



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr2 cz II

Rok założenia 1928

Wiadomości Lekarskie is abstracted and indexed in: PubMed/Medline, EBSCO, SCOPUS, Index Copernicus, Polish Medical Library (GBL), Polish Ministry of Science and Higher Education.

Copyright: © ALUNA Publishing.

Articles published on-line and available in open access are published under Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2018

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

- e-mailem: prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl**
- listownie na adres:**

**Wydawnictwo Aluna
ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna**

**Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:
Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000**

Cena prenumeraty sześciu kolejnych numerów: 180 zł/rok (w tym 5% VAT)

Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.



Wiadomości Lekarskie

Editor in-Chief

Prof. Władysław Pierzchała

Deputy Editor in-Chief:

Prof. Aleksander Sieroń

Statistical Editor

Dr Lesia Rudenko

Polskie Towarzystwo Lekarskie:

Prof. Waldemar Kostewicz – President PTL

Prof. Jerzy Woy-Wojciechowski – Honorary President PTL

Prof. Tadeusz Petelenz

International Editorial Board – in-Chief:

Marek Rudnicki

Chicago, USA

International Editorial Board – Members:

Kris Bankiewicz	San Francisco, USA	George Krol	New York, USA
Christopher Bara	Hannover, Germany	Krzysztof Łabuzek	Katowice, Poland
Krzysztof Bielecki	Warsaw, Poland	Henryk Majchrzak	Katowice, Poland
Zana Bumbuliene	Vilnius, Lithuania	Ewa Małecka-Tendera	Katowice, Poland
Ryszarda Chazan	Warsaw, Poland	Stella Nowicki	Memphis, USA
Stanislav Czudek	Ostrava, Czech Republic	Alfred Patyk	Gottingen, Germany
Jacek Dubiel	Cracow, Poland	Palmira Petrova	Yakutsk, Russia
Zbigniew Gasior	Katowice, Poland	Krystyna Pierzchała	Katowice, Poland
Andrzej Gładysz	Wroclaw, Poland	Tadeusz Płusa	Warsaw, Poland
Nataliya Gutorova	Kharkiv, Ukraine	Waldemar Priebe	Houston, USA
Marek Hartleb	Katowice, Poland	Maria Siemionow	Chicago, USA
Roman Jaeschke	Hamilton, Canada	Vladyslav Smiiianov	Sumy, Ukraine
Andrzej Jakubowiak	Chicago, USA	Tomasz Szczepański	Katowice, Poland
Oleksandr Katrushov	Poltava, Ukraine	Andrzej Witek	Katowice, Poland
Peter Konturek	Saalfeld, Germany	Zbigniew Wszolek	Jacksonville, USA
Jerzy Korewicki	Warsaw, Poland	Vyacheslav Zhdan	Poltava, Ukraine
Jan Kotarski	Lublin, Poland	Jan Zejda	Katowice, Poland

Managing Editor:

Agnieszka Rosa

amarosa@wp.pl

Graphic design / production:

Grzegorz Sztank

www.red-studio.eu

International Editor:

Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Publisher:

ALUNA Publishing

ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna

www.aluna.waw.pl www.wiadomoscilekarskie.pl

www.medlist.org

Distribution and Subscriptions:

Bartosz Guterman prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz pogładowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
 2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
 3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
 4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac pogładowych – do 36 000 znaków (20 stron).
 5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
 6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
 7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200-250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
 8. Słowa kluczowe (3-6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov.mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
 9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
 10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
 11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w pogładowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- lanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3-6]. Pozytcje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
 13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
 14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednie lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
 15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zapora ghostwriting).
 16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określanymi przez Komisję Etyczną.
 17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z wartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
 18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
 19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
 20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
 21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
 22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

Załącznik nr 1 do Regulaminu (...) – Zapis pozycji piśmiennictwa

Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion¹ autorów [kropka], tytuł artykułu² [kropka], skrót tytułu czasopisma³ [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron⁴ [kropka]: **Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature*. 2008;451(7177):397–399.**

Artykuł z czasopisma więcej niż trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów et al.⁵ tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka]: **Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220–229.**

Artykuł z czasopisma z cyfrowym identyfikatorem dokumentu elektronicznego (DOI):

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka], DOI [kropka]: **Helal R, Melzig MF. In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysozyme activity of human monocytic and epithelial cell lines. *Sci Pharm*. 2011;79:337–349. doi: 10.3797/scipharm.1012-15.**

Artykuł z suplementu/specjalnego numeru czasopisma:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], skrót odnoszący się do suplementu lub specjalnego numeru⁶, numer (jeśli jest) [dwukropek], zakres stron [kropka]: **Doherty DE, Briggs DD Jr. Long-term nonpharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cornerstone*. 2004;Suppl 2:S29-34.**

¹ Między inicjałami imion ani po nich nie stawia się kropek, np. Arrami MN.

² W tytule angielskim tylko pierwszy wyraz pisany jest wielką literą; po tytule zakończonym znakiem zapytania (?) lub innym znakiem interpunkcyjnym, nie stawia się kropek.

³ Skróty są stosowane na podstawie Index Medicus; nie stawia się kropek po każdej części skrótu, np. *J Am Soc Nephrol*.

⁴ Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

⁵ Przed wyrażeniem „et al.” nie stawia się przecinka. Jest to wyrażenie pochodzące z łaciny: *et alia*, co znaczy „i pozostali”.

⁶ Skróty stosowane: suplement – Suppl; numer specjalny – Spec No.

Książka:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [kropka]: **Rzepecki WM. Skalpel ma dwa ostrza. Warszawa: PZWL; 1986.**

Rozdział z książki dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Głąbiński A. Podstawy struktury i funkcji układu nerwowego. In: Adamkiewicz B, Głąbiński A, Klimek A. *Neurologia dla studentów pielęgniarstwa*. Warszawa: Wolters Kluwer; 2010, p. 11–18.**

Rozdział z książki więcej niż trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona pierwszych trzech autorów et al. [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Jagielski M. Pojęcie danych medycznych. In: Andres K, Bielak-Jomaa E, Jagielski M et al. *Ochrona danych osobowych medycznych*. Warszawa: C.H. Beck; 2016, p. 11–21.**

Rozdział z książki pod redakcją jednego autora:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwisko i imię autora [przecinek], editor [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Rowiński W, Kosieradzki M. Ostra niewydolność nerki przeszczepionej. In: Matuszkiewicz-Rowińska, J ed. *Ostra niewydolność nerek*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006, p. 248–255.**

Rozdział z książki pod redakcją dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [przecinek], editors [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Jagiello D. Ramy odpowiedzialności i postępowanie środowowe w związku z podejrzeniem stosowania dopingu w sporcie. In: Gardocka T, Jagiełło D, eds. *Problemy prawne na styku sportu i medycyny*. Warszawa: C.H. Beck; 2015, p. 3–11.**

Akty prawne polskie:

Ustawy i rozporządzenia bez wprowadzanych zmian: **Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym. Dz.U. 2015; poz. 1916.**

Ustawy i rozporządzenia z wprowadzonymi zmianami: **Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego. T. jedn. Dz.U. 2016; poz. 546 ze zm.**

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. w polskim brzmieniu: **Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narzędzi ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia. Dz.Urz. UE L 207/14; 6.8.2010.**

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. nie mające polskiego tłumaczenia: **Directive 94/10/EC of the European Parliament and the Council of 23 March 1994 materially amending for the second time Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations. OJ L 100/30; 19.4.1994.**

Artykuł opublikowany wyłącznie w formie elektronicznej:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (online) 1995 Jan-Mar [download: 15.04.2001]; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Wielka Księga Balneologii, Medycyny Fizykalnej i Uzdrowiskowej

Tom I
Część
ogólna

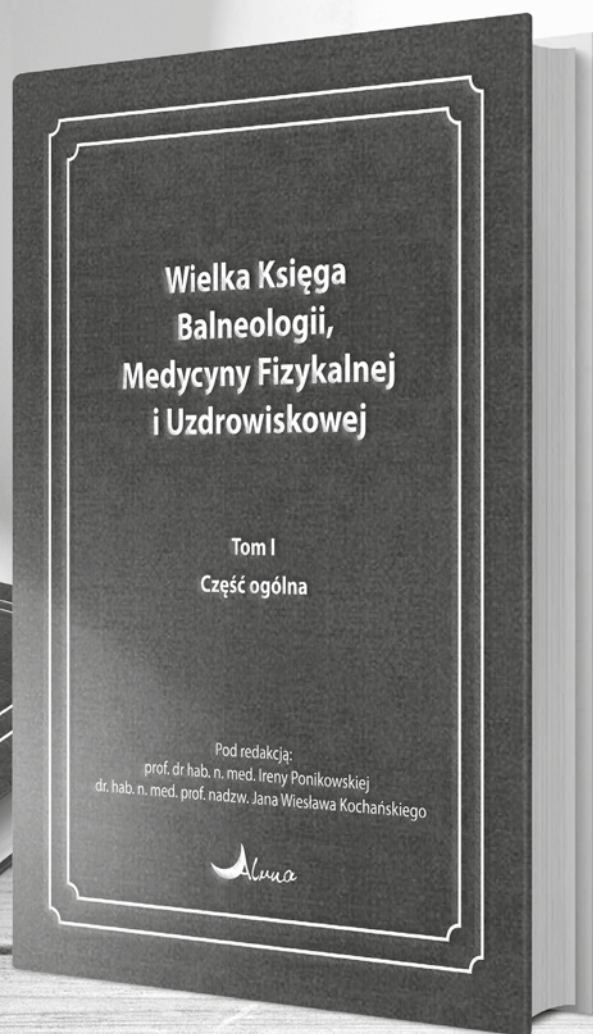
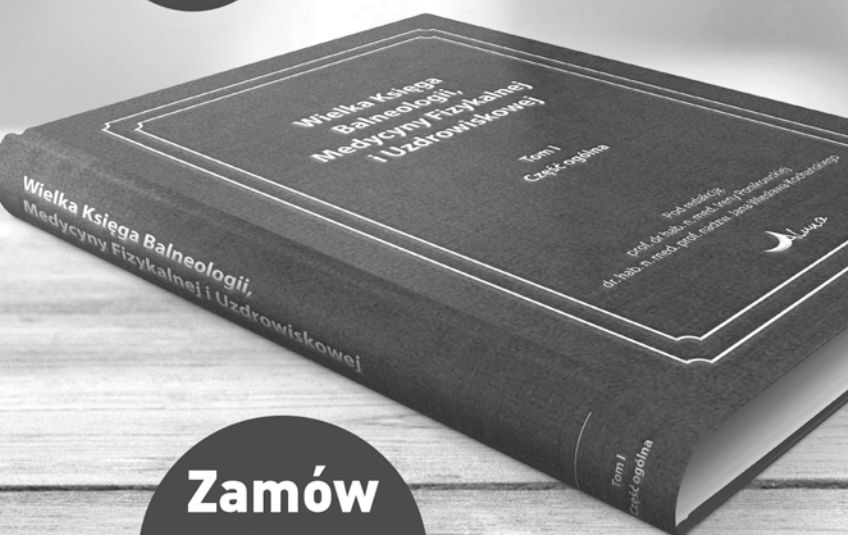
Pod redakcją:
prof. dr hab. n. med. Ireny Ponikowskiej
dr. hab. n. med. prof. nadzw. Jana Wiesława Kochańskiego

ponad
830
stron

32
znamienitych
autorów

Złote
tłoczenia,
oprawa
szyta nićmi

10
zagranicznych
autorów



Zamów
już
dzisiaj!

www.wielkaksiegabalneologii.pl

SPIS TREŚCI

ARTYKUŁ REDAKCYJNY / EDITORIAL ARTICLE

- Viktorii G. Kostenko, Iryna M. Solohor
 HOW TO INCORPORATE ACADEMIC WRITING PEDAGOGY IN UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION
 JAK UWZGLĘDNIĆ NAUCZANIE PISANIA TEKSTÓW AKADEMICKICH W KSZTAŁCENIU MEDYCZNYM PRZED- ORAZ PODYPLOMOWYM? 261

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

- Dmytro Shkurupii
 NUTRITIVE SUPPORT FOR NEWBORNS IN CRITICAL CONDITIONS: SEMI-ELEMENTAL FORMULAS AS A MEANS OF ENTERAL NUTRITION
 LECZENIE ŻYWIENIOWE NOWORODKÓW W STANIE KRYTYCZNYM: MIESZANKI PÓŁ-ELEMENTARNE JAKO METODA ŻYWIENIA DOJELITOWEGO 266
- Paulina Klimkiewicz, Robert Klimkiewicz, Agnieszka Jankowska, Anna Kubsik, Patrycja Widłak, Adam Łukasiak, Katarzyna Janczewska, Natalia Kociuga, Tomasz Nowakowski, Marta Woldariska-Okońska
 OCENA STANU FUNKCJONALNEGO PO NEUROREHABILITACJI PACJENTÓW PO UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU
 AN ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATUS IN THE NEUROREHABILITATION OF PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE 271
- Zlatslava O. Shaienko, Lyudmila Ye. Bobyreva
 COMBINATION OF METFORMIN AND PIOGLITAZONE AND ITS EFFECT IN TREATMENT OF COMORBID PATHOLOGY
 KOMBINACJA METFORMINY I PIOGLITAZONU I JEJ WPŁYW NA LECZENIE WSPÓŁISTNIEJĄCEJ PATOLOGII 278
- Maria Matla, Jakub Rajtar-Zembaty, Waldemar Zawada
 ZABURZENIA SPRAWNOŚCI NARZĄDU RUCHU U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH NA ODDZIALE GERIATRYCZNYM
 THE DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE GERIATRIC WARD 281
- Inna V. Orlova, Mykola A. Stanislavchuk, Iryna P. Gunko
 DYSADIPOKINEMIA IN PATIENTS WITH GOUT AND ITS ASSOCIATION WITH THE DISEASE ACTIVITY
 DYSADIPOKINEMIA U CHORYCH Z WOLEM I JEJ ZWIĄZEK Z AKTYWNOŚCIĄ CHOROBY 289
- Maryna I. Dmytrenko
 ANALYSIS OF ELECTROMYOGRAPHIC INDEXES OF TEMPORAL AND MASTICATORY MUSCLES IN PATIENTS WITH DISTAL OCCLUSION COMPLICATED BY DENTAL CROWDING
 ANALIZA ELEKTROMIOGRAFICZNYCH WSKAŹNIKÓW MIĘŚNI SKRONIOWYCH I MIĘŚNI ŻWACZY U CHORYCH Z TYŁOZGRYZEM POWIKŁANYM STŁOCZENIEM ZĘBÓW 295
- Yevheniya Kh. Zarembo, Olha V. Zarembo, Nazar R. Fedchshyn, Victoria I. Tkachenko, Oleh O. Kapustynskyy
 THE INCREASE OF EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NON-STABLE ANGINA PECTORIS WITH USE OF NITROGEN OXIDE DONATOR
 WZROST SKUTECZNOŚCI LECZENIA CHORYCH Z NIESTABILNĄ DŁAWICĄ PIERSIOWĄ PRZY POMOCY DONORÓW TLENKU AZOTU 399
- Volodymyr H. Hryn, Tamara F. Deineha, Andriy V. Piliuhin, Anna V. Lavrenko, Dmytro O. Lavrenko
 SPATIAL ORGANIZATION OF THE EXCRETORY DUCTS AND SECTIONS OF MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW OF THE LABIAL SALIVARY GLANDS IN OLDER ADULTS
 STRUKTURA PRZESTRZENNA PRZEWODÓW WYDZIELNICZYCH ORAZ PRZEKROJE NACZYŃ MIKROKRĄŻENIA WARGOWYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH U DOROSŁYCH W STARSZYM WIEKU 303
- Denys P. Biletskyy, Oleg A. Ustiansky, Olena S. Maksymova, Pavel A. Moskalenko, Alexey A. Tymoshenko, Anna S. Degtyarenko, Viktorii Yu. Harbuzova, Yevhen I. Dubovyk, Andrii P. Voznyi, Gennadii F. Tkach
 THE HISTOLOGICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE PAROTID SALIVARY GLAND IN DEHYDRATED RATS OF DIFFERENT AGES
 BADANIE HISTOLOGICZNE I MIKROSKOPIA ELEKTRONOWA PRZYUSZNYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH U ODWODNIONYCH SZCZURÓW W RÓŻNYM WIEKU 307
- Mykhaylo Y. Delva, Iryna I. Delva, Nataliya V. Lytvynenko
 POST-STROKE FATIGUE AND ITS DIMENSIONS OVER THE SECOND HALF YEAR AFTER STROKE
 ZMĘCZENIE PO UDARZE I JEGO WYMIARY W OKRESIE 6 – 12 MIESIĘCY OD INCYDENTU NIEDOKRWIENNEGO 314
- Виталий С. Кузь, Валентин Н. Дворник, Виталий А. Костенко, Гельфира М. Кузь, Олег Е. Акимов
 ВЛИЯНИЕ БАЗИСНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
 INFLUENCE OF BASIC DENTAL MATERIALS ON INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT BLOOD'S POTENTIAL OF WHITE RATS (EXPERIMENTAL STUDY) 318
- Volodymyr O. Shaprynskyi, Yevhen V. Shaprynskyi, Yaroslav V. Karyi, Serhii A. Lysenko, Oleg O. Vorovskiy, Andrii I. Semenenko
 OPERATIVE TREATMENT OF CORROSIVE ESOPHAGEAL STRICTURES
 OPERACYJNE LECZENIE POOPARZENIOWYCH ZWĘŻEŃ PRZEŁYKU 323
- Вадим М. Недоборенко, Анна В. Лавренко, Тетяна В. Мамонтова, Людмила Е. Веснина, Игорь П. Кайдашев
 ЗАЛІЗОДЕФІЦИТ ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ
 IRON DEFICIENCY REDUCES SYSTEMIC INFLAMMATION IN OBESE WOMEN 326
- Vladyslav A. Smiiianov, Natalia O. Dryha, Olha I. Smiiianova, Victor K. Obodyak, Tatyana O. Zudina
 DEVELOPMENT OF INFORMATIONAL-COMMUNICATIVE SYSTEM, CREATED TO IMPROVE MEDICAL HELP FOR FAMILY MEDICINE DOCTORS
 OPRACOWANIE INFORMACYJNO-KOMUNIKACYJNEGO SYSTEMU MAJĄCEGO NA CELU USPRAWNIEŃ PRACY LEKARZY PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ 331
- Valentina Trufanova, Olha Sheshukova, Vadym Davydenko, Tetiana Polishchuk, Sofia Bauman, Vitalina Dobroskok
 CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGY OF DENTAL CARIES IN CHILDREN FROM REGIONS WITH HIGH AND OPTIMUM FLUORINE CONTENT IN DRINKING WATER
 EPIDEMIOLOGIA PRÓCHNICZY ZĘBÓW U DZIECI Z REGIONÓW Z WYSOKĄ I OPTYMALNĄ ZAWARTOŚCIĄ FLUORU W WODZIE PITNEJ 335

Mariana O. Ryznychuk, Mariana I. Kryvchanska, Irina V. Lastivka, Roman Ye. Bulyk INCIDENCE AND RISK FACTORS OF SPINA BIFIDA IN CHILDREN WYSTĘPOWANIE ORAZ CZYNNIKI RYZYKA ROZSZCZEPU KRĘGOSŁUPA U DZIECI	339
Olha M. Toronchenko, Viktor I. Bredun, Natalia O. Smoliar EFFECT OF ATMOSPHERIC TECHNOGENIC EMISSIONS ON HEALTH INDICATORS OF CHILD POPULATION WPŁYW ATMOSFERYCZNYCH EMISJI TECHNOGENICZNYCH NA WSKAŹNIKI ZDROWIA WŚRÓD POPULACJI DZIECIĘCEJ	345
Anna M. Antonenko, Olena P. Vavrinevych, Maria M. Korshun, Sergiy T. Omelchuk HYGIENIC ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF PESTICIDES APPLICATION ON ADULT POPULATION MORBIDITY WITH THYROID GLAND DISEASES HIGIENICZNA OCENA WPŁYWU STOSOWANIA PESTYCYDÓW NA CHOROBYWÓŚĆ POPULACJI OSÓB DOROSŁYCH Z CHOROBYMI GRUCZOŁU TARCZOWEGO	353
Anita Bielawska, Katarzyna Tomczyk, Brygidia Adamek, Barbara Rybus-Kalinowska, Jakub Warakowski, Beata Łabuz-Roszak NAWYKI ŻYWIENIOWE MŁODZIEŻY LICEALNEJ RUDY ŚLĄSKIEJ EATING HABITS OF THE YOUTH FROM RUDA ŚLĄSKA	358
PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES Nataliya Gutorova, Olena Batyhina, Maryna Trotska LEGAL PROTECTION OF PUBLIC HEALTH THROUGH CONTROL OVER GENETICALLY MODIFIED FOOD PRAWNA OCHRONA ZDROWIA PUBLICZNEGO POPRZEZ UZYSKANIE KONTROLI NAD ŻYWNOSCIĄ GENETYCZNIE MODYFIKOWANĄ	366
Marcin Łykowski, Bartosz Dybowski, Sławomir Poletajew, Tomasz Piecha, Piotr Radziszewski POWIKŁANIA INFEKCYJNE PO BIOPSI GRUCZOŁU KROKOWEGO INFECTIOUS COMPLICATIONS OF PROSTATE BIOPSY	371
Mariia O. Faustova, Maiia M. Ananieva, Yaroslav O. Basarab, Oksana V. Dobrobolska, Iryna M. Vovk, Galina A. Loban' BACTERIAL FACTORS OF CARIOGENICITY (LITERATURE REVIEW) BAKTERYJNE CZYNNIKI ROZWOJU PRÓCHNICY (PRZEGLĄD LITERATURY)	378
Iryna Y. Senyuta HEPATITIS C AND HUMAN RIGHTS: COMPARISON OF LEGAL EXPERIENCE OF UKRAINE AND GEORGIA ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C A PRAWA CZŁOWIEKA: PORÓWNANIE DOŚWIADCZEŃ PRAWNYCH UKRAINY I GRUZJI	383
Anna Babińska, Wojciech Wawrzynek, Jarosław Skupiński, Sabina Kasprowska, Małgorzata Piechota, Beata Łabuz-Roszak PACIENT Z ZESPOŁEM BÓLOWYM KRĘGOSŁUPA A WYNIK BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO PATIENT WITH SPINE PAIN AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING RESULT	389
Oksana V. Bakun, Svitlana Y. Karatieieva, Svitlana B. Semenenko, Oksana I. Yurkiv, Ksenia V. Slobodian OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CARE BY FAMILY DOCTORS IN UKRAINE: LITERATURE REVIEW OPIEKA GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZA W WARUNKACH PRAKTYKI LEKARZA RODZINNEGO NA UKRAINIE: PRZEGLĄD LITERATURY	398
Vitalii Pashkov, Nataliya Gutorova, Petro Noha REPRODUCTIVE FUNCTION: THE PROTECTION OF THE RIGHTS OF THE PEOPLE WHICH ARE SENT TO THE AREA OF THE FIGHTING FUNKCJA REPRODUKCYJNA: OCHRONA PRAW OSÓB WYSYŁANYCH NA OBSZARY OBJĘTE DZIAŁANIAMIZBROJNYMI	403
Marek Mazurek, Ewa Papuś, Konrad Rejda MÓZGOWE MIKROKRWAWIENIA – DEFINICJA, PATOFIZJOLOGIA ORAZ NASTĘPSTWA BRAIN MICROBLEEDS – DEFINITION, PATHOPHYSIOLOGY AND THE CONSEQUENCES	408
Iwona Mańka-Gaca, Beata Łabuz-Roszak, Agnieszka Machowska-Majchrzak GENETYCZNIE UWARUNKOWANE ZABURZENIA CZYNNOSCI ELEKTRYCZNEJ MÓZGU I SERCA GENETICALLY DETERMINED ABNORMAL ELECTRICAL ACTIVITY OF THE BRAIN AND THE HEART	413
Magdalena Pawelec-Winiarz, Anna Brzecka WSPÓŁISTNIENIE ASTMY I ZESPOŁU OBTURACYJNEGO BEZDECHU ŚRÓDSENNEGO – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA COEXISTENCE OF ASTHMA AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME – REVIEW OF THE LITERATURE	417
Barbara Kalbarczyk, Marcin Bobiński, Mieczysław Szatanek, Bartłomiej Kalbarczyk, Robert Rojewski, Jan Kotarski SEKSUALNOŚĆ KOBIETY W POŁOGU THE SEXUALITY OF WOMAN IN PUERPERIUM	421
OPISY PRZYPADKÓW / CASE REPORTS Roman H. Fedosjuk, Liliya O. Shupachinskaya ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: АНАЛИЗ СЛУЧАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ СМЕРТИ И ОБОСНОВАНИЕ СТАНДАРТОВ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА В НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: AN INTRAOPERATIVE DEATH CASE ANALYSIS AND SUBSTANTIATION OF THE STANDARDS OF PERIOPERATIVE ANESTHETIC MANAGEMENT IN A NON-CARDIOSURGERY CLINIC	425
Тетяна І. Ярмола, Тетяна Б. Бевзенко, Лідія А. Ткаченко, Вікторія В. Талаш, Ганна Л. Пустовойт СКЛАДНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВУЗЛИКОВОГО ПОЛІАРТЕРІТУ КРІЗЬ ПРИЗМУ УРАЖЕННЯ НИРОК A COMPLEX CLINICAL CASE OF POLYARTERITIS NODOSA THROUGH THE PRISM OF KIDNEYS	436

ARTYKUŁ REDAKCYJNY
EDITORIAL ARTICLE

HOW TO INCORPORATE ACADEMIC WRITING PEDAGOGY IN UNDERGRADUATE AND POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

JAK UWZGLĘDNIĆ NAUCZANIE PISANIA TEKSTÓW AKADEMICKICH W KSZTAŁCENIU MEDYCZNYM PRZED- ORAZ PODYPLOMOWYM?

Viktoriia G. Kostenko, Iryna M. Soloher

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Medical researchers, who are non-native English speakers, are facing now the growing need to publish their research results in international journals switching to an English-only policy, to apply for grants and scholarship, but at the same time this puts many authors whose native language is not English at a disadvantage compared to their English-speaking counterparts.

The aim: This paper aims at analysing the existing parameters of academic writing proficiency of medical undergraduate and postgraduate students; elucidating current approaches to develop academic writing competency and to promote academic multi-literacy of junior researchers, and outlining the general recommendations to improve the quality and sophistication of their writing by incorporating the principles and achievements of academic writing pedagogy into the system of medical training.

Materials and methods: This study is an empirical applied research of a qualitative type mainly based on data elicited from informants (n=120) of the Ukrainian Medical Stomatological Academy aged from 20 – 35.

Results and conclusions: All participants were able to identify personal problem areas, and virtually all they note dissatisfaction with the use of English in their scholarly writing. They stated the obvious difficulties in sentence patterns and keeping tone of scientific narrative format. Writing in genres other than original research articles seems to be quite demanding and is often associated with the lack of self-confidence and language anxiety. Attention to developing academic writing skills should focus on the basic elements of academic writing, characteristics of written genres across the disciplines, providing a framework in which expert and practical knowledge is internally organized.

KEY WORDS: academic writing, English as a second language, writing pedagogy, medical education, medical discourse.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 261-265

A science well-expounded is just like well-made language.
Étienne Bonnot de Condillac

INTRODUCTION

Universities today compete on a global scale. Among the criteria that distinguish universities in the ranking lists, there are journals published, conferences, proportion of international student and staff against domestic ones, and the presence of academic publications in well-regarded citation indices such as Scopus, Web of Science, PubMed. All that leads to a greater use of English language, which is transcending nations, localities and languages, and has become the dominant international language in the academic and professional worlds. It plays a significant role at the tertiary education where undergraduate and post-graduate students have to inevitably increase their English for furthering their academic studies, mobility programs, career offers as emphasized by R. Berry, T. Dudley-Evans, K. Hyland, R. Jordan 1997, D. Steward 2006 [1, 2, 3, 4, 5]. This has been accelerated by global forces, and its pedagogical consequences have not been fully explored.

