОР<1 ниже, чем в контрольной. Различия изменения изучаемых признаков признавались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% (p<0,05). Качественные признаки оценивались в процентах.

**Результаты и их обсуждение.** За период наблюдения (18 месяцев) у 22 (22,0%) больных выявлены конечные точки, среди которых зафиксированы: 3 (3,0%) случая ишемического и 1 (1,0%) случай геморрагического инсульта, 15(15,0%) случаев клинически значимых небольших кровотечений и 3(3,0%) случая смерти. Средний возраст группы больных с осложнениями составил 67,68±8,09 лет, среди которых преобладали пациенты мужского пола – 13 (59,09%). 4(18,18%) больных имели возраст более 75 лет. У 20 (90,91%) больных в анамнезе фигурировала АГ, длительность, которой составила 6,59±8,09 лет, а также ИБС – 19 (86,36%) пациентов, ее длительность составила, в среднем, 7,45±6,59 лет. У 3(13,64%) больных данной группы в анамнезе фигурировал пост-инфарктный кардиосклероз, а у 9 (40,41%) больных диагностиро-

вана СН. Большинство больных данной группы имели постоянную форму ФП – 18 (81,82%).

У пациентов с осложнениями были определены факторы риска развития кровотечений: возраст более 65 лет – у 17 (77,27%) больных, нарушение функции печени или почек – у 8 (36,36%), лабильное МНО – у 7 (31,82%), алкогольная зависимость – у 4 (18,18%), кровотечение в анамнезе или склонность к нему – у 9 (40,41%), СД – у 4 (18,18%).

Наличие 2 или более баллов по шкале CHADS2, что соответствует высокому риску, отмечалось у большинства больных из группы с осложнениями – 18 (81,82%). Средняя исходная оценка риска по шкале CHADS2 составила 2,08±0,1 балла, CHA2DS2-VASc -4,05±1,29 балла, а HAS-BLED - 2,64±1,18 балла. 20 (90,91%) больных с осложнениями принимали варфарин, средняя доза препарата составила 4,18±1,18 мг.

Во время всего периода исследования (1,5 года) геморрагический инсульт развился у 3 (4,29%) пациентов (2,0% и 0% в год соответственно, ОР=0,97;

95% ДИ от 0,901 до 1,04;  $p=0,034^*$ ), а ишемический инсульт - у 1 (1,43%) больного в группе варфарина (0,67% и 0% в год соответственно, ОР=0,99; 95% ДИ от 0,94 до 1,05;  $p=0,045^*$ ). Случай церебрального инсульта не зафиксирован в группе ривароксабана за весь период наблюдения. Нами проведено изучение связи между развитием и «удержанием» МНО в рекомендуемых значениях (от 2 до 3,0). Среднее значение МНО составило 2,15±0,26 (медиана 2,11%; межквартильная широта 0,29; разброс между квартилями от 0,19 до 0,41). У пациентов группы варфарина уровень МНО колебался от 1,14 до 4,01 (2,51±0,56) и в 25,71% оставался нестабильным.

Комбинированная конечная точка - кровотечения и инсульт возникли у 19 (19,0%) больных, из них 17 (24,29%) случаев в группе варфарина и 2 (6,67%) - в группе ривароксабана (11,33% и 1,33% в год, соответственно, для групп, ОР=0,83; 95% ДИ от 0,70 к группе ривароксабана 0,97;  $p=0,019^*$ ). Распределение больших или клинически значимых небольших кровотечений у больных приведено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больших или клинически значимых небольших кровотечений у больных за 18 месяцев исследования.

Показатели	Ривароксабан (n=30)	Варфарин (n=70)	Всего (n=100)
<b>Инсульт</b>	0 (0%)	4 (5,71%)	4 (4,0%)
геморрагический	0 (0%)	3 (4,29%)	3 (3,0%)
ишемический	0 (0%)	1 (1,43%)	1 (1,0%)
<b>Кровотечения</b>	2 (6,67%)	13 (18,57%)	15 (15,0%)
- желудочное	1 (3,33%)	2 (2,86%)	3 (3,0%)
- носовое	1 (3,33%)	10 (14,29%)	11 (11,0%)
- прямокишечное	0 (0%)	1 (1,43%)	0 (0%)

При анализе данных групп больных зафиксировано 3 смерти в группе варфарина (4,29%), а в группе ривароксабана случаев летального исхода не наблюдалось (2,86% и 0% в год соответственно для групп, ОР=0,97; 95% ДИ от 0,901 до 1,04;  $p=0,033^*$ ).

Таким образом, по данным проведенного исследования у больных группы ривароксабана зафиксировано статистически достоверно меньше внутримозговых кровоизлияний и кровотечений в критические органы, а также кровотечений вызывающих летальный исход, чем в группе пациентов принимающих варфарин. Так как ФП является растущей болезнью, при которой профилактика кровотечений и возможного инсульта весьма важна, ривароксабан продемонстрировал себя как надежная альтернатива варфарину.

#### Выводы:

1. Течение заболевания у больных фибрилляцией предсердий за 18 месяцев наблюдения сопровождалось

развитием тромбоэмболических и геморрагических осложнений в 18% случаев.

2. Результаты сравнительной оценки эффективности варфарина и ривароксабана свидетельствуют, что, несмотря на исходный более высокий риск тромбоэмболических осложнений и сопоставимый геморрагический риск среди больных, принимающих ривароксабан по сравнению с группой варфарина, осложнения в первой группе встречались достоверно реже.

3. При отсутствии достоверных отличий между группами, кровотечения (как большие, так и малые) достоверно чаще встречались среди больных, получающих варфарин.

4. В группе больных, принимающих варфарин, установлена связь между «удержанием» МНО и риском развития осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- Kubitza D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2757-65.
- Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S. Rivaroxaban versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation / the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. *N Engl J Med* 2011; 365: 10.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
- Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JJ, Berlowitz DR. Riskadjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 22-9.
- ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban - once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340-347.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83.

## SUMMARY

### COMPARISON OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF THE VARFARINE AND RIVAROKSABAN AMONG THE PATIENTS WITH NOT-VALVATE FIBRILLATION OF ATRIUM

Tseluyko V., \*Opolonska N., Vashakidze Z.

*Kharkov Medical Academy of Undergraduate Studies, Department of Cardiology and functional diagnostics; \*Regional Cardiological Dispensary, Sumy, Ukraine*

In this article the results of comparative assessment of the efficiency of the Rivaroxaban and Varfarine for prevention of stroke and systemic embolic complications in middle and high- stroke risk patients with nonvalvular atrial fibrillation are presented.

Detailed analysis of some risk factors is conducted according to scales: CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED.

The frequency of development of endpoints is defined (stroke, TIA, system embolism, cardiac infarction or death due to cardiovascular reasons, or combination of outcomes) according to initial risk and anticoagulant treatment.

Connection between "retention" of INR and the risk of the thromboembolic and hemorrhagic complications in patients treated with Varfarine are analyzed.

**Keywords:** nonvalvular atrial fibrillation, stroke risk, prevention of stroke, Rivaroxaban, Varfarine, treatment.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ВАРФАРИНА И РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Целуйко В.И., \*Ополонская Н.А., Вашакидзе З.С.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и функциональной диагностики; \*Областной кардиологический диспансер, Сумы. Украина*

В статье проанализированы результаты сравнительной оценки эффективности варфарина и ривароксабана в профилактике инсульта и системных эмболических осложнений у больных умеренного и высокого риска развития инсульта с неклапанной формой фибрилляции предсердий за 18 месяцев наблюдения. Проведен детальный анализ отдельных факторов риска у пациентов по шкалам: CHADS2, CHA2DS2-VASc и HAS-BLED. Определена частота развития конечных точек (инсульт, транзиторная ишемическая атака, системная эмболия, геморрагические осложнения или смерть от сердечно-сосудистых причин, или комбинации исходов) в зависимости от исходного риска и антикоагулянтного препарата. Оценена связь между «удержанием» Международного Нормализованного Отношения и риском развития тромбоемболических и геморрагических осложнений в группе больных, принимающих варфарин.

რეზიუმე

ვარფარინისა და რივაროქსაბანის სამკურნალო ეფექტის შედარებითი შეფასება პაციენტებში არასარქველოვანი წინაგულთა ფიბრილაციით

ვ. ცელუიკო, \*ნ. ოპოლონსკაია, ზ. ვაშაკიძე

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კარდიოლოგიისა და ფუნქციური დიაგნოსტიკის კათედრა; \*რეგიონული კარდიოლოგიური დისპანსერი, სუმი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია ინსულტის განვითარების ზომიერი და მაღალი რისკის მქონე ავადმყოფებზე 18-თვიანი დაკვირვების შედეგები – ვარფარინისა და რივაროქსაბანის თერაპიული



ეფექტის შედარებითი შეფასება ინსულტის და სისტემური ემბოლიური გართულებების პრევენციაში. განხორციელდა რისკის ცალკეულ ფაქტორთა დეტალური ანალიზი CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc და HAS-BLED სკალების მიხედვით. რისკის საწყისი დონიდან და ანტიკოაგულაციური პრეპარატიდან გამომდინარე, განისაზღვრა კვლევის საბოლოო წერტილები: ინსულტი, გარ-

დამავალი იშემიური იერიში, სისტემური ემბოლია, მიოკარდიუმის ინფარქტი, სიკვდილი გულ-სისხლძარღვოვანი მიზეზით, ან გამოსავალთა კომბინაციების განვითარების სისშირე. შეფასებულ იქნა კავშირი INR-ის „შეკავებასა“ და თრომბოემბოლიური და ჰემორაგიული გართულებების განვითარების რისკებს შორის იმ პაციენტთა ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ ვარფარინს.

## МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НВeAg-ПОЗИТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

<sup>1</sup>Стельмах В.В., <sup>2</sup>Оковитый С.В., <sup>1</sup>Романцов М.Г., <sup>3</sup>Туан Н.Х., <sup>4</sup>Оюнгерел М.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»; <sup>3</sup>Госпиталь 103, г. Ханой, Вьетнам; <sup>4</sup>Национальный центр по лечению инфекционных заболеваний, Улан-Батор, Монголия

Несмотря на активное внедрение вакцинации, показатели летальности вследствие цирротической стадии заболевания, декомпенсированной печеночной недостаточностью - гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) по сей день высокие, что указывает на клинико-социальное значение заболевания и диктует необходимость поиска оптимальных, более эффективных методов лечения [13,15].

Эффективность противовирусной терапии препаратами «короткодействующих» интерферонов в монорежиме у НВeAg-позитивных пациентов составляет 20-40%, а при использовании пегилированных форм она несколько выше. Частота вирусологического ответа (по негативации ДНК HBV) у НВeAg-позитивных пациентов 6 месяцев спустя после окончания 48-недельного курса терапии пегилированными интерферонами колеблется в пределах от 7 до 14% [11,14].

Частота вирусологического ответа (по негативации ДНК HBV) у НВeAg-позитивных пациентов 48 недель спустя от начала терапии составляет при применении ламивудина – 36-44%, адефовира – 13-21%, энтекавира – 67%, телбивудина – 60%, тенофовира – 76%, а частота сероконверсии НВeAg после 48-недельного курса терапии нуклеотидными аналогами колеблется в пределах от 12 до 22% на фоне крайне низкой элиминации НВsAg, не превышая 3%, а при применении адефовира и телбивудина - 0,5% [9,12,16].

Обнадёживающей перспективой лечения является комбинация различных методов ингибции вирусной

репликации с помощью нуклеотидных аналогов и индукции адекватного иммунного ответа индукторами интерферона [4,5].

Среди индукторов интерферона клинически эффективными и нашедшими применение оказались лишь немногие, одним из которых является меглюмина акридонацетат (циклоферон), вызывающий образование интерферонов альфа/лямбда и гамма типов, обеспечивая неспецифическую защиту клеток организма от проникновения и репродукции чужеродной генетической информации (вирусов и некоторых других внутриклеточных микроорганизмов), а также участие в регуляции развития основных стадий специфического иммунного ответа [2,3,5].

Лекарственная интерферониндуцирующая терапия, способствующая синтезу ИФН различными клетками *in vivo*, рассматривается как альтернативный подход к оптимизации противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами. Полная стойкая ремиссия (со снижением HBV-DNA до неопределяемых цифр и сохранением нормализации АЛТ в течение 6 месяцев после окончания лечения) наблюдалась: с применением циклоферона у 33% больных, с применением ламивудина - у 44%, комбинированная терапия (циклоферон+ламивудин) эффективна у 54% больных [2,6,8].

Оценивая эффективность и переносимость циклоферона и реаферона+ламивудина у больных, не ответивших на 24-недельный курс ламивудина



(260 больных), полная стойкая ремиссия установилась с использованием комбинации «интерферон-альфа + циклоферон» у 44,1%, с применением «циклоферона+ламивудина» у 35,7% больных, а комбинация «интерферон-альфа+ламивудина» обеспечила эффективность 39,7% случаев. Наилучшая переносимость при 24-недельном курсе отмечена при использовании 2 комбинаций - «циклоферон+ламивудин» и «циклоферон+интерферон» [6].

Различные режимы назначения препаратов рекомбинантных интерферонов и циклоферона пациентам с хроническим гепатитом В (ХГВ) способствуют не только повышению противовирусного эффекта, но и уменьшению частоты и выраженности побочных явлений [1,6].

При HBeAg(+) ХГВ представляется перспективной комбинированная противовирусная терапия с индуктором интерферона, обладающего иммунокорректирующим и противовирусным действием – циклофероном в комбинации с ламивудином [4,8].

Изучение кинетики накопления интерферонов в ответ на индукцию показало, что циклоферон индуцирует синтез раннего интерферона в В-клетках и макрофагах [17].

Так, циклоферон – меглюминовая соль акридонуксусной кислоты уже в дозе 4-14 мг/кг вызывает продукцию  $\alpha/\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\lambda$ -ИФН от 2 до 72 часов с момента введения (рис.), реализуя, таким образом, антивирусную, иммуномодулирующую активность.

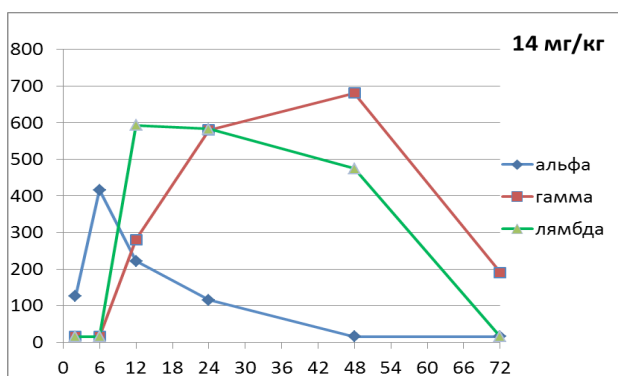


Рис. Индукция эндогенных интерферонов циклофероном в разовой дозе 14 мг/кг массы тела

Цель исследования - оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии циклофероном и ламивудином в сравнении с терапией ламивудином+плацебо, проводимой в течение 48 недель больным хроническим гепатитом В ХГВ HbeAg (+) штаммом HBV.

**Материал и методы.** Обследовано 647 пациентов (504 мужчин и 143 женщины) с хроническим вирусным гепатитом В (HBeAg+). Методом рандомизации сформиро-

ваны 2 группы больных. Из них 323 пациента основной группы получали ламивудин 100 мг внутрь 1 раз в день, ежедневно, 2 часа спустя после еды и циклоферон 600 мг внутрь за 30 минут до еды, 3 раза в неделю в течение 48 недель; 324 пациента группы сравнения получали ламивудин 100 мг внутрь, 1 раз в день, ежедневно, 2 часа спустя после еды и плацебо в течение 48 недель. Процедура рандомизации осуществлялась методом конвертов и таблиц случайных чисел. Диагноз ставился на основании совокупности клинико-лабораторных данных в соответствии с классификацией МКБ-10. Клиническое наблюдение проводилось с учетом этических принципов, заложенных Хельсинкской декларацией и отраженных в ICH (Руководство по надлежащей клинической практике).

Комплексное обследование включало осмотр по органам и системам, оценку признаков заболевания (симптом/синдром). Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением уровней билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы, креатинина, показатели коагулограммы (протромбин по Квику, протромбиновое время, АПТВ, международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген по Клауссу). Вирусные антигены HBsAg, HBeAg и антитела к вирусам HBsAb, HBeAb, HBcorIgM, HBcorIgG, HDVIgG, определение антител к HCV (HCVcorIgM, HCVcorIgG,) осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Уровень ДНК HBV измеряли методом ПЦР (Roche COBAS Amplicor Monitor, порог чувствительности 300 копий/мл). Проводилось молекулярно-биологическое исследование крови на детекцию ДНК HBV (метод ПЦР для «мутантных» штаммов YMDD).

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, электрокардиографию (ЭКГ), фиброгастроуденоскопию (ФГДС), чрескожную биопсию печени с определением индекса гистологической активности (Knodell), стадии фиброзирования.

Под наблюдением находились мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с верифицированным диагнозом «хронический HBeAg-положительный вирусный гепатит В», с наличием HBsAg (+) более 6 месяцев; HBeAg (+);  $5 \log_{10} < \text{ДНК HBV} < 9 \log_{10}$  МЕ/мл; повышение активности АлАТ в сыворотке крови в 2-5 раз выше верхней границы нормы. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на 12, 24, 36, 48 неделе терапии, а так же в течение последующих 24 недель наблюдения после окончания терапии.

Для интерпретации полученных данных использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Оценка значимости различия проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами проводилась при помощи U-критерия Манна-Уитни, между связанными выборками – при помощи теста Вилкоксона и Sign теста. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0,05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p<0,05$ .

В исследование было включено 647 пациентов (504 мужчин и 143 женщины) с хроническим гепатитом HBeAg (+) В (ХГВ), их возраст колебался от 18 до 60 лет. Больные наблюдаемых групп сбалансированы по исходным клиническим и демографическим характеристикам. Средний возраст пациентов составил  $33,2\pm 9,8$  лет в основной группе и  $32,5\pm 10,2$  лет - в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациентов

Характеристики	Ламивудин +циклоферон (n=323)	Ламивудин +плацебо (n=324)	p
Возраст - годы	33,2±9,8	32,5±10,2	0,86
Мужской пол - абс. (%)	248 (77)	256 (79)	0,84
Раса или этническая группа - абс. (%)			
Европейцы	210 (65)	224 (63)	0,76
Азиаты	113 (35)	120 (37)	
Регион - абс. (%)			
Российская Федерация	323 (100)	324 (100)	1,0
Индекс некро-воспалительной активности (Knodell)	7,7±2,9	7,6±2,7	0,42
Стадия фиброза по Ishak	2,5±1,2	2,4±1,3	0,31
Стадия >3 - %	41	43	0,68
Стадия >5 (цирроз) - %	5	6	0,78
Средний уровень HBV ДНК			
Методом ПЦР - log копий/мл	7,1±1,7	7,0±1,8	1,0
HBeAg(+) - абс. (%)	323 (100)	324 (100)	1,0
HBeAg антитела-негатив. - абс. (%)	323 (100)	324 (100)	1,0
АлАТ - ЕД/л	140±88,3	146±74,5	0,83

**Результаты и их обсуждение.** В конце 48 недели противовирусной терапии уровень нормализации аланин-аминотрансферазы в сыворотке крови был высок у 78% (252/323) пациентов, принимавших комбинированную терапию (ламивудин + меглюмина акридонатацетат), у 62% (201/324) пациентов, принимавших ламивудин (таблица 3).

На 24 неделе наблюдения после окончания противовирусной терапии у 68% (220/323) пациентов, принимавших ламивудин + циклоферон, сохранялись нормальные значения АлАТ, по сравнению с 29%

(94/324) больными, которым был назначен курс только ламивудина (таблица 2). Неопределяемый уровень ДНК HBV (менее 300 копий/мл по данным ПЦР) на 48 неделе у больных, получавших ламивудин + меглюмина акридонатацетат, регистрировался у 46% пациентов против 38% больных, получавших ламивудин ( $p<0,01$ ). Снижение виремии от исходного уровня на 48 неделе у получавших ламивудин + меглюмин акридонатацетат составило  $-6,0$  log копий/мл, чем у получавших ламивудин ( $-5,3$  log копий/мл,  $p<0,01$ ), регистрировался меньший риск развития рецидивов к 24 неделе периода наблюдения (13% против 86%,  $p<0,001$ ).

Таблица 2. Показатели эффективности лечения на 24 неделе наблюдения у пациентов с HBeAg(+) ХГВ

Показатель	Ламивудин +циклоферон (n=323)	Ламивудин +плацебо (n=324)	p
Вирусологический:			
HBV ДНК <300 копий/мл ПЦР - абс. (%)	129 (40)	16 (5)	<0,001
Биохимический:			
нормализация активности Алт - абс. (%)	220 (68)	94 (29)	<0,001
Серологический:			
сероконверсия по HBeAg - абс. (%)	97 (30)	59 (18)	<0,001
потеря HBsAg - абс. (%)	23 (7)	4 (1)	<0,001

Таблица 3. Вирусологический, биохимический и серологический ответ в конце 48 недели терапии у пациентов с HBeAg(+) ХГВ

Показатель	Ламивудин +циклоферон (n=323)	Ламивудин +плацебо (n=324)	Р
Вирусологический:			
HBV DNA <300 копий/мл ПЦР - абс. (%)	149 (46)	124 (38)	<0,01
среднее снижения уровня HBV DNA ПЦР - log копий/мл	-6,0±2,1	-5,3±2,0	<0,01
Биохимический:			
нормализация активности Алт - абс. (%)	252 (78)	201 (62)	<0,01
серологический:			
потеря HBeAg - абс. (%)	123 (38)	65 (20)	<0,001
сероконверсия по HBeAg - абс. (%)	104 (32)	62 (19)	<0,001
потеря HBsAg - абс. (%)	17 (5)	4 (1)	<0,001

Первичное отсутствие ответа определялось как отсутствие существенных изменений в уровне HBV ДНК в сыворотке крови больных (определяемый уровень остается выше  $5 \log_{10}$  копий/мл) в течение всего курса терапии. Среди наблюдаемых пациентов отсутствие первичного эффекта регистрировалось значительно реже у пациентов, принимавших комбинированное лечение, по сравнению с пациентами, принимавшими ламивудин (5% и 26% соответственно,  $p < 0,001$ ). Потеря HBeAg и сероконверсия по HBeAg на 48 неделе терапии произошла в 38% и 32% случаев, соответственно, у получавших ламивудин +циклоферон, что выше по сравнению с показателями больных, получавших ламивудин (20% и 19%, соответственно,  $p < 0,001$ ) (таблица 3). 24 недели спустя частота сероконверсии по HBeAg на фоне комбинированной терапии составила 30%, а у больных получавших ламивудин - 18%. Высокая частота клиренса HBsAg наблюдалась у больных, получавших ламивудин+ меглюмина акридоната, составив 7% против 1% ( $p < 0,001$ ), (таблица 2).

Первичной конечной точкой эффективности терапии принято считать долю больных с уменьшением на 2 балла индекса гистологической активности по Knodell (без ухудшения степени фиброза - на 48 неделе, по сравнению с исходным уровнем). Уменьшение некро-воспалительного компонента по данным парных биопсий регистрировалось чаще у пациентов, получавших комбинированное лечение - 71%, против 57% больных, получавших только ламивудин ( $p < 0,01$ ). Уменьшение стадии фиброза (по Ishak) более чем на 1 балл, по сравнению с исходным уровнем, происходило чаще у пациентов основной группы (40%), чем у больных, находившихся только на терапии ламивудином (29%) ( $p < 0,05$ ).

За время наблюдения (24 неделя после окончания терапии) нормальный уровень трансаминаз, неопределяемый уровень ДНК HBV и сероконверсия по HBeAg составила 30% у пациентов, принимавших комбинированную противовирусную терапию, против 18% пациентов, получавших ламивудин.

Рецидив определялся по увеличению уровня HBV DNA в сыворотке крови больных на  $1 \log_{10}$  копий/мл в течение всего курса лечения, уровень рецидивов репликации вируса у пациентов, принимавших ламивудин и циклофероном, по сравнению с пациентами, принимавшими ламивудин, составил, соответственно 13% и 86%.

Устойчивость к ламивудину к 48 неделе (мутации в YMDD-участке гена ДНК-полимеразы вируса гепатита В) обнаружена у 26% (85/324) пациентов, получавших ламивудин, и лишь у 7% (23/323) пациентов, получавших комбинированную терапию; отмечалась хорошая переносимость комбинированной терапии.

Показано преимущество применения противовирусной терапии (меглюмина акридоната + ламивудин) в течение 48 недель больных хроническим вирусным гепатитом В (HBeAg+) по сравнению с лечением ламивудином в отношении: клиренса ДНК HBV к 48 неделе терапии (46% против 38%,  $p < 0,01$ ); степени подавления вирусной нагрузки к 48 неделе терапии (-6,0 против -5,3  $\log_{10}$ ,  $p < 0,01$ ); сероконверсии HBeAg к 48 неделе терапии (32% против 19%,  $p < 0,001$ ); элиминации HBsAg к 24 неделе периода наблюдения (7% против 1%,  $p < 0,001$ ); развития биохимического ответа к 48 неделе терапии (нормализация Алт) (78% против 62%,  $p < 0,01$ ); достижения гистологического улучшения к 48 неделе терапии (уменьшение ИГА) (71% против 57%,  $p < 0,01$ ); лучшего профиля резистентности: частота развития устойчивый штаммов вируса (7% против 26%,  $p < 0,05$ ); минимизации риска развития рецидивов к 24 неделе периода наблюдения (13% против 86%,  $p < 0,001$ ).

Для реализации противовирусного эффекта ламивудина требуется внутриклеточное фосфорилирование неактивной формы ламивудина в трифосфат, конкурируя с цитидином, встраиваясь в синтезируемую цепь ДНК HBV, он блокирует полимеразу вируса. Прекращение приема ламивудина до наступления сероконверсии HBeAg неизбежно приводит к реактивации вирусной

инфекции и рецидиву активности гепатита. В ряде проведенных ранее исследований показано, что частота сероконверсии по HBeAg после 48-недельного курса противовирусной терапии ламивудином не превышает 16-18%, а при использовании других аналогов нуклеотидов – не более 22% [9,11].

У больных, получавших комбинированную терапию, частота сероконверсии HBeAg на 48 неделе терапии составила 32%, против 19% у получавших только ламивудин ( $p<0,001$ ), обеспечивая меньшую частоту возникновения рецидивов к 24 неделе наблюдения (13% против 86%,  $p<0,001$ ).

Одним из неблагоприятных моментов при лечении ламивудином является развитие резистентности на фоне приема препарата, что влечет за собой увеличение «вирусной нагрузки» (вирусологический прорыв) и потерю гистологического контроля [10]. Прямым следствием мощного подавления вируса, связанным с применением комбинированной терапии является уменьшение частоты возникновения лекарственной устойчивости к 48 неделе (7% против 26%,  $p<0,05$ ).

Большее влияние на подавление вируса (клиренс ДНК HBV к 48 неделе терапии: 46% против 38%,  $p<0,01$ ; степень подавления виремии HBV -6,0 против -5,3  $\log_{10}$ ,  $p<0,01$ ), а также улучшение гистологической активности (ГА) ткани печени (57,0 против 71,0%,  $p<0,01$ ) доказывает преимущество применения комбинированной противовирусной терапии в лечении HBeAg-положительных пациентов с ХГВ по сравнению с монотерапией ламивудином.

#### **Выводы:**

1. 48-недельная комбинированная терапия продемонстрировала лучшую прямую противовирусную активность, чем терапия только ламивудином у HBeAg-положительных пациентов с ХГВ, а так же наименьшую частоту первичной неэффективности лечения, развития резистентности и возникновения рецидивов.
2. При HBeAg-положительном ХГВ комбинированная терапия хорошо переносима, имеет высокий профиль безопасности и высокую эффективность, в сравнении с монотерапией ламивудином. Синергидный противовирусный эффект комбинированной противовирусной терапии обеспечивается блокированием ДНК-полимеразы HBV (ламивудин) индукцией синтеза интерферонов- $\alpha/\beta$ ,  $\gamma$ , которые связываются со своими клеточными рецепторами, активируя цитоплазматические киназы, индуцирующие антивирусные гены, ингибирующие репликацию вируса с помощью различных механизмов, включая связывание с нуклеокапсидом, ингибирование трансляции, деградации ДНК, индукцию апоптоза, оказывая более выраженный подавляющий эффект на синтез HBV ДНК по сравнению с монотерапией ламивудином.

3. В группе пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию вследствие более сильного подавления репродукции HBV наблюдалось снижение виремии на фоне двойной терапии; редкое развитие лекарственной устойчивости; иммуномодулирующий эффект у пациентов, проявляющийся более высокой частотой сероконверсии по HBeAg и высоким клиренсом HBsAg. Высокий уровень ингибции вируса в сочетании с иммуномодулирующим действием обеспечивает низкий уровень рецидивов.

4. 48-недельный курс комбинированной терапии HBeAg-положительных пациентов с ХГВ целесообразно считать терапией первой линии при HBeAg-положительном ХГВ у пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеотидов и, как вариант терапии, ламивудин-рефрактерных пациентов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Горячева Л. Г., Шилова И. В. Диагностика и лечение вирусных гепатитов В и С у детей раннего возраста. Врач 2006; 8: 32–35.
2. Радченко В.Г., Стельмах В.В. Козлов В.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С. Руководство для врачей. СПб.: 2004; 168.
3. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Голубев С.Ю. Иммунодефицитные состояния и коррекция циклофероном: Руков. для врачей. Академия естествознания Рос. Федерации; НТФФ “Полисан”.СПб.: Аполлон; 1998: 80.
4. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Баранова И.П. и др. Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита В, резистентного к лечению ламивудином. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова 2006; 2: 7–13.
5. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Шульдяков А.А., и др. Комбинированная терапия хронического вирусного гепатита В и ее влияние на качество жизни. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова 2006; 1.
6. Стельмах В.В. Возможности интерферон-индуцирующей терапии при латентной HBV-инфекции. Экспериментальная и клиническая фармакология. СПб.: 2011; 74(5): 35-39.
7. Стельмах В.В. Морфофункциональное состояние системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом В и С при проведении этиопатогенетической терапии. Автореф. дисс... канд. мед наук. СПб.: 2003.
8. Стельмах В.В. Хронический гепатит В. Вопросы стратегии и тактики профилактики донологических состояний и заболеваний внутренних органов. Рук-во для врачей под ред. Радченко В.Г. СПб.: 2011; 271-283.
9. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. Acomparision of entecavirand lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354: 1001-1010.



10. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
11. Janssen HL, van ZM, Senturk H, Zeuzem S, Acarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
12. Lai CL, Gane E, Liaw YE, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-2588.
13. Lai CL, Ratzu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-2094.
14. Law GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for the HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695.
15. Lok A.S., Heathcot EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000 – summary of workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853.
16. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455.
17. Zarubaev V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z. et al. Direct antiviral effects of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6. *Antiviral Res.* 2003; 58(2): 131-137.

## SUMMARY

### MEGLUMINE ACRIDONACETATE IN COMBINED ANTIVIRAL TREATMENT OF HBeAg-POSITIVE CHRONIC HEPATITIS B

<sup>1</sup>Stelmakh V., <sup>2</sup>Okovityi S., <sup>1</sup>Romantsov M., <sup>3</sup>Tuan N., <sup>4</sup>Oyungerel M.

<sup>1</sup>North-Western Saint-Petersburg State Medical University after I.I. Mechnikov; <sup>2</sup>Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy; <sup>3</sup>Hospital 103, Ha Noi, Vietnam; <sup>4</sup>Center for Communicable Diseases, Ulaanbaator city, Mongolia

647 patients with HBeAg positive chronic hepatitis B who have not previously received antiviral therapy were participated in randomized, post-marketing, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Interferon inducer cycloferon was presented as study drug. 323 patients with chronic hepatitis B (HBV) with “wild” HBeAg(+) strain of HBV were treated with cycloferon and Lamivudin for 48 weeks. Control group included 324 patients with similar pathology, treated with Lamivudin and placebo for 48 weeks. The study has shown the benefit of cycloferon+lamivudin treatment in comparison with lamivudin monotherapy. Improving of liver histology in 48 weeks of the therapy was observed in 71% of patients in Study group in comparison with 57% in control group (p<0.01). Combined

therapy has resulted in decrease of relapse by 24 week of the follow-up period (13% vs. 86%, p<0.001). The higher efficacy of cycloferon+lamivudin in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B has proven the role of own antiviral effect of interferon inducer cycloferon, interferon effect of cycloferon in the elimination of virus-infected hepatocytes, as well as the presence of an immunomodulatory effect of the preparation, aimed at the elimination of HBeAg and HBsAg with the following seroconversion.

48-week course of combined antiviral therapy of HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B is recommended as first-line therapy for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B, who have not previously received nucleoside analogues, as well as alternative therapy of Lamivudin-refractory patients.

**Keywords:** HBeAg-positive chronic hepatitis B, cycloferon, meglumine acridonacetate.

## РЕЗЮМЕ

### МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ HBeAg- ПОЗИТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

<sup>1</sup>Стельмах В.В., <sup>2</sup>Оковитый С.В., <sup>1</sup>Романцов М.Г., <sup>3</sup>Туан Н.Х., <sup>4</sup>Оюнгерел М.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»; <sup>3</sup>Госпиталь 103, Ханой, Вьетнам; <sup>4</sup>Национальный центр по лечению инфекционных заболеваний, Улан-Батор, Монголия

В рандомизированном, пострегистрационном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 647 больных с диагнозом HBeAg-позитивный хронический гепатит В, ранее не получавших противовирусной терапии (нуклеотидными аналогами или интерферонами). В качестве изучаемого препарата представлен индуктор интерфероногенеза - циклоферон, который получали 323 пациента с хроническим гепатитом В (ХГВ), с “диким” HBeAg (+) штаммом HBV при проведении комбинированной двойной противовирусной терапии циклофероном и ламивудином в течение 48 недель. Группу сравнения составили 324 пациента с аналогичной патологией, которым на протяжении 48 недель проводилась противовирусная терапия ламивудином и плацебо. Исследование, по частоте достижения биохимической ремиссии, показало преимущество применения двойной схемы противовирусной терапии - циклоферон+ламивудин по сравнению с монотерапией ламивудином по развитию вирусосо-



логического ответа: частота достижения сероконверсии по HBeAg к 48 неделе терапии и частота достижения клиренса HBsAg. Улучшение гистологической картины ткани печени спустя 48 недель терапии наблюдалось у 71% больных основной группы, в группе сравнения - в 57% случаев ( $p < 0,01$ ). Комбинированная терапия привела к меньшей частоте возникновения рецидивов к 24 неделе периода наблюдения. Более высокая эффективность применения циклоферон+ламивудин у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (HBeAg+) указывает на роль собственного противовирусного эффекта индуктора интерфероногенеза циклоферона,

интерферониндуцирующего эффекта циклоферона в элиминации вирус-инфицированных гепатоцитов, а также на наличие иммуномодулирующего влияния препарата, направленного на исчезновение HBeAg и HBsAg с последующей сероконверсией.

48-недельный курс комбинированной противовирусной терапии HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ целесообразно применять как терапию первой линии при HBeAg-позитивном ХГВ у пациентов, ранее не получавших аналоги нуклеозидов, а так же как вариант терапии ламивудин-рефрактерных пациентов.

### რეზიუმე

მეგლუმინის აკრიდონაცეტატის ეფექტურობის შეფასება HBeAg-პოზიტიური ქრონიკული B ჰეპატიტით ავადმყოფების კომბინირებულ მკურნალობაში

<sup>1</sup>გ. სტელმახი, <sup>2</sup>ს. ოკოვიტი, <sup>3</sup>მ. რომანცოვი, <sup>4</sup>წ. ტუან, <sup>4</sup>მ. ოიუნგერელ

<sup>1</sup>ო. მეჩნიკოვის სახ. ჩრდილო-სამხრეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი, სანკტ-პეტერბურგი;  
<sup>2</sup>სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო ქიმიკო-ფარმაცევტული აკადემია;  
<sup>3</sup>103-ე ჰოსპიტალი, ჰანოი, ვიეტნამი;  
<sup>4</sup>ინფექციური დაავადებების ეროვნული ცენტრი, ულან-ბატორი, მონღოლეთი

რანდომიზებული, პოსტრეგისტრაციული, ორმაგი, ბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი გამოკვლევის ობიექტს წარმოადგენდა 647 პაციენტი HBeAg-პოზიტიური ქრონიკული B ჰეპატიტით, რომელთაც ადრე არ ჰქონდათ ჩატარებული ვირუსსაწინააღმდეგო მკურნალობა (ნუკლეოტიდური ანალოგებით ან ინტერფერონით), მათგან 323 პაციენტს ქრონიკული B ჰეპატიტით (ქბგ), “ველური” HBeAg (+) და HBV შტამით უტარდებოდა კომბინირებული ორმაგი ვირუსსაწინააღმდეგო მკურნალობა ციკლოფერონით და ლამივუდინით. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ციკლოფერონის (ინტერფერონგენეზის ინდუქტორი) ეფექტურობის შეფასება ზემოაღნიშნული ავადმყოფების მკურნალობაში.

საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 324 პაციენტმა ანალოგიური პათოლოგიით, რომელთაც 48 კვირის განმავლობაში უტარდებოდა მკურნალობა ლამივუდინით და პლაცებოთი. ბიოქიმიურმა კვლევამ

რემისიის მიღწევის თვალსაზრისით გამოავლინა ორმაგი სქემით ვირუსსაწინააღმდეგო მკურნალობის (ციკლოფერონით და ლამივუდინით) უპირატესობა მონოთერაპიასთან (ლამივუდინით) შედარებით, რაც გამომუდგენდა ვირუსოლოგიური პასუხის ჩამოყალიბებით. 48-კვირიანი მკურნალობის შედეგად დეიდის ქსოვილის ჰისტოლოგიური სურათის გაუმჯობესება ავადმყოფთა ძირითად ჯგუფში აღინიშნა შემთხვევათა 71%-ში, საკონტროლო ჯგუფში კი – 57%-ში ( $p < 0,01$ ). 24 კვირის კომბინირებული მკურნალობის შედეგად აღინიშნა რეციდივების გაცილებით უფრო ნაკლები სიხშირე. ციკლოფერონ+ლამივუდინით მკურნალობისას მაღალი ეფექტურობა მიანიშნებს საკუთრივ ციკლოფერონის ვირუსსაწინააღმდეგო, ვირუს-პოზიტიური ჰეპატიტების ელიმინაციის ინტერფერონმაინდუცირებულ ეფექტზე და პრეპარატის იმუნომამოღუდი-რებულ გავლენაზე.

## PROGNOSTIC VALUE OF EEG PATTERNS IN DIFFERENT ETIOLOGICAL TYPES OF COMA

Khaburzania M., Beridze M.

*Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

As known, Coma is a state of unresponsiveness resulting from a severe brain injury. Comatose patients typically cannot be aroused to respond appropriately to vigorous stimulation. Coma may occur for various reasons, such as, brain injury from trauma or central nervous system infective and non infective diseases, global ischemia and hypoxia, intoxication, diabetes and etc. This is the medical emergency requiring the rapid action to save life and brain functions [17].

Determining the cause of coma usually defines the type of treatment to apply. Generally, coma does not last for more than a few weeks. A patient can recover or die from the coma state. If coma does not change after an extended period of time, it can be reclassified as the persistent vegetative state (PVS), a condition characterized by wakeful appearance and unconsciousness [6]. Usually, those in a persistent vegetative state for year and more, rarely wake up due to failure to recover the normal physiologic brain functions associated with wakefulness and cognition. Though, several patients with PVS found to have the minimally conscious state (MCS), when EEG resembles the patterns during general anesthesia, sleep, and the awaked state. Such patients have the better prognosis for survival. Generally, relatives of patients with coma state may face significant medical, ethical and legal problems [7].

Advances in neuro-imaging techniques may assist to the better understanding of consciousness disorders due to severe brain injuries and to the determining of patients having chance to recover from coma state. The most accessible and available tool to help the clinicians in the diagnosis of consciousness disorders is the Standard EEG. The patterns of EEG activity observed in comatose patients depend on the type, localization and extent of the brain injury [14]. In present study we purposed to investigate the prognostic value of EEG patterns in different types of coma and whether the coma etiology effects the relation of EEG patterns with coma outcome.

**Material and methods.** Totally 175 coma patients, 94 male and 81 female, aged from 18 to 75 were investigated at Emergency Medicine Department of Republic University Hospital, Tbilisi, Georgia, during 2009-2013 years. Diagnosis of Coma, vegetative state (VS) and minimally conscious state (MCS) was made according to the International criteria [10,11,15]. Patients were evaluated prospectively in acute ( $\leq 1$  month) and chronic ( $> 1$  month) stages of coma. Consciousness was evaluated by Glasgow Coma Scale (GCS) [7]; patients assessed clinically and by Electroencephalography (16 channel EEG apparatus-NEUROCOM,

Independent Component analysis (ICA) computed, USA, 2006). Auditory evoked potentials and cognitive evoked potentials p300 were studied by EEG -regime for evoked potentials, ICA computed [8,9]. Conditions of registration: C3 and C4 electrodes were applied, impulses leaded by ipsilateral ear electrodes, grounded electrode Fpz, sensitivity -20mV/unit at recording and for spacing 5mV/unit, frequency line 0.1 (0.5) - 30Hz, stimulation binaural, stimulation longevity -50msec, insensiveness-80db with 1 sec intervals between stimuli, significant stimulation frequency tone -2000Hz, insignificant stimulation frequency tone-1000Hz, appearance of significant and insignificant stimulation was pseudo-accidental and at every fifth insignificant stimulus 1 or 2 significant stimulus was arising. Epoch analysis was 750-1000msec, number of spacing amounted 30.

According to the coma etiology patients were divided as toxic coma (18 patients - I gr.), diabetic coma (12 patients - II gr.), hepatic coma (7 patients - III gr.), coma due to hemorrhagic stroke (24 patients - IV gr.), coma due to ischemic stroke (29 patients - V gr.), coma due to subarachnoid/parenchymal hemorrhage (10 patients - VI gr.), post-hypoxic coma (33 patients - VII gr.) and traumatic coma (43 patients - VIII gr.). Brain injury was visualized by conventional CT immediately at admission. Radiologist blinded to study protocol defined the lesion type, site and size. All patients were studied for coma etiology, GCS, pupil photoreaction, corneal reflex, tracheal reflex, oculocephalic reflex, localization of sound and pain, length of being in coma state, coma outcome. Outcome was defined as death, vegetative state (VS), recovery with disability and recovery without disability. All outcomes were calculated in each etiological group. Patients recovering from coma were assessed by Disability Rating Scale (DRS) ranging from a score of 30=dead to 0=no disabilities [12]. Cognitive status of recovered patients was assessed by Mini Mental State Examination (MMSE) scale [3]. Severe neuro-cognitive disorders (SND) were rated (MMSE  $\leq 9$ points).

Statistical analysis of data performed by SPSS-11.0. Parametric and Non-parametric statistics was applied to reveal the trends between and within different groups. Spearman's rank correlation and Log-Linear regression analysis has been conducted. Frequency bar analysis performed with Chi-square, ANOVA was applied for categorical variables. All above mentioned researched factors as well as dominated EEG background activity patterns entered in linear and multinomial logistic regression analysis toward the probable functional outcome of coma.