Numerous reports of M. Hull, C. Tardy, D. Crystal have provided strong evidences of the dominance of English as an international academic language, as a medium of instruction, and

a language for special purposes in medicine that has increased manifolds for the last few decades [6, 7, 8]. Medical researchers, who are non-native English speakers, are facing now the growing need to publish their research results in international reviewed journals, which are switching to an English-only policy, to apply for grants and scholarship, but at the same time this probably puts many authors whose native language is not English at a disadvantage compared to their English-speaking counterparts.

Writing skills following the reading skills are those that Ukrainian medical professionals and researchers have to the most actively use in their professional and academic career. In a classic review of the needs of physicians, S. Muller reported that 'writing and communication skills are perhaps the most fundamental skills a physician can have' [9]. But, based on our fifteen year experience of ESP teaching in the domain of medicine and dentistry, we regret to say that the overwhelming majority of young Ukrainian medical researchers show total unawareness of what is thought to be the basics of academic writing, and this is particular true for English writing [10].

THE AIM

This paper aims at analysing the causes of this situation; elucidating current approaches to develop academic writing competency and to promote academic multi-literacy of junior researchers, and outlining the general recommendations to improve the quality and sophistication of their writing by incorporating the principles and achievements of academic writing pedagogy into the system of medical training.

MATERIALS AND METHODS

This study is an empirical applied research of a qualitative type mainly based on data collection approaches. The data were obtained over the period of four years, from 2013 to 2014, from informants of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, medical / dental undergraduate and postgraduate students, junior medical / dental researchers and academics holding PhD degree ($n = 120$), including an equal share of male and female persons aged from 20 to 35. We used both subjective and objective information obtained through the observation, data from questionnaires, interviews, and writings to evaluate the needs of the participants in acquiring academic writing skills and to arrange the needs according to their priorities. First, participants were given a criterion-referenced pre-test designed as a diagnostic test to examine their General English language proficiency. The undergraduates ($n=50$) were included in the study to assess the initial level of those entering the medical profession. The undergraduates were at different language threshold levels ranging from A1 to B2 according to Common European Framework of Reference for Languages [11] despite their average 10 year period of learning English as a routine part of training at schools and medical university, for some of them English was their third foreign language they started learning at the medical academy. For many of them, over a half, unsatisfactory skills in General English impeded mastering the discipline-specific discourse conventions. The junior researchers being more motivated demonstrated somewhat higher levels of English proficiency, reaching B1 - B2 criteria, that can be explain by pressing need to read a lot of PhD research-related literature. Need analysis in our study mainly refers to English as a language for academic purposes and is viewed as identifying and evaluating details about the circumstances in which English academic writing is typically used, language proficiency and the dimensions of language competences involved [12, 13].

The participants were approached with the request that they be interviewed on the development of their professional writing ability. We employed 3 methods: questionnaires, interviews, including biodata survey, opinion questions, self-ratings, judgmental ratings, and discussion with faculty of different departments. The interview questions were loosely grouped around the personal approach of the participants to writing: whether they need any assistance in doing their writing products and which type of assistance they may need in particular; their relationship with Ukrainian and English writing skills; how they assess their own development as scholarly second language writers, concerning experience when submitting articles to international journals, and, as

a result of their own developmental experience, the type of assistance or advice they might offer (or claim to offer) peers and their own graduate students.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results obtained, the large share of the participants did almost no academic writing in their undergraduate courses neither in their native language (67.8%) nor in English (74%). In a majority, they were unfamiliar with journal professional scientific publications and research articles until their senior years. The participant noted that over 2-year courses at the Department of Foreign Languages, Latin Language and Medical Terminology they were usually taught to read and discuss discipline-related texts and to practice role-play activities and familiarized only with some principles of good writing through the *drilling* and modelling of sentence patterns and vocabulary. But they were not taught how to write in the discourse of the field of medicine or dentistry neither in their native nor English languages. Our medical undergraduates seem to be not the only ones who have encountered this problem: studies by L. Carroll, A. Herrington, M. Curtis, and L. McCarthy reveal considerable variety in the writing undergraduates do and in the disciplinary approaches they encounter [14, 15, 16].

All interviewees find academic writing in English difficult or rather demanding. All participants were able to identify personal problem areas, and virtually all they note dissatisfaction while using English in their scholarly writing. This varied from issues of formal correctness, including grammar aspects, misuse of voices, correct sentence structure; correct articles, preposition; spelling, flexible use of general and academic vocabulary, e.g. synonyms, collocations, hedging, unnecessary use of jargon and acronyms; failure to adhere to punctuation conventions; to more complicated areas as logical development of ideas, genre sensitivity, unawareness of patterns of text organization or rhetorical schemas.

Writing actually is a very personal activity and different people have different problems even in their native language. Basically, the interviewees thought there are a lot of differences between writing in English and in their native languages, Russian or Ukrainian. First, they stated the obvious differences in sentence patterns, format of citation, and tone of scientific narrative format. But some journal editors have observed that, at the level of a junior researcher, writing problems experienced by native and non-native writers are nearly similar, especially in terms of proper using of rhetorical techniques and functions when describing own results, uniting knowledge from multiple sources into some sort of coherent organizational pattern focusing on the central idea, drawing conclusions, etc [17, 18]. The analysis of such aspects of scientific texts written of by the participants in Ukrainian as the structure, word choice, grammatical structure and techniques, syntax, rhetoric techniques and devices, have confirmed that this is particularly true for junior researchers writing in their native languages. Moreover, the respondents noted that they perceive influence of native language norms primarily caused by difference between Ukrainian as an inflexion language and English as an analytic language, i.e. flexible word order

in Ukrainian language significantly interferes with sentence building in English. In addition, some of them wrongly consider that wordiness and redundancy, excessive citation, too long complex sentences and clauses, complicated language, high-flown or stuffy style are typical of academic discourse, whereas brief and clear writing is supposed to lack thought. This misconception may have originated from the scientific writing conventions of the Soviet days and, unfortunately, has been partially inherited by Ukrainian academic writing. It is apparent that Ukrainian medical researchers bring the style of writing in academia that somewhat contrasts with conventions of English academic writing as emphasized in Anglo-American universities. Therefore, educator and researchers have to consider of cross-cultural difference in thought and writing patterns.

There are two opposing opinions on the nature of academic discourse: one stressing the universality of academic discourse [19, 20, 21], based on the theory that the basic concepts of science are universal, irrespective of the native language of the scientists [22], the other postulating the culture-specificity of cognitive and textual [23, 24, 25, 26]. Nevertheless, despite a number of attractive features of the theories claiming the universality of scientific discourse, according to which the concepts and procedures of science are universal, and Scientific English is seen as an instrument to realize universal specialized communicative functions such as those associated with scientific and technical discourse, professional discourses and academic genres still retain their culture-specific intellectual styles. Sciences and technology are known to demonstrate a greater degree of rigidity in discourse convention [3, 7, 21] compared with humanities. The medical professionals and researchers can not but agree that original research articles published in esteemed Ukrainian and international journals follow the very standardized IMRaD (introduction, methods, results, and discussion) structure with a decreasing use of the literary stylistic devices. To some extent, this facilitates both writing and reading, and may be considered as a response to the constant growth of information.

Some contemporary scientific texts, nevertheless, are quite stylistically coloured [6], and medical journal articles do not come to nothing more than publishing primarily IMRaD research articles (original report articles), which report original data, or review articles, synthesizing and summarizing the essential contents of a particular field, rather than report on new results; they include a wide range of other genres, characteristic of medical academic discourse, i.e. case reports (descriptive articles), articles of opinions, contemporary, perspectives, correspondence, reviews of books, clinical practice guidelines, regulatory documents (expert reports, safety and efficacy summaries).

The results elicited from the participants of our study show that writing in genres other than original research articles with their conventional structure seems to be troublesome and often associated with the lack of self-confidence and language anxiety. Moreover, some of the interviewees (38%) have even admitted that they experience difficulties when reading the articles of non-IMRaD format and uses Google Translate despite of its only 57.7% accuracy [27].

To date, a large body of research has established the fact that effective foreign language usage in academic writing is only possible at the comparatively advanced language proficiency [28, 29, 30, 31], therefore, the number of English-writing specialists among Ukrainian medical researchers is virtually insignificant. Most of the respondents are seeking for translators, who would translate their articles for submission to the international journals, or writing to a translation agency for rendering into English, whereupon the original text can lose more in academic and even in discipline-specific appropriateness. Sometimes the researches ask for translators to polish their manuscripts in accordance with journal submission guidelines, but quite often this looks like translating rather than polishing. Peer-reviewing in order to check the clarity and writing style is far from being often practiced as native-speaking colleagues can hardly be seen as a channel for improving language. In their attempts to write articles or paper for conference proceedings by themselves, the participants of our study consult journals on how the texts are structured, what language and stylistic devices are used. The introduction, formulating the research questions, and discussion sections, which are the mirror image of the sequence of topics, are reported to be the most difficult to write because of their more marked socio-pragmatic orientation that implies more complex grammar and more sophisticated selection of rhetoric devices compared with writing the method or result sections.

Writing high-level academic papers involves innumerable, simultaneous skills that require intensive knowledge and practice. The comment voiced by some respondents that the acquisition of rich, flexible discipline-appropriate discourse must be a lengthy process. V. Collier and W. Thomas's research [32] suggests that it takes most English language learners five to seven years to develop native-like academic language proficiency and literacy. It is true that unless medical researchers are taught to express their ideas in a proper way, they will find it difficult to write primary research articles or any other types of academic or professional texts.

It is going to be an investment in time to take on teaching in English. The problem is that the requirements of academic discourse are often implicit and students are expected to gain a grasp of academic literacy without necessarily being given instruction in how to utilise these conventions of effective writing. The principles of basic writing pedagogy should run through the disciplines instructed. Attention to developing academic writing skills should focus on the basic elements of writing, characteristics of written genres across the disciplines, providing a framework in which expert and practical knowledge is internally organized. This also suggests focusing on the ability to identify the building blocks in designing discipline-specific texts, identify and critique thematic and rhetorical structures, to choose and employ proper language means and meta-language, to recognize expository and argumentative discourse patterns. As S. Aranha points out, 'No matter the language the text is written in, students have to negotiate the genre conventions, the knowledge and the values of academic writing in their struggle for a personal voice' [33].

Undergraduates and post-graduates may gain experience writing in a variety of genres, starting with library-research

papers, essays, conference posters and presentations, editing both print and online documents, designing and producing documents using standard software, and working on projects in teams and individually. They can also participate in a professional experience that requires a significant amount of writing, e.g. to write content for university websites, health-related magazines or news articles. In accordance with up-to-date qualifying requirements, Ukrainian medical and dental graduates need to be familiar with searching medical literature, understanding and presenting research data, editing and publishing requirements; they need to be equipped with the knowledge, skills, and behaviours to work as professional communicators (through the written channel as well) in various contexts within their professional field.

The next urgent question is who should set principles of academic writing. On the one hand, writing is best taught by someone who combines disciplinary expertise and writing experience. But few discipline insiders have a good command of English to implement rules of Writing Across the Curriculum, a pedagogical movement, which holds that development of critical thinking skills, discipline specific knowledge, and formal academic communication [34, 35] are fostered by the frequent incorporation of writing in the classroom. On the other hand, most English language teachers are not the best candidacies for this because of their lack of discipline-related training. Following experts in writing across the curriculum pedagogy and in academic writing, we believe that the most realistic approach for Ukrainian educational settings at present is to engage English language teachers and instructors who are writing experts in creating cooperation with experts in medical and dental disciplines. A lot of English language instructors in medical universities are quite proficient in medical concepts and terminology resulted from the assistance in translating and interpreting special discipline-related literature or the work with the physicians/scientists by helping present the information in an appropriate manner.

Theoretical foundations of academic writing, Basic Writing Pedagogy, Writing Across the Curriculum have been thoroughly developed in numerous Western studies [2, 5, 12, 15, 16, 28]. They have been adapted to multiple educational contexts and fostered the development of academic writing methodology and writing centre pedagogy. This profound knowledge and experience would be of great value in developing similar practices in countries where English is a foreign language. Academic writing has been started to gain interest among Ukrainian academics for the last few decades. Vyacheslav Karaban, Svitlana Zhabotynska, Olena Ilchenko, Tetiana Yakhontova have made enormous contribution in developing and promoting academic writing for international academic communication.

There are many resources available for medical professionals to improve their training in academic writing, or to upgrade their knowledge and skills on an ongoing basis. Training in this discipline may involve short one or two day courses or workshops by professional bodies, for example, a two-day training "Academic writing as a tool for integrity" led by Victoria Taylor, PhD in Rhetorical and

Communication (The University of Arizona, Tucson) in Kyiv, Kharkiv, Odessa, Lviv in May, 2017. A growing number of higher medical educational settings are developing and incorporation on-the job 'mentor-guided' training as well as designing special programs for medical PhD students. This training is usually provided by ESL lecturers or instructors more experienced in academic writing who help to uncover its practical implications.

Self-study appears not only as the most convenient approach but as the mainstay in the context of continuing education. Numerous reports stress that self-study has considerably expanded from its original roots in the late eighties and digital technologies have made huge changes in the system of education. Online learning is considered as the greatest revolution in contemporary education that provides significant new functionality in transmitting information. There is the number of online courses delivered by prestigious universities that aim at equipping researchers with the principles of effective academic writing. Such courses as 'Writing in the Science' from Stanford University School of Medicine, 'Introduction to Writing: Academic Prose', "Intermediate Writing: Research Writing in a Persuasive Mode' from Utah State University, The Science Writing Program from Johns Hopkins University are known worldwide for their valuable innovative approaches to teach writing skills. In one of our previous papers we described the inside experience of medical undergraduates and PhD students in taking online courses. Though this type of learning was very challenging for the participants, all they would recommend online courses to their peers as an effective way to develop profession-related knowledge and skills as well as to gain experience in collaborating with international team and to raise their awareness of the conventions of academic English language and culture.

CONCLUSIONS

Academic writing proficiency is an important prerequisite to exchange experience, views and to collaborate with international colleagues. Various kinds of academic writing have different purposes and forms, therefore multi-faceted integrated approach in developing academic writing competences seems to be the most desirable. Incorporation of principles of writing pedagogy into the medical educational settings can greatly contribute in the development of academic literacy in non-English speaking young researchers as well as in the build-up of their self-esteem. It would be pedagogically useful to raise their awareness of cross-cultural variation in academic writing. To support this, more cross-cultural research into academic discourses in English and Ukrainian using rigorous comparative designs is still necessary. A realistic environment produced through high-fidelity simulation enhances the opportunities for the optimal learning process.

REFERENCES

1. Berry R.: *How to Write a Research Paper*. Oxford: Pergamon Press, 1986.
2. Dudley-Evans T.: *Developments in English for Specific Purposes: A multi-disciplinary approach*. Cambridge University Press., 1998, 301.

3. Hyland K.: *Disciplinary Discourses: Social Interactions in Academic Writing*, Ann Arbor : The Univ. of Michigan Press, 2004, 216.
4. Jordan R.R.: *English for Academic Purposes: A Guide and Resource Book for Teachers* (Cambridge Language Teaching Library). Cambridge University Press, 1997, 404.
5. Steward D.: *The Foreign Language Requirement in English Doctoral Programs*. Profession, 2006. New York: MLA, 203 – 218.
6. Hull M.: Learning and teaching medical writing. *Medical Writing*, 2013, V. 22 (1):29 – 33.
7. Tardy C.: The role of English in scientific communication: lingua franca or Tyrannosaurus rex? *Journal of English for Academic Purposes*, 2004, Vol. 3,3:247–269.
8. Crystal D.: *English as a global language*. (2nd ed.), Cambridge: Cambridge University Press, 2003, 212.
9. Muller S. Physicians for the Twenty-First Century: Report of the Project Panel on the General Professional Education of the Physician and College Preparation for Medicine. *J. Med. Educ.*, 1984, 59, Part 2.
10. Kostenko V.G., Solohor I. M., Znamenska I. V.: Language and cultural barriers in written communication in dentistry. *European Humanities Studies: State and Society, V. 4.*, Akademia Pomorska w Slupsku, 2016, 238-249.
11. Common European Framework of Reference for Languages: Learning, Teaching, Assessment. Council of Europe, Strasbourg, 2011. – accessible by https://www.coe.int/t/dg4/linguistic/Source/Framework_EN.pdf
12. Brown J.D.: *The Elements of Language Curriculum: A Systematic Approach to Program Development*. Boston: Heinle & Heinle Publishers. 1995, 265.
13. Chou Ch.-L.: Evaluation and Needs Analysis of an Academic Writing Course for International Graduate Students: ELI 83, 1998 accessible by <http://scholarspace.manoa.hawaii.edu/bitstream/handle/10125/20235/Chou1998.pdf?sequence=1>
14. Carroll L. A.: *Rehearsing New Roles: How College Students Develop as Writers*. Carbondale: Southern Illinois UP, 2002.
15. Herrington A., Curtis M.: *Persons in Process: Four Stories of Writers and Personal Development in College*. Urbana: NCTE, 2000.
16. McCarthy L.: *A Stranger in Strange Lands: A College Student Writing across the Curriculum*. *Research in the Teaching of English*, 1987,21:233–65.
17. Mišak, A., Marušić, M., Marušić, A.: Manuscript editing as a way of teaching academic writing: Experience from a small scientific journal. *Journal of Second Language Writing*, 2005, 14:122–131.
18. Buckingham L.: Development of English Academic Writing Competence by Turkish Scholars. *International Journal of Doctoral Studies*, 2008,V.3:2-18.
19. Widdowson H. G.: *Aspects of Language Teaching*, Oxford, Oxford University Press, 1979, 213.
20. Schwanzer V.: Syntaktisch-stilistische Universalien in den wissenschaftlichen Fachsprachen in Bungarten. *Wissenschaftssprache. Beiträge zur Methodologie, theoretischen Fundierung und Deskription*, München, Fink, 1981:213-230.
21. Remache A.: The Universality Of Scientific Discourse. *International Journal of English Language Teaching*, 2013, Vol.1, Issue 2:37-52.
22. Widdowson H. G.: Literary and Scientific Uses of English. *English Language Teaching Journal*. 28 (4), 1974:282-292.
23. Clyne M.: Cultural Differences in the Organization of Academic Texts. *English and German, Journal of Pragmatics*, 1987, 11:211-247.
24. Galtung J.: Structure, Culture and Intellectual Style. *Social Science Formation* 20, 1981, 817-856.
25. House J.: *Translation Quality Assessment: A Model Revisited*, Tübingen, Narr., 1997.
26. Siepman D.: *Academic Writing and Culture: An Overview of Differences between English, French and German*. *Meta*, 2006, V.51: 131–150.
27. Patil S., Davies P.: Use of Google Translate in medical communication: evaluation of accuracy. *BMJ*, 2014, <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g7392>
28. Leki I., Cumming, A., Silva, T.: *A synthesis of research on second language writing in English*. New York: Routledge, 2008.
29. Lee I.: L2 writing teachers' perspectives, practices and problems regarding error feedback. *Assessing Writing*, 2009, 8(3):216-237.
30. Hinkel E.: What research on second language writing tells us and what it doesn't. In E. Hinkel (Ed.), *Handbook of research in second language teaching and learning.*, Vol. 2, New York: Routledge, 2011, 523-538
31. Morokovets H.Yu., Lysanets Yu. V.: Developing the professional competence of future doctors in the instructional setting of higher medical educational institutions. *Wiadomosci lekarskie*, Warsaw, Poland: 2017, 70 (1):101.
32. Collier V.P., Thomas W.P.: Developmental bilingual education. In F. Genesee (Ed.), *Program alternatives for linguistically and culturally diverse students*: Santa Cruz, CA: Center for Research on Education, Diversity and Excellence, University of California-Santa Cruz, 1999, 19-24.
33. Aranha S., Cavalari S. M.: Institutional Integrated Teletandem: What have we been learning about writing and peer feedback? *D.E.L.T.A.*, 2015, 31-3, 763-780 <http://www.scielo.br/pdf/delta/v31n3/1678-460X-delta-31-03-00763.pdf>
34. Holmes J.L., Lin A., Fath S., Gray L.: The paperless essay: One way to teach writing and computer skills in medical school. *Med Teach*. 1992;14:83–88. [PubMed]
35. Thonney T.: *Teaching the Conventions of Academic Discourse*. *Teaching English in the Two-Year College*, May, 2011, 348-362.

Conflict of Interest. All authors have no conflict of interest to report.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Viktoriia Kostenko

Higher State Educational Institution of Ukraine
 "Ukrainian Medical Stomatological Academy"
 Shevchenko st., 23, 36011 Poltava, Ukraine
 tel:+380509151231
 e-mail: victoriakost20@gmail.com

Received: 20.10.2017

Accepted: 10.04.2018

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES

NUTRITIVE SUPPORT FOR NEWBORNS IN CRITICAL CONDITIONS: SEMI-ELEMENTAL FORMULAS AS A MEANS OF ENTERAL NUTRITION

LECZENIE ŻYWIENIOWE NOWORODKÓW W STANIE KRYTYCZNYM: MIESZANKI PÓŁ-ELEMENTARNE JAKO METODA ŻYWIENIA DOJELITOWEGO

Dmytro Shkurupii^{1,2}¹ SEPARATE DIVISION OF THE ASSOCIATION OF ANAESTHESIOLOGISTS OF UKRAINE IN THE POLTAVA REGION, POLTAVA, UKRAINE² HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTOR OF UKRAINE «UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY», POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The goal is to increase the efficiency of nutritional support in intensive care of newborns by substantiating the choice of the enteral blend.**Materials and methods:** A prospective cohort study was conducted, which included 173 newborns. The main group consisted of 143 patients of intensive care units. The comparison group - 30 virtually healthy newborns. Physical parameters, changes in protein metabolism, serum immunoglobulins, functioning of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system in the development of critical conditions and depending on the type of enteric urine formula were determined.**Results:** At the beginning of newborn enteral nutrition in the main group, (46.15% of cases), there were signs of gastrointestinal malformation, distributions were detected in protein metabolism, decreased serum immunoglobulin fractions, gastroduodenal cytoprotection, increased alkaline phosphatase activity. Against the background of the use of semi-elemental hydrolysable formulas a greater frequency of excretions was observed, the assimilation orientation of protein metabolism, increased levels of serum immunoglobulin fractions, reduction of gastroduodenal cytoprotection, reduction of laboratory characteristics cholestasis and damage to hepatocytes.**Conclusions:** In newborns in critical conditions, adaptation to the onset of enteral nutrition is accompanied by a catabolic direction of metabolism. The use of semi-elemental formulas increases the efficiency nutritional support in the intensive care of newborns.**KEY WORDS:** intensive care, enteral nutrition, semi-elemental formulas, newborns.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 266-270

INTRODUCTION

Gastrointestinal malnutrition is a frequent pathological syndrome in patients with intensive care units, which results in a violation of physiological nutritional intake [1].

The World Health Organization declares that adequate nurturing of children should not only be a means of covering current protein and energy needs, but also a factor in the growth, development and formation of adaptive body responses [2]. Given the high metabolic needs, newborns requiring intensive care are the most vulnerable contributor of patients in the development of nutritional deficiencies [3].

Breast milk is the optimal baby food, but the number of babies in critical conditions that receive artificial nutrition formulas remains high [4].

The purpose of this study was to increase the effectiveness of nutritional support in the intensive care of newborns by substantiating the choice of the enteral blend.

MATERIALS AND METHODS

A prospective cohort study was conducted, which included 173 newborns aged 0 days to 27 days. Before conducting research, legal representatives of patients received written statements of informed

consent to participate in the study. The study was approved by the local bioethics committee and was in line with the principles set out in the Helsinki Declaration, with further additions.

The main group consisted of 143 newborns who were treated at the intensive care unit for postponed asphyxia at birth (heading P21: Asphyxia at birth). The length of stay on the bed of intensive care was 11 ± 2.3 days.

The comparison group consisted of 30 children of the same age group who had an infantile perinatal history, were naturally nourished, and their overall condition was considered satisfactory.

Changes in protein metabolism, immune status, functioning of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system were determined in the development of critical conditions and depending on the type of enteric urine formula. The effectiveness of the semi-elemental hydrolyzed formulas with the protein component in the form of di- and tripeptides ($n = 83$) and adapted formulas containing serum and casein proteins ($n = 60$) was compared. The study used the data of a physical examination, determination of body mass dynamics, results of laboratory tests:

1) the levels of total protein and albumin in serum were determined by the unified method by the diagnostic sets of the Agat Company (Russia);

Table I. Condition of protein metabolism in newborns in conditions of intensive care of relatively healthy newborns

Indicator	Main group (n = 143)	Comparison group (n = 30)	p
Total protein, g/l	58,38±0,78	64,89±1,86	p < 0,05
Albumin, g/l	30,97±0,9	35,5±0,91	p < 0,05
g-globulins, g/l	8,87±0,39	14,91±0,47	p < 0,05
Ig A, g/l	1,68±0,1	1,9±0,08	p < 0,05
Ig M, g/l	1,16±0,05	1,44±0,04	p < 0,05
Ig G, g/l	6,74±0,2	10,64±1,07	p < 0,05

Table II. Condition of protein metabolism in newborns under intensive care depending on the type of enteral formula and relatively healthy newborns

Indicator	Main group (n = 143)		Comparison group (n = 30)	p
	semi-elemental hydrolyzates (n = 83)	adapted formulas (n = 60)		
Total protein, g/l	60,23±0,92	59,32±1,42	64,89±1,86	p ¹ < 0,05 p ² > 0,05 p ³ > 0,05
Albumin, g/l	35,68±0,46	33,04±0,72	35,5±0,91	p ¹ < 0,05 p ² > 0,05
γ-globulins, g/l	10,52±0,22	8,59±0,32	14,91±0,47	p ¹ < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05
Ig A, g/l	1,87±0,1	1,31±0,11	1,9±0,08	p ¹ < 0,05 p ² > 0,05 p ³ < 0,05
Ig M, g/l	1,17±0,04	1,14±0,05	1,44±0,04	p ¹ > 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05
Ig G, g/l	7,47±0,18	6,14±0,56	10,64±1,07	p ¹ < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05

Notes:

p¹ - probability of error when comparing patients of the main group depending on the type of enteral formula;

p² - probability of error when comparing patients of the main group receiving semi-elemental hydrolyzates relative to the comparison group;

p³ - probability of error when comparing patients in the main group receiving adapted formulas relative to the comparison group.

- 2) the content of the γ-globulin fraction of serum proteins was determined by its allocation by electrophoresis on paper;
- 3) the level of serum immunoglobulins (Ig) A, M and G diagnostic kits for the immuno-enzymatic analysis of the firm "B.A.T.- BioAnalysis Technologies" (Ukraine);
- 4) Nitrogen balance (NB) was calculated for the difference in nutrient intake of nitrogen and its loss due to the daily excretion of urea, the level of which was determined by the unified method by the diagnostic sets of the firm "Filsit Diagnostika" (Ukraine);
- 5) the level of serum glycosaminoglycans (GAG) was determined by the Orcine method using the company's "Di-M" reagents (Russia);
- 6) The activity of alkaline phosphatase in serum was determined by the method of hydrolysis of p-nitrophenyl phosphate by the diagnostic kits of the firm "Filsit Diagnostika" (Ukraine).

Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Office Excel 2003 software package. The description of the results of the study used the calculation of the arithmetic mean (M), the representativeness errors (m). The comparison of the two groups was performed by calculating Student's criterion for absolute indices and Pearson's χ^2 criterion for relative indices. When carrying out statistical data processing at the minimum level of error-free prediction, P = 0,95 was considered and, accordingly, for the probability level of the error – p ≤ 0,05.

RESULTS

At the time of intensive care, at the moment of starting the EC initiation, 66 newborns (46.15% of cases) experienced abdominal distension, and 55 children (38.46% of cases) had a delay in the evacuation of gastric contents on the first day of the EC. In healthy newborns,

these events were not observed ($\chi^2 = 29.1$ and $\chi^2 = 36.8$, respectively, $p < 0.05$).

All newborns' level of albumin, γ -globulins and individual Ig classes in serum was lower in early serum than in healthy newborns, which was reflected in the overall blood protein index (Table I).

At the beginning of the enteral nutrition, an increase in the activity of alkaline phosphatase in the blood serum of newborns in the main group was found, in which this figure was 743.73 ± 61.55 nmol / s / l, whereas in the children of the comparison group - $568.89 \pm 58, 74$ nmol / sec / l ($p < 0.05$).

The level of GAG in the newborns of the main group at the beginning of the enteral nutrition was 0.203 ± 0.012 g / l versus 0.046 ± 0.005 g / l in the comparison group ($p < 0.05$).

Subsequently, the effectiveness of nourishing newborns was determined, depending on the type of enteral formula. Meteorism in newborns receiving hydrolysis formulas were noted in 39.75% of cases ($n = 33$), and in newborns who received adapted formulas in 58.33% of cases ($n = 35$) ($\chi^2 = 4.81$; $p < 0.05$). The frequency of delayed evacuation of the gastric contents did not differ significantly depending on the type of enteric formula and was 39.75% ($n = 33$) in newborns receiving semi-elemental formulas and 41.67% of cases ($n = 25$) in newborns who received adapted formulas ($\chi^2 = 0.05$; $p > 0.05$). The frequency of defecation in newborns receiving semi-elemental formulas was significantly higher than that of newborns who received adapted formulas. In the first it was $5,07 \pm 0,32$ defecation per day, in the latter - $3,38 \pm 0,48$ defecation per day ($p < 0,05$).

Data on the state of protein metabolism in infants under intensive care depending on the type of enteral formula and relatively healthy newborns are given in Table II. These data demonstrate a tendency towards optimization of protein supply in newborns under intensive care with the use of semi-cellular hydrolysates.

In the group of newborns who received semi-elemental formulas during intensive care, the level of NB was $+ 0.41 \pm 0.09$ g of nitrogen / day and was positive in 79.51% of patients ($n = 66$), while among newborns. The average NB score was -0.236 ± 0.312 g of nitrogen / day and was positive only in 38.33% of children ($n = 23$) ($\chi^2 = 25.1$; $p < 0.05$).

A similar tendency was observed in the study of body mass dynamics. In newborns who used semi-elemental formulas, body mass index was 1.97 ± 1.01 g / kg / day and was positive in 57.42% of cases ($n = 46$), while in newborns who were adapted formulas, body mass dynamics was 0.07 ± 1.89 g / kg / day and was positive in 38.33% of cases ($n = 23$) ($\chi^2 = 4.1$; $p < 0.05$).

Activity investigations of serum liver enzymes showed a significant low activity of alkaline phosphatase in newborns who received hydrolyzable formulas compared with a group of newborns who were prescribed adapted formulas. The enzyme activity of the group was 620.57 ± 30.88 nmol / s / l, while in others it was 823.86 ± 64.24

nmol / s / l ($p < 0.05$). At the same time, the level of alkaline phosphatase in the newborns receiving semi-elemental formulas did not differ significantly from that in healthy children ($p > 0.05$) and significantly differed in the newborns who received the adapted formulas ($p < 0.05$).

The content of GAG in newborns receiving semi-elemental hydrolyzate was lower and was 0.11 ± 0.007 g / l versus 0.15 ± 0.015 g / l in a newborn group receiving formulas based on cow's milk. In infants in critical conditions, regardless of the type of enteral formula, GAG level compared to a group of practically healthy children did not completely normalize ($p < 0.05$ relative to the comparison group).

DISCUSSION

The presence of violations of the gastrointestinal tract in newborns who needed intensive therapy indicates the formation of gastrointestinal malnutrition as a component of critical states [5].

Significant dissimilational shifts in protein metabolism were detected in comparison with practically healthy newborns. Similar changes in serum proteins are most likely due to a violation of intestinal absorption and the protein synthesis of the liver due to tissue hypoxia, ischemia and energy deficiency [6].

In addition, newborns in critical conditions had a decrease in the fractions of immunoglobulins, which are functional immune proteins. This coincides with the previously obtained data on immune dysfunction in newborns in connection with the formation of gastrointestinal insufficiency [7].

Changes in markers of the cytoprotective system of the mucous membrane of the gastroduodenal zone, which are GAG, were discovered. Their increase in the newborns of the main group relative to the comparison group gives reason to think about the tension of the system of protection of the mucous membrane of the stomach and duodenum [8].

At the enteral nutrition beginning the increased activity of alkaline phosphatase was found in the serum of patients with newborns, which is a marker of severity of cholestasis and hepatocyte cell wall damage [9].

The frequency of defecation in newborns receiving semi-elemental blends was significantly higher than in children who received formulas based on cow's milk. There is evidence that intestinal motility in infants is slowed down, which is obtained in a formula with casein content [10]. In view of this, it can be argued that the semi-elemental formulas can be used in cases where undesirable inhibition of intestinal motility.

Newborns who were adapted formulas in intensive care had relatively low rates of protein anabolism were maintained: the levels of albumin and γ -globulins did not recover to the level of these parameters in the comparison group, NB had a negative tendency, the rates of body weight gain were lower than among children, who

received semi-elemental formulas.

When applied, the adapted formulas retained high activity of alkaline phosphatase compared to the comparison group and the tension of the cytoprotective system of the mucous membrane of the gastroduodenal zone, manifested by the high level of serum GAG.

The use of semi-elemental formulas optimized the protein metabolism. Changes in γ -globulins occurred due to the main components of this fraction - Ig. In the group of children receiving semi-elemental formulas, compared with the newborns who received adapted formulas, the levels of Ig grades A and G. were higher than those in the group receiving formulas. Although in both groups (with the exception of Ig A levels in children receiving semi-elemental formulas), all three the classes of Ig relative to the comparison group remained significantly lower.

Due to the prescription of the semi-elemental hydrolyzates there was a retention of nitrogen, manifested by an increase in absolute values and the frequency of the formation of positive NB. A similar tendency was observed in the study of body mass dynamics. Probably the stimulation of protein metabolism is due to the high protein content of the semi-elemental formulas, as well as the presence of di-tripeptides that are easily absorbed in the intestine without the need for active transport [11].

Investigations of serum liver enzymes showed a significantly low activity of alkaline phosphatase in newborns who received a hydrolysed formula, compared with a group of children who were prescribed adapted formulas. This indicates a greater degree of cholestasis due to the application of adapted formulas.

The GAG content of newborns receiving semi-elemental hydrolyzates was lower than in the group of newborns who received adapted formulas, indicating less functional load on the gastric mucosa against the background of the use of semi-elemental hydrolyzates.

The obtained data testify to the greater efficiency of the semi-elemental formulas in newborns who require intensive care, which coincides with the opinion of other authors [11, 12].

Despite the greater effectiveness of the semi-elemental hydrolyzates during the enteral nutrition of newborns in critical conditions, the levels of protein metabolism and cytoprotection of the mucous membrane of the gastrointestinal tract did not reach the level of these indicators in virtually healthy children. That is, in conditions of intensive therapy it is only possible to achieve the tendency to normalize the protein metabolism and the functioning of the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Adequate state of these parameters is not completely restored, which requires their correction at subsequent stages of treatment.

CONCLUSIONS

1) Newborns in critical conditions had the adaptation to the onset of enteral nutrition accompanied by a catabolic direction of metabolism, manifested by a significant reduction in serum albumin and γ -globu-

lins, functional disorders of the motor and evacuation function of the gastrointestinal tract, the tension of the cytoprotective system of the mucous membrane of the gastroduodenal zone, the formation of signs cholestasis.

- 2) The use of adapted formulas based on serum proteins and casein with intensive therapy of newborns reduces the efficiency of enteral nutrition. When using these formulas, there are significantly lower indicators of protein supply, high serum content of markers of functional loading of the cytoprotective system of the mucous membrane of the gastroduodenal zone - glycosaminoglycans and the marker of cholestasis - alkaline phosphatase.
- 3) The use of semi-elemental formulas in intensive care of newborns can reliably restore the serum levels of albumin and γ -globulins, reduce the activity of alkaline phosphatase to the levels of this indicators that children have being in satisfactory condition, reduce the degree of functional load on the cytoprotective system of the mucous membrane of the gastroduodenal zone, accelerate the rate of mass gain the body, stimulates the motor function of the intestine and promotes the formation of a positive nitrogen balance.
- 4) Taking into account the inadequate recovery of protein metabolism and maintaining the tension of the gastroduodenal cytoprotective system in newborns under intensive care regardless of the type of enteral blend, further correction of these disorders should be carried out when transferring the child to the general hospital.

REFERENCES

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, et al. ESPEN position paper. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015; 34(2):171-80.
2. WHO. Infant and young child feeding: Fact sheet. 2017 [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/en/>.
3. Ditzenberger G. Nutritional support for premature infants in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2014; 26(2):181-98.
4. Carlson S, Wojcik B, Barker A, Klein J. Guidelines for the Use of Human Milk Fortifier in the Neonatal Intensive Care Unit [Electronic resource]. - Access mode: <https://uichildrens.org/health-library/guidelines-use-human-milk-fortifier-neonatal-intensive-care-unit>.
5. Danielle LM, Hawthorne KM, Moore CE. Growth of Infants with Intestinal Failure or Feeding Intolerance Does Not Follow Standard Growth Curves *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2017; (2017): 1-6.
6. Soleimanpour H, Safar S, Rahmani F, Nejabatian A, Alavian SM. Hepatic Shock Differential Diagnosis and Risk Factors: A Review Article. *Hepat Mon.* 2015; 15(10).
7. Kholod D, Shkurupii D, Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian Med News.* 2016; 7-8 (256-257): 62-6.
8. Bimczok D, Grams GM, Stahl RD, Waites KB, Smythies LE, Smith PD. Stromal Regulation of Human Gastric Dendritic Cells Restricts the Th1 Response to H. Pylori. *Gastroenterology.* 2011; 141(3): 929-938.
9. Siddique A, Kowdley KV. Approach To A Patient With Elevated Serum Alkaline Phosphatase. *Clin Liver Dis.* 2012; 16(2): 199-229.

10. Savage K, Kritas S, Schwarzer A, Davidson G, Omari T. Whey- vs casein-based enteral formula and gastrointestinal function in children with cerebral palsy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(1 Suppl):118S-23S.
11. Alexander DD, Bylsma LC, Elkayam L, Nguyen DL. Nutritional and health benefits of semi-elemental diets: A comprehensive summary of the literature. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7(2): 306–319.
12. Mino G, Ochoa JB, Periman S. Formula Switch Leads to Enteral Feeding Tolerance Improvements in Children With Developmental Delays. *Glob Pediatr Health.* 2016; 3.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dmytro Shkurupii

Separate division of the Association of Anesthesiologists
of Ukraine in the Poltava region

Shevchenko str. 115-30, 36039 Poltava, Ukraine

tel: +380662369670

e-mail: d.a.shkurupiy@gmail.com

Received: 15.10.2017

Accepted: 05.04.2018

OCENA STANU FUNKCJONALNEGO PO NEUROREHABILITACJI PACJENTÓW PO UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

AN ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATUS IN THE NEUROREHABILITATION OF PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE

Paulina Klimkiewicz, Robert Klimkiewicz, Agnieszka Jankowska, Anna Kubsik, Patrycja Widłak, Adam Łukasik, Katarzyna Janczewska, Natalia Kociuga, Tomasz Nowakowski, Marta Woldańska-Okońska

KLINIKA REHABILITACJI I MEDYCZYNY FIZYKALNEJ USK IM. WAM, KIERUNEK FIZJOTERAPII WYDZIAŁU WOJSKOWO-LEKARSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: W niniejszym artykule autorzy skoncentrowali się na objawach udaru niedokrwiennego mózgu oraz wpływie metod neurorehabilitacyjnych na stan funkcjonalny pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu.

Cel pracy: Ocena i porównanie stanu funkcjonalnego pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu usprawnianych kinezyterapią klasyczną, kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath (*Neuro-Developmental Treatment-Bobath*) oraz kinezyterapią klasyczną i PNF (*Proprioceptive neuromuscular facilitation*).

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 120 osób po udarze niedokrwiennym mózgu. Pacjenci byli leczeni w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Łodzi. Podzielono ich na 3 grupy po 40 osób. Grupa 1 rehabilitowana była metodą kinezyterapii klasycznej. Grupa 2 usprawniana była metodą kinezyterapii klasycznej i metodą NDT-Bobath. Grupa 3 usprawniana była metodą kinezyterapii klasycznej i metodą PNF. We wszystkich grupach pacjentów zastosowano zabieg magnetostymulacji za pomocą urządzenia Viofor JPS System. W poszczególnych grupach analizie poddano wyniki badania przed rozpoczęciem terapii i bezpośrednio po 5 tygodniach terapii. Efekty zastosowanych metod neurorehabilitacyjnych były oceniane na podstawie skali Oceny Motorycznej *Rivermead Motor Assessment* (RMA).

Wyniki: We wszystkich trzech grupach pacjentów uzyskano poprawę stanu funkcjonalnego. Jednak istotnie większą poprawę obserwowano u pacjentów w grupie 2, usprawnianych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath.

Wnioski: Zastosowanie kinezyterapii klasycznej połączonej z metodą NDT-Bobath w zauważalnie większym stopniu daje lepsze efekty w poprawie stanu funkcjonalnego niż zastosowanie tylko kinezyterapii klasycznej lub łącznie kinezyterapii klasycznej i PNF pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu.

SŁOWA KLUCZOWE: udar niedokrwienny, metody neurorehabilitacyjne, stan funkcjonalny

ABSTRACT

Introduction: In this article, the authors focused on the symptoms of ischemic stroke and the effect of neurorehabilitation methods on the functional status of patients after ischemic stroke.

The aim of the study was to evaluate and compare the functional status of patients after ischemic stroke with improved classic kinesiotherapy, classic kinesiotherapy and NDT-Bobath and classic kinesiotherapy and PNF.

Materials and methods: The study involved 120 patients after ischemic stroke. Patients were treated in the Department of Rehabilitation and Physical Medicine USK of Medical University in Lodz. Patients were divided into 3 groups of 40 people. Group 1 was rehabilitated by classical kinesiotherapy. Group 2 was rehabilitated by classic kinesiotherapy and NDT-Bobath. Group 3 was rehabilitated by classical kinesiotherapy and PNF. In all patient groups, magnetostimulation was performed using the Viofor JPS System. The study was conducted twice: before treatment and immediately after 5 weeks after the therapy. The effects of applied neurorehabilitation methods were assessed on the basis of the Rivermead Motor Assessment (RMA).

Results: In all three patient groups, functional improvement was achieved. However, a significantly higher improvement was observed in patients in the second group, enhanced with classical kinesiotherapy and NDT-Bobath.

Conclusions: The use of classical kinesiotherapy combined with the NDT-Bobath method is noticeably more effective in improving functional status than the use only classical kinesiotherapy or combination of classical kinesiotherapy and PNF patients after ischemic stroke.

KEY WORDS: ischemic stroke, neurorehabilitation methods, functional status.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 271-277

WSTĘP

Udar niedokrwienny mózgu opisywany jest przez chorych jako nagłe zdrętwienie jednej strony ciała, niemożność

ruchu i wysłowienia się. Pacjenci w wywiadzie zgłaszają narastanie lub ustępowanie objawów w czasie. Powyższe deficyty neurologiczne nie występują jednakowo u wszystkich

chorych, wiąże się to ze zróżnicowanym obrazem klinicznym. Objawy udaru niedokrwiennego dzielą się: na ruchowe, czuciowe i zaburzenia kognitywne oraz zaburzenia koordynacji i równowagi. Do symptomów ruchowych należą: zaburzenia napięcia mięśniowego, zaburzenie funkcji ruchowych kończyn i chodu, ruchy mimowolne i trudności w przelknięciu. Do objawów czuciowych zalicza się: niedowład lub porażenie połowicze ciała, zaburzenia czucia powierzchownego i głębokiego. Zaburzenia kognitywne, które mogą wystąpić u osób po udarze niedokrwiennym mózgu są następujące: problemy z aparatem mowy tzw. afazja ruchowa Brocka i afazja Wernickiego tzw. afazja czuciowa, zaburzenia pola widzenia, zaburzenia słuchu, zaburzenia powonienia, zaburzenie zdolności pisania, niezdolność czytania, zaburzenie zdolności do posługiwania się liczbami, niemożność rozpoznania obiektów w otoczeniu, niemożność wykonania ruchów precyzyjnych, zaburzenie orientacji w przestrzeni, zaburzenia postrzegania, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, zespół pomijania stronnego zwany zespołem nieuwagi połowiczej, zespół odpychania. Niedokrwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej objawia się: niedowładem połowicznym po stronie przeciwnej do ogniska uszkodzenia, połowicznymi zaburzeniami czucia, niedowidzeniem połowicznym, afazją i niekiedy zespołem zaniedbywania. Zaburzenia krążenia w obrębie tętnicy przedniej mózgu powodują niedowład lub porażenie połowicze ciała, ubytek czuciowy dotyczący głównie dystalnej części przeciwstronnej kończyny dolnej oraz nietrzymanie moczu. W obszarze przedniej odnogi torebki wewnętrznej w momencie jej uszkodzenia dochodzi do osłabienia mięśni ramienia i twarzy po stronie przeciwnej, sztywności, dystonii oraz połowiczego zaniedbywania [1-3]. Objawami zaburzenia krążenia w tętnicy środkowej mózgu są: porażenie połowicze ciała wraz z połową twarzy, połowicze zaburzenie czucia, niedowidzenie, zaburzenia mowy oraz połowicze zaniedbywanie. Niedrożność w obszarze torebki wewnętrznej powoduje: porażenie połowicze z mniej zajęłą kończyną dolną w porównaniu z kończyną górną i twarzą, zaburzenie połowicze czucia oraz niedowidzenie połowicze, afazję Brocka oraz zaburzenia orientacji w przestrzeni. Obraz kliniczny udaru niedokrwiennego mózgu w przypadku zmian niedokrwiennych w tętnicy kręgosłupowej objawia się: podwójnym widzeniem, nieźbornością ruchów, niedowładem twarzy oraz zawrotami głowy. Powyższe opisy obrazów klinicznych mają znaczący wpływ na stan funkcjonalny pacjentów po incydencie udarowym mózgu [4-6].

MATERIAŁ I METODY

Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku o projekcie eksperymentu medycznego numer (RNN/351/11/KB) z dnia 17.05.2011 r. Badaniami objęto 120 pacjentów obojga płci, po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu. Pacjenci byli leczeni w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi. Pacjenci włączono

do badań losowo, poddano metodom kinezyterapii przez okres 5 tygodni i oceniano dwukrotnie – przed przystąpieniem do rehabilitacji i po jej zakończeniu. Zabiegi były wykonywane codziennie w godzinach przedpołudniowych przez 5 dni w tygodniu z wyłączeniem weekendów. Wszyscy pacjenci byli skierowani na rehabilitację przez lekarza specjalistę. Chorzy, którzy wzięli udział w badaniu wyrazili zgodę na dobrowolny udział, byli poinformowani o wykorzystaniu ich danych do celów naukowych oraz mieli prawo do od badania odstąpienia. Materiał badawczy do niniejszego opracowania stanowiły 3 grupy pacjentów.

W 1 grupie pacjentów została zastosowana metoda kinezyterapii klasycznej. W grupie było 40 osób, po 20 kobiet i 20 mężczyzn, między 40. a 87. rokiem życia. W 2 grupie pacjentów została zastosowana metoda kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath. W grupie było 40 osób, po 20 kobiet i 20 mężczyzn, między 43. a 87. rokiem życia. Grupa 3 badanych osób była usprawniana kinezyterapią klasyczną i metodą PNF. W grupie było 40 pacjentów, po 20 kobiet i 20 mężczyzn, między 40. a 87. rokiem życia.

W 1 grupie badanej stosowano ćwiczenia z kinezyterapii klasycznej, takie jak: ćwiczenia czynne kończyn zdrowych trwające 20 minut, ćwiczenia prowadzone kończynami strony zajętej trwające 20 minut i ćwiczenia równoważne oraz koordynacyjne, w tym reedukacja chodu, trwające łącznie około 15 minut. W 2 grupie stosowano ćwiczenia z kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath. W trakcie 45-minutowej terapii metodą NDT-Bobath terapeuta prowadził zajęcia nakierowane na cel funkcjonalny lub strukturalny, pobudzając aktywność za pomocą zadań. Terapie nieznacznie różniły się od siebie ze względu na różne deficyty ruchowe. Były to m.in. ćwiczenia: w łańcuchach zamkniętych, ułatwiające ruchy rotacji, wyprost i zgięcie boczne tułowia, unoszenia obręczy biodrowej nad podłogę z aproksymacją na kończyny dolne, stymulacji czucia powierzchownego i głębokiego, zadania hamujące ruchy nieprawidłowe pacjentów (podparcie zewnętrzne, odpowiedni handling) [7-13].

W 3 grupie badanej stosowane były ćwiczenia z kinezyterapii klasycznej i metody PNF. Metoda proprioceptywnego nerwowo-mięśniowego torowania ruchu zwana PNF ma na celu odtworzenie utraconych wzorców ruchowych, mających charakter diagonalny. W trakcie 45-minutowej terapii terapeuta usprawniał pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu, wykorzystując wzorzec kończyny górnej: zgięcie/odwiedzenie/rotacja zewnętrzna z użyciem techniki *hold-relax* i wzorzec kończyny dolnej: zgięcie/przywiedzenie/rotacja zewnętrzna z użyciem techniki *contract-relax* [14-18]. We wszystkich grupach pacjentów zastosowano zabieg magnetostymulacji w postaci aplikatora (maty) za pomocą urządzenia Viofor JPS System, firmy Med & Life, wykorzystując program M3P2 w zakresie od 1 do 6. Pacjenci przed przystąpieniem do terapii i po jej zakończeniu byli oceniani na podstawie skali Oceny Motorycznej Rivermead (RMA – *Rivermead Motor Assessment*). Skala RMA składa się z trzech części. W pierwszej części skali (RMAI – funkcje globalne) pacjent mógł otrzymać maksimum 13 punktów. W drugiej części skali, w której oceniano funkcję kończyny dolnej i tułowia

Tabela I. Analiza oceny motorycznej na podstawie Skali Motorycznej *Rivermead Motor Assessment* – funkcje globalne RMAI w zależności od metody leczenia w badanej zbiorowości [0–13 pkt].

RMAI	Metoda leczenia					
	Kinezyterapia klasyczna (grupa 1)		Kinezyterapia klasyczna i NDT-Bobath (grupa 2)		Kinezyterapia klasyczna i PNF (grupa 3)	
	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu
Liczba badanych	40	40	40	40	40	40
Minimum	3,00	3,00	3,00	4,00	2,00	4,00
Maksimum	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
Mediana	8,50	8,50	8,00	10,00	8,00	9,00
Średnia arytmetyczna	8,25	8,58	8,08	9,85	7,80	8,98
Odchylenie standardowe	2,92	2,77	2,88	2,94	2,63	2,80
Współczynnik asymetrii	-0,11	-0,05	-0,14	-0,48	-0,22	-0,15
Analiza statystyczna (w grupach)	Test Z Wilcoxon = 2,37 p < 0,05		Test Z Wilcoxon = 5,44 p < 0,001		Test Z Wilcoxon = 3,62 p < 0,001	
Analiza statystyczna	Przed leczeniem – test Kruskala-Wallisa: H=0,55; p > 0,05 Po leczeniu – test Kruskala-Wallisa: H=4,42; p > 0,05					

(RMAII – kończyna dolna i tułów), pacjent mógł uzyskać maksimum 10 punktów. W trzeciej części skali oceniano funkcję motoryczną kończyny górnej (RMAIII). W tej części pacjent może uzyskać maksymalnie 15 punktów. Za każde dobrze wykonane zadanie pacjent otrzymał 1 punkt, przy słabo wykonanym zadaniu 0. Pacjent mógł uzyskać 38 punktów w całym RMA. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej, używając testu t-Studenta dla prób niezależnych oraz za pomocą programu Statistica Version 10 [19, 20].

WYNIKI

Na podstawie RMAI (Tab. I) przedstawiono wyniki oceny motorycznej osiągniętej przez pacjentów w grupie 1 usprawnianych kinezyterapią klasyczną, w grupie 2 leczonych kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath oraz w grupie 3 leczonych kinezyterapią klasyczną i PNF. Średni poziom parametru RMAI w badaniu wstępnym nie był istotny statystycznie ($p > 0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio: w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $8,25 \pm 2,92$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $7,08 \pm 2,88$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $7,80 \pm 2,63$. Po okresie leczenia średni poziom parametru RMAI również okazał się być nieistotny statystycznie w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio: w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $8,58 \pm 2,77$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $9,85 \pm 2,94$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $8,98 \pm 2,80$. Analiza statystyczna w poszczególnych grupach wykazała różnicę istotną statystycznie po leczeniu w stosunku do

badania wstępnego. We wszystkich badanych grupach pacjentów zauważono tendencję do poprawy stanu funkcjonalnego – funkcji globalnych. Najlepszy rezultat uzyskano w grupie 2 pacjentów usprawnianych kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath, najgorszy w grupie 1 pacjentów leczonych kinezyterapią klasyczną. Największy poziom istotności odnotowano w grupie 2 i 3 ($p < 0,001$), a w grupie 1 ($p < 0,01$).

Na podstawie RMAII (Tab. II) przedstawiono wyniki oceny motorycznej osiągniętej przez pacjentów w grupie 1 usprawnianych kinezyterapią klasyczną, w grupie 2 leczonych kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath i w grupie 3 leczonych kinezyterapią klasyczną i PNF. Średni poziom parametru RMAII w badaniu wstępnym nie był istotny statystycznie ($p > 0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $7,65 \pm 2,12$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $7,10 \pm 2,05$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $6,70 \pm 2,29$. Po okresie leczenia średni poziom parametru RMAII również okazał się być nieistotny statystycznie ($p > 0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $7,88 \pm 2,08$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $8,28 \pm 1,92$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $7,23 \pm 2,24$. W badanych grupach niezależnie od metody leczenia nastąpiła istotna statystycznie poprawa oceny motorycznej chorych mierzona parametrem RMAII. W grupie 1, 2 i 3 uzyskano wyniki znamienne statystycznie dla poziomu $p < 0,001$. We wszystkich badanych grupach pacjentów zauważono tendencję do poprawy stanu funkcjonalnego – kończyna dolna i tułów. Najlep-

Tabela II. Analiza oceny motorycznej na podstawie Skali Motorycznej *Rivermead Motor Assessment* – kończyzna dolna i tułów (RMAII) w zależności od metody leczenia w badanej zbiorowości [0–10 pkt.]