**Results and their discussion.** From 175 coma patients totally 55 patients died within first month, 23 patients found to be in VS, 43 patients recovered with moderate and severe disability, 54 patients recovered without disability. In I group (18 patients -10.28%) according to the dominated EEG background activity patterns 5 patients showed delta coma (2-2.5 Hz activity), (GCS=4-5); 3 of them died within 4-6 weeks and 2 patients survived with severe neurological deficiency (DRS=20 and 22 respectively). 2 patient revealed alpha like EEG (8-12 Hz activity), GCS=5; and died within 1 month. 11 patients (GCS=5-7) found to be with beta coma (12-16 Hz activity) and survived with (DRS= 9.0±3.5). In II group (12 patients - 6.85%) 4 patients showed the delta coma with GCS=4 and died within 2-6 weeks, 8 patients (GCS=5-8) were fixed with beta coma; all of them survived without deficiency (DRS=0). In III group (7 patients - 4%) 1 patient (GCS=4) found delta EEG pattern and 6 patients (GCS=6-8) showed beta EEG patterns, 1 patient died and the rest survived (DRS=0); in IV group (24 patients - 13.71%) 7 patients revealed delta coma with GCS=4, while 6 of them died within month and 1 patient developed VS. From 7 patients (GCS=5) with alpha coma 5 patients developed VS and 2 patients survived (DRS=22±3.5); 4 patients (GCS=6-7) registered as beta coma and survived (DRS=19±3.2), 6 patients (GCS=7-8) with theta EEG patterns (4-7 Hz activity) revealed full recovery in 4 cases and with deficiency- in 2 cases ((DRS= 18, 19 respectively). In V group (29 patients - 16.57%) 8 patients found with delta coma (GCS=4-5) and all of them died within 5 weeks, 10 patients were with alpha coma (GCS=5-7), 3 of them developed VS, 6 patients

survived (DRS=17±2.5), 1 patient recovered (DRS=4); from 8 patients (GCS=7-8) with beta coma 4 patients survived (DRS=18±3.5) and more 4 patients recovered with (DRS=6.5±2.0); 3 patients found with theta coma (GCS=8) and recovered without deficiency within month (DRS=0). The VI group comprised 10 patients (5.71%), among them 4 patients (GCS=4-5) had delta EEG pattern and died within month; from 3 patients with alpha EEG pattern 2 patients developed VS (GCS=6) and 1 patient (GCS=7) survived (DRS= 22); 1 patient (GCS=7) with beta coma survived with deficiency (DRS=16); from 3 patients (GCS=8) with theta coma 2 patients survived (DRS=17.18 respectively) and 1 patient recovered fully (DRS=0). In VII group (33 patients - 18.85%) 13 patients (GCS=4-5) found to have delta coma and died within 4-6 weeks, from 10 patients with reactive alpha coma 4 patients (GCS=5) developed VS and 6 patients (GCS=5-6) survived with deficiency (DRS=17±4.5); from 6 patients (GCS=6-7) with beta coma 4 patients survived (DRS= 14±3.5) 2 patients recovered fully (DRS=0); 4 patients (GCS=7-8) with theta coma recovered without deficiency within month (DRS=0). In VIII group (43 patients-24.57%) 12 patients (GCS=4-5) with delta coma died within month; among 12 patients (GCS=5) with alpha coma 5 patients developed VS, 7 patients (GCS=5-6) survived (21.5±3.5); from 11 patients (GCS=6-7) with beta coma 1 patient developed VS, 5 patients recovered fully (DRS=0), 5 more patients survived (DRS=15.±4.5); from 8 patients (GCS=7-8) with theta coma 2 patients developed VS and 6 patients recovered fully (DRS=0). Percentage of background EEG patterns distribution inside groups is given (Table 1).

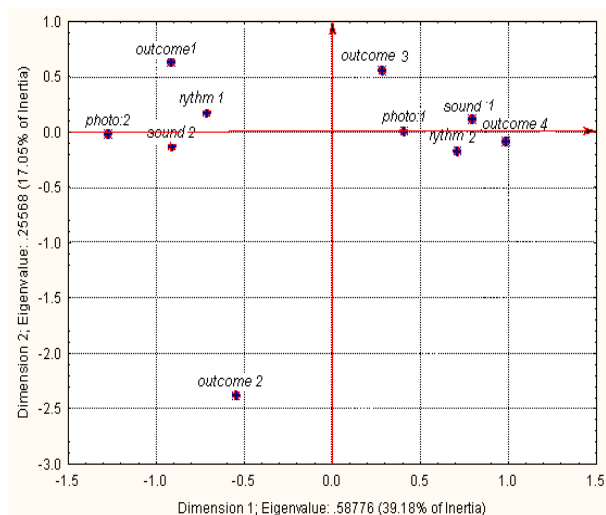
Table 1. Percentage of EEG background patterns distribution inside each etiological group of coma

Etiological group	Number of patients (% from total)	Alpha EEG pattern (%)	Beta EEG pattern (%)	Delta EEG pattern (%)	Theta EEG pattern (%)
1 <sup>st</sup> Toxic	18 (10.28%)	5.6	61.2	33.4	0
2 <sup>nd</sup> Diabetic	12 (6.85%)	0	66.7	33.4	0
3 <sup>rd</sup> Hepatic	7 (4%)	0	85.7	14.3	0
4 <sup>th</sup> Hemorrhagic	24 (13.71%)	29.1	16.7	29.1	25
5 <sup>th</sup> Ischemic	29 (18.5%)	34.5	27.6	27.6	10.35
6 <sup>th</sup> Subarachnoid/parenchymal hemorrhage	10 (5.71%)	30	10	40	30
7 <sup>th</sup> Hypoxic	33 (18.85%)	30.3	18.2	39.4	12.1
8 <sup>th</sup> Traumatic	43 (24.57%)	27.9	25.5	27.9	18.6

In 23 patients with VS, the 6 patients with theta frequency, 1 patient with beta EEG pattern and 2 patients with alpha frequency revealed the signs of MCS. All these patients

studied for auditory evoked potentials and found to be positive for long latency waves (p=300). Correspondence analysis (share in variability of frequen-

cies) of investigated factors including photo reaction, corneal reflex, tracheal reflex, oculo-cephalic reflex, localization of sound and pain, EEG background pattern, coma outcome revealed that photo reaction (Chi-sqr.=21.54503; p=0.000081) and localization of sound (Chi-sqr.=31.10493; p=0.000001) are in a strong association with EEG delta and theta rhythms and with coma outcome (Fig. 1).

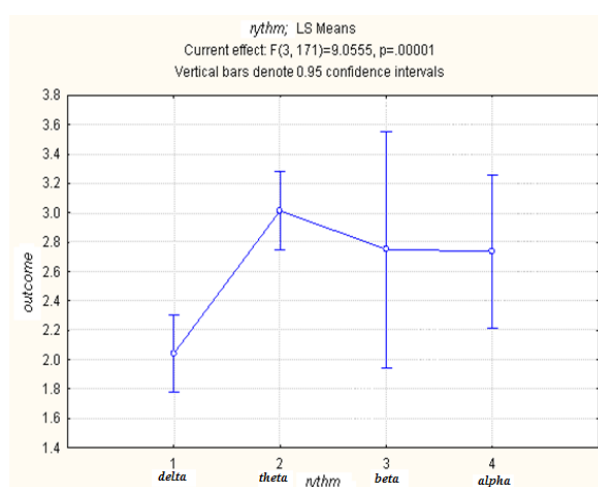


Outcome 1 - death; outcome 2 – VS; outcome 3 – MCS; outcome 4 - recovery; photo 1, sound 1 - positive reaction; photo2, sound 2 - no reaction; rhythm 1 – delta EEG pattern rhythm 2 –theta EEG pattern

Fig.1. Correspondence analysis of the investigated independent factors toward coma outcome (analysis included photo reaction, corneal reflex, tracheal reflex, oculo-cephalic reflex, localization of sound and pain, EEG background pattern; only significant factors are given on figure)

The high amplitude theta frequencies in frontal and temporal lobes were revealed in MCS patients against PVS (p<0.001) and were strongly correlated with prolongation of latency of cognitive evoked potentials (p300) arising by binaural stimulation (r=+0.47; p<0.01). In

researched etiological groups of coma, ANOVA analysis of EEG background patterns toward gradation of outcome revealed the significance of delta and theta EEG frequencies (Fig. 2) as well as Log-Linear Analysis of all researched factors showed the significance of delta and theta EEG patterns toward the mean predicted probability of coma outcome. Alpha and beta EEG background patterns found no significant association with coma outcome (Chi-sqr.=0.287241; p=0.96). Spirmman rank correlation analysis inside clinical groups did not found (p<0.6) significant association between GCS values and coma EEG background frequencies. Effect of coma etiology on the association of delta and theta EEG patterns with coma outcome showed that only in traumatic and hemorrhagic coma the etiological factor was significant (Table 2).



The delta and theta EEG background frequencies have the correlation toward probability of coma outcome (p<0.00001); beta and alpha frequencies found no significance for outcome probability in given model

Fig. 2. Comparison of EEG background frequency means toward the coma outcome gradation (ANOVA analysis)

Table 2. Effect of the etiological factor on the relation of EEG background frequencies with coma outcome (Log-Linear Analysis)

Coma etiology	Prt.Ass. Chi-sqr.	Prt.Ass. p	Mrg.Ass. Chi-sqr.	Mrg.Ass. p
Toxic coma	3.214426	0.072992	3.129680	0.076879
Diabetes coma	0.677086	0.878580	0.684599	0.876820
Hepatic coma	1.050570	0.305376	0.908053	0.340631
Hemorrhagic coma	12.95970	0.004725	12.59986	*0.005587
Ischemic coma	1.261229	0.261419	0.428941	0.512509
subarachnoid/parenchimal hemorrhage coma	0.473811	0.491239	0.417514	0.518180
Hypoxic coma	2.982885	0.394272	2.926589	0.403083
Traumatic coma	7.924632	0.047595	8.878932	*0.030945

\* - p<0.05

\*Significance was found in Hemorrhagic and Traumatic coma



In hemorrhagic coma the site and size of hemorrhage on CT scans was negatively correlating with GCS value ( $r=-0.42$ ;  $p<0.01$ ) and had significance for coma outcome ( $p<0.000$ ). In traumatic coma positive correlation was established between the frequency of delta EEG pattern and the size of brain injury on CT ( $r=+0.32$ ;  $p<0.05$ ). DRS found no correlation with CCS and EEG background patterns, though, DRS was significantly higher in traumatic coma patients compared to other groups. SND was correlating with a low amplitude decreased power delta ( $r=+0.21$ ;  $p<0.001$ ) and theta frequencies ( $r=+0.27$ ;  $p<0.001$ ) in survived coma patients.

The value of the standard EEG to predict outcome in different types of coma is the issue of wide discussions and investigations. To make the accurate prognosis of coma state is the key problem for physicians as they often face moral as well as juridical problems from patient's relatives. EEG investigation is the important and highly available tool for the assessment of bilateral integrity and activity of the brain as well as that of the reticular activating system (RAS). Following severe brain injury the functional level of recovery can be demonstrated by minimally conscious state (MCS). Patients in MCS demonstrate signs of response to external stimuli without ability to communicate. Though, such patients mostly fail to recover from coma state, they might have some potential to gain the consciousness if appropriate therapeutic strategy is applied. Implications for future research in this direction are reviewed [13]. Above mentioned increases the importance to elucidate precisely patients with MCS. The present study found the response to the auditory stimulation revealed by long latency evoked potentials (P-300) that was indicating to the presence of awareness and was correlating with high amplitude theta EEG frequency. Coma etiological factor did not effect this relation. Apparently, despite the cause of coma state high amplitude theta EEG frequency can reflect the minimal neuronal activity required to organize behavioral sets and to respond to sensory stimuli [16]. Accordingly, factorial analysis revealed that localization of sound is the strongest predictor of MCS or full recovery and is associated with high amplitude theta frequency. Patients with MCS found to have lower amplitude theta frequency in temporal and frontal lobes supporting the suggestion of other investigators about the importance of fronto-temporal-parietal associative cortices for presence of awareness [9]. In present research the excess of slow wave delta background EEG frequency was correlating with poor outcome (Death, VS) in any etiological group of coma, though in comas caused by trauma and cerebral hemorrhage the etiological factor had an influence on the relation of EEG pattern with coma outcome. In other groups the etiology did not affect the association of background delta and theta frequencies with coma outcome. On one hand this could be due to small number of patients inside several groups and on the other hand this could be explained by specificity of traumatic coma and intracerebral hemorrhage when brain injury site and size directly correlates with outcome [1].

In the first three etiological groups of coma the high percentage of beta EEG background frequency was associated with surveillance with disability or recover, though, it did not gain statistical significance because of small size of these groups. The initial alpha background frequency (reactive alpha coma) also did not gain statistical significance toward outcome gradation in different etiological groups of coma. Though, it was insignificantly associated with VS development in later stages when patients had wakeful appearance without consciousness [8]. Interestingly, the present research found no significant association between GCS values and EEG background frequencies indicating that they describe the different components of variability and the application of complex criteria can increase the preciseness of prognosis. The association was not found between EEG background frequency and disability rate in survived coma patients indicating that disability depends presumably on other factors including the brain injury character, size and site. SND was in correlation with low amplitude decreased power delta and theta frequencies reflecting the damage of brain cortex and connective cortical neuronal circuits [5]. The weak point of this study is the small number of patients in several etiological groups of coma that does not allow us to make the clear conclusion whether the etiological factor generally influences the prognostic power of EEG toward coma outcome. The research in this direction should be continued. Though, we can conclude that the standard EEG is the useful tool for elucidation of patients who have a high probability to recover from coma and for detection of patients which are at high risk of SND development in case of recovery from coma state.

## REFERENCES

1. Bagnato S., Boccagni C., Prestandren C., Sant'Angelo A., Casiglione A, Galardi G. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. *Clin. Neurophysiol.* 2010; 121(3):274-80.
2. De Giorgio C.M., Rabinowicz AL., Gott PS. Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somatosensory evoked potentials in non-traumatic coma. *Acta Neurol Scand.* 1993; 87(5):423-7.
3. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12 (3): 189-98.
4. Ganes T.Lu. EEG and evoked potentials in comatose patients with severe brain damage. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988; 69(1):6-13.
5. Greve K.W., Sherwin E., Stanford M.S., Mathias C., Love J. E, Ramzinski P. Personality and neurocognitive correlates of impulsive aggression in long-term survivors of severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2001; 15(3):255-62.
6. Lehembre R., Marie-Aurélié B., Vanhauthuyse A., Chatelle C., Cologan V., Leclercq Y, Soddu A., Macq B., Laureys S., Noirhomme Q. Resting-state EEG study of



comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Funct Neurol.* 2012; 27(1):41-7.

7. Leon-Carrion J., Martin-Rodriguez J.F., Damas-Lopez J., Barroso Y., Martin J.M., Dominguez-Morales M.R., Brain function in the minimally conscious state: a quantitative neurophysiological study. *Neurophysiol.* 2008;119(7):1506-14.

8. Machado C, Korein J. Persistent vegetative and minimally conscious states. *Rev Neurosci.* 2009; 20(3-4):203-20.

9. Mhuircheartaigh R.N., Rosenorn-Lanng D., Wise R., Jbabdi S., Rogers R., Tracey I. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J Neurosci* 2010; 30:9095-102.

10. Monti M.M., Laureys S., Owen A.M. The Vegetative State. *BMJ* 2010; 341:c3765.

11. Plum F., Posner J.B. The diagnosis of stupor and coma, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia PA; F.A. Davis 1983.

12. Rappaport et al. Disability Rating Scale for Severe Head Trauma Patients: Coma to Community. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1982; 63:118-123.

13. Schiff N.D. Modeling the minimally conscious state: measurements of brain function and therapeutic possibilities. *Prog Brain Res.* 2005; 150:473-93.

14. Schnukers C, Ledoux D., Majerous S. et al. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Inj.* 2011;22:926-931.

15. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *The Lancet* 1974; 2(7872): 81-4.

16. Yordanova J. The Relationship Between P300 and Event-related Theta EEG Activity. *Psychology* 1996; 7(25).

17. Young G.B. The EEG and coma. *J. Clin Neurophysiol.* 2000; 5:473-85.

## SUMMARY

### PROGNOSTIC VALUE OF EEG IN DIFFERENT ETIOLOGICAL TYPES OF COMA

**Khaburzania M., Beridze M.**

*Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

Study aimed at evaluation of prognostic value of standard EEG in different etiology of coma and the influence of etiological factor on the EEG patterns and coma outcome.

Totally 175 coma patients were investigated. Patients were evaluated by Glasgow Coma Scale (GCS), clinically and by 16 channel electroencephalography. Auditory evoked potentials studied by EEG -regime for evoked potentials in patients with vegetative state (VS). Patients divided in 8 groups according to coma etiology. All patients were studied for photoreaction, brainstem reflexes, localization of sound and pain, length of coma state and outcome. Brain

injury visualized by conventional CT. Outcome defined as death, VS, recovery with disability and without disability. Disability was rated by Disability Rating Scale (DRS). Recovered patients assessed by Mini Mental State Examination (MMSE) scale. Statistics performed by SPSS-11.0

From 175 coma patients 55 patients died, 23 patients found in VS, 97 patients recovered with and without disability. In all etiological groups of coma the background EEG patterns were established. Correspondence analysis of all investigated factors revealed that sound localization had the significant association with EEG delta and theta rhythms and with recovery from coma state (Chi-sqr.=31.10493; p=0.000001). Among 23 VS patients 9 patients had the signs of MCS and showed the long latency waves (p300) after binaural stimulation. The high amplitude theta frequencies in frontal and temporal lobes significantly correlated with prolongation of latency of cognitive evoked potentials ( $r=+0.47$ ;  $p<0.01$ ). Etiological factor had the significant effect on EEG patterns' association with coma outcome only in hemorrhagic and traumatic coma (chi-sqr.=12.95;  $p<0.005$ ; chi-sqr.=7.92;  $p<0.03$  respectively). Significant correlations established between the delta and theta EEG patterns and coma outcome. Low amplitude decreased power delta and theta frequencies correlated with SND in survived coma patients ( $r=+0.21$ ;  $p<0.001$ ;  $r=+0.27$ ;  $p<0.001$  respectively).

Standard EEG is the useful tool for elucidation of coma patients with a high probability to recover as well as those patients, who are at high risk of SND in case of recovery from coma state.

**Keywords:** coma, etiology, electroencephalography, evoked potentials.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЭГ ПАТТЕРНОВ ПРИ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Хабурзания М.Р., Беридзе М.З.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси. Грузия*

Целью исследования явилась оценка прогностического значения ЭЭГ исследования при коматозных состояниях различной этиологии и определение влияния этиологического фактора на ЭЭГ паттерны и исход комы.

Обследовано 175 коматозных пациентов. Для оценки тяжести комы использовалась шкала Глазко. Определялся неврологический статус. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование проводилось на

16-канальном электроэнцефалографе. У пациентов, находящихся в вегетативном состоянии, вызванные слуховые потенциалы регистрировались на ЭЭГ в соответствующем режиме. В зависимости от этиологии комы, пациентов разделили на 8 групп. У пациентов определяли продолжительность и исход комы. Исследовали фотореакции, рефлексы ствола головного мозга, реакции на звуковое и болевое раздражение; проводилась компьютерная томография головного мозга. Исход заболевания был летальным у 55 пациентов, вегетативное состояние (VS) развилось у 23, 97 пациентов вышли из коматозного состояния с инвалидностью и без. Инвалидность оценивалась по шкале степени инвалидности (DRS). Когнитивный показатель у вышедших из комы пациентов оценивался по минимальной шкале ментального статуса (MMSE). Статистический анализ проводился по компьютерной программе SPSS-11.0.

Во всех этиологических группах комы определяли основной ЭЭГ паттерн. Анализ полученных данных показал, что звуковое раздражение чаще ассоциируется с дельта и тета ритмами на ЭЭГ и с выходом из коматозного состояния ( $\chi^2=31.10493$ ;  $p=0.000001$ ). Из 23 пациентов, перешедших в вегетативное состояние, у 9 выявились признаки минимального сознания (MCS). ЭЭГ исследование бинауральной стимуляцией в режиме вызванных потенциалов выявило когнитивные потенциалы ( $p300$ ) удлинённой латенцией. Высокоамплитудные тета частоты в фронтальных и темпоральных отведениях коррелировали с длительностью латенции когнитивных потенциалов ( $r=+0.47$ ;  $p<0.01$ ). Выявлено значительное воздействие этиологического фактора на соотношение ЭЭГ паттернов и исход комы геморрагической и травматической этиологии (соответственно,  $r=+0.21$ ,  $p<0.001$  и  $r=+0.27$ ,  $p<0.001$ ). Установлена высокая корреляция между дельта и тета ЭЭГ паттернами и исходом комы. Низкоамплитудные дельта и тета частоты позитивно коррелировали с острым нейрокognитивным дефицитом (SND) ( $r=+0.21$ ,  $p<0.001$ ,  $r=+0.27$ ,  $p<0.001$ , соответственно).

### რეზიუმე

ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნების პროგნოზული მნიშვნელობა სხვადასხვა ეტიოლოგიის კომის დროს

მ. ხაბურზანია, მ. ბერიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომი მიზნად ისახავდა ელექტროენცეფალოგრაფიული (ეეგ) კვლევის პროგნოზული დი-

რეზულტების შესწავლას სხვადასხვა ეტიოლოგიის კომის დროს და ეტიოლოგიური ფაქტორის ზემოქმედების განსაზღვრას კომის ეეგ პატერნებსა და გამოსავალზე.

გამოკვლევულ იქნა 175 კომატოზური პაციენტი. მათი მდგომარეობა ფასდებოდა გლაზგოს კომის შკალით (GCS), ნევროლოგიური სტატუსით და 16-არხიან ელექტროენცეფალოგრაფზე მიღებული მონაცემებით. ვეგეტატიურ მდგომარეობაში მყოფ პაციენტებში სმენითი გამოწვეული პოტენციალები შესწავლილი იყო ეეგ-ზე გამოწვეული პოტენციალების რეჟიმით. კომის ეტიოლოგიის მიხედვით, პაციენტები დაიყო 8 ჯგუფად. ყველა პაციენტში შეფასდა კომის ხანგრძლივობა და გამოსავალი. გამოკვლევულ იქნა ფორტრეაქციები, თავის ტვინის დეროს რეფლქსები, რეაქცია ტკივილზე და ბგერით გამდიზიანებელზე. ყველა პაციენტს უტარდებოდა თავის ტვინის კომპიუტერული ტომოგრაფიული გამოკვლევა (CT). კომიდან გამოსავალი დიფერენცირდებოდა როგორც სიკვდილი, ვეგეტატიური მდგომარეობა (VS), კომური მდგომარეობიდან გამოსვლა ინვალიდობით ან მის გარეშე. ინვალიდობა ფასდებოდა ინვალიდობის ხარისხის სკალით (DRS). კომიდან გამოსული პაციენტების კოგნიტური სფერო მოწმდებოდა მენტალური სტატუსის მინიმალური სკალით (MMSE). სტატისტიკა ჩატარდა SPSS-11.0 მეშვეობით.