RMAII	Metoda leczenia					
	Kinezyterapia klasyczna (grupa 1)		Kinezyterapia klasyczna i NDT- Bobath (grupa 2)		Kinezyterapia klasyczna i PNF (grupa 3)	
	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu
Liczba badanych	40	40	40	40	40	40
Minimum	4,00	4,00	2,00	4,00	2,00	2,00
Maksimum	13,00	13,00	9,00	10,00	10,00	10,00
Mediana	7,50	7,50	7,50	9,00	7,00	7,00
Średnia arytmetyczna	7,65	7,88	7,10	8,28	6,70	7,23
Odchylenie standardowe	2,12	2,08	2,05	1,92	2,29	2,24
Współczynnik asymetrii	0,20	0,21	-0,90	-0,96	-0,44	-0,78
Analiza statystyczna (w grupach)	Test Z _{Wilcoxon} =2,37; p<0,001		Test Z _{Wilcoxon} =5,44; p<0,001		Test Z _{Wilcoxon} =3,62; p<0,001	
Analiza statystyczna	Przed leczeniem - test Kruskala-Wallisa: H=2,76; p>0,05 Po leczeniu - test Kruskala-Wallisa: H=5,38; p>0,05					

Tabela III. Analiza oceny motorycznej na podstawie Skali Motorycznej *Rivermead Motor Assessment* – kończyzna górna RMAIII w zależności od metody leczenia w badanej zbiorowości [0-15 pkt.]

RMAIII	Metoda leczenia					
	Kinezyterapia klasyczna (Grupa 1)		Kinezyterapia klasyczna i NDT- Bobath (Grupa 2)		Kinezyterapia klasyczna i PNF (Grupa 3)	
	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu
Liczba badanych	40	40	40	40	40	40
Minimum	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00
Maksimum	15,00	15,00	14,00	15,00	15,00	15,00
Mediana	5,00	5,00	4,00	5,00	4,50	5,00
Średnia arytmetyczna	5,65	5,88	5,43	6,63	4,95	5,55
Odchylenie standardowe	3,95	3,90	4,37	4,64	3,10	3,40
Współczynnik asymetrii	0,99	1,04	0,66	0,69	1,25	1,38
Analiza statystyczna (w grupach)	Test Z _{Wilcoxon} =2,67; p<0,01		Test Z _{Wilcoxon} =5,51; p<0,001		Test Z _{Wilcoxon} =3,41; p<0,001	
Analiza statystyczna	Przed leczeniem - test Kruskala-Wallisa: H =0,58; p>0,05 Po leczeniu - test Kruskala-Wallisa: H=0,26; p>0,05					

szy wynik osiągnęła grupa 2 pacjentów usprawnianych kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath, najgorszy zaś grupa 1 leczona kinezyterapią klasyczną.

W Tabeli III dokonano oceny motorycznej RMAIII u pacjentów w grupie 1 usprawnianych kinezyterapią klasyczną, w grupie 2 leczonych kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath i w grupie 3 leczonych kinezyterapią klasyczną i PNF. Średni poziom RMAIII w badaniu wstępnym, nie był istotny statystycznie ($p>0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $5,65\pm 3,95$, chorych

leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $5,43\pm 4,37$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $4,95\pm 3,10$. Po okresie leczenia średni poziom parametru RMAIII nie był istotny statystycznie ($p>0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $5,88\pm 3,90$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $6,63\pm 4,64$, chorych leczonych kinezyterapią klasyczną i PNF $5,55\pm 3,40$. W badanych grupach, niezależnie od metody leczenia, nastąpiła istotna statystycznie poprawa oceny motorycznej chorych mierzona

Tabela IV. Analiza oceny motorycznej na podstawie Skali Motorycznej Rivermead Motor Assessment – funkcje globalne (RMAI), kończyzna dolna i tułów (RMAII) i kończyzna górna (RMAIII) w zależności od metody leczenia w badanej zbiorowości [0–38 pkt].

RMA	Metoda leczenia					
	Kinezyterapia klasyczna (grupa 1)		Kinezyterapia klasyczna i NDT-Bobath (grupa 2)		Kinezyterapia klasyczna i PNF (grupa 3)	
	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu
Liczba badanych	40	40	40	40	40	40
Minimum	9,00	10,00	7,00	10,00	7,00	7,00
Maksimum	37,00	37,00	34,00	38,00	38,00	38,00
Mediana	20,00	21,50	20,50	24,00	19,00	21,50
Średnia arytmetyczna	21,55	22,33	20,60	24,63	19,40	21,70
Odchylenie standardowe	8,08	7,77	8,33	8,57	7,06	7,63
Współczynnik asymetrii	0,36	0,39	0,07	0,08	0,19	0,20
Analiza statystyczna (w grupach)	Test Z _{Wilcoxon} = 3,06 p<0,001		Test Z _{Wilcoxon} = 5,51 p<0,001		Test Z _{Wilcoxon} = 3,62 p<0,001	
Analiza statystyczna	Przed leczeniem - Test Kruskala-Wallisa: H = 1,00 p>0,05 Po leczeniu - Test Kruskala-Wallisa: H = 2,44 p>0,05					

parametrem RMAIII w stosunku do badania wstępnego. W grupie 2 i 3 uzyskano wyniki znamienne statystycznie dla poziomu $p < 0,001$, natomiast w grupie 1 $p < 0,01$. We wszystkich badanych grupach pacjentów zauważono tendencję do poprawy stanu funkcjonalnego – kończyzna górna. Najlepszy wynik uzyskano w grupie 2 pacjentów usprawnianych kinezyterapią klasyczną i NDT-Bobath, najgorszy zaś w grupie 1 pacjentów leczonych kinezyterapią klasyczną.

W tabeli IV przedstawiono wyniki oceny motorycznej na podstawie skali motorycznej RMAI, RMAII i RMAIII u pacjentów w poszczególnych grupach i zapisano różnice pomiędzy grupami. Średni poziom RMAI, RMAII i RMAIII w badaniu wstępnym nie był istotny statystycznie ($p > 0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio: w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $21,55 \pm 8,08$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $20,60 \pm 8,33$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $19,40$. Po okresie leczenia średni poziom parametru RMAI, RMAII i RMAIII również okazał się być nieistotny statystycznie ($p > 0,05$) w badanych grupach w zależności od metody leczenia i wynosił odpowiednio: w grupie chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej $22,33 \pm 7,77$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i NDT-Bobath $24,63 \pm 8,57$, chorych leczonych metodą kinezyterapii klasycznej i PNF $21,70 \pm 7,63$. W badanych grupach, niezależnie od metody leczenia, nastąpiła istotna statystycznie poprawa oceny motorycznej chorych mierzona parametrem RMAI, RMAII i RMAIII w stosunku do badania wstępnego. W grupie 1, 2 i 3 uzyskano wyniki znamienne statystycznie dla poziomu $p < 0,001$. We wszystkich badanych grupach pacjentów zauważono tendencję do poprawy stanu funkcjonalnego – funkcje globalne, kończyzna

dolna i tułów, kończyzna górna. Najlepszy wynik uzyskano w grupie 2 pacjentów usprawnianych kinezyterapią klasyczną i metodą NDT-Bobath, najgorszy zaś w grupie 1 kinezyterapią pacjentów leczonych klasyczną.

DYSKUSJA

Udar niedokrwienny jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności i śmierci człowieka. Ważnym elementem leczenia jest rehabilitacja. Wciąż jest niewiele doniesień naukowych o najskuteczniejszej metodzie rehabilitacji u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Podstawowe ćwiczenia z kinezyterapii mają na celu: utrzymanie prawidłowej ruchomości w stawach, niedopuszczenie do zaników lub przykurczów mięśniowych, zapobieganie infekcjom układu oddechowego czy odleżynom. W okresie wczesnym po udarze niedokrwiennym wykorzystuje się przede wszystkim ćwiczenia bierne i prowadzone kończynami zajętych. Natomiast po stronie nieporażonej wykorzystuje się ćwiczenia czynne i izometryczne kończyn. Prócz uruchomienia przyłożkowego pacjenta stosuje się: ćwiczenia równoważne i koordynacyjne od pozycji niskich do wysokich. Gdy odzyska on kontrolę posturalną tułowia, należy rozpocząć ćwiczenia z dawkowanym oporem i dotyczące umiejętności motorycznych oraz lokomocyjnych.

Koncepcja NDT-Bobath skupia się przede wszystkim na poprawie funkcji, kontroli posturalnej oraz ruchów selektywnych pacjenta. Jedną z zasad jest wykorzystywanie manualnych technik ułatwiania – facylitacji ruchu. Technika facylitacji może zapobiec patologii ułożenia ciała, a pomóc w zapoczątkowaniu i wykonaniu ruchu. Gdy wystąpią nieprawidłowości w postaci podwyższonego lub zmniejszonego napięcia mięśniowego czy reakcji stowarzyszonych, stosuje się techniki inhibicji. Aby proces ten został zrealizowany, wykorzystuje się niektóre techniki

z masażu, aproksymację, mobilizację, a także wprowadza się codzienne aktywności. Elementami odniesienia dla kontroli ruchu są punkty kluczowe: głowa, obręcz barkowa, obręcz miedniczna.

Metoda PNF opisywana jest jako proprioceptywne nerwowo-mięśniowe torowanie ruchu. Celem metody PNF jest odtworzenie i przywrócenie utraconej funkcji pacjenta, aktywizacja mięśni nieuszkodzonych, zwiększenie kontroli motorycznej, stabilności i mobilności oraz normalizacja napięcia mięśniowego. Metodę PNF charakteryzują ruchy wykonywane w płaszczyznach diagonalnych, zwane jako trójpłaszczyznowe wzorce ruchu. Wiodącymi zasadami metody PNF są: ułożenie ciała terapeuty w pozycji diagonalnej do ciała pacjenta, rozpoczęcie wzorca ruchu PNF w końcowym zakresie ruchu, przekazanie informacji nerwowo-mięśniowej w postaci odpowiedniego bodźca (aproksymacja, trakcja, dotyk) i stosowanie odpowiednich technik.

Lincoln i wsp. zbadali wpływ metody NDT-Bobath na usprawnianie kończyny górnej u osób po udarze mózgu. Do oceny funkcji motorycznych posłużyła Skala *Rivermead Motor Assessment III* – RMAIII. Wyniki badań wykazały, że bez względu na intensywność terapii i czas jej trwania, nie uzyskano poprawy w zakresie funkcji kończyny górnej pacjentów po udarze mózgu. Pacjenci, którzy mieli niewielkie deficyty, uzyskali poprawę funkcji kończyny górnej po pewnym czasie.

Wyniki przeprowadzonych badań pokazują zatem odmiennie tendencje, które wskazywałyby na najskuteczniejszą metodę stosowaną w rehabilitacji pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu [21].

Wolny i wsp. przebadali pacjentów po udarze mózgu. W pierwszej grupie pacjenci byli usprawniani kinezyterapią klasyczną, w drugiej grupie metodą PNF, a w trzeciej grupie metodą PNF z mobilizacją kończyny górnej. U wszystkich osób badanych zostały ocenione czynności życia codziennego. Do oceny pacjentów posłużył Wskaźnik Funkcjonalny Repty (WFR). Analiza wyników badań pokazała, że metoda PNF wpłynęła znacznie na poprawę sprawności życia codziennego zarówno w zakresie lokomocji, jak i samoobsługi u pacjentów w późnym okresie po udarze mózgu [22].

Langhammer i wsp. przeprowadzili badania na pacjentach po udarze mózgu, u których oceniano wpływ ćwiczeń opierających się na powtórzeniach właściwego ćwiczenia w porównaniu do ćwiczeń metodą NDT-Bobath. Stwierdzili oni, że nie powinno się skupiać na jednej metodzie rehabilitacyjnej, jak np. metoda NDT-Bobath, tylko poszukiwać innych, skutecznych metod rehabilitacyjnych [23].

Wyniki badań przemawiają za większą skutecznością zastosowania kilku metod rehabilitacyjnych do usprawniania stanu funkcjonalnego pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. Dlatego konieczne jest poszukiwanie coraz to nowych i lepszych rozwiązań w tej dziedzinie.

WNIOSKI

Najskuteczniejszą metodą stosowaną w fizjoterapii u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu jest połączenie

kinezyterapii klasycznej i metody NDT-Bobath w porównaniu do pozostałych metod kinezyterapii klasycznej oraz kinezyterapii klasycznej i metody PNF.

PIŚMIENNICTWO

1. Józwiak-Bębenista M, Bednarek K, Nowak J. Działanie neuroprotektynne PACAP, VIP oraz pochodnych w niedokrwieniu mózgu. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:478-489.
2. Ciecierski M, Romaniuk T, Jawień A. Udar mózgu. *Przew Lek.* 2010;10:59-62.
3. Li Z, Chen H, Lv J et al. The application and neuroprotective mechanisms of cerebral ischemic post-conditioning: a review. *Brain Res. Bull (online)* [download: March 2017]; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923017300382>
4. Kamal H, Sheth S. Intravenous and Arterial Treatments for Acute Ischemic Stroke. Indications and the Role of Imaging. *Topics in magnetic resonance imaging.* 2017;20:1-6.
5. Bogousslavsky J. *Stroke Syndromes.* Cambridge University Press, 2011.
6. Caplan L, Gijn J. *Stroke Syndromes.* Cambridge University Press, 2012.
7. Klimkiewicz P, Kubsik A, Jankowska A et al. Wpływ metod kinezyterapii klasycznej oraz proprioceptywnego nerwowo-mięśniowego torowania ruchu i kinezyterapii klasycznej na stan funkcjonalny i napięcie mięśni u pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. *Pol Merkur Lekarski.* 2013;35:268-271.
8. Rhoda A, Smith M, Putman K et al. Motor and functional recovery after stroke: a comparison between rehabilitation settings in a developed versus a developing country. *BMC Health Serv Res.* 2014;22:14-82.
9. Knecht S, Hesse S, Oster P. Rehabilitation After Stroke. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;36:600-606.
10. Rosławski A, Skolimowski T. *Technika wykonywania ćwiczeń leczniczych.* Warszawa: Wydawnictwo PZWL, 2003.
11. Klimkiewicz P, Kubsik A, Woldańska-Okońska M. Metoda NDT-Bobath stosowana w rehabilitacji pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. *Wiad Lek.* 2012;65:102-107.
12. Mikołajewska E. Associations between results of post-stroke NDT-Bobath rehabilitation in gait parameters, ADL and hand functions. *Adv Clin Exp Med.* 2013;22:731-8.
13. Klimkiewicz P, Kubsik A, Jankowska A. et al. Wpływ neurorehabilitacji na stan funkcjonalny i napięcie mięśniowe kończyny górnej u osób po udarze niedokrwiennym mózgu. *Pol Merk Lek.* 2014;36:191-195.
14. Vaughan-Graham J, Cott C, Wright F. The Bobath (NDT) concept in adult neurological rehabilitation: what is the state of the knowledge? A scoping review. Part I: conceptual perspectives. *Disabil Rehabil.* 2015;37:1793-1807.
15. Mikołajewska E. Normalized gait parameters in NDT-Bobath post-stroke gait rehabilitation. *Cent Eur J Med.* 2012;7:176-182.
16. Wang J, Lee S, Moon S. The immediate effect of PNF pattern on muscle tone and muscle stiffness in chronic stroke patient. *J Phys Ther Sci.* 2016;28:967-970.
17. Oh DG, Yoo KT. The effects of therapeutic exercise using PNF on the size of calcium deposits, pain self-awareness, and shoulder joint function in a calcific tendinitis patient: a case study. *J Phys. Ther. Sci.* 2017;29:163-167.
18. Mikołajewska E. Changes in Barthel Index outcomes as a result of NDT-Bobath post-stroke rehabilitation. *Int J Disabil Hum Dev.* 2013;12:363-367.
19. Opara J. *Klinimetria w neurorehabilitacji.* Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2012.

20. Shishov N, Melzer I, Bar-Haim S. Parameters and Measures in Assessment of Motor Learning in Neurorehabilitation. A Systematic Review of the Literature. *Front Hum Neurosci.* 2017;11-82.
21. Lincoln N, Leadbetter D. Assessment of motor function in stroke function: Physiotherapy. 1979;65:48-51.
22. Langhammer B, Stanghelle J. *Clin Rehabil.* 2000;14:361-369.
23. Wolny T, Saulicz E, Gnat R. Evaluation of the effectiveness PNF method in improving activities of daily living in patients during late after stroke. *Fizjot Pol.* 2009;4:51-60.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Paulina Klimkiewicz

Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej, Oddział Fizjoterapii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Plac Hallera 1, 90-647 Łódź, Polska
tel. 606-116-313
e-mail: medicalfizjo@gmail.com

Nadesłano: 28.08.2017

Zaakceptowano: 20.02.2018

COMBINATION OF METFORMIN AND PIOGLITAZONE AND ITS EFFECT IN TREATMENT OF COMORBID PATHOLOGY

KOMBINACJA METFORMINY I PIOGLITAZONU I JEJ WPŁYW NA LECZENIE WSPÓŁISTNIEJĄCEJ PATOLOGII

Zlatslava O. Shaienko, Lyudmila Ye. Bobyreva

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The early development and high incidence of cardiovascular lesion in patients with type 2 diabetes mellitus is one of the most serious challenges for the diabetology worldwide.

The aim: The purpose of the paper is to determine the dynamics of the insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes mellitus concomitant with coronary heart disease in the combination therapy with metformin and pioglitazone during 3 and 6 months.

Materials and methods: 95 patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease have been treated and randomized into two groups: the comparison group (n=37), treated with metformin and sulfonylureas, and the study group (n=58), treated with metformin in combination with pioglitazone. Prior, after 3 and 6 months of treatment C-peptide was assessed and index of the insulin resistance was calculated.

Results: The resulting data proved the statistically significant lowering of the markers and level of the insulin resistance under the effect of combination treatment with metformin and pioglitazone.

Conclusions: The proposed variant of the combination therapy has a positive effect on the clinical course of the coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus, well tolerated by the patients and can be considered as the pathogenetic factor in the treatment of these diseases.

KEY WORDS: diabetes mellitus, coronary heart disease, insulin resistance.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 278-280

INTRODUCTION

The issue on delivery of the medical care for patients with concomitant and combined pathology has been actively discussed in current scientific publications. The early development and high incidence of cardiovascular lesions in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) is one of the most serious challenges for the diabetology worldwide [1]. Therefore, the development of the therapy for type 2 diabetes mellitus, concomitant with coronary heart disease is the relevant issue of the cotemporary medicine, since it is necessary to influence on both the common links of the pathogenesis of the diseases and the specific processes in the cardiovascular and immunoneuroendocrinal systems [2, 3, 4].

Insulin resistance (IR) is the main pathogenetic mechanism of both hidden and apparent DM2 and other components of the metabolic syndrome: dyslipidemia, arterial hypertension, excessive weight [5]. DM2 is considered as the "end point" of the IR development, triggered by hyperinsulinemia.

I. P. Kaidashev [6] and R. DeFronzo [7] report that large doses of insulin accelerate the development of atherosclerosis. Hyperinsulinemia enhances IR, contributes to the formation of triglycerides (TG), LDLs and VLDLs and their transport into the smooth muscle cells of blood vessels [8] and activates the chronic systemic inflammation (CSI). The mechanism of action of the sulphonylurea derivatives is based on the

stimulation of insulin secretion from β -cells. Thereafter, concentration of blood insulin increases in patients with DM2, which is the risk factor for hypoglycemia. It is known that hypoglycemia increases the risk for cardiovascular complications, myocardial infarction, stroke and sudden death [9].

THE AIM

The purpose of the paper is to determine the dynamics of the insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes mellitus concomitant with coronary heart disease in the combination therapy with metformin and pioglitazone during 3 and 6 months.

MATERIALS AND METHODS

The study has been carried out at the Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" and at the Endocrinology Unit of the Kremenchuk First Municipal Hospital. 95 patients (39 men and 56 women) with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease have been involved into study. The mean age of the patients was 59.40 ± 8.01 years. Prior to the involvement into study the patients were treated with metformin; a monotherapy-related medium

Table I. Insulin resistance indices in patients with DM2 and CHD before and after treatment ($M \pm \sigma$)

Index, units of measure	Clinical study groups					
	Before treatment		3 months following the treatment		6 months following the treatment	
	Study group (n=58)	Comparison group (n=37)	Study group (n=58)	Comparison group (n=37)	Study group (n=58)	Comparison group (n=37)
C-peptide, ng/mL	8,48±1,88	8,20±2,05	7,04±1,62	7,91±2,02	6,08±1,52	7,64±1,93
P	0,416		0,045		<0,001	
IPI	7,71±1,71	7,41±1,76	5,61±1,34	6,47±1,61	4,42±1,17	5,65±1,43
P	0,42		0,008		<0,001	

level of NvA1s was $8.90 \pm 0.76\%$. The subjects have been randomized into 2 groups: the comparison group (n=37), treated with 1700-2550 mg/day metformin and sulfonylureas in a day dose of 30 to 60 mg, depending on the body weight; the study group (n=58), treated with metformin in combination with 30 mg/day pioglitazone. The proposed mode of treatment has been patented in Ukraine [11].

The CHD has been diagnosed in the occurrence of typical Class I-II exertional angina pectoris (according to the Canadian Cardiovascular Society grading), using the WHO criteria. DM2 has been diagnosed according to the Unified clinical protocol of the primary and secondary medical care (approved by the Ministry of Health as of 21.12.2012, No. 1118).

After screening all patients were prescribed with the standard complex of the medicamentous therapy to achieve stabilization of the CHD: 20 mg isosorbide dinitrate twice a day, 75 mg/day acetylsalicylic acid, 10 mg/day amlodipine, 2,5-5 mg/day bisoprolol, 10 mg/day atorvastatin. Patients received conventional treatment during a month. Additionally, recommendations on nutrition and change of the lifestyle have been given to all patients.

Inclusion criteria for clinical trial: men and women aged 45 to 65 years, with confirmed diagnosis of CHD, subcompensated type 2 diabetes mellitus, class I-III obesity, hypertension. The exclusion criteria: patients who, within 6 months, experienced the acute coronary syndrome, stroke, surgical intervention, serious physical and mental illnesses, as well as patients with poorly controlled hypertension, Class III-IV angina pectoris, stage II B and III heart failure; arrhythmias that required special antiarrhythmic treatment; renal and hepatic failure; decompensated diabetes mellitus; patients with intolerance to thiazolidinediones or metformines.

C-peptide was determined by the immunoenzyme method using the test-systems (DRG, United States) and insulin resistance index (IRI) was calculated. The assessment of the insulin resistance level has been made using the formula, developed by I.P. Kaidashev, et al. [17]: $IRI = (Hb_{A1c} \text{ concentration}) \times (C\text{-peptide concentration})$: 9.71; (the norm is about 1.0, limits of range from 0.66 to 17.6). The higher the index, the lower is the insulin sensitivity and, consequently, the higher is the insulin resistance. Statistical analysis of the findings was made by the BioStat

software (Analyst Soft Inc, ver. 2009 for Windows), using the Mann-Whitney U test (for independent samples) and the Wilcoxon test (for dependent samples) and χ^2 .

Tolerance of drugs has been assessed by the incidence of undesirable events and adverse reactions. Safety was determined by the incidence of episodes of hypoglycemia, allergic reactions, as well as by the results of biochemical blood examination, complete blood count and urinalysis.

RESULTS AND DISCUSSION

The comparison of the IR indices has shown that prior to starting the therapy no statistically significant difference was found between the study groups (Table I).

Following the 3 months after treatment the level of C-peptide and insulin resistance index statistically significantly decreased in both groups of patients. However, the comparison of the indices between the study groups showed that the level of C-peptide in the blood serum of patients treated with MF and sulfonylureas lowered from 8.20 ± 2.05 ng/mL to 7.91 ± 2.02 ng/mL, whereas in patients who received combination treatment with MF and PG it decreased from 8.48 ± 1.88 ng/mL to 7.04 ± 1.62 ng/mL ($p = 0.045$). The IRI level in the comparison group and study group decreased from 7.41 ± 1.76 to 6.47 ± 1.61 and from 7.71 ± 1.71 to 5.6 ± 1.34 , respectively ($p = 0.008$).

Following the 6 months after treatment the level of C-peptide and insulin resistance index was tending to decrease in both groups of patients. The comparison of the indices between the study groups showed that the C-peptide level in the blood serum of patients treated with MF and sulfonylureas lowered to 7.64 ± 1.93 ng/mL, whereas in patients who received combination treatment with MF and PG it decreased to 6.08 ± 1.52 ng/mL ($p < 0.001$). The IRI level in the comparison group and study group lowered to 5.65 ± 1.43 and 4.42 ± 1.17 , respectively ($p < 0.001$).

Thus, the resulting data showed more positive effect on the IR indices in patients with comorbid pathology, treated with MF in combination with PG, in contrast to the comparison group. It has a positive impact on the development and course of the present nosologies and can be considered as a pathogenetic factor in the therapy of the above nosologies.

Optimization of treatment of CHD in patients with DM2

is associated rather with the progress of hypoglycemia therapy, then with the measures aimed at reducing the CSI and IR [10, 11, 12]. Pioglitazone (PG) and metformin (MF) affects the major links of DM2 pathogenesis with different mechanisms of action and different affinity with regard to the target tissues. The effect of MF is focused mainly in the liver, inhibiting gluconeogenesis and reducing the activity of the nuclear proinflammatory transcription factor (NFkB) [13, 14]. PG is the agonist of the nuclear transcription factors (NTF), peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR γ). The study of N.I. Vynnyk has proved the positive effect of PG on reduction of IR level in patients with CHD combined with metabolic syndrome [15, 16]. However, the present combination of drugs reduces the risk of weight gain, which is typical for the monotherapy with glitazones, well tolerated by patients, and, according to current publications, effectively reduces all macrovascular complications of DM [11].

No negative interaction of MF and PG with antianginals has been recorded. Side effects were observed in 2 patients (3.63%), not requiring drug discontinuation. No case of the marked, clinically manifested edemas has been recorded. The complete blood count and urinalysis results showed no negative dynamics. Biochemical indices of the liver and kidney functioning were within the normal range. No cases of hypoglycemic reactions, drug withdrawal, or discharge of patients from the clinical study due to adverse or allergic reactions to the therapy have been reordered during observation. All the above data indicate about good tolerability and safety of PG and MF in patients with DM2 combined with CHD.

CONCLUSION

1. The IR correction is crucial in prevention of cardiovascular diseases, which must be done well in advance of the DM2 onset as the end point of the IR development.
2. Combination therapy with metformin and pioglitazone provided for patients with DM2 and CHD leads to statistically significant improvement of the insuline resistance indices: lowering of the C-peptide and insulin resistance index by 28.3% and 42.7%, respectively.
3. Metformin and pioglitazone therapy is well tolerated by patients, improving the quality of life, and can be recommended to patients with this pathology.
4. The prophylactic prescribing of drugs, reducing the IR, to individuals who, due to various reasons, cannot adjust the IR through a diet and exercise should be considered.

REFERENCES

1. Amosova K. M. Aktualni pytannia likuvannia khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia u poiednanni z tsukrovym diabetom. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*.2001;№3(23):37-42.
2. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*.2006; 444(712):860–867.
3. Prato S, Leonetti F, Simonson D.C. et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*.1994;37:1025–1035.

4. Cryer P.E. Hypoglycemia and cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2013;34:3137-3144.
5. Rasin A. M., Kaidashev I. P., Rasin M. S. Peroxisom proliferator-aktiviruyuschie retseptory i ih rol v sistemnom vospalenii, aterogeneze, arterialnoy gipertenzii i hronicheskom obstruktivnom zabolevanii legkih (obzor literaturi). *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*.2006; 2:100-108.
6. Kaidashev I. P. NF-kB activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2012;58(1):93–101.
7. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *Diabetologia*. 2010. 53(7):1270–1287.
8. Koopmans S. J., Kushwaha R. S., DeFronzo R. A. Chronic physiologic hyperinsulinemia impairs suppression of plasma free fatty acids and increases de novo lipogenesis in conscious normal rats. *Metabolism*. 1999;48:330–337.
9. Cryer P.E. Hypoglycemia and cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2013; 34:3137-3144.
10. Rasin M. S., Shaienko Z. O. Suchasni metody korektsii systemnoho zapalennia ta insulinorezistentnosti u khvorykh ishemichnoiu khvoroboiu sertsia i tsukrovym diabetom 2 typu. *Likarska sprava*. 2014; 3-4 (1127): 60-65.
11. Shaienko Z. O., Rasin M. S., Kaidashev I. P. Et al. Patent 83145 Ukraina. MPK A61K31/00. Sposib ratsionalnoi kompleksnoi terapii khvorykh z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta tsukrovym diabetom 2 typu. Zaiavl. 18.03.13; Opubl. 27.08.13. Biul. №16.
12. Orasanu G. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner in vitro and in vivo in mice. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(10):869-881.
13. Kaidashev I. P. Activation of NF-kB under the Metabolic Syndrome. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2012;3:287–297.
14. Lavrenko A. V., Kutsenko L. A., Solokhina I. L. et al. Efficacy of metformin as initial therapy in patients with coronary artery disease and diabetes type 2. *Lik Sprava*. 2011;1-2:89-95.
15. Vinnik N. I., Kutsenko L. A., Kutsenko N. L. et al. Effektivnost pioglitazona v kompleksnoy terapii bolnykh s ishemicheskoy boleznju serdtsa v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Vrachebnoe delo*. 2011;3-4 (1109):71–78.
16. Vinnik N. I., Kaidashev I. P. Klinicheskaya harakteristika effektivnosti pioglitazona v kompleksnoy terapii bolnykh s ishemicheskoy boleznju serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma. *Vrachebnoe delo*. 2011;1-2 (1108):82–89.
17. Kaidashev I. P., Lavrenko A. V., Rasin M. S. Patent 58612 Ukraina. MPK A61K31/00. Sposib diahnostyky insulinorezistentnosti u khvorykh na metabolichnyi sindrom ta tsukrovyy diabet 2 typu. Zaiavl. 18.12.10; Opubl. 26.04.11. Biul. №17.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Zlatoslava Shaienko

Almazna street, 14, apartment 31, 36021, Poltava, Ukraine
tel:+380500333392
e-mail: Zlataligonenko@icloud.com

Received: 10.11.2017

Accepted: 12.04.2018

ZABURZENIA SPRAWNOŚCI NARZĄDU RUCHU U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH NA ODDZIALE GERIATRYCZNYM

THE DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PATIENTS HOSPITALIZED IN THE GERIATRIC WARD

Maria Matla, Jakub Rajtar-Zembaty, Waldemar Zawada

KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE, KRAKÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie okresem życia w wieku podeszłym, co bez wątplenia ściśle wynika ze stale rosnącej populacji osób starszych. Problemy związane z zaburzeniami sprawności narządu ruchu, które w sposób naturalny pojawiają się wraz z wiekiem przyczyniają się do wzrostu chorobowości pacjentów w tej grupie wiekowej. Wiadomo, że brak ruchu może prowadzić do nasilenia procesów starzenia, a także niesprawności. Zastosowanie metody *Senior Fitness Test* (SFT) pozwala na zbadanie i ocenienie zdolności ruchowej pacjenta.

Cel pracy: Ocena stanu funkcjonalnego pacjentów hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym w oparciu o metodę *Senior Fitness Test* (SFT).

Materiał i metody: Badaniem objęto 60 osób w wieku starszym, 30 kobiet i 30 mężczyzn w czterech grupach wiekowych: 75–79, 80–84, 85–89, 90–94. Przeprowadzone zostało na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. W obrębie całej grupy przeprowadzono ocenę stanu funkcjonalnego pacjentów według metody *Senior Fitness Test* (SFT). Sprawdzono według poszczególnych testów ocenę wytrzymałości dolnej i górnej części ciała, wytrzymałość wydolnościową, elastyczność dolnej i górnej partii części ciała a także zwinność i równowagę.

Wyniki: Wszystkie uzyskane wyniki badań ocenianych aktywności odbiegają znacznie od prawidłowych wyników. U zdecydowanej większości pacjentów nie uzyskano normy w danym przedziale wiekowym przewidzianej w SFT.

Wnioski: Po przeprowadzeniu badania za pomocą sześciu prób *Senior Fitness Test* zauważono, że pacjenci hospitalizowani na oddziale mają gorsze wyniki niż przewidują normy *Senior Fitness Test*. Podsumowując, można stwierdzić, że w badanej populacji hospitalizowanych osób starszych stan funkcjonalny przedstawia się bardzo niekorzystnie.

SŁOWA KLUCZOWE: narząd ruchu, podeszły wiek, zaburzenia sprawności

ABSTRACT

Introduction: In recent years the interest in the quality of life in old age has been rising, which no doubt is closely linked with the growing population of elderly people. The problems associated with declined functionality of the locomotor system, which naturally occur with age, contribute to increasing morbidity in elderly patients. It is known that lack of exercise can lead to increased aging and disability. Applying the *Senior Fitness Test* (SFT) allows to explore and assess the patient's mobility.

The aim: To evaluate the functioning of the patients hospitalized in the geriatric ward and realize them using the method of the *Senior Fitness Test* (SFT).

Materials and methods: The study involved 60 elderly subjects, including 30 men and 30 women in four age groups: 75–79, 80–84, 85–89, 90–94. The research was carried out in the Department of Internal Medicine and Geriatrics at the University Hospital in Krakow. Within the group, the functional mobility of patients was assessed by *Senior Fitness Test* (SFT), that means that the upper-body and the lower-body strength, the upper-body and the lower-body flexibility, cardiovascular endurance and finally the patient's agility and balance were measured by individual tests.

Results: In the study group in the assessment of functional capacity, patients usually have difficulties in getting up from a chair, lifting heavy objects, more bending, dressing, lifting hands, moving. The obtained results of all studies assessed activities are significantly deviating from the correct results. None of the patients did not perform all tests in accordance with the standards laid down for the ages.

Conclusions: We conclude that in the study population of hospitalized elderly functional ability presents a very unfavorable.

KEY WORDS: locomotor apparatus, advanced age, impaired performance

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 281-288

WSTĘP

Starzenie się w naturalny sposób przyczynia się do ograniczenia sprawności, nawet w sytuacji utrzymania samodzielności. W związku z tym w badaniach oceniających sprawność osób w wieku podeszłym zaawansowany wiek jest istotnym czynnikiem różniącym osoby z zachowaną sprawnością od badanych

z ograniczoną sprawnością fizyczną. Działania fizjoterapeutyczne dążą do podniesienia standardu życia pacjentów, poprawienia ich sprawności fizycznej i aktywności, niezbędnych do zachowania jak najdłuższej samodzielności. Przyspieszenie się starzenia jest również spowodowane wpływem czynników zewnętrznych, takich jak: niewłaściwy tryb życia, brak ruchu, historia chorób,

przebyte urazy itp. Natomiast jednym z istotnych czynników mogących mieć wpływ na spowolnienie procesu starzenia się jest aktywność fizyczna i rehabilitacja ruchowa [1]. Rehabilitacja ruchowa pacjentów ma pozytywny wpływ na zdrowie, dzięki czemu daje możliwość tzw. pomyślnego starzenia się [2]. Udowodniono w wyniku badań wykonanych u osób w wieku powyżej 65. roku życia, iż systematyczna i długo trwająca aktywność fizyczna związana jest z wyższym stopniem funkcji poznawczych, co w przyszłości wiąże się z mniejszym zagrożeniem występowania zaburzeń poznawczych, choroby Alzheimera albo demencji [3]. Według *American College of Sports Medicine* aktywność i sprawność fizyczna są uwarunkowane potrzebą zapewnienia organizmowi optymalnej dawki ruchu – około 30 minut dziennie, ewentualnie minimalnej – 3 razy w tygodniu przez 20 minut w celu utrzymania lub poprawy dotychczasowego stanu zdrowia. Systematycznie podejmowana aktywność fizycznej ma pozytywny wpływ na nastrój, a także polepsza kondycję fizyczną i psychiczną, co przekłada się na samodzielne wykonywanie codziennych czynności. Ponadto redukuje zagrożenie wystąpienia schorzeń oraz zmniejsza konsekwencje niepełnosprawności [4]. Trzeba zwrócić uwagę, że w rezultacie zaniedbania rehabilitacji i uczęszczania na zajęcia ruchowe korzyści mogą zostać utracone. Skomplikowana tematyka leczenia i przeprowadzanie rehabilitacji pacjentów z chorobami i dysfunkcjami narządu ruchu oraz tematyka geriatry tworzą skomplikowany i wielowątkowy problem. W związku z wydłużoną średnią długością życia, któremu nie zawsze towarzyszy przedłużenie sprawności ruchowej, pojawia się problem przyrostu osób starszych potrzebujących regularnej aktywności ruchowej. Z tego powodu sprawne i właściwe leczenie oraz usprawnianie dysfunkcji ruchowych w geriatry, zwłaszcza zapobieganie upośledzeniu u starszych osób, znajduje coraz szerszy wymiar społeczny. Ze względu na pojawiające się zmiany demograficzne, wydłużającą się średnią długość życia i związane z wiekiem fizjologiczne zmiany inwolucyjne, a przez to m.in. spowolnienie, pogorszenie zdolności ruchowych, zmniejszenie wytrzymałości i zaburzenia równowagi, rośnie grupa osób zmagających się z brakiem samodzielności i uzależnieniem od pomocy zewnętrznej. Rola opiekuńcza nad osobami starszymi oraz niesprawnymi w coraz większym stopniu zamiast rodziny przypada ochronie zdrowia [5].

Celem pracy jest ocena stanu funkcjonalnego pacjentów hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym w oparciu o metodę *Senior Fitness Test* (SFT).

MATERIAŁ

Badania przeprowadzone zostały na oddziale Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Do badań przystąpiło 60 osób. Grupę badaną stanowiło 30 kobiet i 30 mężczyzn w czterech grupach wiekowych: od 75 do 79, od 80 do 84, 85–89, 90–94. Grupy wiekowe zostały podzielone zgodnie z normami SFT na przedziały wieku co 5 lat. U każdej z osób zbadano BMI (wskaźnik masy ciała). Pacjenci po wyrażeniu zgody zostali poddani ocenie metodą *Senior Fitness Test* (SFT).

Kryterium włączenia:

- wiek od 75 do 94 lat;
- predyspozycje do samodzielnego poruszania się.

Kryterium wykluczenia:

- potwierdzony w dokumentacji pacjenta stan terminalny;
- zaburzenie funkcji poznawczych odpowiadających otępieniu lub depresji;
- niewyrażenie zgody przez badanego.

METODA

Pacjenci zostali poddani ocenie według metody *Senior Fitness Test* (SFT). Do przeprowadzenia testu funkcjonalnej sprawności fizycznej niezbędne było poniższe wyposażenie:

- krzesło bez podłokietników – najlepiej z oparciem, co zapewnia lepszą stabilność;
- stoper albo zegarek ze wskazówką sekundową;
- ciężarek dla kobiet 2,3 kg;
- ciężarek dla mężczyzn 3,6 kg;
- taśma klejąca;
- taśma miernicza;
- mały pacholek.

Test SFT jest wiarygodnym narzędziem do oceny parametrów, które składają się na odpowiedni poziom sprawności fizycznej i aktywności ruchowej ludzi starszych. Poniżej przedstawiono poszczególne testy:

1. Wstawanie z krzesła
2. Zginanie przedramion
3. 2-minutowy test unoszenia kolan
4. Test gibkości mięśni ud
5. Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion
6. Wstań i idź

Opisy poszczególnych testów przedstawiają się następująco:

1. Wstawanie z krzesła – ocenia wytrzymałości dolnej części ciała, która jest niezbędna do większości aktywności m.in. wysiadania z samochodu, wsiadania do autobusu, wstawania z krzesła, a także wstawania z pozycji kłęczącej w domu i ogrodzie. Poprawa tych umiejętności korzystnie wpływa na zmniejszenie ryzyka upadku. Terapeuta w teście mówi badanemu, kiedy rozpocząć test i odlicza czas 30 sekund za pomocą stopera. W tym czasie badany musi wstać i ponownie usiąść tyle razy, ile jest w stanie.
2. Zginanie przedramion – celem ćwiczenia jest zmierzenie wytrzymałości górnej części ciała. Wytrzymałość górnej części ciała jest ważna w wykonywaniu takich czynności, jak: dźwiganie zakupów, bagaży czy prania. Pomaga zachować osobom starszym samodzielność. W ciągu 30 sekund badany z obciążnikiem o wadze 2,3 dla kobiet oraz 3,6 dla mężczyzn wykonuje tyle zgięć przedramienia, ile będzie mógł, poruszając przedramieniem w kontrolowany sposób.
3. 2-minutowy test unoszenia kolan – celem ćwiczenia jest sprawdzenie wytrzymałości i wydolności fizycznej. Wydolność jest ważna przy wykonywaniu takich czynności, jak: spacerowanie, robienie zakupów, podróżowanie. Im większa wydolność, tym więcej energii do wykonywania ulubionych czynności, a także mniejsze zmęczenie. Wydolność wpływa na zdolność do wykonywania wielu codziennych zajęć, a także na zachowanie samodzielności. W ciągu

Tabela I. Charakterystyka grupy kobiet.**Table I.** Characteristics of the studied group of women.

Lp.	Grupy Wiekowe Age Groups	n	Wiek Age	Wysokość Ciała Height	Masa Ciała Weight	BMI
1	75 - 79	8	77	1,58	61,00	24,39
2	80 - 84	8	82,75	1,60	64,75	25,23
3	85 - 89	8	86,75	1,60	61,00	23,51
4	90 - 94	6	91,33	1,60	73,00	28,44

Tabela II. Charakterystyka grupy mężczyzn.**Table II.** Characteristics of the studied group of men.

Lp.	Grupy Wiekowe Age Groups	n	Wiek Age	Wysokość Ciała Height	Masa Ciała Weight	BMI
1	75-79	8	76,5	1,73	81,75	27,34
2	80-84	8	81,37	1,71	80,37	27,41
3	85-89	8	86,37	1,66	70,00	25,57
4	90-94	6	91	1,66	74,50	27,00

Tabela III. Porównanie uzyskanych wyników dla grupy kobiet.**Table III.** Comparison of the results obtained for the women group.

Lp.	Próba / Wiek Test / Age	75-79			80-84			85-89			90-94		
		średnia average	max	min	średnia average	max	min	średnia average	max	min	średnia average	max	min
1	Wstawanie z krzesła	7,38	12	4,5	6,25	10	4	7	11	4	5,33	7	3
2	Zginanie przedramion	8,13	12	4,5	6,94	11	4,5	7,56	12	4	5,17	9	2
3	2-min. test unoszenia kolan	98,13	153	42	68,75	124	16	77,86	138	35	47,67	61	39
4	Test gibkości mięśni ud	-5,75	2,5	-18,5	-7,25	4,5	-24	-9,19	-1	-25,5	-13,67	3,5	-24,5
5	Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion	-19,78	-3,5	-38	-30,75	-12,5	-46	-26,06	-5,5	-45	-31,5	-19	-45
6	Wstań i idź	28	95	7	18,05	24	8	22,13	38	10	25,17	30	13

dwóch minut badany unosi kolana. Pełny cykl oznacza uniesienie i opuszczenie zarówno prawej, jak i lewej stopy.

4. Test gibkości mięśni ud – celem testu jest sprawdzenie elastyczności dolnej części ciała. Elastyczność dolnej części ciała jest ważna w zapobieganiu bólowi pleców. Istotną rolę odgrywa także w zachowaniu prawidłowej postawy, zapobieganiu upadkom jak również w sposobie chodzenia. Elastyczność dolnej części ciała jest kluczowa dla zachowania aktywnego, samodzielnego stylu życia. Badany ma za zadania wysunąć się do przodu na krzesło do momentu, w którym będzie w stanie wyprostować jedną nogę. Kąt ugięcia wyprostowanej nogi w kostce powinien wynosić około 90 stopni. Druga stopa powinna spoczywać płasko na

podłodze. Należy położyć jedną dłoń na drugą, trzymając palce wyprostowane, w ten sposób dosięgnąć palców u nóg. Wynik (plus lub minus) stanowi wskaźnik badania.

5. Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion – celem tego testu jest sprawdzenie elastyczności górnej części ciała. Elastyczność górnej części ciała wpływa przykładowo na zdolność sięgania po rzeczy znajdujące się na wysokich półkach, wymianę żarówki, a także wykonywanie czynności angażujących ramiona i barki. Utrzymanie elastyczności górnej części ciała pomaga w zachowaniu samodzielności. W teście osoba badająca układa palce dłoni badanego za plecami tak, aby wskazywały na siebie. Dokonujemy pomiaru

Tabela IV. Porównanie uzyskanych wyników dla grupy mężczyzn.

Table IV. Comparison of the results obtained for the men group.

Lp.	Próba / Wiek Test / Age	75-79			80-84			85-89			90-94		
		średnia average	max	min	średnia average	max	min	średnia average	max	min	średnia average	max	min
1	Wstawanie z krzesła	7,16	10	4	7,16	10	4	7	9	5	7,17	10	3
2	Zginanie przedramion	10,13	14	6	11,31	16	6,5	8,38	12,5	3,5	9,83	17	6,5
3	2-min. test unoszenia kolan	90	118	57	90,13	136	62	74,13	91	59	93,5	109	94
4	Test gibkości mięśni ud	-10,25	1,5	-30	-13,38	3	-40,5	-13,25	2,5	-42,5	-16,92	-2,5	-29
5	Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion	-33,06	-6	-63	-29,44	1,5	-70,5	-27,31	-14	-42,5	-32,5	-14	-59
6	Wstań i idź	16	29	10	17	29	9	19,13	45	10	16,17	21	10

Tabela V. Porównanie uzyskanych wyników z protokołem badań SFT dla grupy kobiet.

Table V. Comparison of the results obtained with the SFT study report for the women group.

Lp.	Próba / Wiek Test / Age	75-79			80-84			85-89			90-94		
		dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD	dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD	dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD	dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD
1	Wstawanie z krzesła	10	7,38	2,4	9	6,25	1,33	8	7	1,27	4	5,33	0,3
2	Zginanie przedramion	11	8,13	3,87	10	6,94	1,68	10	7,56	1,13	8	5,17	1,57
3	2-min. test unoszenia kolan	68	98,13	35,53	60	68,75	19,33	55	77,86	24,23	44	47,67	4,86
4	Test gibkości mięśni ud	-1,5	-5,75	8,39	-2	-7,25	5,67	-2,5	-9,19	2,78	-4,5	-13,67	7,54
5	Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion	-5	-19,78	9,82	-5,5	-30,75	6,13	-7	-26,06	8,53	-8	-31,5	6,93
6	Wstań i idź	7,4	28	26,16	8,7	18,05	2,42	9,6	22,13	5,37	11,5	25,17	5,02

odległości w centymetrach od końca palców prawej ręki do lewej. Wynik (plus lub minus) jest miernikiem badania.

6. Wstań i idź – celem tego testu jest sprawdzenie szybkości, sprawności i równowagi. Parametry te są ważne w trakcie wykonywania takich czynności, jak: poruszanie się w tłumie, w nieznanym otoczeniu, w zmiennym terenie oraz przechodzenie przez jezdnię przed zapaleniem się czerwonych świateł. Im lepsza równowaga, tym większa pewność siebie w czasie pobytu poza domem, a także możliwość prowadzenia aktywnego trybu życia.

Szybkość i równowaga bezpośrednio mają wpływ na poczucie pewności siebie w trakcie wykonywania codziennych czynności. Badany na sygnał „start” wstaje z krzesła i musi jak najszybciej podejść do znacznika. Następnie ma obejść znacznik dookoła i powrócić na krzesło tak szybko, jak to możliwe, pamiętając w trakcie przeprowadzenia ćwiczenia o swoim bezpieczeństwie. Miernikiem badania jest zmierzony czas.

WYNIKI

W tabelach I–VIII przedstawiono charakterystykę badanej

Tabela VI. Porównanie uzyskanych wyników z protokołem badań SFT dla grupy mężczyzn.**Table VI.** Comparison of the results obtained with the SFT study report for the men group.

Lp.	Próba / Wiek Test / Age	75–79			80–84			85–89			90–94		
		dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD	dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD	dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD	dolna norma lower standard	średnia average	odch. st. SD
1	Wstawanie z krzesła	11	7,16	1,11	10	7,16	1,21	8	7	1,27	7	7,17	1,42
2	Zginanie przedramion	13	10,13	1,41	13	11,31	2,60	11	8,38	0,96	10	9,83	2,96
3	2-min. test unoszenia kolan	73	90	15,91	71	90,13	16,93	59	74,13	5,77	52	93,5	7,65
4	Test gibkości mięśni ud	-4	-10,25	7,03	-5,5	-13,38	8,42	-5,5	-13,25	13,47	-6,5	-16,92	5,55
5	Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion	-9	-33,06	14,70	-9,5	-29,44	18,89	-10	-27,31	7,05	-10,5	-32,5	7,92
6	Wstań i idź	7,2	16	5,41	7,6	17	3,24	8,9	19,13	10,05	10	16,17	1,50

Tabela VII. Przedstawienie procentowych odchyłek do średniej normy z protokołu SFT dla grupy kobiet.**Table VII.** Presentation of percentage deviation to the average standard SFT study report for a group of women.

Lp.	Próba / Wiek Test / Age	wartość do normy [%] value to standard [%]			
		75–79	80–84	85–89	90–94
1	Wstawanie z krzesła	-26,20%	-30,56%	-12,50%	-33,25%
2	Zginanie przedramion	-26,09%	-30,60%	-24,40%	-35,38%
3	2-min. test unoszenia kolan	43,31%	14,58%	41,56%	8,34%
4	Test gibkości mięśni ud	-283,30%	-262,50%	-267,60%	-203,78%
5	Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion	-295,60%	-459,09%	-272,29%	-293,75%
6	Wstań i idź	-344,40%	-150,69%	-130,52%	-118,87%

Tabela VIII. Przedstawienie procentowych odchyłek do średniej normy z protokołu SFT dla grupy mężczyzn.**Table VIII.** Presentation of percentage deviation to the average standard SFT study report for a group of men.

Lp.	Próba / Wiek Test / Age	wartość do normy [%] value to standard [%]			
		75–79	80–84	85–89	90–94
1	Wstawanie z krzesła	-34,91%	-28,40%	-12,50%	2,43%
2	Zginanie przedramion	-22,08%	-13,00%	-23,82%	-1,70%
3	2-min. test unoszenia kolan	23,29%	26,94%	25,64%	79,81%
4	Test gibkości mięśni ud	-156,25%	-143,27%	-140,91%	-160,31%
5	Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion	-267,33%	-209,89%	-173,10%	-209,52%
6	Wstań i idź	-122,22%	-123,68%	-114,94%	-61,70%

grupy, jak i wyniki w odniesieniu do norm SFT. Ze względu na fakt, że badani pacjenci byli hospitalizowani, przyjęto do analizy dolne granice norm dla każdej grupy wiekowej. Na bazie wyników obliczono średnią arytmetyczną uzyskiwanych wy-

ników i pokazano wynik maksymalny i minimalny. Następnie przedstawiono porównanie wyników średnich arytmetycznych z dolną granicą normy dla danego wieku pacjentów. Jednocześnie obliczono odchylenie standardowe mówiące jak szeroko

wartości wielkości są rozrzucone wokół średniej, a także obliczono wartość procentową pokazującą wielkość odchylenia od dolnych granic normy dla każdej z grup wiekowych.

W próbie pierwszej „Wstawanie z krzesła” uzyskane średnie wyniki dla kobiet są mniejsze nawet o ponad 30% od dolnych granic wartości normowych. U mężczyzn jedynie grupa pacjentów w wieku 90–94 osiągnęła wyniki powyżej 2% dolnej granicy normy, reszta wyników była gorsza o ponad 20% dolnych wartości normowych. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn osiągane wartości odbiegają od prawidłowych wyników. Świadczy to o słabej wytrzymałości dolnej części ciała. Ma to związek z wykonywaniem poszczególnych czynności, przede wszystkim z wstawaniem z krzesła, wsiadaniem do autobusu, wysiadaniem z samochodu, wstawaniem z pozycji klęczącej w domu lub ogrodzie, wychodzeniem z wanny. Słaba wytrzymałość mięśniowa dolnych partii ciała ma wpływ na to, jak dana osoba radzi sobie z codziennymi czynnościami, co ma związek z ryzykiem upadków, zaburzeniem chodzenia po nierównym terenie, wchodzeniem po schodach itp.

W próbie drugiej „Zginanie przedramion” uzyskane średnie wyniki u kobiet są mniejsze nawet o ponad 35% od dolnych wartości normowych. U mężczyzn również średnie wyniki są niekorzystne, gorsze nawet o ponad 20%. Jedynie grupa pacjentów najstarszych osiągnęła wyniki zbliżone do dolnej granicy normy. Świadczy to o zmniejszonej wytrzymałości górnej części ciała, co jest istotne przy wykonywaniu takich czynności, jak: robienie zakupów, podnoszenie ciężkich przedmiotów, wieszanie prania pomagających starszym osobom zachować niezależność.

W próbie trzeciej „2-minutowy test unoszenia kolan” uzyskane średnie wyniki są generalnie najlepsze ze wszystkich prób. Wszyscy pacjenci zarówno kobiety, jak i mężczyźni i to we wszystkich grupach wiekowych osiągnęli wyniki lepsze od dolnych granic norm. Wynika z tego, że pacjenci nie mają trudności z wydolnością tlenową. Wydolność jest prawidłowa w podejmowaniu zwykłych aktywności, takich jak: spacerowanie, robienie zakupów czy podróżowanie, co korzystnie wpływa na poszczególne czynności związane z aktywnością fizyczną. W badaniach wyniki porównywano do dolnych norm, co oznacza, że pacjenci mimo wszystko powinni pracować nad poprawieniem swojej aktywności.

W próbie czwartej „Test gibkości mięśni ud” uzyskane średnie wyniki dla kobiet są mniejsze nawet o 280% od dolnych granic normy. Najlepsze średnie wyniki plasowały się poniżej 200% dolnej normy. U badanych mężczyzn średnie wyniki są mniejsze nawet o ponad 160%. Najlepsze średnie wyniki plasowały się poniżej 140% od dolnych granic normy. Wynikająca z tego niesprawność wiąże się z trudnościami w życiu codziennym, zwłaszcza schyłaniem się, ubieraniem dolnych części ciała, wchodzeniem do wanny, autobusu, sznurowaniem butów.

W próbie piątej „Test gibkości mięśni klatki piersiowej i ramion” uzyskane średnie wyniki u kobiet są mniejsze maksymalnie nawet o ponad 450%. Od dolnych wartości normowych. Najlepsze średnie wyniki plasowały się poniżej 270% od dolnych granic norm. Wśród badanych

mężczyzn część uzyskała wyniki gorsze o ponad 260% od dolnych wartości normowych, a najlepsze wyniki były mniejsze o ponad 170%. Wskazuje to na bardzo duże ograniczenia elastyczności górnej partii ciała. Pacjenci mają kłopoty z codziennymi czynnościami, dotyczy to zwłaszcza czynności związanych z podnoszeniem rąk, np. ubieraniem górnej części ciała, drapaniem po plecach, sięganiem po przedmioty na wysokich półkach.