175 კომატოზური პაციენტიდან 55 მოკვდა, 23 პაციენტი გადავიდა ვეგეტატიურ მდგომარეობაში, 97 პაციენტი გამოვიდა კომიდან ინვალიდობით ან მის გარეშე. კომის ყველა ეტიოლოგიურ ჯგუფში რეგისტრირდებოდა ფონური ეეგ პატერნი. ყველა გამოკვლევული ფაქტორის შეჯერებულმა ანალიზმა უჩვენა, რომ ბგერითი გადიზიანება ყველაზე ხშირად ასოცირდებოდა ეეგ-ზე დელტა- და თეტა-რიტმის წარმოქმნასთან და, შესაბამისად, კომური მდგომარეობიდან გამოსვლასთან ( $\chi^2=31.10493$ ;  $p=0.000001$ ). ვეგეტატიურ მდგომარეობაში მყოფი 23 პაციენტიდან 9 პაციენტი ამჟღავნებდა ცნობიერების მინიმალურ (MCS) ნიშნებს. ბინაურული სტიმულაციით ეეგ-ზე კოგნიტური პოტენციალების რეჟიმით გამოკვლევისას ვლინდებოდა გახანგრძლივებული ლატენციის მქონე კოგნიტური პოტენციალები. ფრონტალური და ტემპორალური განხრების მაღალი ამპლიტუდის თეტა-სიხშირეები კორელირებდა კოგნიტური პოტენციალების ლატენციის გახანგრძლივებასთან ( $r=+0.47$ ;  $p<0.01$ ). ჰემორაგიული და ტრავმული კომების დროს აღინიშნებოდა ეტიოლოგიური ფაქტორის მნიშვნელოვანი ზეგავლენა ეეგ პატერნებსა და კომის გამოსავალს შორის ასოციაციაზე (შესატყვისად  $\chi^2=12.95$ ;  $p<0.005$  და  $\chi^2=7.92$ ;  $p<0.03$ ) მნიშვნელოვანი კორელაცია დადგინდა დელტა- და თეტა- ეეგ პატერნებსა

და კომის გამოსავალს შორის. დაბალამპლიტუდიანი დელტა და თეტა ეგვ სისწირეები კორელირებდნენ მწვავე ნეიროკოგნიტიურ (SND) დეფიციტთან (შესატყვისად  $r=+0.21$ ;  $p<0.001$ ;  $r=+0.27$ ;  $p<0.001$ ).

სტანდარტული ეგვ-ს საშუალებით შესაძლოა დადგინდეს პაციენტები. რომელთაც გააჩნიათ კომიდან გამოსვლის მაღალი ალბათობა და კომიდან გამოსვლის შემთხვევაში კოგნიტიური დარღვევების განვითარების მაღალი რისკი.

---

## ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ДИНАМИКУ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА У МЛАДЕНЦЕВ

Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина*

Проблема пищевой аллергии (ПА), особенно в раннем возрасте, на белок коровьего молока (АБКМ) актуальна как во всем мире, так и в Европейской популяции. По сей день не имеется точных данных по распространенности ПА и АБКМ в мире; по различным данным она колеблется в пределах от 1 до 17,5% и отличается в зависимости от возраста детей. По обобщенным данным, в европейской популяции случаи пищевой аллергии встречаются у 11-26 миллионов жителей [5]. Если эти данные распространить на вселенную, то количество людей с пищевой аллергией составит приблизительно около 220-250 миллионов [6]. По данным EWGPAG [2], АБКМ встречается у 2-6% детей, с наибольшей распространенностью в период первого года жизни. По данным австралийских ученых, около 2% детей раннего возраста имеют проявления АБКМ [1].

По обобщенным данным, АБКМ клинически проявляется в виде гастроинтестинальных симптомов в 32-60%, кожных симптомов - в 5-90%, анафилаксии - в 0,8-9% [9]. Исходя из приведенных данных, гастроинтестинальные симптомы, особенно у детей раннего возраста, занимают ведущее место. Так, например манифестация кишечных колик может быть типичным клиническим проявлением IgE-независимой пищевой аллергии, связанной с особенностями питания ребенка и/или матери-кормилицы [7,14,16].

В последние годы большое значение в развитии кишечных колик у детей придается интестинальной микрофлоре ребенка. Для нормального функционирования интестинальной иммунной системы необходимым условием является достаточный уровень колонизации толстых кишок лактобациллами. Недостаточная коло-

низация лактобациллами может привести к нарушению пищевой толерантности, развитию аллергических заболеваний, кишечных колик [11].

В связи с актуальностью проблемы АБКМ у детей раннего возраста и теоретической возможностью модуляции пищевой толерантности путем назначения пробиотиков, проведена оценка клинической эффективности пробиотиков при данной патологии у младенцев.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности включения пробиотиков *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КОЕ) и *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) в комплекс лечения детей первого года жизни с пищевой аллергией на белок коровьего молока для уменьшения частоты и интенсивности гастроинтестинальных симптомов.

**Материал и методы.** В открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование, которое проводилось в течение 2011-2012 гг., было включено 60 детей в возрасте от 3 месяцев до 1 года с диагнозом атопического дерматита на фоне доказанной пищевой аллергии на белок коровьего молока.

Диагноз определялся на основании оценки анамнеза, клинических проявлений, эффективности элиминационной диеты и результатов провокационной пробы к белкам коровьего молока.

*Критерии включения* в исследование - доношенные дети от 3 до 12 месяцев с атопическим дерматитом и положительной провокационной пробой в отношении аллергии к белкам коровьего молока, которая проводилась после 4-недельной элиминационной диеты;

Апгар больше 7 баллов; подписанное информированное согласие.

*Критерии исключения* из исследования - дети с симптомами аллергии, вызванными другими факторами; дети, которые в течение последнего месяца принимали пробиотические препараты; тяжелые сопутствующие заболевания и пороки развития.

*Вмешательство.*

После установления диагноза, детей рандомизировали в одну из групп - первая группа (основная) 30 младенцев которые получали в течение 4 недель пробиотики *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КОЕ) и *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) на фоне базового лечения, вторая (контрольная) группа – 30 детей, которые не получали пробиотики, на фоне подобной базовой терапии.

*Элиминационная диета.*

Всем детям была назначена стандартная элиминационная диета с исключением белков коровьего молока. Если дети находились на грудном вскармливании, элиминационная диета с исключением белков коровьего молока назначалась матерям. Дети на искусственном вскармливании переводились на смесь со значительным гидролизом сывороточного белка. В случае прикорма исключались все продукты, содержащие белки коровьего молока.

*Дизайн и методы.*

После рандомизации у всех детей определяли уровни общего и специфического к белкам коровьего молока IgE в сыворотке крови, используя метод иммуноферментного анализа (IgE-АлергоСкрин-ИФА-БЕСТ, Россия).

Одновременно проводили диагностику микрокровотечений из кишечника с помощью быстрого качественного иммунохроматографического экспресс-теста СITO TEST FOB - Transferrin. Тест применяется для выявления скрытой крови в кале. Тяжесть атопического дерматита оценивалась по шкале SCORAD.

4 недели спустя от начала лечения проводилась повторная оценка клинического состояния детей с определением скрытых микрокровотечений из кишечника. Следующий осмотр и оценку клинического состояния детей с определением скрытых микрокровотечений из кишечника проводили на 8 неделе исследования.

В процессе исследования родители пациентов ежедневно записывали в дневник любые кожные, гастроинтестинальные и другие симптомы аллергии, прием медикаментов.

В результате закончили исследование 28 детей из основной группы и 27 - из группы контроля. Причиной исключения 5 детей из исследования было несоблюдение элиминационной диеты детьми или мамами в случае грудного вскармливания (рис.).

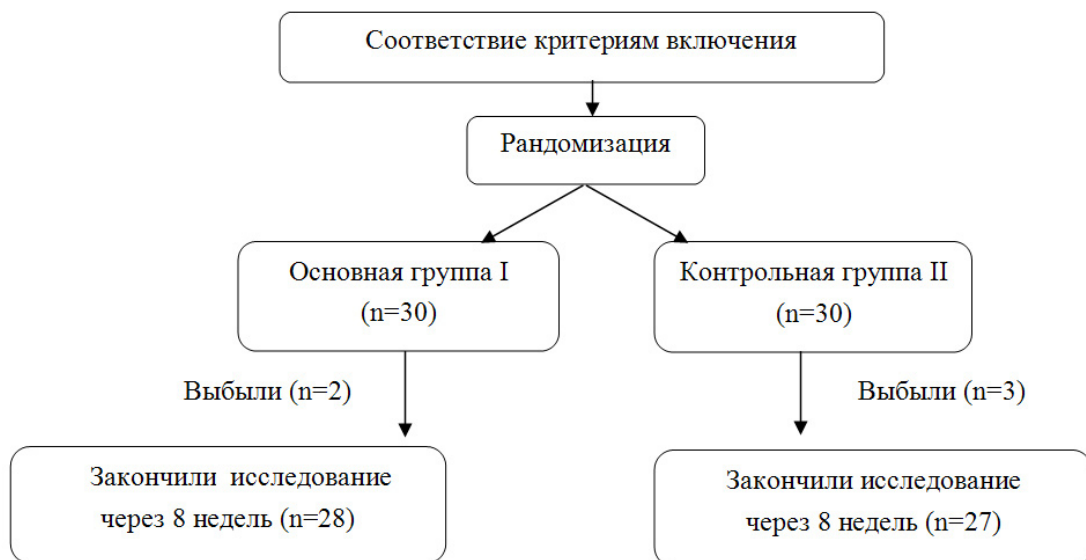


Рис. Дизайн открытого рандомизированного проспективного исследования клинической эффективности применения пробиотиков у детей первого года жизни с атопическим дерматитом и доказанной аллергией на белки коровьего молока

В работе использованы стандартные методы описательного, сравнительного и категориального анализа. Предварительно оценивали нормальность распределения непрерывных показателей, для которых в зависимости от особенностей распределения рассчитывали среднее

значение или медиану, а также стандартное квадратичное отклонение (SD) или верхний и нижний квартили. При условии нормального распределения данных, использовали тест Стьюдента, при ненормальном распределении - Манна-Уитни.



Отличия за номинальными (категориальными) переменными оценивали посредством критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Все результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку результатов производили с помощью программы Statistica 8 (StatSoft Inc., 2008; США).

**Результаты и их обсуждение.** На момент включения в исследование дети основной и контрольной групп не имели достоверных отличий по возрасту  $6,08 \pm 1,47$  мес. и  $6,06 \pm 1,52$  мес. ( $p=0,96$ ), тяжести клинических проявлений атопического дерматита, а также существенных отличий по характеру вскармливания на момент включения в исследование (таблица 1).

Таблица 1. Характер вскармливания детей в группах перед включением в исследование<sup>1</sup>

Характер вскармливания	I группа - основная (n=28)	II группа - контрольная (n=27)	p
Исключительно грудное вскармливание	6 (21,43)	5 (18,52)	0,78
Смешанное вскармливание	18 (64,29)	17 (62,96)	0,91
Искусственное вскармливание	4 (14,29)	5 (18,52)	0,67
Получали прикорм в соответствии с возрастом	12 (42,86)	13 (48,15)	0,69
Получали немодифицированное коровье молоко	3 (10,71)	2 (7,41)	0,66

примечание: <sup>1</sup> – отмечено абсолютное количество детей, в скобках - проценты

Частота отягощенной аллергологической наследственности у детей основной и контрольной групп была почти одинаковой - 35,71% против 33,33%;  $p=0,85$ .

Дети в группах не имели достоверных различий по частоте увеличенного общего IgE (75% против 74,07%;  $p=0,93$ ) и специфического IgE к белкам коровьего молока (75% против 74,07%;  $p=0,93$ ).

При диагностике микрокровотечений из кишечника, с помощью быстрого качественного иммунохроматографического экспресс-теста СITO TEST FOB – Transferrin, достоверных отличий в основной и контрольной группах в начале исследования не выявлено – 14 (50%) и 13 (48,15%),  $p=0,89$ . 4 недели спустя после исследования в основной группе ни у одного ребенка скрытой крови в кале не выявлено, тогда как в контрольной группе, где дети не получали пробиотиков, у 3 (11,11%) детей обнаружена скрытая кровь в кале, хотя достоверной разницы между группами не отмечено, ( $p=0,06$ ). 8 недель спустя ни в одной из групп микрокровотечений не обнаружено.

В результате исследования получено достоверное подтверждение влияния пробиотиков Bifidobacterium

lactis BB-12 ( $1 \times 10^9$  КОЕ) и Streptococcus thermophilus TH-4 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) на частоту таких гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии как запоры, метеоризм и колики. Так, 4 недели спустя после терапии запоры отсутствовали у 85,71% детей основной группы и у 48,15% детей в группе контроля ( $p=0,02$ ), 8 недель спустя от начала исследования запоры отсутствовали у 92,86% детей основной группы и у 62,96% детей группы контроля ( $p=0,04$ ). Колики отсутствовали через 4 недели у 82,14% детей основной группы и у 59,26% детей в группе контроля ( $p=0,04$ ), через 8 недель от начала исследования колики не определялись у 92,86% детей основной группы и у 66,67% детей группы контроля ( $p=0,04$ ). Частота диареи (без повышения температуры) спустя 4 недели исследования в группах достоверно не отличалась, хотя и имелась определенная тенденция к уменьшению симптоматики у детей основной группы, а спустя 8 недель исследования результаты в группе детей, которые получали пробиотики, были достоверно лучше. В исследованиях нами не получено достоверных отличий по частоте таких симптомов, как срыгивание и рвота, хотя лучшая динамика наблюдалась у детей основной группы (таблица 2).

Таблица 2. Показатели частоты гастроинтестинальных симптомов у детей в группах в зависимости от применения пробиотиков<sup>1</sup>

Показатель	I группа (n=28)	II группа (n=27)	p
Запоры до исследования:			
0 (отсутствуют)	6 (21,43)	7 (25,93)	0,83
1 (редко) <sup>2</sup>	8 (28,57)	5 (18,52)	
2 (часто) <sup>2</sup>	5 (17,86)	6 (22,22)	
3 (постоянно) <sup>2</sup>	9 (32,14)	9 (33,33)	
Запоры через 4 недели:			
0 (отсутствуют)	24 (85,71)	13 (48,15)	0,02
1 (редко) <sup>2</sup>	3 (10,71)	8 (29,63)	
2 (часто) <sup>2</sup>	1 (3,57)	5 (18,52)	
3 (постоянно) <sup>2</sup>	0 (0)	1 (3,7)	



Запоры через 8 недель: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	26 (92,86) 2 (7,14) 0 (0) 0 (0)	17 (62,96) 6 (22,22) 3 (11,11) 1 (3,7)	0,04
Диареи без температуры до исследования: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	17 (60,71) 7 (25) 2 (7,14) 2 (7,14)	18 (66,67) 4 (14,81) 3 (11,11) 2 (7,41)	0,79
Диареи без температуры через 4 недели: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	26 (92,86) 2 (7,14) 0 (0) 0 (0)	20 (74,07) 5 (18,52) 2 (7,41) 0 (0)	0,13
Диареи без температуры через 8 недель: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	28 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	21 (77,78) 5 (18,52) 1 (3,7) 0 (0)	0,03
Колики до исследования: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	16 (57,14) 0 (0) 2 (7,14) 10 (35,71)	15 (55,56) 1 (3,7) 2 (7,41) 9 (33,33)	0,78
Колики через 4 недели: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	23 (82,14) 5 (17,86) 0 (0) 0 (0)	16 (59,26) 6 (22,22) 5 (18,52) 0 (0)	0,04
Колики через 8 недель: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	26 (92,86) 2 (7,14) 0 (0) 0 (0)	18 (66,67) 8 (29,63) 1 (3,7) 0 (0)	0,04
Срыгивание до исследования: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	3 (10,71) 10 (35,71) 7 (25) 8 (28,57)	6 (22,22) 6 (22,22) 6 (22,22) 9 (33,33)	0,54
Срыгивание через 4 недели: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	22 (78,57) 5 (17,86) 1 (3,57) 0 (0)	14 (51,85) 11 (40,74) 2 (7,41) 0 (0)	0,11
Срыгивание через 8 недель: 0 (отсутствуют) 1 (редко) <sup>2</sup> 2 (часто) <sup>2</sup> 3 (постоянно) <sup>2</sup>	24 (85,71) 3 (10,71) 1 (3,57) 0 (0)	17 (62,96) 9 (33,33) 1 (3,7) 0 (0)	0,12

Рвота до исследования:			
0 (отсутствуют)	23 (82,14)	21 (77,78)	0,96
1 (редко) <sup>2</sup>	2 (7,14)	2 (7,41)	
2 (часто) <sup>2</sup>	1 (3,57)	1 (3,7)	
3 (постоянно) <sup>2</sup>	2 (7,14)	3 (11,11)	
Рвота через 4 недели:			
0 (отсутствуют)	27 (96,43)	23 (85,19)	0,14
1 (редко) <sup>2</sup>	1 (3,57)	4 (14,81)	
2 (часто) <sup>2</sup>	0 (0)	0 (0)	
3 (постоянно) <sup>2</sup>	0 (0)	0 (0)	

примечание: <sup>1</sup> - отмечено абсолютное количество детей, в скобках - проценты.

<sup>2</sup> - 0 (0 случаев); 1 (редко – меньше 1 раза в неделю);

2 (часто – 1-2 раза в неделю); 3 (постоянно – чаще 2 раз в неделю)

Вопросом влияния пробиотиков на гастроинтестинальные симптомы у детей раннего возраста интересуются множество исследователей. В открытом исследовании 83 детей, результаты которого опубликованы в 2007 г. [12] показана высокая эффективность применения пробиотика *Lactobacillus reuteri* в сравнении с симетиконом при кишечных коликах у младенцев. Медиана суточной длительности плача в группе приема пробиотика и в группе приема симетикона на седьмой день составила в день 159 минут и 177 минут, соответственно, на 28 день - 51 и 145 минут в день, соответственно. На 28 день 39 (95%) пациентов имели позитивный эффект на лечение в группе приема пробиотиков и только 3 (7%) пациента - в группе приема симетикона. В результатах двойного слепого, плацебо контролируемого исследования опубликованного в 2010 г. [13] отмечено, что у детей с кишечными коликами клинически эффективным было назначение пробиотика *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, при этом отмечено уменьшение концентрации в кале кишечной палочки и увеличение количества лактобактерий.

В исследовании Соссогullo P. [4] в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании показано влияние *Lactobacillus reuteri* на состояние младенцев от 6 до 12 месяцев жизни с хроническим запором. Дети в данном исследовании принимали пробиотик в течение 8 недель (22 ребенка основной группы, 22 - в группе плацебо). В результате исследования, в основной группе в сравнении с плацебо улучшилась консистенция каловых масс и увеличилась частота дефекаций [4].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Indrio F. [8] описано влияние *Lactobacillus reuteri* на функцию желудка у доношенных новорожденных на искусственном вскармливании, которые имели 4 и больше эпизода срыгивания в день. Пробиотик назначали на 30 дней, в основной группе было 19 детей в группе плацебо - 15. В этом исследовании показано, что назначение

*Lactobacillus reuteri* достоверно уменьшило частоту эпизодов регургитации на 50%.

В исследовании Rosenfeldt V. [10] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 41 ребенку со средней степенью тяжести и тяжелым atopическим дерматитом назначали лактобактерии (*Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 и *L. reuteri* DSM 12246) на протяжении 6 недель. Достоверное отличие по частоте гастроинтестинальных симптомов было получено у 39% детей в группе плацебо против 10% в группе детей, которые получали пробиотики,  $p=0,002$  [10].

В ряде исследований показано, что пробиотические бактерии корректируют иммунный ответ, влияют на дендритную активность клетки, клеточный баланс Т-хелперов I и II типов и продукцию цитокинов в кишечном эпителии [3,15].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что использование пробиотиков *Bifidobacterium lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  КОЕ) и *Streptococcus thermophilus* TH-4 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) в течение 4 недель у младенцев с atopическим дерматитом и доказанной аллергией на белок коровьего молока, на фоне элиминационной диеты и базового лечения, улучшает течение заболевания и способствует более выраженному снижению гастроинтестинальных клинических проявлений АБКМ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, Prescott SL, Shugg A, Sinn JK, Heine RG. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J. Paediatr. Child. Health.* 2009; 45: 481-486.
- Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital. J. Pediatr.* 2010; 15: 36-45.

3. Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J. Immunol.* 2002; 168: 171-178.
4. Coccorullo P, Strisciuglio C., Martinelli M. et al. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Pediatrics.* 2010; 157: 598-602.
5. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy* 2003; 58: 1217-1223.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzmán MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S; World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 2010; 21(Suppl 21): 1-125.
7. Gastrointestinal Manifestations of Food Allergy: IgE-mediated Gastrointestinal Disorders. [http://www.medscape.com/viewarticle/708187\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/708187_2)
8. Indrio F., Riezzo G., Raimondi F. et al. Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 417-422.
9. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001; 107: 129-134.
10. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH. et al. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 2004; 145(5): 612-616.
11. Savino F, Bailo E, Oggero R, Tullio V, Roana J, Carlone N, Cuffini AM, Silvestro L. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16(1): 72-75.
12. Savino F, Pelle E, Palumeri E, et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119: 124-130.
13. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17 938 in infant colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 126: 526-533.
14. Sicherer S. H., Manifestations of Food Allergy: Evaluation and Management. *Am. Fam. Physician.* 1999; 59(2): 415-424.
15. Smits H.H., Engering A., van der Kleij D. et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1260-1267.
16. Yimyaem P, Chongsrisawat V, Vivatvakin B, Wisedopas N. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy during the first year of life. *J. Med. Assoc. Thai.* 2003; 86(2): 116-123.

## SUMMARY

### EFFECT OF PROBIOTICS ON THE DYNAMICS OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS OF FOOD ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN IN INFANTS

Ivakhnenko O., Nyankovskyy S.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

The problem of food allergy to cow's milk protein in children is highly important. The aim of this study was to estimate the effect of Bifidobacterium lactis BB-12 (1x10<sup>9</sup> CFU) and Streptococcus thermophilus TH-4 (1x10<sup>8</sup> CFU) administration on gastrointestinal symptoms of cow's milk allergy in infants. We conducted an open randomized prospective clinical study. 60 infants aged of 3-12 months with the diagnosis of atopic dermatitis and allergy to cow's milk protein were enrolled. Children were divided into 2 groups, one of which received probiotics during 4 weeks. Results were estimated after 4 and 8 weeks of study. We found significant impact on reducing the frequency of constipation in infants who received the probiotics in complex treatment. After 4 weeks of treatment constipation was absent in 85.71% infants who received probiotics as compared to 48.15% in the control group (p=0.02), after 8 weeks the same numbers were 92.86% vs. 62.96% accordingly (p=0.04). Significant differences between the groups were also determined by the incidences of infantile colic through 4 and 8 weeks and on diarrhea through 8 weeks of studies. It is possible to draw a conclusion that administration of probiotics in addition to elimination diet and base treatment to infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy improves clinical symptoms of the disease and decreases gastrointestinal clinical manifestations of cow's milk allergy.

**Keywords:** infants, food allergy, cow's milk food allergy, probiotics.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ДИНАМИКУ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА У МЛАДЕНЦЕВ

Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина*

Проблема пищевой аллергии на белок коровьего молока у детей в раннем возрасте по сей день актуальна. В связи с этим целью данного исследования явилась оценка эффективности включения пробиотиков Bifidobacterium lactis BB-12 (1x10<sup>9</sup> КОЕ) и Streptococcus

thermophilus TH-4 ( $1 \times 10^8$  КОЕ) в комплекс лечения детей с пищевой аллергией на белок коровьего молока первого года жизни на гастроинтестинальные симптомы. В открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование было включено 60 детей в возрасте от 3 месяцев до 1 года с диагнозом атопического дерматита на фоне доказанной пищевой аллергии на белок коровьего молока. Пациенты были разделены на 2 группы, по 30 в каждой. Дети основной группы на фоне элиминационной диеты и базового лечения дополнительно получали пробиотик в течение 4 недель. Результаты оценивались 4 и 8 недель спустя. В результате получено достоверное влияние пробиотика на снижение частоты запоров у детей основной группы: 4 недели спустя запоры отсут-

ствовали у 85,71% детей основной группы и 48,15% группы контроля ( $p=0,02$ ), 8 недель спустя от начала исследования запоры не отмечались у 92,86% детей основной группы и у 62,96% детей группы контроля ( $p=0,04$ ). Достоверные отличия между группами получены по коликам 4 и 8 недель спустя и диареем 8 недель спустя. В результате проведенного исследования следует заключить, что включение пробиотиков в лечение младенцев с атопическим дерматитом и доказанной аллергией на белок коровьего молока, на фоне элиминационной диеты и базового лечения улучшает клиническое течение заболевания и способствует более выраженному снижению гастроинтестинальных клинических проявлений аллергии на белок коровьего молока.

### რეზიუმე

პრობიოტიკების ზეგავლენა ძროხის რძის ცილაზე კვებითი ალერგიით განპირობებული გასტროინტესტინური კლინიკური გამოვლინებების დინამიკაზე ადრეული ასაკის ბავშვებში

ე. ივანენკო, ს. ნიანკოვსკი

ღვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ადრეული ასაკის ბავშვებში ძროხის რძის ცილაზე კვებითი ალერგიის პრობლემა სულ უფრო მეტ აქტუალობას იძენს. ამასთან დაკავშირებით კვლევის მიზნად დაისახა Bifidobacterium lactis BB-12 ( $1 \times 10^9$  კწე) და Streptococcus thermophilus TH-4 ( $1 \times 10^8$  კწე) ადრეული ასაკის ბავშვებში კომპლექსურ მკურნალობაში ჩართვის ეფექტურობის შეფასება რძის ცილით განპირობებული კვებითი ალერგიის გასტროინტესტინური გამოვლინებების დინამიკაზე. ღია რანდომიზებულ პროსპექტიულ კლინიკურ კვლევაში ჩართული იყო 3 თვიდან 1 წლამდე ასაკის 60 ბავშვი დიაგნოზით ატოპური დერმატიტი ძროხის რძის ცილაზე დამტკიცებული კვებითი ალერგიის ფონზე. პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად, თითოეულში 30. ძირითადი ჯგუფის ბავშვები, ელიმინაციური დიეტისა და ბაზისური თერაპიის ფონზე, იღებდნენ პრობიოტიკებს 4 კვირის განმავლობაში. შედეგები ფასდებოდა 4 და 8 კვირის შემდეგ. დადგინდია, რომ პრობიოტიკების გამოყენებისას საკვლევი ჯგუფის

ბავშვებში შეკრულობის სიხშირე სარწმუნოდ შემცირდა; ასე, მაგალითად, 4 კვირის თავზე შეკრულობა არ აღენიშნებოდა საკვლევი ჯგუფში ბავშვების 85,71%-ს, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში – 48,15% ( $p=0,02$ ). 8 კვირის თავზე შეკრულობა აღენიშნებოდა, შესაბამისად, 92,86% და 62,96% ( $p=0,04$ ). ასევე, სარწმუნო ცვლილება დადგინდა კოლიკის სიხშირის შემცირებაში 4 და 8 კვირის შემდეგ და დიარეის სიხშირის შემცირებაში მკურნალობის 8 კვირის შემდეგ. ჩატარებული კვლევის საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ ატოპური დერმატიტის მქონე ადრეული ასაკის ბავშვებში, ძროხის რძის ცილაზე დადასტურებული ალერგიის დროს, ელიმინაციურ დიეტისა და ბაზისური თერაპიის ფონზე პრობიოტიკების ჩართვა აუმჯობესებს დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას და ხელს უწყობს ძროხის რძის ცილაზე ალერგიის გასტროინტესტინური კლინიკური გამოვლინებების შემცირებას.

## ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: СТРУКТУРА, ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В.

Сумский государственный университет, медицинский институт,  
кафедра внутренней медицины, Сумы, Украина

**Структура гена.** Ген глюкокортикоидного рецептора (GR) человека (ядерный рецептор, подсемейство 3, группа С, член 1 h-GR/NR3C1) представлен единственной копией, которая находится в локусе 5q31.3 (длинное плечо 5-ой хромосомы, 3-й участок, 1-я полоса, 3-я субполоса). Длина гена составляет 157581 пар оснований. Ген состоит из девяти экзонов, кодирующих последовательность из 777 аминокислотных остатков [4,10]. Экспрессия гена NR3C1 находится под контролем нескольких альтернативных первых экзонов, между которыми в интроне локализованы семь тканеспецифических промоторов, которые через различные механизмы контролируют экспрессию гена в органах и тканях [5]. Метилирование альтернативных экзонов и промоторов осуществляется через эпигенетический механизм регуляции активности гена. Вероятно, что активность различных промоторов влияет на выбор механизма сплайсинга, что приводит к образованию различных изоформ GR [25].

**Изоформы GR.** Известны четыре изоформы рецептора - GR- $\alpha$ , GR- $\beta$ , GR- $\delta$  и GR- $\gamma$ , которые отличаются С-терминальным участком:

$\alpha$ -изоформа - функциональный рецептор, кодируемый экзонами 2-9 $\alpha$ , представлен рядом более коротких субизоформ, в которых отсутствуют некоторые аминокислоты на С-конце, что не влияет на связывание с гормоном, но модифицирует процессы транслокации активированных рецепторов в ядро;

$\beta$ -изоформа, которая является результатом альтернативного сплайсинга 9 $\beta$ -экзона вместо 9 $\alpha$ , не имеет глюкокортикоид-связывающего домена и соответственно не способна связывать глюкокортикоиды (ГКС), количество мРНК GR- $\beta$  составляет до 1% от уровня GR- $\alpha$ ;

$\gamma$ -изоформа описана в литературе относительно недавно, причем отмечено, что она формируется в результате альтернативного сплайсинга интрона между 3-м и 4-м экзонами. Известно, что эта модификация вызывает снижение транскрипционной активности рецептора на 48%. GR- $\gamma$  имеет высокую экспрессию в различных тканях, его доля составляет 3,8-8,7% в общей популяции GR [20]. Другие исследователи считают, что GR- $\gamma$  является частью GR- $\alpha$ , GR- $\beta$ , GR- $\delta$ .

GR- $\delta$ -изоформа кодируется экзонами 2-7 и несколькими парами оснований интронной области. Соответственно данная изоформа не способна присоединять

ГКС. GR- $\delta$ -транскрипты насчитывают до 10-20% от общей мРНК GR [3,4,20]. Итак, единственная активная форма рецептора - это  $\alpha$ -изоформа, а другие изоформы являются посттранскрипционными модификациями гена h-GR/NR3C1 без активного потенциала.

Установлено, что  $\beta$ -изоформа не играет роли в регуляции глюкокортикоидной чувствительности [12], а в исследованиях DeRijk R.H. et al. [9]  $\beta$ -изоформа была ассоциирована с низкой чувствительностью к ГКС, с иммунной системой и рядом заболеваний. Более низкая чувствительность нейтрофилов в сравнении с Т-лимфоцитами к ГКС-опосредованному апоптозу, очевидно, обусловлена повышенной экспрессией GR- $\beta$  в этих клетках [24], хотя некоторыми исследователями это оспаривается [7].

**Полиморфизм гена GR.** Согласно данным Национального института здоровья США, известен 2571 полиморфизм гена GR (NR3C1) по типу «замены единичного нуклеотида» (single nucleotide polymorphism, SNP). Среди них лишь 161 имеет частоту выявления минорного аллеля выше 10%, 127 - выше 1%, а также существует 42 миссенс-мутации [4]. Среди миссенс-полиморфизмов наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы, которые касаются трансактивационного и лиганд-связывающего доменов и приводят к замедлению транслокации активированного рецептора, снижению аффинности к гормону, нестабильности рецептора и снижению трансактивационной активности. Некоторые из них нарушают структуру белка, приводят к развитию семейных генерализованных форм глюкокортикоидной резистентности, основными проявлениями которой являются высокие уровни кортизола и адренокортикотропного гормона в плазме крови, что ассоциируется с высокими уровнями минералокортикоидов и половых стероидов [16]. Большинство миссенсных полиморфизмов имеют весьма низкую частоту в общей популяции [6]. Описано несколько полиморфизмов в гене, кодирующем GR, связанных с изменением чувствительности к ГКС, а также с антропометрическими и метаболическими параметрами [9,28,29] (рис.1). Наиболее распространенными и изученными являются полиморфизмы N363S, VclI, ER22/23EK, которые локализованы во 2-м экзоне (трансактивационном домене) и 2-м интроне преимущественно в лиганд-связывающем домене, и TthIII.



Полиморфизм N363S (rs6195) связан с повышенной чувствительностью к ГКС, увеличением секреции инсулина в ответ на введение дексаметазона, тенденцией к сниже-

нию минеральной плотности костной ткани и увеличением индекса массы тела (ИМТ) [28], хотя другие исследования не подтвердили никаких ассоциаций с ИМТ.

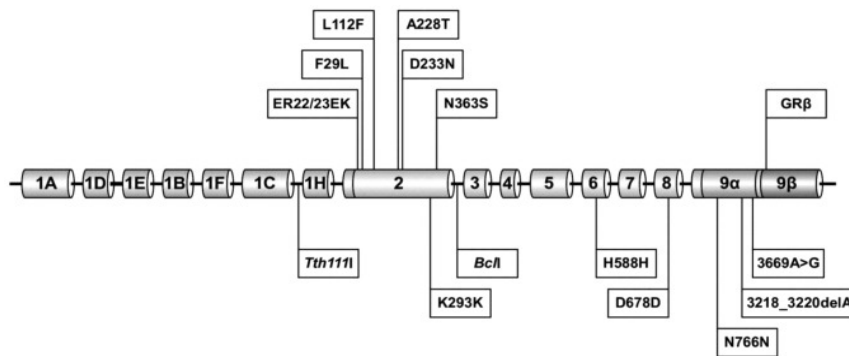


Рис. 1. Полиморфизмы гена глюкокортикоидного рецептора [18]

BclI (NR3C1, rs41423247) полиморфизм образуется в результате замены цитозина на гуанин в 647-м положении во 2-м интроне гена GR. Полиморфизм Bcl-1 (C>G) в промоторе гена h-GR/NR3C1 ассоциирован с чувствительностью к стероидам, рассеянным склерозом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, изменениями обмена веществ - повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, ИМТ, риском заболеваний сердечно-сосудистой системы [8], атерогенезом [26], артериальной гипертензией [17,30], ревматоидным артритом [2], активностью воспаления [23], бронхиальной астмой [1,19]. У лиц среднего возраста аллель G полиморфизма BclI был связан с абдоминальным ожирением, в то время как в старшем возрасте - с более низким ИМТ, обусловленным снижением мышечной массы [28,29].

физмов, связан с относительной резистентностью к ГКС, низкими уровнями общего холестерина, ЛПНП и высокой чувствительностью к инсулину, низким уровнем С-реактивного белка и значительно лучшей выживаемостью в течение 4-летнего наблюдения [28,29]. У носителей ER22/23EK в старшем возрасте был ниже риск возникновения деменции, а у лиц молодого возраста установлено различие в телосложении. Мужчины носители ER22/23EK были выше, сильнее и имели больше мышечной массы, а женщины имели тенденцию к меньшей окружности талии и бедер, низкому ИМТ [28,29].

Полиморфизм ER22/23EK (rs6190) состоит из двух взаимосвязанных однонуклеотидных мутаций в кодонах 22 и 23, из них второй - результат мутации - замены аргинина лизином. В отличие от других полимор-

Полиморфизм TthIII (rs10052957) локализован в области промотора гена GR и в транскрипте в позиции -13-6284, связан с ER22/23EK полиморфизмом, нормальным метаболическим профилем и относительной устойчивостью к ГКС [28,29].

Таким образом, данные полиморфизмы гена GR могут влиять на вариабельность чувствительности к ГКС, а также связаны с антропометрическими параметрами, метаболическими расстройствами и с активностью воспаления (рис. 2).

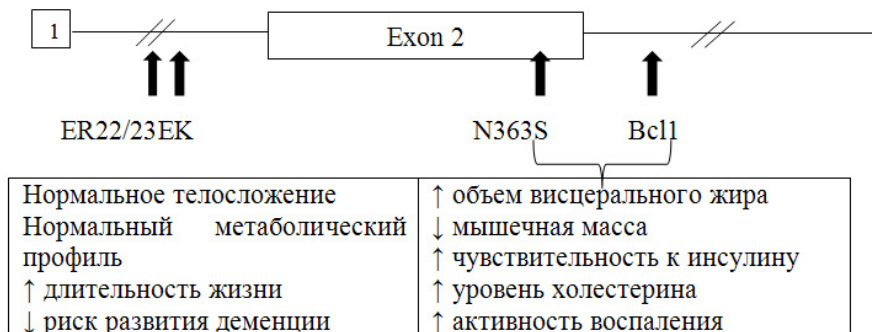


Рис. 2. Схема N-концевой части гена глюкокортикоидного рецептора и ассоциации полиморфизмов ER22/23EK, N363S, Bcl-1 и клинических проявлений

*Резистентность к ГКС, роль полиморфизма гена GR.* Резистентность к ГКС может быть либо генерализованной (например, семейная резистентность к ГКС) или локализованной (например, бронхиальная астма). Резистентность к ГКС на молекулярном уровне происходит в результате многих механизмов, которые изменяют функцию GR в клетках. Поэтому причиной слабого ответа на препараты этой группы может быть снижение экспрессии GR, ухудшение их способности связывать ДНК или повышенная экспрессия транскрипционных факторов [22]. Развитие резистентности к ГКС представляет собой сложный механизм. По последним данным, значительное внимание уделяется роли генного полиморфизма, генетической изменчивости в GR и транскрипционным факторам. Во многих случаях причиной резистентности к стероидам являются мутации или полиморфизмы в гене GR [4], которые могут препятствовать формированию комплексов GR/ГКС, снижать транскрипцию и вызывать транскрипционную репрессию (угнетение) генов, кодирующих белки, синтезированные в рамках клеточного ответа на ГКС [15].

Клинические исследования позволяют выдвинуть гипотезу о причинно-следственной связи между наличием олигонуклеотидных полиморфизмов в промоторе гена GR с развитием резистентности к ГКС [17,27], регуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гиперинсулинемией, ожирением, метаболическими расстройствами, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями крови [8,17,21,26,30]. Проведен анализ взаимосвязи ER22/23EK, N363S, VcI-1 и TthIII полиморфизмов с чувствительностью к ГКС с использованием дексаметазонового теста. Установлено, что N363S и VcII полиморфизмы были связаны с гиперчувствительностью к ГКС, полиморфизм ER22/23EK - с относительной устойчивостью, а полиморфизм TthIII не имел никакой связи. У носителей полиморфизма ER22/23EK и TthIII установлена ассоциация резистентности к ГКС и благоприятный метаболический профиль (уровни инсулина, холестерина, ЛПНП). Учитывая результаты дексаметазонового теста у носителей данных полиморфизмов, очевидно, что дексаметазоновый тест с 0,25 мг является наиболее точным для выявления гиперчувствительности к ГКС, а тест с 1 мг дексаметазона более точным для выявления относительной устойчивости к ГКС [28].

Известно, что в клинической практике эффекты лечения ГКС значительно различаются между пациентами: некоторые весьма хорошо реагируют на терапию ГКС, однако имеют серьезные побочные эффекты, в то время как другие нуждаются в их назначении в очень высоких дозах для достижения минимального клинического эффекта и не страдают от побочных

эффектов. Вполне вероятно, что эти полиморфизмы в какой-то степени ответственны за изменчивость ответа на терапевтические дозы ГКС. Поэтому после проведения соответствующих дополнительных исследований для выявления вариантов гена GR целесообразно определить необходимую дозу ГКС с учетом генетически детерминированной чувствительности и терапевтической эффективности.

В процессе эволюции происходили мутации, которые имели позитивное влияние и встречались более часто среди населения. Так, вариант ER22/23EK у мужчин был связан с большей мышечной массой и силой, а N363S и VcII - с накоплением жира и большей выживаемостью в условиях дефицита питания. Очевидно, что полиморфизм VcII возник давно, так как частота аллелей в нормальной популяции очень высокая. Тем не менее, в настоящее время продовольственного изобилия, роста влияния психологических стрессов и недостаточной физической активности, N363S и VcII полиморфизмы оказались в невыгодном положении, поскольку повышенная чувствительность к ГКС, накопление висцерального жира являются факторами риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии. Это подтверждено высоким риском развития ишемической болезни сердца и ожирения у носителей N363S и VcII [14,23]. Таким образом, N363S, VcII и ER22/23EK полиморфизмы гена GR, но не полиморфизм TthIII, связаны с изменением чувствительности к ГКС и с различными фенотипическими признаками, что объясняет генетическую детерминированность в телосложении и метаболическом статусе [28].

Изучение клинических ассоциаций полиморфизмов имеет ряд ограничений. В частности, когда исследования проводятся в относительно небольших популяциях, увеличивается риск того, что наблюдаемые ассоциации основаны на совпадении. Общая частота полиморфизма зависит от этнических групп. Результаты, полученные в одной популяции, не могут быть применены к другой. Так, частота полиморфизма N363S в одной популяции составляет 7,4% [14], а в двух других - не найдена вообще [11,13]. Влияние полиморфизмов может отличаться между расами в связи с различными комбинациями полиморфизмов отдельных генов, что создает трудности интерпретации результатов в неоднородных популяциях. В подобных этнических группах ассоциации с полиморфизмом гена GR меняются, что может быть вызвано неоднородностью популяции, экологическими и социально-экономическими факторами, а также различием между поколениями. В целом ассоциации с измененной чувствительностью к ГКС могут способствовать лучшему пониманию изменений в регуляции ГНС у здоровых людей на основании изучения генетической детерминированности.

Представленные полиморфизмы гена GR могут влиять на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. Известно, что некоторые люди доживают до глубокой старости, хотя имеют очень высокие уровни холестерина. Это можно объяснить защитой генетическими вариантами, такими как ER22/23EK. С другой стороны, лица, которые несут N363S или BclI полиморфизмы могут быть более подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно обнаружено, что N363S вариант связан с ишемической болезнью сердца независимо от наличия ожирения, а также с повышением общего холестерина, триглицеридов, соотношения общий холестерин/ЛПВП. И N363S, и BclI полиморфизм могут быть предикторами ожирения, метаболического синдрома. Однако хорошо известно, что экологические, алиментарные и социально-экономические факторы также являются важными факторами ожирения. Ассоциации с полиморфизмом зависят от многих дополнительных факторов: неоднородности популяции, распространенности полиморфизма, а также взаимодействия с другими полиморфизмами генов. Таким образом, остается множество нерешенных вопросов относительно роли полиморфизма гена GR в возникновении заболеваний, в изменении чувствительности к ГКС с учетом местного и системного путей применения, что должно стать основанием для дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BCL1-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора. *Педиатрия* 2007; 86(4): 19-24.
2. Костик М.М., Баранов Д.Н., Козырева А.А. и др. Клиническое значение BclI-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы практической педиатрии* 2008; 3 (6): 8-11.
3. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике. *Biopolymers and Cell* 2012; 28(5): 338-351.
4. Bray P.J., Cotton R.G. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum. Mutat.* 2003; 21(6): 557-568.
5. Cao-Lei L., Leija S.C., Kumsta R. et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. *Hum. Genet.* 2011; 129(5): 533-543.
6. Chung C.C., Shimmin L., Natarajan S. et al. Glucocorticoid receptor gene variant in the 3'untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(1): 268-276.
7. Conway-Campbell B.L., McKenna M.A., Wiles C.C. et al. Proteasome-dependent down-regulation of activated nuclear hippocampal glucocorticoid receptors determines dynamic responses to corticosterone. *Endocrinology* 2007; 148(11): 5470-5477.
8. deKloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S. et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev.* 1998; 19(3): 269-301.
9. DeRijk R., Schaaf M., de Kloet E. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81:103-122.
10. Grobbee D.E., de Jong F.H., van Duyn C.M. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002; 51: 3128-3134.
11. Grzanka A., Rogala B. Molecular mechanism of glucocorticoids and difficult asthma. *Allerg. Asthma Immunol.* 2000; 5: 247-252.
12. Hawkins G., Amelung P., Smith R. et al. Identification of polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in a multi-racial asthma case and control screening panel. *DNA Seq.* 2004; 15: 167-173.
13. Ikeda Y., Suehiro T., Shiinoki T. et al. A polymorphism in the promoter region of the glucocorticoid receptor gene is associated with its transcriptional activity. *Endocr. J.* 2001; 48: 723-726.
14. Lange P., Koper J., Brinkmann A. Natural variants of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol. Cell Endocrinol.* 1999; 153: 163-168.
15. Lei S.F., Deng F.Y., Liu X.H. et al. Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner. Metab.* 2003; 21: 34-42.
16. Lightman S.L., Conway-Campbell B.L. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(10): 710-718.
17. Lin R.C., Wang W.Y., Morris B.J. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *Br. Med. J.* 1999; 319: 1337-1338.
18. Maltese P., Canestrari E., Palma L. et al. High resolution melting (HRM) analysis for the detection of ER22/23EK, Bcl I, and N363S polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009; 113: 269-274.
19. Mendonca B.B., Leite M.V., de Castro M. et al. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002; 87(4): 1805-1809.
20. Panarelli M., Holloway C., Fraser R. et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1846-1852.
21. Panek M., Pietras T., Fabian A. et al. Effect of gluco-

corticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5(2): 572–580.

22. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(6): 3953-3958.

23. Rivers C., Levy A., Hancock J. et al. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(11): 4283-4286.

24. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2002; 10: 1078-1086.

25. Schimmer B.P., Parker K.L. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs. Hardman JG Limbird LE Gilman AG eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. McGraw-Hill New York: 1996:1649-1678.

26. Srivastava N., Prakash J., Lakhan R. et al. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor gene (NR3C1, rs41423247) on blood pressure, glucose in Northern Indians. *Indian. J. Clin. Biochem.* 2011; 26(2): 125-130.

27. Strickland I., Kisich K., Hauk P.J. et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J. Exp. Med.* 2001; 193(5): 585-593.

28. Turner J.D., Alt S.R., Cao L. et al. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: Cp Gislands, epigenetic sandmore. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80(12): 1860-1868.

29. Ukkola O., Rosmond R., Tremblay A. et al. Glucocorticoid receptor BclI variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis* 2001; 157: 221-224.

30. Van Rossum E., Koper J., van den Beld A. et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 585-592.

31. Van Rossum E., Lamberts S. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004; 59: 333-357.

32. Van Rossum E.F.C., Feelders R.A., van den Beld A.W. et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with better survival and low C-reactive protein levels in elderly men. *Am. J. Med.* 2004; 117:158-162.

33. Watt G.C., Harrap S.B., Foy C.J. et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J. Hypertens* 1992; 10: 473-482.

## SUMMARY

### GEN OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR: STRUCTURE, POLYMORPHISM AND CLINICAL ASSOCIATIONS

Prystupa L., Kmyta V., Savchenko O.

*Sumy State University Medical Institute, Department of Internal Medicine, Sumy, Ukraine*

The article provides modern information about the structure of glucocorticoid receptor gene and its isoforms, the most common variants of missens and allelic polymorphisms. The polymorphisms N363S, BclI, ER22/23EK and TthIII were characterized. The relationship of these polymorphisms with physique and metabolic changes, cardiovascular system diseases as well as with sensitivity to glucocorticoids (GCS) was analyzed. It has been established that N363S and BclI polymorphisms are associated with hypersensitivity to corticosteroids and can be the predictors of obesity, metabolic syndrome, and polymorphisms ER22/23EK and TthIII are associated with resistance to GC and favorable metabolic profile.

**Keywords:** glucocorticoid receptor gene, polymorphism, body mass index, metabolic parameters, sensitivity to glucocorticoids.

## РЕЗЮМЕ

### ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: СТРУКТУРА, ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В.

*Сумский государственный университет, медицинский институт, кафедра внутренней медицины, Сумы, Украина*

В статье приведены современные данные о структуре гена глюкокортикоидного рецептора, его изоформах, наиболее распространенных вариантах миссенсного и аллельного полиморфизмов. Проведена характеристика полиморфизмов N363S, BclI, ER22/23EK и TthIII. Проанализирована взаимосвязь данных полиморфизмов с телосложением, метаболическими изменениями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также - с чувствительностью к глюкокортикоидам (ГКС). Установлено, что N363S и BclI полиморфизмы связаны с гиперчувствительностью к ГКС и могут быть предикторами ожирения, метаболического синдрома, а полиморфизмы ER22/23EK и TthIII ассоциированы с резистентностью к ГКС и благоприятным метаболическим профилем.



რეზიუმე

გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორის გენი: სტრუქტურა, პოლიმორფიზმი და კლინიკური ასოციაციები (მიმოხილვა)

ლ. პრისტუპა, ვ. კმიტა, ო. საჭენკო

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა, სუმი, უკრაინა

მიმოხილვაში გაანალიზებულია რეტროსპექტული და მიმდინარე სამედიცინო ლიტერატურა გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორის გენის სტრუქტურის, მისი იზოფორმების, მისენსური და

ალელური პოლიმორფიზმის გავრცელებული ვარიანტების შესახებ. მოცემულია N363S, BclI, ER22/23EK და TthIII პოლიმორფიზმის დახასიათება; გაანალიზებულია მათი კავშირი მეტაბოლურ ცვლილებებთან, სხეულის აღნაგობასთან, გულის სისხლძარღვოვან დაავადებებთან და გლუკოკორტიკოიდების მიმართ მგრძობელობასთან.

დადგენილია, რომ N363S და BclI პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია გლუკოკორტიკოიდების ჰიპერმგრძობელობასთან და, შესაძლოა, წარმოადგენდეს სიმსუქნის და მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორებს; პოლიმორფიზმები ER22/23EK და TthIII კი ასოცირდება გლუკოკორტიკოიდების მიმართ რეზისტენტობასა და კეთილსაიმედო მეტაბოლურ პროფილთან.

---

## DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF THE INTERNAL AUDIT MECHANISMS TO BE USED IN THE HEALTH CARE FACILITIES

Smeyanov V., Tarasenko S., Smeyanova O.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Health 2020 is the new European health policy framework. It presents effective preventive approach, so the health care facilities will be oriented to promote healthy lifestyle and manage leading chronic noninfectious diseases, including arterial hypertension [1].

Majority of patients with arterial hypertension are treated in outpatients and polyclinic institutions. Worldwide experience, generalized by WHO claims that early diagnosis, primary and secondary preventive measures, appropriate prescribed drug therapy, and a patient's family members involving into the treatment procedure to delay the progression of disease, decrease a risk of complications, besides it leads to quality of life improvement and preserves workability [4,7]. Thus, arterial hypertension is controlled. Internal audit is one of the approaches to manage the quality of care [2,3,6,8,9].

Internal audit, as the permanent approach to manage the quality of care system, is a general definition that contains certain audit types, which are used for certain tasks [5].

Structure audit includes financial and economic audit, personnel audit, supply audit and medical records audit.

Process audit involves clinical audit, technology audit, organizational and methodical audit, audit of medical technology implementation efficiency.

Summary audit studies satisfaction of patients and medical officers, patient's health audit and population health audit.

There is a procedure for developing the internal audit system:

1. Establishment of legal framework to manage quality of care service on basis of standardization at the health care facility (local clinical protocols, orders, guidelines, patient's accessibility, internal technological standards, questionnaires for surveys, annual plans and generation of statistical data, etc).
2. Creation of propitious atmosphere to function there as the system for quality of care service permanent improvement at the health care facility:
  - a) leadership of a chief;
  - b) to hold a general meeting for explaining scopes and principles of quality of care service permanent improvement (kindness, privacy, use of already known data, absence of punishments and charges after the conducted audit);
  - c) Forming of a structural component: management of quality of care service, certain mono- or multi-disciplinary groups. These groups may involve employers from different departments of this health care facility chosen by the order of the chief medical officer as well as users of medical services.
  - d) Monitoring of the existing level of quality service for the provided medical support, patient's attitude survey.



- e) Development of a motivational component in the system of quality of care service permanent improvement. This step will include setting of the system for material and moral incentives for providing qualitative medical support and active participation in the multi-disciplinary groups.
3. Holding the internal audit of quality of care service by multi-disciplinary team:
- Setting of an audit topic, scopes and tasks (the audit topic has to be of important and relevant for the certain area). Mostly the topic is set by the chief medical officer.
  - Issuing the order and holding the internal audit.
  - Preparation for the audit:
    - Selection of methodology (analyses of initial documentation, reports, accordance of treatment procedure to local protocols and standards, and patient's attitude survey, etc).
    - Setting of the quality of care parameters concerning this topic.
  - Holding the audit.
  - Determining and analysis of disadvantages and weaknesses of organization process.

- Development of suggestions for existing medical service improvement.
- Issuing the order about internal audit results at the facility and implementation of suggestions for medical support improvement.
- Defining a secondary audit term for monitoring and assessing the efficiency.

**Material and methods.** We used a systemic approach to model quality of care service, survey, analysis and synthesis techniques and statistical informational processing methods for carrying the research.

We analyzed 452 patients' cards to study quality of care service gathered from ten sections undertaken by the polyclinic № 5 of Sumy city. Everything was initiated by the hospital administration. Patients were 18-74 years old and they were accounted for arterial hypertension (men – 31%, women – 69%). General number of case patients with arterial hypertension within ten sections was 2019, the share of audit group was 22.39% (Table).

Table. Description of medical records audit

Criteria	Number
Population undertaken by the hospital sections, people	21600
Number of case patients with arterial hypertension, people	2019
Number of patients, whose cards were selected to be audited	452
Share of audit group in general number of case patients, %	22,39
Terms	01.11.2012 -31.12.2012

Results of the secrete survey (conducted in 2012) served as materials for complex analysis of patient's awareness about disease progression, diagnostic and treatment measures. Research was conduct in January 2013. Internship doctors and graduate level students of Medical Institute of Sumy State University were the interviewers. They together with the district nurses visited case patients at home. Simultaneously with measuring blood arterial pressure, there had a talk about disease prevention with patients and their family members. They also discussed lifestyle changes, risk factors and possible complications. We visited and interviewed 2019 case patients with arterial hypertension. There were men (29.21%) and women (70.79%). Patients were divided into groups according to age: 18-34 years old – 7.23%, 35-59 years old – 29.93%, 60 and older – 62.84%. Obtained data were processed by the OSA software.

**Results and their discussion.** Due to the order there was formed the multi-disciplinary group in the health care facility. The group included specialists from Medical Institute of Sumy Sate University, doctors, paramedical personnel, patients (in number of 15 people). The order also determined the internal audit topic. The deputy chief officer was in charge for the multi-disciplinary group.

The general topic of internal audit was "Initial quality of care service improvement for patient with mild arterial

hypertension". The multi-disciplinary group set a step-by-step plan to hold medical records audit, defined audit terms, determined criteria to check initial medical records and appointed executors during the meeting. These executors were not subjectively interested in one or another result after the patients' cards had been checked.

Analysis of patients' cards clarified:

- 62% of general practitioners had local protocols;
- Appropriate observation of the disease dynamics in the patients with arterial hypertension was not carried out. Only 41% of patients were twice examined.
- Only 40% of patients got recommendations to change the lifestyle.
- Only 2/3 of patients had full information about results of used laboratory and instrumental methods in their patients' cards.
- 18% of patients' cards omitted data concerning the factors of risk.
- Target measure of blood arterial pressure was pointed only in 14% of patients.

After the data processing, which was derived from medical records audit of case patients with arterial hypertension, we decided to suggest the following quality of care service improvement methods, treatment and preventive measures for with arterial hypertension:

1. Provide each general practitioner with the local protocols;
2. Develop organizational procedures to improve diagnostic and consulting services availability for case patients with arterial hypertension in a polyclinic.
3. Form motivational techniques for general practitioners and nurses, so they will fully follow local protocols for prevention, examination and treatment of patients with arterial hypertension.
4. Study real situation about awareness level and if case patients follow preventive measures and guidelines in the care (to prepare the survey).
5. Create and provide "The record book" for case patients with arterial hypertension. The book contains these sections: a diary of self-control arterial pressure; a booklet about risk factors and preventive measures; dietary recommendations about healthy food; a diary of self-control drug intake.

According to the multi-disciplinary team decision, we monitored real level of awareness and if the case patients follow prevention and guidelines in the care.

Results about patient's awareness pointed that:

1. 37% of patients irregularly measured their arterial pressure, 8 % of patients did not measure their arterial pressure in 2012;
  2. 52% of patients took the medicines irregularly, and every in five denied to take medicine at all (at the same time 91 % of patients knew about prevention, progression and risks of arterial hypertension);
  3. 32% of interviewed case patients did not see a general practitioner as the preventive measure.
- There were key reasons why patients measured arterial pressure and took the medicine irregularly, like 48% said that they mostly forgot; 14% of patients refused to be treated. The main reason for hypertonic crises was stress in family and at work due to 51 % of patients.

#### **Conclusion.**

1. Case patients with arterial hypertension are aware about disease progression, preventive measures and risks.
2. There are key reasons of unsatisfied observation of doctor's recommendations, named by patients, such as "I forget", "I do not have time for it" and "I just do not want".
3. Based on the obtained results of monitoring we developed and implemented these suggestions:
  - 1) Paramedical personnel and students of Medical Institute will remind a patient about a preventive examination in a clinic, necessity of regular drug intake and measuring of arterial pressure. Besides, if it is needed they are able to consult a patient over the phone once in a week.
  - 2) Every patient with arterial hypertension will be provided with "The record book".
  - 3) A reminding program using SMS-messages will be created for the patients with arterial hypertension.
  - 4) Usual explanatory work will be held with family members of the patients with arterial hypertension. There will

be discussed risk factors, danger of stresses, and necessity of changing their lifestyles.

#### **REFERENCES**

1. Здоровье-2020. Основы политики и стратегия. Док. EUR/RC62/Conf.Doc./8. ЕРК ВОЗ, 2012.
2. Масуд Р. Современная парадигма улучшения качества в здравоохранении. USAID: 2003.
3. Посненкова О.М., Гриднев В.И., Кисилев А.Р., Шварц В.А. Клинический аудит качества медицинской помощи больным артериальной гипертензией в поликлинике города Саратова с использованием компьютерной информационно-аналитической системы. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 5(4): 548-554.
4. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317. ВОЗ: 2013: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs317/ru/index.html>.
5. Сміянов В.А., Тарасенко С.В. Інструменти та методи управління якістю медичної допомоги: умови та особливості застосування у процесі реформування системи охорони здоров'я України. Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. 2013; 1: 51-57.
6. Bullough C., Graham W. Клинический аудит: уроки, полученные из систематического анализа случаев на соответствие оказываемой помощи четким критериям. Principles for best practice in clinical audit. Abingdon, Radcliffe Medical Press: 2002.
7. Banegas J.R., López-García E., Dallongeville J. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study Eur. Heart J. 2011; 32(17): 2143-2152.
8. NICE. Principles for Best Practice in clinical audit. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2002.
9. Ovreteit J. What are the advantages and limitations of different quality and safety tools for health care? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005

#### **SUMMARY**

#### **DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF THE INTERNAL AUDIT MECHANISMS TO BE USED IN THE HEALTH CARE FACILITIES**

**Smeyanov V., Tarasenko S., Smeyanova O.**

*Sumy State University, Sumy, Ukraine*

Issues concerning the quality of care service improvement have become of national importance in the health-care system for both developed and developing countries. Internal audit is effective and efficient method to improve the quality of care in various health care facilities.

Data from 452 outpatient cards of the case patients with arterial hypertension were analyzed, the level of awareness and patient compliance were defined.

The stages of internal audit mechanisms implementation in the health care facilities were developed. As a result of medical records audit and awareness monitoring of patients with arterial hypertension ways to improve quality of medical care were defined.

**Keywords:** internal audit, arterial hypertension, quality of medical care service, medical records audit, patient awareness monitoring

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Смеянов В.А., Тарасенко С.В., Смеянова О.И.

*Сумский государственный университет, Сумы, Украина*

Вопросы улучшения качества медицинской помощи стали национально значимыми задачами систем здравоохранения как развитых, так и развивающихся стран. Эффективным и действенным механизмом повышения качества медицинской помощи в учреждениях здравоохранения является внутренний аудит. Проанализированы данные амбулаторных карт 452 диспансерных больных артериальной гипертензией, выявлен уровень осведомленности и соблюдения пациентами профилактических и лечебных рекомендаций врачей.

Разработана этапность внедрения механизма внутреннего аудита в учреждениях здравоохранения.

В результате аудита медицинской документации и мониторинга уровня осведомленности диспансерных больных артериальной гипертензией выявлены пути совершенствования качества медицинской помощи.

## რეზიუმე

ჯანდაცვის ობიექტების შიდა აუდიტის შემუშავება და განხორციელება

ვ. სმეიანოვ, ს. ტარასენკო, ო. სმეიანოვა

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სუმი, უკრაინა

სამედიცინო დახმარების ხარისხის გაუმჯობესების საკითხები ჯანდაცვის მნიშვნელოვანი ამოცანაა როგორც განვითარებულ, ასევე განვითარებად ქვეყნებში. ჯანდაცვის დაწესებულებაში სამედიცინო დახმარების ხარისხის ამაღლების ნამდვილ და ეფექტურ მექანიზმად ითვლება შიდა აუდიტი.

452 ამბულატორული ბარათის მონაცემების შესწავლის საფუძველზე გამოვლინდა დისპანსერულ პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიის განსაზღვრული დონე და, შესაბამისად, გაიცა პროფილაქტიკური და სამკურნალო რეკომენდაციები ექიმებისთვის.

შემუშავდა ჯანდაცვის დაწესებულების შიდა აუდიტში დასანერგი მეთოდების ეტაპები. არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე დისპანსერული პაციენტების სამედიცინო დოკუმენტაციის და მონიტორინგის აუდიტის დასკვნების საფუძველზე შემუშავებულია სრულყოფილი და ხარისხიანი სამედიცინო დახმარების გზები.

---

## THE USE OF DRUGS IMPAZA AND NEBIDO IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF REPRODUCTIVE AGE

Mehtiyev T.

*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Diabetes mellitus (DM) is disease in which raises a number of complications: diabetic neuropathy and diabetic angiopathy. These complications are frequently accompanied by erectile dysfunction (ED) or ED frequently used marker of diseases, including cardiovascular diseases (CVD) [6].

Insulin deficiency affects the synthesis and secretion of testosterone and creates conditions for the development of androgen deficiency in patients with diabetes. In diabetic patients, despite the fact that sometimes notes a state of com-

pensation, sometimes develops endothelial dysfunction and diabetic neuropathy, as well as erectile dysfunction. Use in the treatment and prevention of erectile dysfunction drugs, including of phosphodiesterase (PDE-inhibitors) type 5 inhibitors ("first-line drugs"), gives a positive effect [1,2]. However, due to the fact that use of drugs is often accompanied by side effects, they are badly perceived by patients, especially patients with diabetes with frequent CVD, so they after taking these drugs, refuse them. But, even long-term use in patients with CVD of the drug Impaza, and even in patients who are taking

nitrate drugs, they do not create side effects. Impaza – a drug that increases the activity of endogenous NO-synthase and increases the production of NO in the cavernous bodies [4,5]. In connection with androgen deficiency, the use in patients with type 2 diabetes drug Nebido, which is the ultimate generation of testosterone, is considered etiopathogenetic treatment in secondary prevention of erectile dysfunction [3]. We found no published data about the integrated use of both drugs in the treatment and secondary prevention of diabetic patients.

The main objective of the study was to investigate the efficacy of a mono and combined therapy drugs Impaza and Nebido for secondary prevention and treatment of ED.

**Material and methods.** The study examined 79 patients with diabetes with ED who are being treated at the City Clinical Hospital №4 after named F. Efendieva (Baku), the Central Regional Hospital and interdistrict endocrinology clinic (Sheki). The age of patients was within 18-60 years, duration of diabetes - from 6 months to 29 years, the duration of ED was from 6 months to 12 years.

To identify the ED was used International index of erectile function (IIEF) [11]: 0-10 points IIEF was taken for mild ED, 11-17 points – for moderate-severe ED, 26 points or more – for a normal erection [8]. The symptoms of androgen deficiency (SAN) in elderly men was determined by survey questionnaire [10]. Impaza was appointed on 1 tablet a day under the tongue, for 4 weeks, thereafter - 1 tablet every other day. Nebido was applied at a dose of 1000 mg, with interruptions between the first and second injection at 6 weeks followed by an interval of 12 weeks.

The patients were divided into 3 groups: the first group included patients with organic ED, in the second group – with psychogenic ED and at a 3<sup>rd</sup> party – patients with mixed ED. Formulations and Impaza and Nebido used in all three groups, both as mono or as complex therapy.

The patients were examined by routine (anamnesis, total examination, clinical and biochemical tests) and special methods (pharmacodopplerography) study. The level of sex hormones-binding globulin (total and free testosterone) (SHBG) were determined by ELISA method. Number of glycohemoglobin was tested colorimetric method. The level of HbA<sub>1c</sub> <6,5% it was accepted as the norm. Erection assessed by table compiled Junemann et al. [9]. State of anxiety and depression measured on a scale Zsigmond [12].

The study did not include patients with elevated prostate-specific antigen (PSA), polycythemia, obstruction of the urinary tract with the increase in size of the prostate, prostate cancer. Statistical processing was performed using Pearson’s  $\chi^2$ -test.

**Results and their discussion.** When checking the level of glycohemoglobin in 79 diabetic patients with ED found that before treatment only 2 (2.5%) patients glycohemoglobin level was within the normal range (HbA<sub>1c</sub> - 5-6%). It was noted a directly proportional relationship between the increase of the state of decompensated diabetes and, at the same time, the inversly proportional relationship between the level of glycohemoglobin and the level of points for IIEF questionnaire. Due to the fact that in the “School of diabetes” patients were sufficiently instructed on proper behavior in diabetes and trained in the principles of self-control, and also due to the adequate treatment of diabetes in 17 (21.5%) of 79 patients was reached the state of decompensation (HbA<sub>1c</sub> <6.5%). Based on the survey questionnaire and IIEF, of 79 patients with ED in 23 (29.11%) cases were organic ED, in 27 (36.71%) cases – psychogenic ED and 29 cases – mixed ED.