W próbie szóstej „Wstań i idź” uzyskane średnie wyniki u kobiet są mniejsze o ponad 340% od dolnych granic norm. Najlepsze średnie wyniki plasowały się poniżej 118% dolnej normy. Dla badanych mężczyzn średnie wyniki są mniejsze o ponad 120% od dolnych wartości normowych. Najlepsze średnie wyniki plasowały się poniżej 60% dolnej normy. Pacjenci mają problemy z poruszaniem się, co wiąże się z ryzykiem upadku. Szybkość i równowaga dynamiczna, gorszy refleks, słaba orientacja przestrzenna oddziałują na wykonywanie czynności dnia codziennego.

DYSKUSJA

Podczas starzenia się następują zmiany fizjologiczne w całym organizmie ludzkim. Szybkość tych zmian jest różnorodna i uwarunkowana w dużej mierze od wielu czynników m.in. aktywności fizycznej oraz chorób w wieku dorosłym, uwarunkowania genetycznego, środowiska, odżywiania. Wszystkie części organizmu podlegają starzeniu się, następstwem czego jest obniżenie sprawności, a także wydolności fizycznej, co prowadzi do niezdolności samodzielnego funkcjonowania.

Na pogorszenie sprawności fizycznej mają wpływ zmiany zachodzące w układzie mięśniowo-szkieletowym, jak również w układzie kontroli postawy oraz równowagi czy osłabienie funkcji narządów zmysłów. Sprawność fizyczną zmniejszają zmiany w układzie oddechowym i układzie krążenia, natomiast starzenie się ośrodkowego układu nerwowego zmniejsza sprawność umysłową oraz fizyczną. Na rozwój ograniczeń funkcjonalnych ma też wpływ sarkopenia, czyli zanik masy i siły mięśniowej związanej z wiekiem, jak również zmiany degeneracyjne w obszarze neuronów i ograniczenie ich liczby. Dochodzi także związana z wiekiem zmiana aktywności neurotransmiterów, zmiany narządu słuchu, wzroku, równowagi [6]. Istnieje wiele testów weryfikujących sprawność pacjentów w podeszłym wieku, a wyniki omawianych badań znajdują zastosowanie w różnych jednostkach oraz zespołach chorobowych wieku starszego. Aktualnie SFT jest coraz częściej stosowany do sprawdzania sprawności fizycznej głównie u pacjentów powyżej 60. roku życia. Brakuje jednak polskich norm dla SFT pozwalających całkowicie określić odrębne dysfunkcje organizmu oraz w jakim zakresie ograniczają sprawność seniorów.

Stan aktywności fizycznej osób starszych w Polsce w porównaniu z krajami UE nie jest satysfakcjonujący. Największą aktywność wykazuje ludność krajów skandynawskich, zwłaszcza Szwecji, dzięki temu osiągając mniejsze dysfunkcje ruchowe i długowieczność [7]. Połączone formy aktywizacji, zwłaszcza przy udziale aktywnego ruchu, poprawiają jakość życia seniorów, która według

WHO określana jest jako dobrostan psychiczny, fizyczny, a także społeczny, a nie tylko brak choroby [8].

W wykonanym procesie badawczym w oparciu o *Senior Fitness Test*, który jest właściwym narzędziem do oceny sprawności osób w badanym wieku, zauważono zaburzenia sprawności fizycznej. W przedstawionych wynikach we wszystkich próbach, z wyjątkiem 2-minutowego testu unoszenia kolan, pacjenci osiągnęli wyniki w zdecydowanej większości dużo niższe niż dolny normowy wynik dla SFT przewidziany dla poszczególnej grupy wiekowej.

Biorąc pod uwagę osoby samodzielnie funkcjonujące na co dzień, które dożywają późnej starości z zachowaną sprawnością intelektualną trzeba podkreślić, że wiek jako czynnik sam w sobie rzadko jest przyczyną niepełnosprawności. Zakłada się, że fundamentem zależności między stopniem sprawności a wiekiem, oprócz zaawansowania zmian inwolucyjnych i konsekwencji towarzyszących schorzeń, są także nieodpowiedni styl życia oraz skutki urazów i upadków, które zaburzają sprawność fizyczną, umysłową a także sprawność w zakresie samoobsługi [9–11]. Spośród innych czynników mających wpływ na ograniczenia w zakresie funkcjonalnym należy wymienić również czynniki socjodemograficzne, m.in.: niskie dochody, osamotnienie, palenie tytoniu, niski poziom edukacji, mała aktywność w życiu społeczno-kulturowym, a także czynniki fizyczne mające związek ze stylem życia, tj: brak aktywności ruchowej, otyłość [12–14]. Wraz z wiekiem zmniejsza się predyspozycja do zaspokajania swoich potrzeb skutkuje to wzrostem zapotrzebowania na różnego rodzaju pomoc i opiekę. W związku z tym kluczowe jest przeprowadzanie kompleksowej oceny geriatrycznej w celu wykrywania istniejących lub potencjalnych problemów zdrowotnych czy ewentualnie skrócenie czasu hospitalizacji i zapewnienie prawidłowej dalszej opieki. Jak najwcześniejsze rozpoznanie problemu daje nam szansę na wprowadzenie interwencji usprawniającej, dzięki której może zminimalizować ryzyko utraty samodzielności czy obowiązku opieki instytucjonalnej [15, 16].

Węgrzykowska-Teodorczyk i wsp. posłużyli się SFT do badań u pacjentów z niewydolnością serca i zauważyli dobrą tolerancję testu SFT. U badanych pacjentów nie stwierdzili patologicznych objawów nietolerancji wysiłku ze strony układu oddechowego i układu krążenia, a także przeciążeń układu ruchu. W związku z tym SFT może stanowić uzupełnienie całościowej diagnostyki pacjentów z niewydolnością serca [17]. Lampinen i wsp. udowodnili, iż sprawność umysłowa, a także dobre samopoczucie w starszym wieku mają powiązanie z aktywnością fizyczną. Przekonują, że systematyczne ćwiczenia fizyczne są potencjalnym elementem zapobiegającym starzeniu się, a także oddziałują pozytywnie na samopoczucie osób w starszym wieku [18]. Gębska-Kuczerowska w swoich badaniach ankietowych wykonywanych pośród osób powyżej 65. roku życia udowodniła, że osoby aktywne fizycznie dysponowały lepszą kondycją fizyczną, a także psychiczną, były mniej narażone na schorzenia układu krążenia, jak również rzadziej korzystały z pomocy opieki szpitalnej [19]. Ciekawe

badania wpływu aktywności fizycznej u osób starszych przeprowadziła Chipperfield. Testowała ona hipotezę, że starzenie się prowadzi do spadku codziennej aktywności fizycznej, oraz że kobiety mają wyższy wskaźnik EPA (codzienna aktywność fizyczna) od mężczyzn, a także że EPA ma pozytywny wpływ na przeżycie osób starszych. W wynikach badań stwierdziła, że nie można wykluczyć, iż uzyskana średnia wskaźnika EPA ma wpływ na śmiertelność. Autorka wskazała jednak, że aby ustalić, w jaki sposób aktywność fizyczna jest powiązana ze śmiertelnością osób w starszym wieku, trzeba kontynuować badania [20]. Test wstań i idź wykorzystali Grześkowiak i wsp. do swoich badań związanych z ryzykiem upadków u osób starszych. Wykorzystując również test POMA (Tinetti), porównali wyniki oceny zwinności i udowodnili bardzo dużą zależność statystyczną [21]. Oceny sprawności fizycznej w kategorii kobiet 60–75 lat biorących udział w Programie Rekreacji Ruchowej Osób Starszych z użyciem czterech prób Testu Fullertona dokonały Kozdroń i Leś. U badanych kobiet, które przed przystąpieniem do zajęć reprezentowały poziom sprawności funkcjonalnej w granicach normy lub powyżej, zaraz po zakończeniu programu PRROS zanotowano poprawę we wszystkich próbach, stąd wniosek, iż przeprowadzony program wpłynął na polepszenie sprawności funkcjonalnej i może być właściwym sposobem profilaktyki gerontologicznej. Autorki zwróciły również uwagę, że aktywność rekreacyjna jest z większą chęcią podejmowana u osób oceniających pozytywnie swoje zdrowie [22]. Testem Fullertona do oceny poziomu sprawności fizycznej posłużyli się również badacze sprawdzający pensjonariuszki domów pomocy społecznej (DPS). W przeprowadzonych badaniach osiągnięto wyniki dużo gorsze niż w sytuacji populacji badanej w Stanach Zjednoczonych. Uzyskane wyniki były spodziewane, gdyż jednym z kryteriów przyjęcia do DPS jest niezdolność do samodzielnego funkcjonowania z powodu złego stanu zdrowia [23]. Dodatkowo w innym badaniu u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych, która jest jedną z najbardziej powszechnych chorób narządu ruchu, wykazano, iż zastosowanie odpowiedniej fizjoterapii wraz z oceną poprzez odpowiedni test ma wpływ na polepszenie sprawności fizycznej, jakości chodu oraz efektywności z odbywającej się terapii u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego. Test *Timed-Up-And-Go* pomaga ustalić, czy pacjent wymaga zaopatrzenia ortopedycznego podczas chodzenia lub pomocy innych osób. Tak naprawdę ocenia ryzyko upadków i daje informacje o stanie narządu równowagi. W związku z tym test *Timed-Up-And-Go* jest jednym z ważniejszych testów, wiarygodnym narzędziem do oceny funkcjonalnej oceny chodu u pacjentów z zaburzeniami sprawności narządu ruchu [24].

WNIOSKI

1. W badanej grupie pacjentów wytrzymałość mięśniowa dolnej partii ciała znacznie odbiega od norm prezentowanych w SFT, co ma wpływ na wykonywanie codziennych czynności, takich jak: wstawanie z krzesła, wychodzenie z wanny, wsiadanie do autobusu itd.

- Wytrzymałość mięśniowa górnej partii ciała, konieczna w trakcie wykonywania codziennych prac domowych, jest gorsza w stosunku do norm prezentowanych w SFT, co ma związek z wykonywaniem takich czynności jak robienie zakupów, podnoszenie ciężkich przedmiotów itd.
- Próg wydolności w badanej grupie pacjentów nie zakłóca aktywności takiej jak wchodzenie po schodach, spacerowanie.
- U badanych pacjentów gibkość dolnej części ciała nie osiąga norm określonych dla SFT, co wskazuje na niesprawność wiążącą się z trudnościami w życiu codziennym, tj. schylaniem się, ubieraniem dolnej części ciała. negatywnie oddziałuje na takie czynności jak mycie pleców, zapinanie bielizny.
- U badanych pacjentów gibkość górnej części ciała nie osiąga norm dla SFT, wskazuje to na bardzo duże ograniczenia elastyczności górnej partii ciała. W związku z tym pacjenci mają kłopoty z czynnościami dnia codziennego, co oddziałuje na czynności związane z podnoszeniem rąk, tj. drapaniem po plecach, ubieraniem górnej części ciała.
- Sprawność i równowaga dynamiczna, istotne w przeprowadzaniu dynamicznych ruchów, nie są porównywalne w badanej grupie z normami dla SFT. Powoduje to problemy pacjentów i poruszaniem się w życiu codziennym, co wiąże się z ryzykiem upadku.

Uzyskane wyniki z testu Fullertona świadczą o niskim poziomie sprawności funkcjonalnej. W związku z tym należy podkreślić, że aktywność fizyczna odgrywa kluczową rolę w profilaktyce i leczeniu upośledzonej sprawności funkcjonalnej u osób w wieku starszym. Liczne badania wykazują, że aktywność fizyczna jest korzystna dla wszystkich osób, niezależnie od zaawansowanego wieku, posiadanych chorób czy ogólnego stanu zdrowia. W związku z tym należy dążyć do zintensyfikowania działań zmierzających do zwiększenia aktywności fizycznej.

PIŚMIENNICTWO

- Mazurek J, Szczygieł J, Błaszowska A et al. Aktualne zalecenia dotyczące aktywności ruchowej osób w podeszłym wieku. *Gerontol Pol.* 2014;2,70-75.
- Kostka T. Potrzeby zdrowotne osób starszych – możliwość i zasadność interwencji zapobiegawczej. *Ogólnopolska Konferencja Naukowa. Starzejące się społeczeństwa: Nowe dziedziny opieki medycznej – potrzeby i rozwiązania systemowe.* Katowice, 2-3 marca 2006.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001;58(3):498-504.
- Posłuszny M, Lapina S. Zapobieganie starzeniu się przez rekreację. *Zesz Nauk Wielkop. Wyż Szkoła Tur Zarządz Pozn.* 2011;6:9-16.
- Skalska A. Ograniczenie sprawności funkcjonalnej osób w podeszłym wieku. *Zdr Publ Zarz.* 2011;9:50-59.
- Sinaki M. Falls, fractures, and hip pads. *Curr Osteop Rep.* 2004;2:131-137.
- Rizzuto D, Orsini N, Qiu C et al. Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study. *BMJ* 2012;345:e 5568.
- Zaręczna-Baran M, Bakierska M, Trzeciak B et al. Jakość życia starszych mieszkańców miasta i gminy Sztum korzystających z pielęgniarskiej opieki środowiskowej. *Probl Hig Epidemiol.* 2008;89(4):511-517.
- Stuck AE, Walthert JM, Nicolaus T et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med.* 1999;48:445-469.
- Wang L, van Belle G, Kukull WB et al. Predictors of Functional Change: A Longitudinal Study of Nondemented People Aged 65 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1525-1534.
- Broe GA, Jorm AF, Creasey H et al. Impact of chronic systemic and neurological disorders on disability, depression and life satisfaction. *Int J Geriatr Psych.* 1998;13:667-673.
- Palacios-Cena D, Jimenez-Garcia R, Hernandez-Barrera V et al. Has the Prevalance of Disability Increased Over the Past Decade (2000-2007) in Elderly People? A Spanish Population-based Survey. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(2):136-142.
- Wang L, van Belle G, Kukull WB et al. Predictors of Functional Change: A Longitudinal Study of Nondemented People Aged 65 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1525-1534.
- Aguero-Torres H, Thomas VS, Winblad B et al. The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:1007-1012.
- Aparicio T, Jouve JL, Teillet L et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 Phase III study in first Line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in. *J Clin Oncol.* 2013;113:1464-1470.
- Roehrig B, Hoeffken K, Pientka L et al. How many and which items of activities of daily living (ADL and instrumental activities of daily living (IADL) are necessary for screening. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;62(2):164-171.
- Węgrzykowska-Teodorczyk K, Dąbrowska E, Jankowska E A et al. Przydatność testu Fullerton w ocenie sprawności fizycznej mężczyzn ze stabilną niewydolnością serca. *Post Reh.* 2010;24(3):11-18.
- Lampinen P, Heikkinen RL, Kaupinnen M et al. Activity as a predictor of mental well-being among older adults. *Aging Ment Health.* 2006;10(5):454-466.
- Gębska-Kuczerowska A. Ocena zależności między aktywnością a stanem zdrowia ludzi w podeszłym wieku. *Przegl Epidemiol.* 2002;56:471-7.
- Chipperfield JG. Everyday physical activity as a predictor of late-life mortality. *Gerontologist* 2008;48(3):349-357.
- Grześkowiak J, Wielniński D. Wykorzystanie testu Fullerton Functional Fitness do badania ryzyka upadków u osób w podeszłym wieku. *Antropomotoryka* 2008;18(44):85-90.
- Kozdroń E, Leś A. Aktywność w ruchowa w procesie pomyślnego starzenia się. *Post Rehab* 2010;24(2):73-80.
- Grześkowiak J, Wielniński D. Porównanie wybranych parametrów sprawności fizycznej kobiet po 65 roku życia badanych metodą Fullerton Functional Fitness Test z badaniami populacyjnymi prowadzonymi w USA przez Rikli i Jones. *Antropomotoryka* 2009;17(2):77-82.
- Łabęcka M, Pignot M, Pingot J et al. Ocena postępów rehabilitacji u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego. *Wiad Lek.* 2014;67(4):481-486.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Matla

ul. Adama Bochenka 25/57, 30-693 Kraków, Polska
tel: 792-378-398,
e-mail: maria.matla@interia.pl

Nadesłano: 17.12.2017

Zaakceptowano: 13.03.2018

DYSADIPOKINEMIA IN PATIENTS WITH GOUT AND ITS ASSOCIATION WITH THE DISEASE ACTIVITY

DYSADIPOKINEMIA U CHORYCH Z WOLEM I JEJ ZWIĄZEK Z AKTYWNOŚCIĄ CHOROBY

Inna V. Orlova, Mykola A. Stanislavchuk, Iryna P. Gunko

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: In recent years, the role of adipokines in the development of rheumatic diseases has been a pressing issue. The available data suggest the dysadipokinemia in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and psoriatic arthritis. However, there is no data on changes in the levels of adipokines in patients with gout and their association with the activity of inflammatory process.

The aim was to study the levels of adipokines in gout patients and evaluate their association with the disease activity.

Materials and methods: We examined 151 male patients with gout. The control group consisted of 31 practically healthy men, represented by age. We used the Gout Activity Score (GAS) to assess gout severity. The levels of leptin and adiponectin were determined using the ELISA kit. For comprehensive evaluation of dysadipokinemia, we used a logarithmic ratio of leptin to adiponectin (lg A/L). Primary processing of results was carried out using MS Excel and Statistica SPSS22 statistical software packages.

Results: The patients with gout demonstrated higher leptin levels, lower levels of adiponectin, and lower lg A/L compared to practically healthy individuals. Among patients with gout, the disturbance of adipokine status was most pronounced in patients with tophi. Patients with high GAS activity had maximum disturbance of adipokine profile by lg A/L, while the manifestations of dysadipokinemia were minimal in the group with low activity of the disease. It was established that GAS disease activity, BMI, and the number of joints under attack may be considered the most significant independent predictors of dysadipokinemia.

Conclusions: The patients with gout presented an increase in leptin level, a decrease in adiponectin level, and a decrease in the ratio lg A/L. Dysadipokinemia was associated with high disease activity and could serve as a prognostic factor for assessing the severity of the disease.

KEY WORDS: gout, dysadipokinemia, disease activity, Gout Activity Score (GAS)

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 289-294

INTRODUCTION

Gout is a disease characterized by hyperuricemia and deposition of sodium urate crystals in tissues, clinically manifested by acute inflammatory arthritis, articular erosion, tophi, uric acid calculi and nephropathy in some cases, [1]. About 8.3 million (3.9%) of the US population [2] and 2.49% of the population of Great Britain [3] suffer from gout, whereas only 0.9% of Italian and French population have manifestations of gout [4, 5]. Gout gains the importance as a serious problem for the increasing prevalence. The disease has appeared to be a burden not only for patients, their families, but also for society as a whole through losing millions of unearned wages, spending higher health care costs, and facing significant disability of the population. That is why a search for new pathogenetic connections with the gouty arthritis, its chronicity and development of destructive articular changes might serve a proper ground for creation of prognostic models of the disease course and new approaches to treatment of the pathology.

In recent years, a question about the role of adipokines in development of autoimmune and inflammatory rheumatic diseases has been gaining momentum. It was found that patients with rheumatoid arthritis (RA) presented with increased leptin

and reduced adiponectin levels, as well as with an association between adipokine levels and the disease activity [6-8]. Similar data for leptin and adiponectin levels were obtained in patients with psoriatic arthritis [9] and osteoarthritis [10]. We have also available the information that leptin acts as an inflammatory cytokine in the cases of systemic lupus erythematosus [11], RA [12] and psoriasis [13]. However, there is still no systemic data on changes in levels of adipokines in patients with gout, the effect of leptin and adiponectin on the course of the disease, as their association with the activity of the inflammatory process have not been studied yet. Therefore, this study may be considered topical.

THE AIM

The objective was to study the levels of adipokines in patients with gout and assess their association with the disease activity.

MATERIALS AND METHODS

We examined 151 male patients with gout. The diagnosis of gout was established on ACR/EULAR 2015 criteria [14]. Control

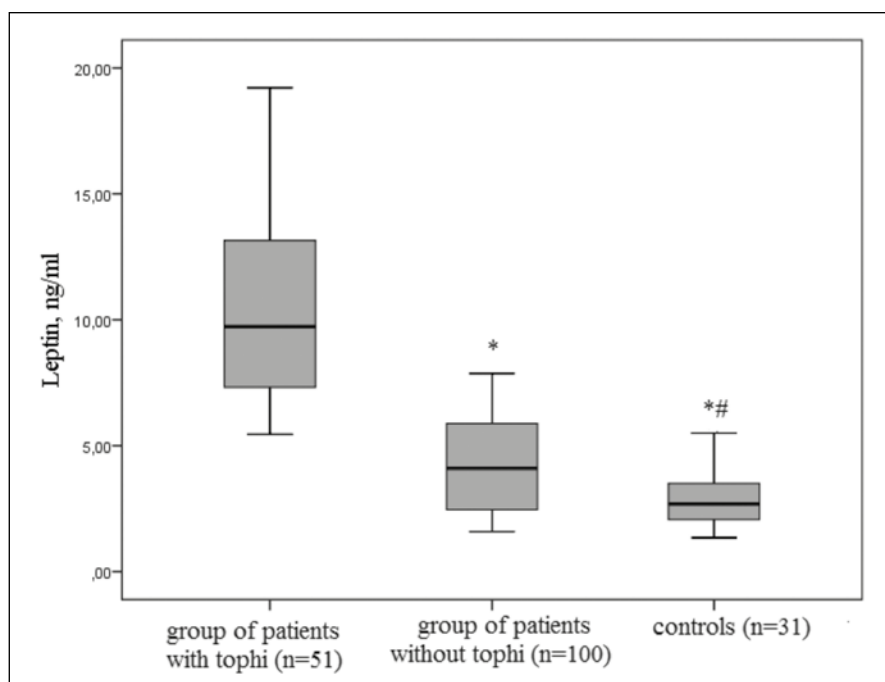
Table I. Gout patients` baseline data

Indicator	Value	
Gender: male	n (%)	151 (100)
Age, years	M±σ	52.4±9.2
Disease history, years	M±σ	8.9±6.6
Number of flares/last year	M±σ	3.8±2.7
Number of joints under attack	M±σ	8.0±5.4
Presence of tophi	n (%)	51 (33.7)
BMI, kg/m ²	M±σ	31.9±3.4
sUA (mg/dl)	M±σ	8.1±2.0
VAS, cm	M±σ	5.4±2.4

Table II. Adipokine profile for patients with gout and practically healthy individuals

Groups	Leptin, ng/ml	Adiponectin, µg/ml	Ig A/L
Gout (n=151)	6.6±4.3	3.3±1.9	2.7±0.5
Controls (n=31)	3.0±1.4*	8.6±3.4*	3.4±0.1*

* - statistically reliable differences compared to the control group (p<0.001)



Note. The top and bottom box margins correspond to P25 and P75, the lines outside the P5 and P95 boxes, the line in the middle of the boxes - median
* - p < 0.001 relative to the group of patients with tophi
- p < 0.001 relative to the group of patients without tophi

Fig.1. Levels of leptin in control subjects and in patients with gout, depending on the presence of tophi.

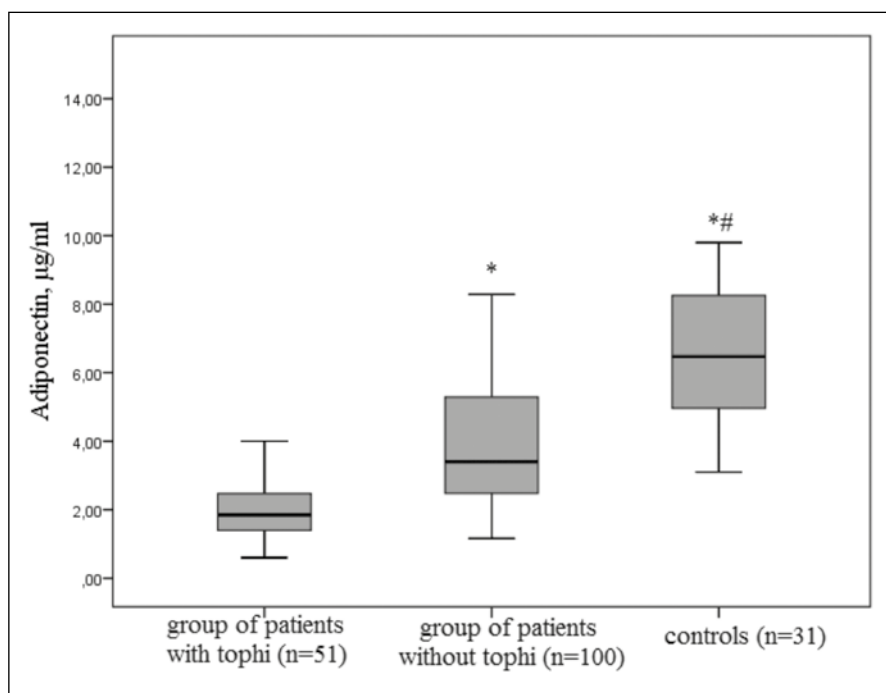
group subjects were compared with 31 practically healthy men, represented by age. Clinical examination consisted of collecting the anamnestic data (duration of the disease, number of attacks during the last year, the number of joints under attack, the presence of tophi) and physical examination (the detection of painful joints, counting the number of tophi). The intensity of pain was measured under the visual analog pain scale, where 0 - no pain, and 10 - the maximum pain.

The activity of gout was evaluated against the Gout Activity Score [15] by the formula:

$$\text{GAS} = 0.09 \times \text{number of attacks in the last 12 months} + 1.01 \times \sqrt{\text{UA}} + 0.34 \times \text{VAS} + 0.53 \times \ln(1 + \text{number of tophi}), \text{ where UA is the uric acid.}$$

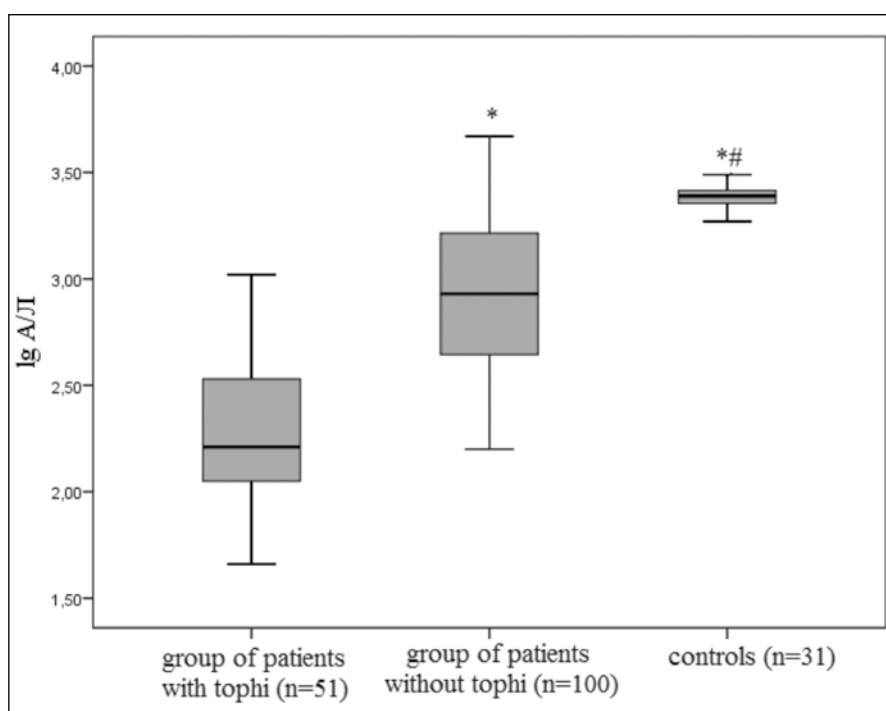
The serum leptin (ng/ml) and adiponectin (µg/ml) levels were determined by immune enzymatic method using Human Leptin ELISA Kit (DRG, Germany) and Human Adiponectin ELISA (Mediagnost, Germany) according to the manufacturer's instructions. For a comprehensive assessment of dysadipokinemia, the logarithm of leptin/adiponectin ratio (Ig A/L) was calculated.