Given the fact that the composition of the mixed ED includes organic ED, it was revealed that organic erectile dysfunction occurs in about 2 times more likely than psychogenic erectile dysfunction (Table 1).

Table 1. The interconnection between the level of glycohemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in the blood and the International Index of Erectile Function (IIEF)

Glucose (mmol/l)	HbA <sub>1c</sub> (%)	IIEF (point)	Organic ED (n=23)		Psychogenic ED (n=27)		Mixed ED (n=29)	
			before treatment	after treatment	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
4,4-8,8	5-6	21-26	-	3 13,0±7,0	2 7,4±5,0	10 37,0±9,3	-	4 13,8±6,4
10-11,7	7-8	15-20	1 4,3±4,3	8 34,8±9,9	3 11,1±6,0	16 59,3±9,5	2 6,9±4,7	15 51,7±9,3
14-16,7	9-10	10-14	7 30,4±9,6	10 43,5±10,3	12 44,4±9,6	1 3,7±3,6	14 48,3±9,3	9 31,0±8,6
18,5-19,5	11-12	7-9	8 34,8±9,9	2 8,7±5,9	8 29,6±8,8	-	11 37,9±9,0	1 3,4±3,4
20-21,5	13-14	3-6	5 21,7±8,6	-	2 7,4±5,0	-	1 3,4±3,4	-
22-23	15-16	0-2	2 8,7±5,9	-	-	-	1 3,4±3,4	-
p			$\chi^2=19,6; p < 0,001$		$\chi^2=33,5; p < 0,001$		$\chi^2=25,4; p < 0,001$	



The efficiency of Impaza in diabetic patients increases after 12 weeks and after 24 weeks reaching a maximum. Due to the fact that the practical effect of Impaza and Nebido does not appear in a short time, while checking efficacy after 4, 12 and 24 weeks of treatment, we have found that the efficacy of both drugs is gradually increased, and was observed that the effectiveness of combination therapy was higher than monotherapy.

23 patients with organic ED (group I) took Impaza as monotherapy, 29 patients – Impaza and Nebido as a combination therapy.

Of the 23 people with organic ED included in group I, after 4 weeks of treatment Impaza, the efficiency of IIEF reached

21-26 in 4 (17,4±7,9%) patients, after 12 weeks of treatment – in 6 (28,1±9,2%) patients, after 24 weeks of treatment – in 7 (30,4±9,6%) patients. Of the 29 diabetic patients with organic ED, after combined treatment Impaza and Nebido, after 4 weeks of treatment erectile function improved in 6 (20,7±7,5%) cases, after 12 weeks – in 9 (31,0±8,6%) cases and after 24 weeks – in 12 (41,4±9,1%) cases.

Of the 27 patients in group II, 15 patients received Impaza as monotherapy, 12 patients – Impaza and Nebido as a complex therapy. Of the 15 patients who received Impaza, after 4 weeks of treatment the IIEF reached normal level in 5 (33,3±12,2%) people, after 12 weeks of treatment – in 6 (40,0±12,6%) people, after 24 weeks after treatment – in 7 (46,7±12,9%) people (Table 2).

Table 2. The effectiveness of treatment with Impaza and Nebido

Length of treatment	I group (n=52)		II group (n=27)	
	Impaza (n=23)	Nebido and Impaza (n=29)	Impaza (n=15)	Nebido and Impaza (n=12)
4 weeks	4 17,4±7,9%	6 20,7±7,5%	5 33,3±12,2%	7 58,3±14,2%
12 weeks	6 26,1±9,2%	9 31,0±8,6%	6 40,0±12,6%	8 66,7±13,6%
24 weeks	7 30,4±9,6%	12 41,4±9,1%	7 46,7±12,9%	11 * 91,7±8,0%

note: The statistical significance between the indicators of patients receiving monotherapy:  $p < 0,05$

As a result of the combined application of Impaza and Nebido, in patients noted increase in the amount of both free and total testosterone, reducing the concentration of sex hormone-binding globulin, in older men observed a decrease in symptoms, improvement of cognitive function. The average level of total testosterone increased from 10,0±0,7 nmol/l to 18,7±1,5 nmol/l, the average level of free

testosterone increased from 0,21±0,02 nmol / l to 0.35±0,3 nmol/l, sex hormone-binding globulin decreased from 57,4±4,4 nmol/l to 37,9±3,4 nmol/l. The level of prostate-specific antigen (PSA) during treatment has not changed. The average of the IIEF erectile dysfunction increased from 9,41±0,8 points to 19,1±1,7 points, SAD decreased from 40,8±1,4 points to 30,8±1,6 points (Table 3).

Table 3. Changes indicators of the level of sex hormones and lipid profile during the treatment

Indicators	Before treatment	After treatment	p
Total testosterone, nmol/l	10,0±0,7	18,7±1,5	<0,001
Free testosterone, nmol/l	0,21±0,2	0,35±0,3	<0,05
SHBG, nmol / l	57,4±4,4	37,9±3,4	<0,001
PSA, nmol / l	2,95±0,2	3,01±0,3	>0,05
IIEF, point	9,41±0,8	19,1±1,7	<0,001
SAN, point	40,08±1,4	30,2±1,6	<0,001
Total cholesterol, nmol / l	6,9±0,4	5,2±0,3	<0,001
YSLP, mmol / l	0,8±0,05	1,2±0,1	<0,001
ASLP, mmol / l	4,6±0,16	3,1±0,1	<0,001
Trigliserin, mol / l	2,9±0,2	1,9±0,12	<0,001
Atherogenic factor	7,63±0,42	3,33±0,09	<0,001

Due to ongoing etiopathogenetic treatment on the background diabetes compensation, in the dynamics of blood lipid spectrum noted positive dynamics. Although the drug Impaza is a stimulant of NO-synthase, it has no side effects

who have been reported in the PDE type 5 inhibitors. Only in 3 of 79 patients, in some cases, were observed signs of diarrhea gastrointestinal tract. In the application of Nebido in none of the 79 patients were observed gynecomastia, en-



largement of the prostate compared with the previous size, the increase in PSA, cases of severe urinary retention. No or minor side effects when using drugs and Impaza Nebido as a monotherapy and in treatment makes it possible to its widespread use in diabetic patients with ED.

The results of this study are consistent with Mazo E.B. and et al. Knyazkin I.V. and et al. have shown improved blood circulation in the cavernous bodies in 76.3% of patients. However, in their works is no information whether these drugs improve erection. Was observed inverse proportionality between the increase in the level of glycohemoglobin and indicators of IIEF. According to the American Diabetes Association (American Diabetes Association) and the results of the study UKPDS showed an increase in glycohemoglobin (HbA1c <6,5%) by 1% compared to the norm leads to an acceleration of macro-and microvascular abnormalities [7]. Achieving steady state compensation diabetes (HbA1c <6,5%) in the treatment of impotence in diabetic patients with erectile dysfunction has a significant importance in reducing the risk of macro-and microvascular complications of diabetes and in the prevention of secondary prevention of erectile dysfunction.

#### Conclusions:

1. Indicators of glycohemoglobin above normal in patients with diabetes reduces the effectiveness of the treatment of ED.
2. The combined use of drugs Impaza and Nebido in diabetic patients with ED had a positive in 41,4-91,7% of the cases. These drugs are thought to be effective in the treatment of ED in diabetic patients with mild to moderate severe ED.

#### REFERENCES

1. Верткин А.Л., Моргунюв Л.Ю. Левитра ОДТ – новая эра в лечении эректильной дисфункции. Проблемы эндокринологии 2013; 1: 57-62.
2. Гамидов С.И., Щербачков Д.В., Тажетдинов О.Х. и др. Заместительная гормональная терапия у мужчин: практические аспекты. Урология 2011; 4: 68-73.
3. Корнеев И.А. Практические аспекты назначения заместительной гормональной терапии тестостероном при возрастном андрогеном дефиците у мужчин. Урология 2012; 5: 122-126.
4. Князькин И.В., Зезюлин П.Н., Сморгачев А.А. и др. Применение препарата Импаза в терапии эректильной дисфункции. Урология 2004; 2: 36-37.
5. Мазо Е.Б., Петрова В.И. Применение препарата Импаза в лечении эректильной дисфункции у мужчин: Пособие для врачей. М.: 2004; 39.
6. Мамедов М.Н. Стратегия единого подхода к диагностике и лечению эректильной дисфункции, андрогендефицитного состояния и сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицинская книга; 2009: 118.
7. American Diabetes Association. Clinical practice recom-

- mendations. Diabetes Care 2009; 32 (suppl 1): 1-98.
8. Cappelleri J., Rosen R., Smith M. et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile function. Urology 1999; 54: 346-351.
9. Junemann K.P., Siegmund M., Rassweiler J. et al. Calculation of the resistancy index for differential diagnosis of vascular and non-vascular impotence. Research 1990; 2: 207.
10. Morales A., Lunenfeld V. International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International society for the study of the aging male. Aging Male 2002; 5(2): 74-86.
11. Rosen R., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49: 822-830.
12. Zigmond A.S, Snaith R.P The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67: 361-370.

#### SUMMARY

#### THE USE OF DRUGS IMPAZA AND NEBIDO IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF REPRODUCTIVE AGE

**Mehtiyev T.**

*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

The main objective of the study was to investigate the efficacy of using a mono and combined therapy drugs Impaza and Nebido for secondary prevention and treatment of ED.

It was examined 79 diabetic patients with ED. The age of patients within 18-60 years, duration of diabetes - from 6 months to 29 years, ED - from 6 months to 12 years.

To identify the ED was used International index of erectile function (IIEF).

The patients were divided into 3 groups: I - patients with organic ED, II – with psychogenic ED and III group - with mixed ED. Drugs Impaza and Nebido used in all three groups, as mono or as complex therapy.

It was using routine (anamnesis, clinico- biochemical data) and special (pharmacodopplerography) methods of study.

The study did not include patients with increased level of prostate-specific antigen (PSA), polycythemia, obstruction of the urinary tract with the prostate size increasing and prostate cancer. Statistical data was studied by using Pearson's  $\chi^2$ -test.

The results showed the following. Indicators of glycohemoglobin above normal reduces the effectiveness of the

treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. The combined use of drugs Impaza and Nebido in patients with ED had a positive result in 41,4-91,7% of the cases. These drugs are effective in diabetic patients with mild and moderate form of erectile dysfunction.

**Keywords:** diabetes mellitus, erectile dysfunction, Impaza, nebido drugs.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ IMPAZA И NEBIDO В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

**Мехтиев Т.В.**

*Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан*

Основной целью исследования явилось изучение эффективности применения в моно- и комплексной терапии препаратов Impaza и Nebido для вторичной профилактики и лечения эректильной дисфункции (ЭД).

Обследовано 79 больных сахарным диабетом с ЭД. Возраст больных варьировал в пределах 18-60 лет, длительность сахарного диабета – от 6 месяцев до 29 лет, ЭД - от 6 месяцев до 12 лет.

Для выявления ЭД был использован Международный индекс эректильной функции (IIEF).

Пациенты были разделены на 3 группы: I - с органической ЭД, II – с психогенной ЭД и III группа – со смешанной ЭД. Препараты Impaza и Nebido применялись во всех трех группах как в моно-, так и в комплексной терапии.

Использовались рутинные (анамнез, клинико-биохимические данные) и специальные (фармакодоплерография) методы исследования.

Больные с повышенным уровнем простатоспецифичного антигена (PSA), полицитемией, обструкцией мочевых путей с увеличением размеров простаты, а также раком простаты не были включены в группу исследования. Статистическая обработка данных проведена с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона.

Результаты исследования выявили следующее: уровень гликогемиоглобина выше нормы снижает эффективность лечения ЭД у больных сахарным диабетом. Комбинированное применение препаратов Impaza и Nebido у больных ЭД дало положительный результат в

41,4-91,7% случаев. Эти препараты считаются эффективными у больных сахарным диабетом при легкой и средне-тяжелой форме эректильной дисфункции.

## რეზიუმე

პრეპარატების Impaza და Nebido-ს გამოყენება ერექციული დისფუნქციის სამკურნალოდ რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში II ტიპის შაქრიანი დიაბეტით

ტ. მეჰტიევი

*აზერბაიჯანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბაკო, აზერბაიჯანი*

ნაშრომის ძირითადი მიზანია პრეპარატების Impaza-ს და Nebido-ს ეფექტურობის დადგენა ერექციული დისფუნქციის (ედ) მკურნალობისა და პროფილაქტიკისათვის.

გამოკვლეულია 79 პაციენტი შაქრიანი დიაბეტის II ტიპით, ასაკი – 18-60 წ., შაქრიანი დიაბეტის ანამნეზის ხანგრძლივობა - 6 თვიდან 29 წლამდე, ერექციული დისფუნქციისა კი – 6 თვიდან 12 წლამდე.

ედ-ს გამოსაყენებლად გამოყენებულია ერექციული დისფუნქციის საერთაშორისო ინდექსი (IIEF).

ყველა პაციენტი დაიყო 3 ჯგუფად: I – ორგანული, II – ფსიქოგენური და III – შერეული ტიპის ედ. პრეპარატები Impaza და Nebido გამოყენებულია სამივე ჯგუფში როგორც მონო-, ასევე, კომპლექსური თერაპიისათვის.

პაციენტები გამოკვლეულია რუტინული (ანამნეზი, კლინიკურ-ბიოქიმიური მონაცემები) და სპეციალური (ფარმაკოდოპლეროგრაფია) მეთოდებით.

პაციენტები პროსტატოსპეციფიკური ანტიგენის (PSA) მაღალი დონით, პროსტატის ჰიპერტროფიით გამოწვეული საშარდე გზების ობსტრუქციით, აგრეთვე, პროსტატის კიბოთი არ შევიდნენ გამოსაკვლევ ჯგუფში. მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავება მოხდა პირსონის  $\chi^2$ -კრიტერიუმის გამოყენებით.

დადგინდა, რომ გლიკოგემოგლობინის ნორმაზე მატი დონე ამცირებს ედ მკურნალობის ეფექტურობას შაქრიანი დიაბეტის დროს. კომპლექსური თერაპია Impaza-ს და Nebido-ს საშუალებით იძლევა დადებით შედეგს შემთხვევათა 41,4-91,7%. დასახელებული სამკურნალო საშუალებები ეფექტურია მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის ერექციული დისფუნქციის დროს ავადმყოფებში შაქრიანი დიაბეტის მე-2 ტიპით.

## ОРГАНИЗАЦИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Ибраева А.Ш., Каусова Г.К.

*Алматинский государственный институт усовершенствования врачей МЗ РК;  
Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК*

В Республике Казахстан (РК) в настоящее время одной из актуальных и спорных проблем является деятельность службы скорой медицинской помощи (СМП) и ее место в системе здравоохранения.

СМП является важнейшим звеном в системе первичной медико-санитарной помощи здравоохранения РК как наиболее общедоступная квалифицированная медицинская помощь, причем общая доля организаций службы СМП в инфраструктуре здравоохранения страны превышает 10%, что значительно выше, чем в других странах мира [4-7].

Актуальность вопроса организации и совершенствования СМП населению обусловлена количеством погибших вследствие несчастных случаев, травм, отравлений (12000 лиц) и по причине инфаркта миокарда (25000 лиц). В 75% случаев смерть наступает до поступления больного в больницу, а более 70% больных, умерших от острого инфаркта миокарда, погибают в течение первых 60 минут, 50% - в течение первых 30 минут [3].

СМП на современном этапе развития общества является социально значимым видом медицинской помощи. Ее организация и структура, в основном, определяются общим уровнем развития здравоохранения и неразрывно связаны с ее реформированием. Востребованность СМП обусловлена ухудшением здоровья населения, ослаблением медицинской профилактики, снижением доступности медицинской помощи в целом. Сложившаяся система организации СМП населению в республике недостаточно эффективна, являясь к тому же высокозатратной. Ежегодно в республике СМП обслуживает более 6 миллионов выездов. Ежегодный прирост больных и пострадавших составляет 3,4% [2]. Почти половина обращений - непрофильные больные: 25% скорой медицинской помощи оказывается хроническим больным, 45% вызовов приходится на период с 8<sup>00</sup> до 18<sup>00</sup> часов, т.е. время работы амбулаторно-поликлинического звена. Что касается возраста, около 40% вызовов приходится на лиц пожилого возраста [1].

Значимость решения задачи по совершенствованию СМП в условиях крупного промышленного города и высокой концентрации высокоорганизованного населения обуславливается ростом количественных показателей сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ), травм и отравлений, что диктует необходимость усовершенствования и расширения услуг СМП.

Целью исследования явилась разработка рекомендаций по организации и совершенствованию скорой медицинской помощи крупного промышленного города республики Казахстан - Шымкент.

**Материал и методы.** Базой исследования стала городская станция скорой медицинской помощи г. Шымкент Южно-Казахстанской области РК. Методы исследования: аналитический метод, обработка и оценка данных из учетной и отчетной документации, экспертная оценка, математико-статистический метод.

Информационной базой исследования служили: оперативно-статистическая отчетность городской станции скорой медицинской помощи г. Шымкент, данные официального статистического сборника «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» за период 2004-2009 гг.

Проводился анализ учетно-отчетной документации («Карта вызова», «Сопроводительный лист», «Годовой отчет станции скорой медицинской помощи», форма №40); сбор данных о среднесуточном количестве бригад и нагрузке, обращаемости населения за скорой медицинской помощью, профильности выезда бригад, обеспечению поводов у бригад различного профиля, о времени выезда бригад с момента приема вызова, среднего времени пребывания на вызове и показателе успешной реанимации, догоспитальной летальности.

**Результаты и их обсуждение.** В связи с наблюдающимся в последние годы неуклонным ростом обращаемости населения г. Шымкент к услугам СМП, ростом численности населения и протяженности территории города, сохраняются актуальными проблемы доступности, своевременности и качества оказания СМП.

Городская служба СМП представлена центральной подстанцией, расположенной в центре города и тремя подстанциями, дислоцированными в отдаленных районах города. В настоящее время станция СМП г. Шымкент обеспечивает оказание экстренной медицинской помощи населению численностью более 850 тыс. человек и радиусом обслуживания свыше 30 километров.

В 2008 г. в г. Шымкент для СМП была произведена реконструкция старых помещений, созданы комфортные условия для работы и отдыха выездного персонала. По решению Правительства РК реализован проект «Поддержка

службы скорой медицинской помощи», в 2007-2009 гг. приобретено 22 санитарных автомашины японского производства, полностью оснащенных медицинским оборудованием и базой для технического обслуживания.

С целью оптимальной рационализации диагностического и лечебного процессов на станции созданы следующие отделения:

- отделение специализированных бригад, в состав которого входит 1 кардиореанимационная, 5 кардиологических, 1 токсико-неврологическая и 1 гинекологическая бригады, укомплектованные специалистами, прошедшими специальную подготовку по профилю бригады;

- отделение педиатрических бригад включает 1 педиатрическую реанимационную бригаду и 7 выездных педиатрических бригад;

- отделение линейных бригад, состоящее из 4 бригад интенсивной терапии и 2 фельдшерских.

Созданная градация бригад и их районирование по подстанциям полностью удовлетворяют потребность города в СМП. Среднесуточная нагрузка на бригаду составляет 16-17 вызовов и соответствует средне-статистической нагрузке по РК. Приведенные ниже показатели отражают основные организационно-технологические этапы оказания СМП населению г. Шымкент за 2004-2009 гг. (таблица 1).

Таблица 1. Показатели обращаемости населения г. Шымкент за СМП в 2004-2009 гг. (%)

Показатель	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
обращаемость на 1000 населения	370,17	361,58	387,35	392,53	365,92	374,28
по скорой помощи	47,64	48,06	49,13	48,77	47,62	48,78
по неотложной помощи	52,36	51,94	50,87	51,23	52,38	51,82
отказы диспетчера – 03	3,9	3,6	3,8	2,8	3,6	3,7
безрезультатные выезды	5,2	4,9	4,7	3,9	3,5	3,4
повторные вызовы	2,1	2,4	3,0	2,9	2,4	2,1

В результате проведенных исследований установлено, что обращаемость населения г. Шымкент за СМП в течение 2004-2009 годов динамически увеличилась с 370,17% до 374,28% на 1000 населения в год (таблица 1). В структуре обращаемости в течение исследуемых лет наблюдалось увеличение удельного веса обращений в сторону неотложной помощи. Соотношение между обращениями за скорой и неотложной медицинской помощью в 2004 г. составило 47,64% и 52,36%, а в 2009 г. - 48,78% и 51,82%, соответственно. При этом, процент отказов диспетчера станции в приеме вызовов уменьшился с 3,9% до 3,7%, безрезультатных выездов - с 5,2% до 3,4%, а повторных выездов – не изменился. Полученные данные свидетельствуют о том, что среди населения г. Шымкент уровень общей заболеваемости не снижается, а доля острых состоя-

ний, нуждающихся в неотложной помощи растет. Одновременно увеличивается частота обострений хронических заболеваний, повышается их тяжесть, что часто требует оказания скорой и неотложной медицинской помощи. С другой стороны, очевидно, что в последние годы уровень неотложной помощи в поликлиниках снижается. В результате наблюдается стихийное перераспределение объема медицинской помощи из поликлиник в СМП.

Особый научно-практический интерес представляют результаты изучения динамики изменений обращаемости пациентов кардиологического профиля в службу СМП. В нозологической структуре вызовов доля кардиологических больных составила более 50% (таблица 2).

Таблица 2. Показатели обращаемости пациентов кардиологического профиля в службу СМП г. Шымкент за 2007-2009 гг.

Показатели	2007 г.		2008 г.			2009 г.		
	кол-во вызовов	уд. вес (%)	кол-во вызовов	уд. вес (%)	% к 2007г.	кол-во вызовов	уд. вес (%)	% к 2008г.
Всего вызовов по станции, в т.ч.	134726	100,0	136274	100	101,1	138426	100	116,8
Всего вызовов по поводу ССЗ т.ч. по поводу:	28293	21,0	28072	20,6	99,2	27962	20,2	99,6
инфаркт миокарда	368	1,3	393	1,4	106,8	475	1,7	120,8
стенокардия	1923	6,8	2386	8,5	124,0	2573	9,2	107,8
нарушения ритма	2037	4,7	1936	6,5	95,0	1679	5,9	85,2
артериальная гипертензия	14825	52,4	14822	52,8	99,9	14624	52,3	98,7
др. заболевания ССС	8122	28,7	7271	25,9	89,5	6934	24,8	95,4
ОНМК+ сосудистые заболевания головного мозга	1018	3,6	1264	4,5	124,2	1705	6,1	134,9



Из данных таблицы 2 явствует, что в 2007 г. из общего числа вызовов по станции доля вызовов по поводу ССЗ составляла 21,0%, в 2009 г. – незначительно снизилась.

В нозологической структуре вызовов к больным кардиологического профиля в течение всего периода исследования основную долю составляли вызовы по поводу артериальной гипертензии (52,4% - в 2007 г. и 52,3% - в 2009 г.).

Другие заболевания сердечно-сосудистой системы занимали второе ранговое место, составив в 2007 г. 28,7%, а в 2009 г. - 24,8% в общей структуре вызовов по поводу ССЗ. На третьем и четвертом ранговых местах в 2007 г. находились вызовы по поводу стенокардии и нарушений ритма (6,8% и 4,7%, соответственно).

В 2009 г. на третьем месте находились также вызовы по поводу стенокардии (9,2%), на четвертом – по поводу острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и сосудистых заболеваний головного мозга (6,1%) и на пятом – по поводу нарушений ритма сердца (5,9%). При этом, и в 2008 г. и в 2009 году удельный вес вызовов по поводу инфаркта миокарда был наименьшим, составляя 1,4% и 1,7%, соответственно.

Рост обращаемости за СМП, особенно по отдельным нозологическим формам, характеризует состояние здравоохранения территории в целом, а также уровень преемственности станции, в первую очередь, с амбулаторно-поликлиническим звеном.

Известно, что точность предположения диспетчера станции СМП (ОЗ-показатель), является пусковым в определении всех дальнейших решений, вокруг него группируются все показатели эффективности использования средств СМП. Необходимо отметить, что точность предположения диспетчера всегда меньше 100%, так как при приеме вызова практически всегда имеет место неточность информации, исходящей от лица, вызывающего скорую медицинскую помощь, поэтому с момента приема вызова до прибытия бригады к больному проходит 10-15 минут, в течение которых его состояние может измениться в сторону ухудшения.

Существует прямая корреляционная связь между точностью предположения диспетчера и профилем выездной бригады СМП. Установлено, что наиболее высокой точностью была для кардиологических и реанимационных бригад, а самой низкой - для детских реанимационных. При этом, тенденция к росту наблюдалась как по отдельным профилям бригад, так и в целом. Такая динамика в изменении ОЗ-показателя характеризует более высокий уровень организации работы СМП и отражает результаты проведенных организационных мероприятий, направленных на улучшение взаимодействия между структурно-функциональными подразделениями службы.

Объективным показателем, отражающим уровень организации СМП населению, является показатель профилем выездной бригады и своевременность прибытия на вызов. Наибольший уровень профилем выездной бригады наблюдается у кардиологических и реанимационных бригад (от 98,9 до 99,8%) (таблица 3).

Таблица 3. Динамика изменения показателя профилем выездной бригады станции СМП г. Шымкент за 2004-2009 гг. (%)

Годы \ Профиль бригад	2004	2005	2006	2007	2008	2009
детская реанимационная	89,5	89,8	89,9	89,2	89,4	96,9
педиатрическая	94,9	94,8	96,2	97,1	95,3	96,7
кардиологическая	98,9	98,6	97,6	99,8	98,0	100,0
линейные	89,6	91,2	89,1	89,4	88,2	92,4
реанимационная (БИТ)	98,7	98,8	99,8	99,8	99,6	99,8
В целом по станции	94,5	94,2	94,6	83,4	94,5	95,7

Выявлено, что прибытие бригады к больному зависит от времени выезда и времени приезда. Показатели оперативности работы СМП заслуживают особого внимания в связи с тем, что только 80% вызовов соответствуют ожидаемому 20-минутному интервалу прибытия бригады к пациенту.

Для контроля оперативности рассчитывали долю вызовов (%), по которым это время находится в интервалах

0-10, 11-15, 16-20, 21-25, 26-30, 31-45, 46-60 и свыше 60 минут. Основное внимание при оценке оперативности уделялось доле вызовов, попавших в первые три интервала, и доле вызовов, когда время прибытия бригады на место с момента поступления вызова превышает 30 минут. Выбор первых трех временных интервалов связан с условием 15-минутный транспортной доступности и 4 минут организационного времени для передачи вызова на исполнение.

Время выезда у бригад СМП г. Шымкент на место с момента поступления вызова на диспетчерский пункт службы составляет, в среднем, от 3,8 до 10,5 минут. Доля времени выезда бригад, составившая, в среднем, 4 минуты, колеблется в пределах от 80% до 98%. До реформирования СМП этот показатель составлял всего 30-35%.

Доля вызовов, при которых бригады оказывались на месте в течение 20 минут при работе в условиях реформирования и зонального принципа обслуживания, колеблется по подстанциям г. Шымкент от 75% до 98%, что от 24% до 45% выше, чем до перестройки деятельности СМП. Доля вызовов, при которых время прибытия бригады свыше 30 минут, составила 44%, против 25% до реформирования системы СМП. В целом, по службе суммарная доля вызовов, попавших во временные

интервалы до 20 минут колеблется в диапазоне 82-92%, при работе в старых условиях - 52-65%.

Результаты проведенного исследования выявили, что рассчитанное среднее время обслуживания вызовов по бригадам СМП, как и среднее время обслуживания вызовов детскими реанимационными бригадами, составляет 13,2 минут, что на 2,4 минуты меньше, чем показатели 2004 г. Значительно улучшились показатели реанимационных бригад интенсивной терапии и кардиологических бригад (улучшение на 1,7 минут у каждой бригады).

Если время выезда напрямую зависит от уровня и качества организации работы станции, то время приезда практически не зависит от СМП. В таблицах 4 и 5 приведена динамика изменения этих показателей.

Таблица 4. Динамика изменения показателя обеспечения поводов у бригад СМП разного профиля г. Шымкент в 2004-2009 гг. (%)

Профиль бригад \ Годы	Годы					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
детская реанимационная	60,4	61,2	60,4	62,3	60,7	61,9
педиатрическая	81,5	82,7	82,3	82,5	81,6	82,4
кардиологическая	74,8	75,5	74,9	76,4	76,2	76,4
линейные	50,2	52,6	51,8	52,3	52,7	52,5
реанимационная (БИТ)	61,4	62,1	61,0	60,3	61,7	61,9
В целом по станции	61,9	62,3	61,4	60,7	61,8	62,7

Таблица 5. Динамика изменения среднего времени выезда у бригад СМП разного профиля в 2004-2009 гг. (мин.)

Профиль бригад \ Годы	Годы					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
детская реанимационная	5,6	5,3	4,8	5,0	4,8	4,7
педиатрическая	10,2	9,7	9,5	8,8	8,2	7,9
кардиологическая	5,6	5,1	4,7	4,2	3,8	3,9
линейные	10,5	7,0	6,8	6,8	6,2	4,9
реанимационная (БИТ)	4,5	2,9	3,0	2,9	2,8	2,8
В целом по станции	7,4	6,1	5,9	5,8	5,6	5,2

Установлено, что показатель обеспечения поводов у линейных бригад СМП в течение 2004-2009 гг. увеличился с 50,2% до 52,5%; у детской реанимационной – с 60,4% до 61,9%; педиатрической – с 81,5% до 82,4%; реанимационной – с 61,4% до 61,9%; кардиологической с 74,8% до 76,4%. Следует полагать, что темпы изменения этого показателя, как и предыдущих, можно использовать для оценки уровня и качества организации СМП населению.

Установлено, что среднее время выезда бригад на вызов у детской реанимационной бригады в течение 2004-2009 гг. уменьшилось в 1,2 раза, с 5,6 минут в 2004 г. до 4,7 минут в 2009 г. Уменьшение этого показателя

выявлено у линейных, кардиологических и реанимационных бригад (таблица 5).

Оценивая динамику изменений этого показателя, можно полагать, что такая тенденция обусловлена не только лучшим оснащением бригад кадрами и автотранспортом, но и, прежде всего, повышением эффективности организации их работы, достигнутой благодаря внедрению автоматизированной системы управления основных медико-технологических процессов на станции.

Из рис. 1 видно, что показатель догоспитальной летальности на 1000 вызовов в течение 2004-2009 гг. колебался в пределах от 0,83 до 0,89%.

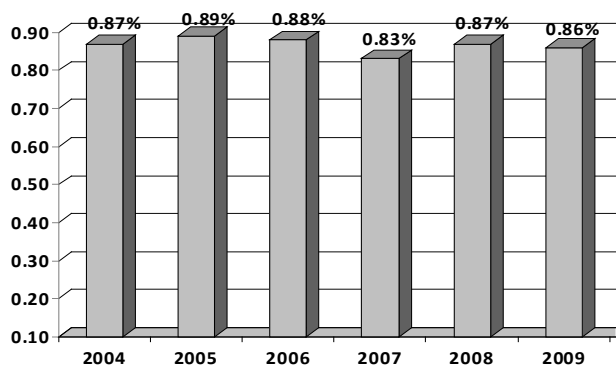


Рис. 1. Динамика показателя догоспитальной летальности станции СМП г. Шымкент в 2004-2009гг. (на 1000 вызовов)

Благодаря более эффективной организации работы - обеспечения взаимодействия и преемственности с участковой службой амбулаторно-поликлинических организаций (АПО), интенсификации лечебно-реанимационных технологий, используемых при оказании СМП на дому и в пути следования, а также эффективной интеграции деятельности бригад СМП с приемными отделениями и реанимационными службами больниц, значительно снизилась догоспитальная летальность; необходимо отметить увеличение числа успешных реанимаций от 0,6% в 2004 г. до 3,6% в 2009 г. (рис. 2).

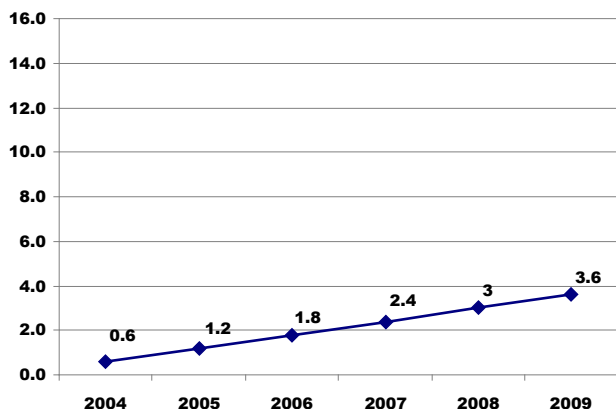


Рис. 2. Тенденция роста показателя успешной реанимации в 2004-2009гг. (в% к исходному уровню)

Кроме того, в достижении положительных результатов немаловажную роль сыграло улучшение материально-технической базы, в том числе, оснащение машин СМП современной диагностической аппаратурой, реанимационными технологиями и необходимыми медикаментозными средствами для оказания медицинской помощи. В процессе исследования особое внимание уделено оценке эффективности и рациональности использования ресурсов СМП. Они оценивались по

показателям нагрузки на бригаду, среднему времени выезда, времени обслуживания вызова и профильности выезда бригады.

Изучение динамики среднесуточной нагрузки на бригады выявило снижение этого показателя у линейных бригад на 2,1%, у педиатрических - на 4,6%. При этом показатель среднесуточной нагрузки повысился у реанимационных бригад (БИТ) на 1,2%, у детской реанимационной - на 2,8%, что указывает на повышение частоты тяжелых случаев, осложнений болезней взрослого и детского населения, требующих интенсивной терапии (рис. 3).



Рис. 3. Динамика среднесуточной нагрузки на бригады СМП г. Шымкента за 2004-2009 гг.

Полученные данные свидетельствует о постепенном улучшении квалификационного качества оказания СМП по всем основным профилям врачебной помощи.

Эффективность организации СМП отражается в показателях среднего времени приезда бригад на место. Нами изучена шкала среднего времени приезда бригад разного профиля за 2004-2009 гг.

Наибольшие затраты времени доезда отмечались у линейных бригад, составляя, в среднем, от 18,0 до 18,6 минут. По сравнению с исходным уровнем (2004 г.) к 2009 г. снижение уровня затраты времени приезда на место составило 0,2%.

Подобная ситуация отмечена в работе педиатрических бригад: время приезда, в среднем, от 17,0 до 17,5 минут. В динамике за последние 6 лет снижение уровня времени доезда составило 3,5%, что указывает на значительное улучшение данного показателя. Наименьшее значение показателей этого времени выявлены у реанимационных (5,7-6,2 мин.) и детской реанимационных бригад (7,3-7,5 мин.).

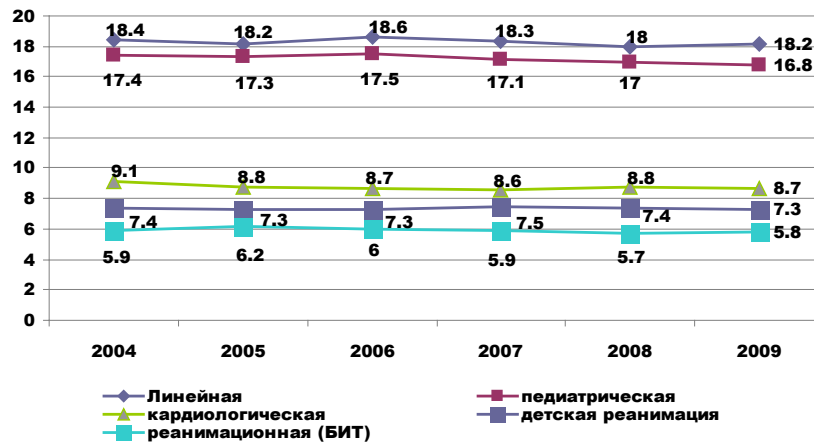


Рис. 4. Динамика среднего времени приезда на место у бригад СМП в 2004-2009 гг. (мин.)

Кроме того, нами изучена динамика и тенденция изменения среднего времени пребывания бригад СМП на вызове за 6 лет (2004-2009 гг.). Наибольший уровень показателя среднего времени пребывания бригад на вызове отмечен у детской реанимационной (от 56,21 до 57,36 мин.), уровень показателя вырос на 1,15

минуты. Тенденция к увеличению уровня показателя наблюдается у кардиологических (+0,10 мин.), реанимационных (БИТ) (+1,63 мин.), педиатрических (+0,40 мин.) бригад. Тенденция к снижению зафиксирована у линейных бригад на 0,15 мин. (рис. 5).

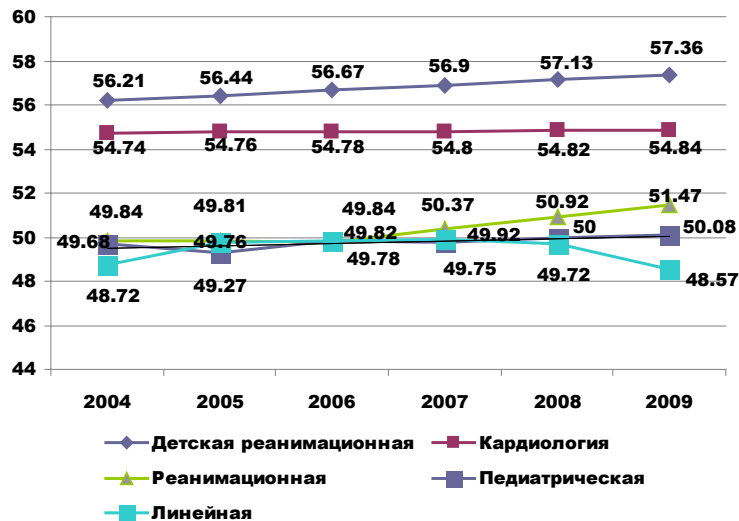


Рис. 5. Динамика и тенденция показателя среднего времени пребывания бригад СМП на вызове (мин.)

Таким образом, показатели среднего времени пребывания бригад СМП на вызовах по всем профилям, кроме линейных, имеет тенденцию к росту, что объясняется расширением спектра и качества оказываемой медицинской помощи.

### Выводы

1. В целях уменьшения в общем объеме доли безрезультативных вызовов необходимо повышение квалификации диспетчеров СМП.
2. Для уменьшения доли кардиологических вызовов необходимо усилить участие амбулаторно-поликлинического звена в организации диспансеризации больных с артериальной гипертензией и сосудистыми нарушениями головного мозга, составляющие

50% от нозологической структуры кардиологических заболеваний, обслуживаемых СМП.

3. Повышение профильности выезда бригад СМП можно достичь путем повышения квалификации диспетчеров по вопросам совершенствования оказания скорой и неотложной медицинской помощи кардиологическим больным и детскому населению, а также путем повышения точности диагностики и оперативности работников автоматизированной навигационной системы по обслуживанию детских реанимационных и кардиологических бригад.

4. Для снижения показателя догоспитальной летальности необходимо постоянное повышение профессиональной квалификации врачей реанимационных, кардиологической и детских реанимационных бригад.



5. Необходимо снизить уровень показателя среднего времени пребывания бригад СМП на вызове путем повышения оперативности обслуживания кардиологических бригад.  
6. В дальнейшем совершенствовать организацию СМП г. Шымкента и добиться динамического использования данной системы в практике других крупных промышленных городов республики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Нурашева С.К. Научное обоснование внедрения и оценка инновационных управленческих технологий при оказании экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе. Автореферат дисс...д-ра мед. наук. Астана: 2011; 36.  
2. Стат. сборник «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения в 2009г.» Астана: 2010; 309.

3. Сулейменова Б.А. Научное обоснование и внедрение инновационных управленческих технологий по совершенствованию скорой и неотложной кардиологической помощи в городе Астане. Автореферат дисс...канд. мед. наук. Алматы: 2006; 24.  
4. Тосекбаев К.Д., Алпысбекова Г.М., Жужжанов О.Т. с соавт. К вопросу улучшения качества оказания скорой медицинской помощи. Материалы Центрально-Азиатской конференции «Современные инструменты обеспечения качества медицинских услуг». Астана: 2010; 97-99.  
5. McSwain NE Jr, Frame S., Solomon J., et al. Prehospital Trauma Life Support: Basic and Advanced. 4th Edition. St Louis: Mosby; 2003.  
6. Pozner, Ch.N., Zane R., Nelson S.J., Levine M. International EMS systems: The United States: past, present, and future. Resuscitation March 2004; 60(3):239-244.  
7. Roessler M, Zuzan O. EMS systems in Germany. Resuscitation January 2006; 68(1):45-49.

## SUMMARY

### ORGANIZATION AND IMPROVEMENT OF EMERGENCY MEDICAL CARE FOR INDUSTRIAL CITY POPULATION IN REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Ibrayeva A., Kausova G.

*Almaty State Institute of Advanced Medical Education; Kazakhstan School of Public Health*

The aim of the research was to develop recommendations for organization and improvement of emergency medical care in Shymkent (Chimkent) - a rapidly developing financial and industrial center in Southern Kazakhstan.

It was found that the average annual daily load of resuscitative teams and pediatric intensive care increased, which is associated with an increased frequency of severe cases, complications of disease of adults and children requiring intensive care therapy. Another ob-

jective measure that reflects the level of organization of Acute care of population is the specialization of rig team and timeliness arrival of the call. The highest level of the specialization of rig was observed in cardiac and critical care teams. The highest level of the indicator of average residence time teams on the call was observed in pediatric intensive care.

**Keywords:** the specialization of rig, improving emergency medical care to the population, the Republic of Kazakhstan.

## РЕЗЮМЕ

### ОРГАНИЗАЦИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Ибраева А.Ш., Каусова Г.К.

*Алматинский государственный институт усовершенствования врачей МЗ РК;  
Высшая школа общественного здравоохранения МЗ РК*

Целью исследования явилась разработка рекомендаций по организации и совершенствованию скорой медицинской помощи в г. Шымкенте – быстро развивающемся финансовом и промышленном центре Южно-Казахстанской области.

Предложена система оказания скорой медицинской помощи для крупных промышленных городов Казахстана. Среди предложенных мер проведение

тренингов для повышения квалификации диспетчеров СМП; усиление участия амбулаторно-поликлинического звена в организации диспансеризации больных с артериальной гипертензией и сосудистыми нарушениями головного мозга; повышение профильности выезда бригад СМП; повышение профессиональной квалификации врачей реанимационных, кардиологической и детских реанимационных бригад.

## რეზიუმე

სასწრაფო სამედიცინო დახმარების ორგანიზაცია და სრულყოფა ყაზახსტანის ერთ-ერთი მსხვილი სამრეწველო ქალაქის მოსახლეობისათვის

ა. იბრაევა, გ. კაუსოვა

ალმა-ატის ჯანდაცვის სამინისტროს ექიმთა დახელოვნების სახელმწიფო ინსტიტუტი;  
საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა, ალმა-ატა, ყაზახსტანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყაზახსტანის მსხვილი სამრეწველო ქალაქის შიმკენეტის მოსახლეობის სასწრაფო სამედიცინო დახმარების ორგანიზაციისა და სრულყოფისათვის სათანადო რეკომენდაციების შემუშავება.

შემუშავებულია შემდეგი რეკომენდაციები: სასწრაფო სამედიცინო დახმარების დისპეჩერებისათვის სათანადო ტრენინგების ჩატარება მათი კვალიფიკაციის ამაღლების მიზნით; ამბოლატო-

რულ-პოლიკლინიკური სამსახურის ჩართულობის ორგანიზაცია არტერიული გიპერტენზიით და თავის ტვინის სისხლძარღვოვანი დარღვევებით ავადმყოფების დროული დისპანსერიზაციის ორგანიზაციაში; სასწრაფო სამედიცინო დახმარების უზრუნველყოფა პროფილური ბრიგადების მომსახურებით; რეანიმაციული, კარდიოლოგიური და ბავშვთა რეანიმაციული ბრიგადების ექიმების პროფესიული კვალიფიკაციის მუდმივი ამაღლება.

\* \* \*