Statistical processing of the results was carried out using MS Excel and Statistica SPSS22 statistical software packages. Student's t-test criterion was used to assess the difference between the groups. Pearson correlation coefficient was used for evaluation of the relationship between indicators. The difference was considered statistically significant at p < 0.05.



Note. The top and bottom box margins correspond to P25 and P75, the lines outside the P5 and P95 boxes, the line in the middle of the boxes – median
 * - $p < 0.001$ relative to the group of patients with tophi
 # - $p < 0.001$ relative to the group of patients without tophi

Fig.2. Percentile distribution of adiponectin levels in controls and in patients with gout, depending on the presence of tophi.



Note. The top and bottom box margins correspond to P25 and P75, the lines outside the P5 and P95 boxes, the line in the middle of the boxes – median
 * - $p < 0.001$ relative to the group of patients with tophi
 # - $p < 0.001$ relative to the group of patients without tophi

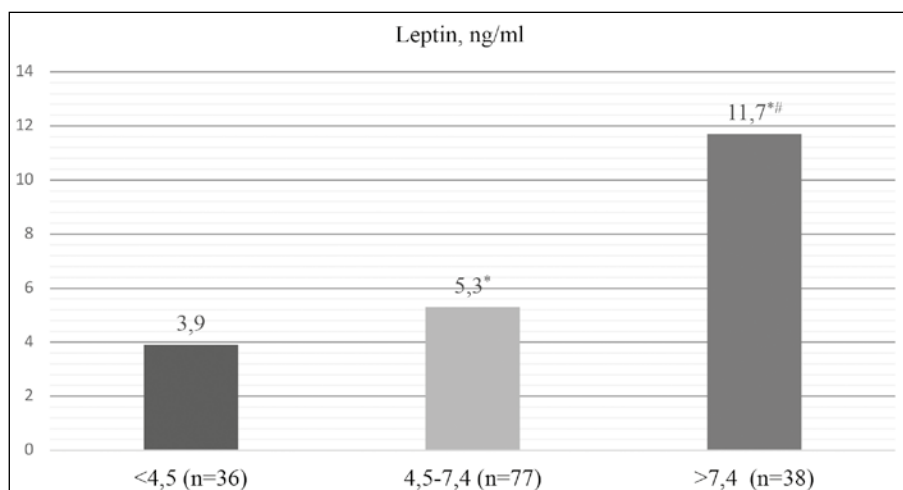
Fig.3. Percentile distribution of lg A/L in controls and in patients with gout, depending on the presence of tophi.

RESULTS AND DISCUSSION

The age of patients involved in the study (Table I) was 52.4 ± 9.2 years old ($M \pm \sigma$). Individuals of the age ranging from 50 to 59 (about 70%) prevailed among the study subjects. The average duration/history of the disease was 8.9 ± 6.6 years. The number of flares during the last year was 3.8 ± 2.7 on the average. 7 subjects (4.6%) claimed no gout attacks in the last year, while a significant proportion of patients - 56 (37.2%) - had from 3 to 5 flares of the disease in the last year. The number of impaired joints was 8.0 ± 5.4 . Subcutaneous uric acid deposits were found in one third of the subjects - 51 (33.7%), among which

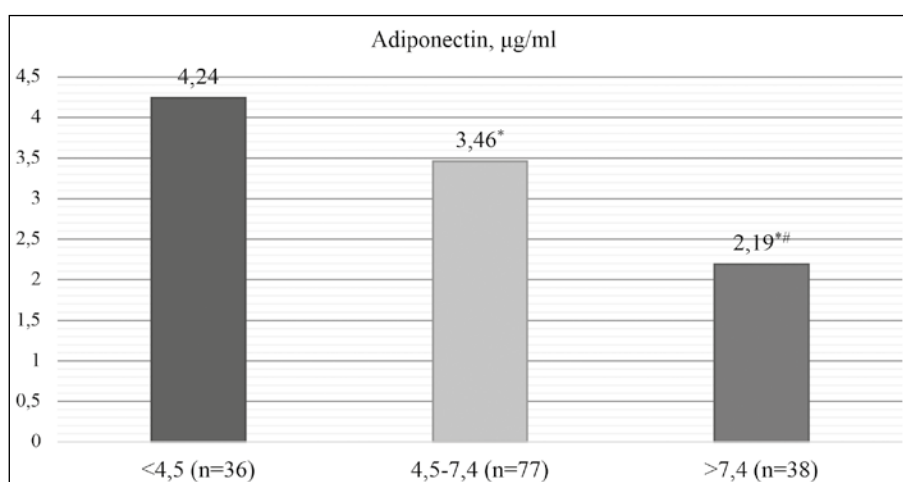
30 (58.8%) patients had more than 10 tophi. About 67.5% of the surveyed patients had $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, while the average index was 1.9 ± 3.4 . The serum UA was $8.1 \pm 2.0 \text{ mg/dl}$. The intensity of pain under VAS was $5.4 \pm 2.4 \text{ cm}$.

The patients with gout presented with an increase in leptin level with a simultaneous drop of adiponectin level (Table II). It became apparent that leptin level in patients with gout was more than 2 times higher than that in practically healthy individuals. The average leptin level in patients was $6.6 \pm 4.3 \text{ ng/ml}$, whereas in the control group it was 3.0 ± 1.4 . The level of adiponectin appeared to be lower in patients with gout ($3.3 \pm 1.9 \text{ µg/ml}$), whereas



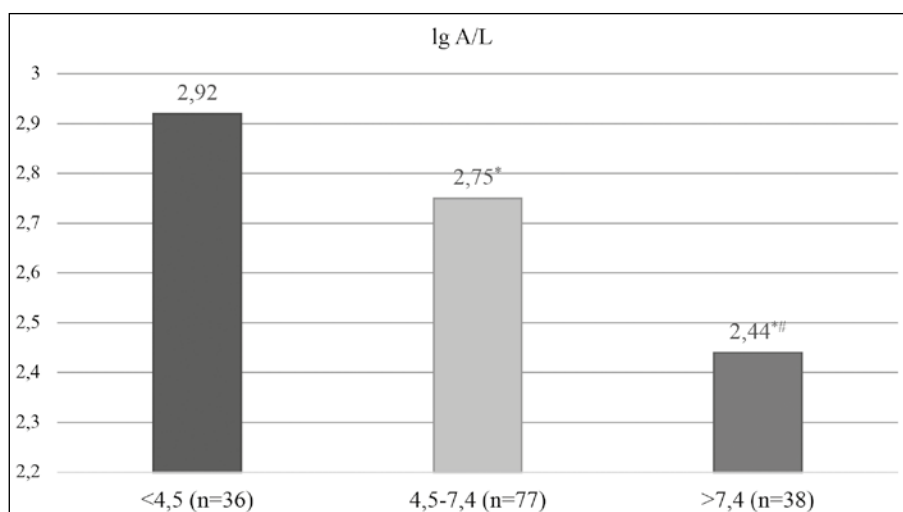
Note:
 * - statistically reliable differences compared to the group with low-active disease <4.5 (<P25)
 # - statistically reliable differences compared to the group with moderately active disease 4.5 to 7.4 (P25 - P75) (p<0.01).

Fig. 4. Distribution of leptin levels depending on the GAS score in patients with gout.



Note:
 * - statistically reliable differences compared to the group with low-active disease <4.5 (<P25)
 # - statistically reliable differences compared to the group with moderately active disease 4.5 to 7.4 (P25 - P75) (p<0.01)

Fig. 5. Distribution of Adiponectin level depending on the GAS score in patients with gout.



Note:
 * - statistically reliable differences compared to the group with low-active disease <4.5 (<P25)
 # - statistically reliable differences compared to the group with moderately active disease 4.5 to 7.4 (P25 - P75) (p<0.01)

Fig. 6. Logarithmic A/L ratio in patients with gout depending on the GAS score.

in the control group it was 8.6 ± 3.4 . The calculation of integral dysadipokemia index (lg A/L) showed a significant decrease in this indicator in patients with gout – up to 2.7 ± 0.5 , whereas in practically healthy persons the value was at the level of 3.4 ± 0.1

We analyzed the levels of leptin, adiponectin and their logarithmic ratio in gout patients, depending on the presence of tophi (Fig. 1-3).

The analysis of the leptin level (Figure 1) demonstrated significant differences between groups of tophi or tophi-free gout patients and the control group. The median and the interval (P_{25}, P_{75}) of leptin levels corresponded to a range of 9.7 (7.2; 13.2) in the gout patients with tophi, and to 4.1 (2.4, 5.9) and 2.7 (2.0, 3.6) - in tophi-free gout patients and practically healthy individuals, accordingly.

Table III. Independent predictors of lg A/L reduction in patients with gout

Independent variable	beta	B	Standard error	t	P value
Constant		4.48	0.32	13.87	0.0000
Age, years	0.019	0.00	0.064	0.29	0.766
Disease duration, years	-0.035	-0.00	0.073	-0.48	0.626
Number of impaired d joints	-0.216	-0.01	0.074	-2.90	0.004
BMI, kg/m ²	-0.252	-0.03	0.066	-3.79	0.000
GAS	-0.393	-0.08	0.080	-4.85	0.000
Regressive statistics					
Multiple R	0.712	Indicator	df	F	P
Multiple R ²	0.508				
Corrected R ²	0.491	Regression	5.145	29.9	0.000
Standard error	0.322				

The results of percentile distribution of adiponectin level also showed a statistically significant difference between the groups of patients and the control group (Figure 2). Thus, in gout patients with tophi, the level of adiponectin was the lowest - 1.8 (1.4; 2.5). Somewhat higher the rates were found in tophi-free gout patients - 3.4 (2.5; 5.4) (statistically significant differences between groups of patients $p < 0.001$). The highest level of adiponectin was registered in the control group - 6.5 (4.9; 8.4), which exceeded the indicator in patients with gout almost 2.5 times.

The analysis of the logarithmical ratio A/L (Figure 3) showed a significant difference between the groups of patients and the control group ($p < 0.001$). It turned out that the median and interquartile interval (P_{25} , P_{75}) in practically healthy subjects corresponded to a range of 3.38 (3.35; 3.38), whereas in tophi-free gout patients it was 2.93 (2.63; 3.21), and in the patients with tophi - 2.2 (2.0; 2.5) (statistically significant differences between groups of patients $p < 0.001$).

We first evaluated the activity of gout using the Gout Activity Score and found that most of the surveyed patients had the high-active disease. The average GAS activity in the group of patients was 5.9 ± 2.1 . In order to evaluate the association of the activity with the adipokine profile, we divided our group of patients by percentile and assigned them into three groups. The first group was patients with low activity of the disease $< 4.5 (< P_{25})$, the second group - the patients with moderate activity of the disease ranging from 4.5 to 7.4 (P_{25} - P_{75}), and the third group - the patients with high-active gout $> 7.4 (> P_{75})$.

The patients with high GAS activity of the disease $> 7.4 (> P_{75})$ presented the highest level of leptin (Figure 4) - 11.7 ± 4.7 ng/ml, whereas the patients with moderate activity ranging from 4.5 to 7.4 (P_{25} - P_{75}) had 5.3 ± 2.6 ng/ml, and the patients with a low activity of the disease $< 4.5 (< P_{25})$ - 3.9 ± 1.4 ng/ml. The difference in leptin level between all groups was statistically significant ($p < 0.01$).

In patients with a low activity of the disease $< 4.5 (< P_{25})$, the level of adiponectin (Figure 5) was the highest - 4.24 ± 1.81 μ g/ml, whereas in the group of patients

with high GAS activity $> 7.4 (> P_{75})$ the adiponectin level was the lowest - 2.19 ± 1.71 μ g/ml. The patients with moderate GAS activity of the disease ranging from 4.5 to 7.4 (P_{25} - P_{75}) had the adiponectin level 3.46 ± 1.91 μ g/ml (statistically significant differences between the groups of patients $p < 0.05$).

In the group of patients with low activity of the disease ($n=36$) (Fig. 6), the A/L ratio was the highest - 3.0 ± 0.3 , whereas in patients with moderate activity ($n=77$) this indicator was equal to 2.8 ± 0.4 . The patients with high-active gout ($n=38$) appeared to have the smallest ratio of lg A/L - 2.3 ± 0.3 (statistically significant differences between groups of patients $p < 0.05$).

To find independent predictors of lg A/L drop in patients with gout, we chose age, duration/history of the disease, a number of affected joints, BMI, and GAS among possible regressors. As a dependent variable, the lg A/L indicator was used. The most important factor influencing dysadipokinemia appeared to be a disease activity under GAS scale (coefficient $\beta = -0.39$), somewhat less influence had lg A/L, BMI and the number of affected joints with regression coefficients $\beta = -0.25$ and -0.22 , respectively (Table III). Non-standardized regression coefficients were statistically significant and reliable ($t > 3.0$). This model of influence on lg A/L indicator was sufficiently informative and statistically reliable, taking into account Fischer criterion (29.9; $p < 0.00$) and df, the multiplicative determination coefficient.

Thus, we have established certain patterns of changes in the levels of adipokines in gout patients, namely: the higher level of leptin, the lower level of adiponectin, and a lower lg A/L ratio compared to practically healthy subjects, indicating a significant imbalance of adipocytokines in gout patients. The data we received are quite in the line with those obtained by other researchers [16, 17].

Disorder of adipokine status was most pronounced in gout patients with tophi.

The GAS activity in our group of patients appeared to be 5.9 ± 2.1 , whereas, according to the British scientists Jonathan La-Crette et al., this figure was 2.9 ± 0.7 in their group

of patients [18]. Such differences were preconditioned with clinical specifics of the group of patients we studied.

The patients with high GAS activity had the maximum disturbance of the adipokin profile by Ig A/L factor, whereas the subjects from the group with low activity of the disease presented with minimal manifestations of dysadipokinemia. The dysadipokinemia indicator (Ig A/L) statistically significantly correlated with age, duration/history of the disease, the annual number of gout attacks, the number of impaired joints, the number of tophi, BMI, serum UA and VAS pain. It was found that the most significant independent predictors for dysadipokinemia were GAS disease activity, BMI, and the number of impaired joints (coefficient β -0.39, -0.25 and -0.22, respectively).

CONCLUSIONS

The gout patients had a disorder of adipokin status, namely, an increased leptin level, a decreased adiponectin level and Ig A/L, the logarithmic ratio thereof. Dysadipokinemia was associated with high GAS activity, the number of impaired joints, and the body mass index. The association of dysadipokinemia with clinical and laboratory parameters may indicate a certain pathogenetic role of adipokines in gout. Further studies are required to justify using these data in daily clinical practice.

REFERENCES

- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet* 2016;388:2039–2052.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis & Rheumatology* 2011;63(10):3136–3141.
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen, C et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;74(4):661–7.
- Trifirò G, Morabito P, Cavagna L et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; 72(5):694–700.
- Bardin, T, Bouée S, Clerson P et al. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis care & research*. 2016;68(2):261–266.
- Sun X, Wei J, Tang Y et al. Leptin-induced migration and angiogenesis in rheumatoid arthritis is mediated by reactive oxygen species. *FEBS open bio*. 2017;7(12):1899–1908.
- Stygar MV, Stanislavchuk MA, Urovni adipokinov u bolnykh revmatoidnym artritom: sviaz s aktivnostiu zabolevaniia. *Viestnik Rossiiskoi voienno-medycynskoi akademii*. 2013;1(45):95–98.
- Kontny E, Zielińska A, Książopolska-Orłowska K, & Głuszko, P. Secretory activity of subcutaneous abdominal adipose tissue in male patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis—association with clinical and laboratory data. *Reumatologia*. 2016;54(5): 227.
- Xue Y, Jiang L, Cheng Q et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10): e46740.
- Wu J, Xu J, Wang K et al. Associations between circulating adipokines and bone mineral density in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018;19(1):16.
- Vadacca M, Zardi EM, Margiotta D et al. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Internal and emergency medicine*. 2013;8(8):705–712.
- Chen CY, Tsai CY, Lee PC et al. Long-term etanercept therapy favors weight gain and ameliorates cachexia in rheumatoid arthritis patients: roles of gut hormones and leptin. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(10):1956–1964.
- Kapoor S. Comorbidities associated with leptin and psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(5):515–515.
- Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N et al. 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(10):2557–2568.
- Scirè CA, Carrara G, Viroli C et al. Development and first validation of a disease activity score for gout. *Arthritis care & research*. 2016; 68(10):1530–1537.
- Kotani K, Sakane, N. Leptin: adiponectin ratio and metabolic syndrome in the general Japanese population. *The Korean journal of laboratory medicine*. 2011;31(3):162–166.
- Jung CH, Rhee EJ, Choi JH et al. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean diabetes journal*. 2010;34(4):237–243.
- La-Crette J, Jenkins W, Fernandes G et al. First validation of the gout activity score against gout impact scale in a primary care based gout cohort. *Joint Bone Spine*. 2017;

The work was carried out within the framework of the research work “Genetic and environmental factors in the emergence and progression of major rheumatologic diseases”. State registration number - 0115U001282.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Inna V. Orlova

tel: +380969739928

e-mail: orlovainna17@gmail.com

Received: 05.11.2017

Accepted: 02.04.2018

ANALYSIS OF ELECTROMYOGRAPHIC INDEXES OF TEMPORAL AND MASTICATORY MUSCLES IN PATIENTS WITH DISTAL OCCLUSION COMPLICATED BY DENTAL CROWDING

ANALIZA ELEKTROMIOGRAFICZNYCH WSKAŹNIKÓW MIĘŚNI SKRONIOWYCH I MIĘŚNI ŻWACZY U CHORYCH Z TYŁOZGRYZEM POWIKŁANYM STŁOCZENIEM ZĘBÓW

Maryna I. Dmytrenko

DEPARTMENT OF ORTHODONTICS, HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Rate of distal occlusion (up to 40%) and dental crowding (up to 65%) is the largest in the structure of orthodontic pathology.

The aim of the study was to investigate bioelectrical activity of temporal and masticatory muscles and to set parameters of electromyographic indexes in patients with distal occlusion and dental crowding in permanent occlusion.

Materials and methods: Bioelectrical activity of temporal and masticatory muscles in 11 patients aged 16-24 years was determined before orthodontic treatment. Distal occlusion complicated by severe degree of dental crowding was revealed in this group of patients. These patients comprised the treatment group. The control group consisted of 10 subjects (mean age $21,3 \pm 1,25$ years) with physiological occlusion.

Results: It was found that functional state of temporal and masticatory muscles in patients with distal occlusion complicated by dental crowding changes during permanent dentition. It was determined that in clenching state, according to ACTIV index, temporal muscles are more active, due to the lack of activity of masticatory muscles (ACTIV = $-20,73\% \pm 8,01\%$). Moreover it is worthy of notice, that functional muscle symmetry (index $SIM_{TA/MM}$) at rest in presence of distal occlusion is lower than in subjects with physiological occlusion ($p < 0,05$).

Conclusions: According to index $ACTIV_{TA/MM}$ it was established the dominance of temporal muscle activity due to lack of activity of masticatory muscles in patients with distal occlusion complicated by dental crowding and it was determined lower overall muscle symmetry index than in individuals with physiological occlusion.

KEY WORDS: Dental crowding, electromyographic activity, temporal muscles, masticatory muscles.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 295-298

INTRODUCTION

Frequency of abnormal occlusion during mixed dentition is 79,96% and during permanent dentition is 84,33% [1]. It was established that rate of distal occlusion (up to 40%) and dental crowding (up to 65%) are the largest in the structure of dental pathology [1]. Interration between electromyographic (EMG) activity of masticatory muscles and morphological disorders contributes to understanding of etiology and pathogenesis of malocclusion and provides the development of rational methods of treatment [2, 3]. However, there is not enough data in literature about the importance of violations of bioelectrical activity of masticatory and temporal muscles in diagnostic process and complex treatment of patients with distal occlusion complicated by dental crowding in permanent occlusion.

THE AIM

The aim of the study is to investigate bioelectrical activity of masticatory and temporal muscles and to set parameters of

electromyographic indexes in patients with distal occlusion complicated by dental crowding in permanent occlusion.

MATERIALS AND METHODS

Bioelectrical activity of temporal and masticatory muscles in 11 patients aged 16-24 years was determined before orthodontic treatment. Distal occlusion complicated by severe degree of dental crowding was revealed in this group of patients. These patients comprised the treatment group (I). The control group (II) consisted of 10 subjects (mean age $21,3 \pm 1,25$ years) with physiological occlusion.

Electromyographic (EMG) activity during the first 5 seconds in state of physiological rest and during performing functional test: maximum voluntary clenching of teeth in habitual occlusion (5 s), was recorded. The average values of oscillation amplitude (microwaves) of muscles biopotentials (BP) on both sides were determined. Quantitative analysis calculated EMG-indexes [4]: asymmetry index of symmetric muscles, separately for temporal ($ASIM_{TA}$, %) and masticatory muscles ($ASIM_{MM}$, %) as well as overall index ($ASIM_{TA/MM}$, %).

Table I. Average values ($M \pm m$) and variation coefficient (Cv) of BP oscillation amplitude (microwave) of temporal (TA) and masticatory (MM) muscles in experimental groups

Muscle	Group	
	I	II
	Distal occlusion with dental crowding	Physiological occlusion
<i>During rest position</i>		
TA		
right	33,75 ± 3,17	26,87 ± 3,24
left	25,76 ± 4,13	26,38 ± 3,17
average	29,75 ± 2,44	26,63 ± 2,89
MM		
right	23,09 ± 3,79	20,28 ± 3,59
left	21,54 ± 3,03	20,03 ± 3,27
average	22,32 ± 2,51	20,15 ± 3,00
<i>During clenching</i>		
TA		
right	680,60 ± 118,26*	750 ± 93,13
left	622,42 ± 100,05	653,41 ± 67,61
average	651,51 ± 97,50	701,89 ± 71,29
MM		
right	346,63 ± 35,16	510,01 ± 67,67
left	466,54 ± 78,27	557,89 ± 68,27
average	406,58 ± 51,82	533,95 ± 64,26

Note: *Significant difference between the indices of the I and II groups at $P < 0,05$.

Muscles activity index (ACTIV,%) and torsion coefficient (TORS,%) were calculated too. Absolute value of indicators of asymmetry, module of indicators (MASIM) were determined. With regard to them indicators of symmetry were calculated by the following formula: symmetry index (SIM,%) = 100 – absolute value of asymmetry index (MASIM, %). Finding obtained in the study were processed by mathematical statistics methods.

RESULTS AND DISCUSSION

Results of oscillation amplitude (microwave) of investigated muscles biopotentials (BP) are given in Table I. In assessing amplitude of BP of temporal and masticatory muscles in state of relative physiological rest no statistically significant difference in groups was found ($p > 0,05$).

Analysis of oscillation amplitude of muscles BP in clenching also showed that there is no statistically significant difference in EMG activity of temporal muscles in both groups. Meanwhile, average BP of masticatory muscles in patients with distal occlusion and dental crowding were lower compared to the control group.

When comparing the asymmetry index (ASIM) in state of relative physiological rest balance upset of right and left muscles was observed: great activity of temporal muscle was observed more often (high $ASIM_{TA}$ index) on the right side, and activity of masticatory muscles on the left side (low $ASIM_{MM}$ index) (Table II). In subjects with physiological occlusion overall asymmetry index was the lowest ($ASIM_{TA/MM} = 1,01\% \pm 3,92\%$), that is temporal and masticatory muscles functioned more symmetrically than in patients with orthodontic pathology ($p > 0,05$).

It was established that in patients with distal occlusion complicated by dental crowding, parameters of functional muscle symmetry were low ($SIM_{TA/MM} = 78,54\% \pm 4,24\%$). It is statistically proven that index $SIM_{TA/MM}$ in patients of the main group in state of physiological rest was significantly lower ($p < 0,05$), than in the control group.

When comparing index of muscles activity (ACTIV, %) in experimental groups it was determined higher temporal muscle activity (negative ACTIV % index), it was (ACTIV) = $-20,73\% \pm 8,01\%$ particularly in patients with distal occlusion.

Table II. EMG indices of temporal (TA) and masticatory muscles (MM) in groups ($M \pm m$)

Index, %	Group	
	I	II
	Distal occlusion complicated by dental crowding	Physiological occlusion
<i>During rest position</i>		
ASIM _{TA}	15,29± 8,59	5,39 ± 5,41
MASIM _{TA}	27,05± 4,90*	15,32 ± 2,53
MSIM _{TA}	72,95± 4,90*	90,52± 3,00
ASIM _{MM}	3,00± 8,67	-4,47 ± 4,76
MASIM _{MM}	24,49±4,00	12,02 ± 2,97
SIM _{MM}	75,51± 4,00	87,98 ± 2,97
ASIM _{TA/MM}	11,54± 6,18*	1,01 ± 3,92
MASIM _{TA/MM}	19,99±3,40	11,15 ± 1,28
SIM _{TA/MM}	80,01±3,40*	88,85 ± 1,28
ACTIV	-15,42± 6,26	-14,13 ± 2,06
TORS	11,54± 6,18	5,18 ± 3,47
<i>During clenching</i>		
ASIM _{TA}	3,66± 6,30	5,39 ± 5,41
MASIM _{TA}	16,26± 3,82	15,32 ± 2,53
SIM _{TA}	83,74± 3,82	84,68 ± 2,53
ASIM _{MM}	-7,63 ± 7,63	-4,47 ± 4,76
MASIM _{MM}	21,46± 4,24	12,02 ± 2,97
SIM _{MM}	78,54± 4,24	87,98 ± 2,97
ASIM _{TA/MM}	-2,23± 4,90	1,01 ± 3,92
MASIM _{TA/MM}	13,80±2,33	11,15 ± 1,28
SIM _{TA/MM}	86,20±2,33	88,85 ± 1,28
ACTIV	-20,73± 8,01	-14,13 ± 2,06
TORS	2,04 ± 5,23	5,18 ± 3,47

Note: * – Significant difference between the indexes of the I and II groups at $P < 0,05$.

In evaluating the torsion coefficient (TORS, %) in experimental groups its positive values were determined. It denotes excitation what attempts to reject the lower jaw to the right.

A number of current researches [5, 6] identified similar deviations in functional state of masticatory muscles in patients with distal occlusion during temporal dentition. It manifested in damping of BP of masticatory muscles in clenching and spontaneous muscles activity in state physiological rest; temporal muscles predominant influence on the formation of occlusion.

CONCLUSIONS

Therefore, the investigation has indicated that functional state of temporal and masticatory muscles in patients with distal occlusion complicated by dental crowding changes during permanent occlusion. It was found that in clenching

according to index ACTIV temporal muscles are more active, due to the insufficient activity of masticatory muscles. It is noteworthy that functional muscle symmetry (SIM_{TA/MM} index) during rest in patients with distal occlusion was significantly lower than in those with physiological occlusion.

The results of the investigation give grounds to assert that during orthodontic treatment of patients with distal occlusion complicated by dental crowding in permanent dentition it is necessary to use complex techniques, ie orthodontic appliance therapy should be accompanied by massage and mio-gymnastics to improve functional state of temporal and masticatory muscles.

REFERENCES

1. Dmytrenko M., Nesterenko O. Results of follow-up study of occlusion state in Ukrainian schoolchildren. J Stoma. 2016; 69(6):725-728.

2. Dmytrenko M., Kuroiedowa V. Electromyographic characteristic of orbicularis oris in patients with dental crowding in permanent occlusion. *J Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):462-464.
3. Drohomiretska M.S., Hrechnova Yu.V. [Importance of Electromyographic Study of Dentoalveolar System at Various Stages of Orthodontic Treatment]. *New Technologies in Orthodontics: Coll. Sc.Papers. First Ukrainian Orthodontic Congress. Kyiv, 2013; 37-40. Ukrainian.*
4. Ferrario V.F., Sforza C., Miani A. Jr. et al. Electromyographic activity of human masticatory muscles in normal young people. Statistical evaluation of reference values for clinical applications. *Oral. Rehabil.* 1993;20(3):271–280.
5. Smaglyuk L. V., Fetisova G. V., Remali Anas [State of Bioelectrical Activity of Muscles of Maxillofacial Area in Patients of 6-9 years old with Malocclusion and Hereditary Anamnesis]. *The Medical and Ecological Problems.* 2011; 5/6:149. Ukrainian.
6. Krechina E. K., Pogabalo I.V., Verzilova M.V. et al. [Correlation between Bioelectrical Activity of Maxillofacial Area Muscles, Postural Status and Masticatory Function in Patient with Distal Occlusion during Temporal Dentition]. *Dentistry.* 2013;4:57–61. Russian.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Maryna I. Dmytrenko

Department of Orthodontics
Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Ukrainian Medical Stomatological Academy"
Shevchenko str. 23, 36011, Poltava, Ukraine
tel: +380506324055
e-mail: dmitrenko25@ukr.net

Received: 28.10.2017

Accepted: 03.04.2018

THE INCREASE OF EFFICIENCY OF TREATMENT IN PATIENTS WITH NON-STABLE ANGINA PECTORIS WITH USE OF NITROGEN OXIDE DONATOR

WZROST SKUTECZNOŚCI LECZENIA CHORYCH Z NIESTABILNĄ DŁAWICĄ PIERSIOWĄ PRZY POMOCY DONORÓW TLENKU AZOTU

Yevheniya Kh. Zaremba¹, Olha V. Zaremba¹, Nazar R. Fedchyshyn¹, Victoria I. Tkachenko², Oleh O. Kapustynskyy¹

¹ LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER DANYLO HALYTSKY, LVIV, UKRAINE

² SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introction: One of the leading pathogenetic factors of CVD is a violation of the function of the endothelium of the vessels, which leads to endothelial dysfunction.

The aim: Increasing the efficiency of treatment of patients with NSAP based on the study of the dynamics of clinical picture, blood parametres, CRP, indices of endothelium dependent vasodilatation of the brachial artery with the use of arginine hydrochloride.

Materials and methods: The 45 patients with non-stable angina pectoris (NSAP), who were in inpatient treatment in the cardiological department of the Clinical city hospital of emergency care in Lviv, were examined. The average age of patients was 56.8 ± 4.9 years. The patients were divided into 2 groups depending on the treatment. The first group (22 patients) took the common basic therapy, based on the standards of treatment of patients with NSAP. Another group (23 patients) received common standard (basic) treatment plus arginine hydrochloride, as an endothelial protector. The control group included 15 practically healthy individuals. The statistical analysis of the materials was carried out using the Statistica 8.0 program with the definition of the Student's t-criterion.

Results: When complex treatment of patients with NSAP using arginine hydrochloride improves the clinical picture faster than with basic therapy. After treatment, statistically significant changes in the lipid profile of the blood were observed only in the group of patients who underwent complex therapy with arginine hydrochloride, the level of total cholesterol, LDL cholesterol and atherogenic index decreased, HDL cholesterol increased compared with those before treatment. After the complex treatment, the rate CRP decreased on 40,8% ($p < 0,05$) and on 29,7% ($p > 0,05$) in the basic therapy. After 30 days of treatment in the group of patients with intermittent use of arginine aspartate, a positive trend was observed in 74% of patients, considering that endothelial dysfunction was detected in 95.1% of patients before treatment.

Conclusions: Comprehensive treatment of patients with NSAP using arginine hydrochloride is more effective than basic therapy, as evidenced by faster normalization of the clinical picture of the disease, laboratory blood parameters, and improvement of the function of the endothelium.

KEY WORDS: non-stable angina pectoris, arginine hydrochloride, arginine aspartate, lipid profile of the blood, endothelial dysfunction.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 299-302

INTRODUCTION

For many years, the cardiovascular diseases (CVD) take the leading position among causes of mortality in patients of middle age and elderly patients in many countries around the world. According to WHO, 17.5 million people die every year due to CVD. The prevalence of ischemic heart disease remains at the first place among the CVD, its comorbidity with predominantly arterial hypertension increases the risk of developing almost all atherosclerotic cardiovascular complications and causes an important cardiological problem [1].

Today, the modern methods of prophylaxis and treatment of CVD consist of the early detection and correction of risk factors, which can improve the cardiovascular prognosis due to the pathophysiological mechanisms of their influence. There are uncorrected, so-called unmodified risk factors (gender, heredity), and corrected or modified (smoking, hypodynamia, malnutrition, overweight, arterial blood pressure above 140/90 mm

Hg, hypercholesterolemia above 5 mmol / L, glucose metabolism disorder, excessive stress).

One of the leading pathogenetic factors of CVD is the endothelial dysfunction of the large and middle caliber vessels, which underlies in the development of atherosclerosis. The main cause of the progression of endothelial dysfunction is a sharp decline in nitrogen oxide (NO) production [2]. About 20 years ago, a new regulatory system was created in the human body, called the Nitrogen Oxide System. The founders of this discovery were the scientists R. Furchgott and J. Zawadzki, who proved the presence of the regulatory mechanism in the endothelium of the vessels, which is responsible for vasodilator responses during the action of endogenous and exogenous biologically active substances. During vasodilation, the endothelium secretes a factor called an endothelial relaxation factor. The connection between endothelial relaxation factor and nitrogen oxide (NO) is proved. R. Furchgott, L. Ignarro and F. Murad were awarded by the Nobel Prize in medicine

and physiology in 1998 for the discovery of NO as a signaling molecule in the cardiovascular system [3].

Nitrogen oxide is present in all endothelial cells, regardless of their size and function. Normally, NO is constantly released in the endothelium in low doses to support blood vessels in the state of dilation and to prevent adhesion of blood cells. The ability of the endothelial cells to release the endothelial relaxation factor decreases when the interaction of various factors (mechanical, infectious, metabolic, immune, etc.) occurs, whereas the formation of vasoconstrictor factors persists or increases, thus a condition called endothelial dysfunction is formed [4].

The key point in the development and progression of vascular disease is the regulation of Nitrogen Oxide System and the bioavailability of substrates or cofactors [5]. Therefore, the patients with CVD need additional medical products in complex therapy that would correct the altered endothelial function. The one of these medicines is a nitrogen oxide donator - arginine hydrochloride.

THE AIM

The aim of the study was to increase the efficiency of treatment in patients with non-stable angina pectoris on the basis of studying the dynamics of clinical symptoms, lipid spectrum of blood, C-reactive protein, indexes of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery with the use of a nitrogen oxide donator (Tivortin®, Yuria-Pharm pharmaceutical corporation, Ukraine).

MATERIALS AND METHODS

The 45 patients with non-stable angina pectoris (NSAP), who were in inpatient treatment in the cardiological department of the Clinical city hospital of emergency care in Lviv, were examined. The average age of patients was 56.8 ± 4.9 years. The patients were divided into 2 groups depending on the treatment. The first group (22 patients) took the common basic therapy, based on the standards of treatment of patients with NSAP (nitrates, antiplatelet agents, anticoagulants, ACE inhibitors, statins, β -blockers, calcium channels antagonists) [6]. Another group (23 patients) received common standard (basic) treatment plus arginine hydrochloride, as a endothelial protector (intravenous 100 ml containing 4.2 g arginine hydrochloride 1 time per day for 10 days, followed by oral administration of 10 ml syrup of arginine aspartate twice daily for 1 month). The control group included 15 practically healthy individuals.

The patients were examined by the general clinical examination (complaints, anamnesis of disease and life, clinical status), the analysis of the lipid profile of the blood, determination of C-reactive protein before and after 10 days of treatment, as well as the index of endothelium-dependent vasodilatation of the shoulder arteries before and after one month of treatment. The lipid blood spectrum was determined by the enzyme method on the analyzer PP-900 (Finland), total cholesterol and HDL cholesterol were determined by method of AN Klimova, NG Nykulcheva (1984); LDL-cholesterol - according to the Friedwald formula ($LDL = Total\ cholesterol - HDL - TG / 2.2$

mmol/L). The determination of the C-reactive protein was carried out in a European-quality certified lab "Synevo" using a latex turbidimetric method on a Cobas 6000 analyzer (with module 501) using test systems (Roche Diagnostics, Switzerland). The study of endothelial function was carried out by non-invasive method of studying the state of peripheral vessels using mechanical stimulation of synthesis and production of NO by an increased flow of blood. The changes in diameter of the artery in response to increased blood flow pressure were investigated as endothelium-dependent vasodilatation [7]. The vessel's motor function of the brachial artery was studied using duplex ultrasound scanning using a linear transducer 7.5 MHz on the Ultima PA Expert apparatus (Ukraine). The compression of the shoulder artery was carried out by pumping air of the pneumatic cuff superimposed on the shoulder at 50 mm Hg more than initial level of blood pressure with subsequent blasting in 5 minutes. The following parameters were measured: 1) the initial internal diameter of the brachial artery (D1) in millimeters; 2) internal diameter of the brachial artery (D2) in mm after decompression for 60 seconds; 3) the magnitude of the increase in the diameter of the brachial artery after 60 seconds after the removal of the cuff (decompression) in % by the formula: $increment = [(D2 - D1) / D1] \times 100\%$. The character of the reaction of the brachial artery to decompression was evaluated. The reaction was considered as normal (sufficient) if an increase in the diameter of the brachial artery was more than 10% of the initial level after decompression. The reaction was considered as lowered (insufficient) with $\leq 10\%$ of the baseline level, paradoxical - in case of the development of vasoconstriction [8].

The statistical analysis of the materials was carried out using the Statistica 8.0 program with the definition of the Student's t-criterion.

RESULTS AND DISCUSSION

As a result of the analysis, it was found that the use of a nitric oxide donator (arginine hydrochloride) in the complex treatment of patients with NSAP decreases the number of anginous attacks in 96.1% of patients, increases the tolerance to physical activity in 93.3% of patients, in contrast to the group of patients receiving only baseline therapy - in 85.1% and 81.5% respectively. The patients, who received arginine hydrochloride, were well tolerated to intravenous administration, which contributed to the normalization of blood pressure, did not affect the frequency of cardiac contractions (table I).

The analysis of the lipid profile of the blood in both groups of patients with NSAP showed the significantly abnormal levels total cholesterol, LDL and HDL: the level of total cholesterol was higher on 36%, LDL exceeded the level of healthy persons on 27.9%, HDL- decreased on 32.2%, the atherogenic index was tripled ($p < 0.001$) (table II).

At the 10th day of treatment, statistically significant changes in the lipid profile of the blood were noted only in the group of patients who underwent complex therapy using arginine hydrochloride: the level of total cholesterol decreased on 30,8% ($p < 0,01$), LDL levels - on 30,2% ($p < 0,01$), atherogenic index - on 44,5% ($p < 0,001$), HDL increased on 22,1% ($p < 0,05$) in comparison with the levels before treatment.

Table I. Dynamics of the clinical symptoms in patients with non-stable angina pectoris during the treatment

Symptoms	Basic therapy (n=22)	Complex therapy with arginine hydrochloride (n=23)
Overload (breast) pains	↓ 85,1 %	↓ 96,1 %
Number of nitroglycerin tablets	↓ 0,7	↓ 0,2
Increase tolerance to physical activity	↑ 81,5%	↑ 93,3%
Palpitation	↓ 77,7 %	↓ 83,8 %
Abnormalities in heart rhythm	↓ 78,3 %	↓ 84,5 %
Total weakness	↓ 86,9 %	↓ 96,4 %

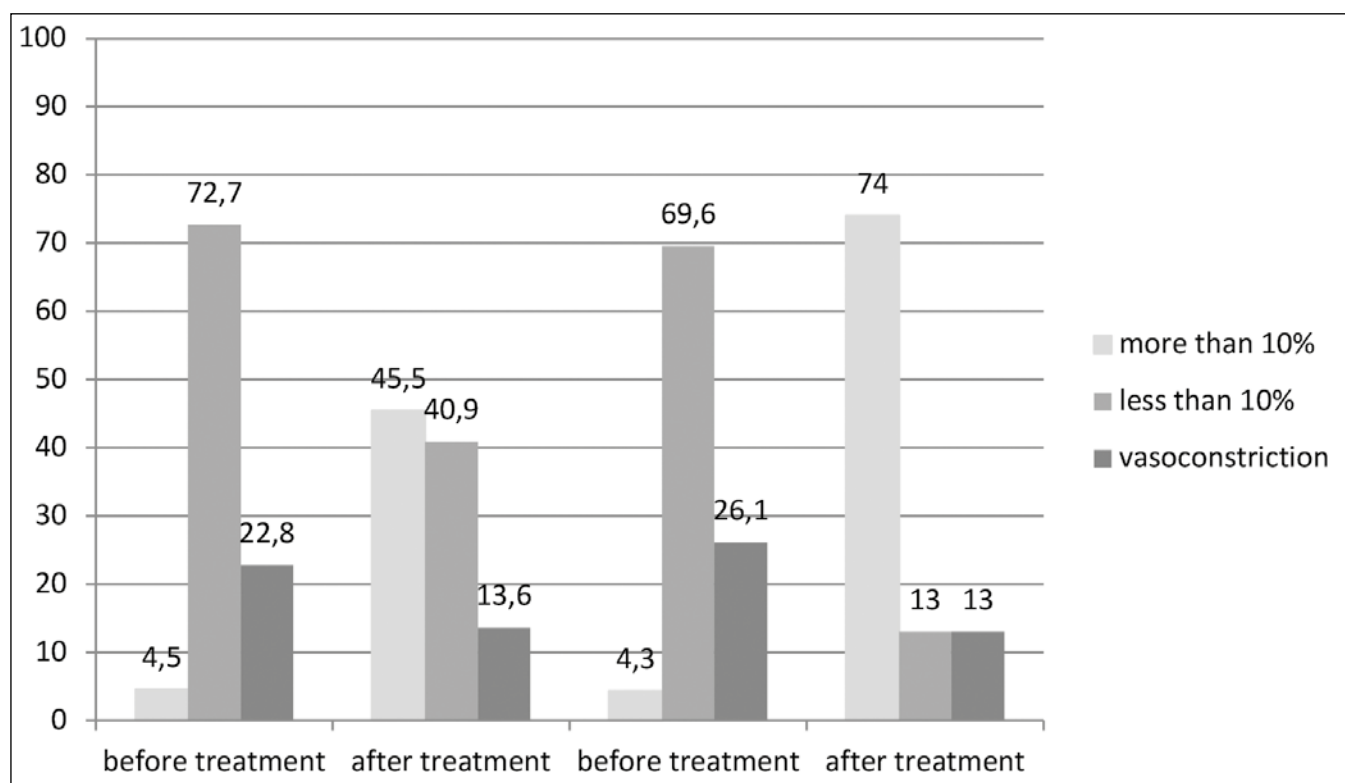
Table II. Indexes of lipid blood spectrum and C-reactive protein in patients with non-stable angina pectoris during the treatment (M±m)

Indexes	Control (n=15)	Basic therapy (n=22)		Complex therapy with arginine hydrochloride (n=23)	
		Before treatment (p)	After treatment (p')	Before treatment (p)	After treatment (p')
Total cholesterol, mmol/l	4,67 ± 0,43	7,31 ± 0,64**	6,21 ± 0,58	7,34 ± 0,65**	5,08 ± 0,54*
LDL, mmol/l	2,48 ± 0,24	3,44 ± 0,36#	2,96 ± 0,26	3,48 ± 0,38#	2,43 ± 0,22*
HDL, mmol/l	1,24 ± 0,13	0,84 ± 0,08*	0,96 ± 0,11	0,88 ± 0,08#	1,13 ± 0,09#
Atherogenic index, U	2,02 ± 0,20	6,72 ± 0,62**	4,73 ± 0,47#	6,78 ± 0,64**	3,76 ± 0,34**
C- reactive protein, mg/l	2,1 ± 0,6	7,4 ± 1,5 **	5,2 ± 0,9	7,6 ± 1,2 **	4,5 ± 0,6 #

- p<0,05; * - p<0,01

** - p<0,001 – the difference is significant in comparison with the indexes of healthy persons

p1- the difference is significant in comparison with the indexes before treatment


Figure 1. Dynamics of the endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery index in patients with non-stable angina pectoris during the course of treatment

Thus, in both groups of patients with non-stable angina pectoris prior to treatment the significant increase in the levels of total cholesterol, LDL and atherogenic index were revealed with the statistically substantiated decrease of the antiatherogenic factor - HDL. After the treatment, a tendency to improvement of the lipid profile of the blood was showed in both groups, but statistically significant changes were observed only after complex treatment with arginine hydrochloride, in the other group of patients the results were less pronounced and statistically unreliable.

The C-reactive protein as a risk factor and deterioration of the prognosis in patients with coronary heart disease was increased in 3 times prior to treatment, but after complex treatment with arginine hydrochloride its level decreased on 40,8% ($p < 0,05$), when in group with basic therapy – only on 29,7% ($p > 0,05$).

An important functional consequence of endothelial damage and its function is the reduction of vasodilation in response to various pharmacological and physiological stimuli, including reactive hyperemia. The one of the methods for evaluating the function of the endothelium and the individual risk of development in patients with CVD was established during the study of the degree of dilatation of the brachial artery during reactive hyperemia using ultrasound. The 31 patients (68.9% of all patients) had an inadequate extension of the shoulder artery before the treatment that indicates endothelial dysfunction due to metabolic abnormalities of NO by the endothelial relaxation factor. The paradoxical reaction to the compression of the vessel was found in 11 patients (24.4%), which is characteristic of more severe endothelial dysfunction, while in the remaining 3 patients (6.7%) had the increase in the diameter of the brachial artery after decompression more than 10%, which is considered as normal. After 30 days of treatment, the positive dynamics was detected in 74% of patients of the group of patients with per oral arginine aspartate - the endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery was normalized, it became more than 10%, indicating an improvement in the state of the endothelium (endothelial dysfunction was noted at 95.1 % of patients before the treatment). In patients in the group with basic treatment the endothelial dysfunction was noted in 95.5%, among them an increase in the diameter of the brachial artery after decompression was less than 10% in 72.7% of patients, a paradoxical reaction to compression

(vasoconstriction) was noted in 22.8% of patients. After 30 days of standard basic treatment, the normalization of the indexes was observed only in 45.5% of patients (Fig. 1).

CONCLUSIONS

1. Complex treatment of patients with non-stable angina pectoris with the use of arginine hydrochloride is more effective than conventional therapy, as evidenced by the faster normalization of the clinical symptoms of the disease, laboratory blood parameters, and improvement of the function of the endothelium.
2. Tivortin® can be successfully used in home and day care settings.
3. In patients with CVD it is necessary to detect and correct the risk factors of the development of CVD, dyslipidemia, increased C-reactive protein and violations of the vasodilatation of brachial artery as a manifestation of endothelial dysfunction.

REFERENCES

1. Kovalenko V. N., Kornackiy V.M. Regionalni medico-socialni problemi hvorob sistemi krovoobigu. Dinamika ta analiz. Kyiv, 2016, 240 p.
2. Elskiy V.N. Vatutin N.T., Kalinkina N.V. et al. Rol disfunkcii endotelia v geneze serdechno-sosudistyh zabojevanij. Journal AMN Ukrainy. 2008;14 (1):51–62.
3. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Frontiers in Bioscience. 2009;14:1–18.
4. Babushkina A.V. L-arginin s točki zrenia dokazatelnoy medicini. Ukr. Med.Chasopys. 2009; 6 (74) XI – XII:43-48.
5. Moybenko A. A., Dosenko V. E., Parhomenko A. N. et al. Endogennie mehanismi kardioprotekcii kak osnova patogeneticheskoy terapii zabojevanij serdca. Kyiv: Naukova dumka, 2008, 520 p.
6. Unifikovaniy klinichniy protocol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi «Gostriy koronarniy syndrome bez elevacii segmenta ST»: Order of Health Ministry of Ukraine №164 from 03.03.2016. Kyiv, 2016, 73 p.
7. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. et al. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. Circ. Res. 2007;101(7):654–662.
8. Correti M., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. J. Amer. Coll. Cardiology. 2002;39:257-265.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Olha V. Zaremba

tel: +380930235260

e-mail: zarembaolga82@gmail.com

Received: 08.10.2017

Accepted: 30.03.2018

SPATIAL ORGANIZATION OF THE EXCRETORY DUCTS AND SECTIONS OF MICROCIRCULATORY BLOOD FLOW OF THE LABIAL SALIVARY GLANDS IN OLDER ADULTS

STRUKTURA PRZESTRZENNA PRZEWODÓW WYDZIELNICZYCH ORAZ PRZEKROJE NACZYŃ MIKROKRAŻENIA WARGOWYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH U DOROSŁYCH W STARSZYM WIEKU

Volodymyr H. Hryn, Tamara F. Deineha, Andrij V. Piliuhin, Anna V. Lavrenko, Dmytro O. Lavrenko

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE «UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY», POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Salivary glands have a significant impact on the state of the homeostasis of the human body, oral cavity in particular, sensitively responding to pathological processes. The reactivity of the salivary glands in response to pathological processes that are organically linked to morphology and functions of the organ's structures, and particularly the excretory ducts of the glands and their microcirculatory blood flow, is one of the problems which have not been solved to date.

The aim of the paper was to elucidate the features of the stereomicroscopic structure of the excretory ducts and sectors of the microcirculatory blood flow in labial glands of older adults.

Materials and methods: The object of the study was the labial mucosa of the older adults, which was cut into 3x3 mm pieces and fixed in the buffered 4% glutaraldehyde solution with subsequent 2-hour fixation in osmium. Once the pieces were washed and dehydrated they were embedded into the Epon-812. The series of the semi-thin sections, made from the obtained epoxy blocks, were stained in phosphate buffered 0,1% toluidine blue solution. The serial semi-thin sections were subjected to histological and cytological studies and multilayered plastic reconstruction.

Results and conclusions: The series of histological epoxy semi-thin sections, as well as graphic and plastic reconstruction of the sectors of microcirculatory blood flow and excretory ducts of the human labial glands have demonstrated a range of morphological facts that can be used to clarify the intertissue stereological relationships. They also determined the syntopic proximity of the capacitive sectors of microcirculatory blood flow to the excretory ducts of the gland. Such pattern is especially notable in the collecting venules and intralobular ducts. It has been shown that the biggest venule is the collecting venous vessel. Anastomoses between the intralobular arterioles and collecting venules have been found in the microcirculatory blood flow of the labial glands.

KEY WORDS: human being, labial glands, excretory ducts, microcirculatory blood flow.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 303-306

INTRODUCTION

For many years, human and animal exocrine and endocrine glands, as well as their microcirculatory blood flow have been studied at the Department of Human Anatomy, Department of Histology, Cytology and Embryology, Department of Pathological Anatomy of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". The study of various glands, including minor salivary glands, is a traditional field of activity of the Poltava morphological school [1, 2, 3, 4].

Notwithstanding the certain success in the study of structure and function of the human minor salivary glands the current publications report about contradictory and ambiguous morphological data on the structure of their excretory ducts and microcirculatory blood flow [5, 6]. The issue on morphological substantiation of the secretion movement on the bifurcated system of the excretory ducts of the minor salivary glands has not been solved to date, and their stereological analysis and morphometry has not been carried out, too [7, 8].

THE AIM

The paper was aimed at establishing the pattern and specific features of spatial organization of the system of excretory ducts and its syntopy with the capacitive sectors of microcirculatory blood flow of the labial glands of older adults.

MATERIALS AND METHODS

Specimens (n=15) of the glandular area of the labial mucosa of older adult have been studied. The mucosa was cut onto 3x3 mm pieces and fixed in the buffered 4% glutaraldehyde solution with subsequent 2-hour fixation in osmium [9, 10, 11, 12]. Once the pieces were washed and dehydrated they were embedded into the Epon-812 [9, 10, 11, 12]. The series of the semi-thin sections, made from the obtained epoxy blocks, were stained in phosphate buffered 0,1% toluidine blue solution. This dye allows detecting epithelial components, elements of connective tissue, blood vessels.

The serial semi-thin sections were used for histological and cytological analyses and to obtain 3D models by the method of multilayered plastic reconstruction [13, 14].

RESULTS

Study of the total histotopographic sections of the labial mucosa has revealed the greatest concentration of the glandular tissue in its middle third. The common excretory ducts of individual salivary glands, penetrating through the proper mucous layer of the mucosa, open on the surface of the covering epithelium by their orifices. The analysis of the serial semi-thin epoxy sections has established that the lobules of the labial salivary glands are the polymeric formation, where several layers of structural organization can be distinguished. One of them is the sub-lobular units, joined by the common lobular duct which is formed by the conjoining of 3-4 intralobular ducts. These ducts are rather continuous and have even width of tubes, connected with the acini through the intercalated ducts. Generally, each intercalated duct is capped by one acinus.

In the lobule of human labial salivary gland the following is distinguished: acini and intercalated units (excretory ducts), intralobular, lobular and interlobular ducts and the common excretory duct (Fig. 1 A). The architecture of the system of epithelial excretory ducts is featured by the significant difference in its diameters. It is markedly expressed when one duct drains into another (Fig.1 B). The contractions and the pyriform enlargements of the lumen as well as wall thinning are found exactly at this site. It is markedly expressed in the site when the intercalated duct drains into intralobular one. In this way the lumen (inner diameter) of the intercalated ducts is equal to $15,01 \pm 1,05 \mu\text{m}$, and the lumen, formed by the conjoining of the intralobular ducts is $58,76 \pm 0,81 \mu\text{m}$. However, study of the interlobular and main excretory ducts showed no dramatic changes in their diameters. The largest outer diameter and lumen has been found in the common excretory duct (Fig. 2). The pyriform enlargement of its middle part and rough narrowing at its orifice has been revealed.

The wall of the common excretory duct is formed by two layers of epithelial cells. The outer layer is represented by the myoepithelium and the inner layer is represented by the proper ductal epithelial cells, which are the transitional forms in differentiation of cells of the basal layer of the covering epithelium into secretory glandular cells. The closer to the covering epithelium the thicker is the wall of the duct due to increasing number of epithelial cells and their layering. Keratinized epithelium was detected at the orifice from the side of the inner lumen.

Three arterioles are located in the depth of the labial mucosa, on the boundary of the proper plates and tela submucosa, where two of them occupy a marginal position and one is located between them. Arcuate arterioles with smaller diameter contribute to numerous relationships between them, but with a smaller diameter. Arterioles are involved in the formation of the subepithelial net of the exchange microvessels which deliver blood into the covering epithelium and connective tissue, as well as distribute blood among the epithelial complexes of the labial glands. Consequently, the covering epithelium and glands

of the labial mucosa has common sources of blood supply and distribution of blood. Capacitive collecting venules are also located at this site, which collect blood from the whole mucous membrane.

The series of sequentially interconnected microvessels of the capillary type are located between each precapillary arteriole and the central collecting venule. The terminal segments of these microvessels belong to the postcapillary venules, which then drain into the collecting venule. These microvessels contribute to the formation of the canals of predominant blood flow in the labial glands. They greatly exceed the dimensions of the true capillaries. Postcapillary venules are located in those areas of the intersticium, which are directly adjacent to the intralobular ducts, and the precapillary arterioles are near the outer surface of the lobules. Capillaries, which penetrate into the depth of two adjacent lobules, bifurcate from the precapillary arterioles in the interlobular connective tissue of the labial glands' layers; while joining they form a three-dimensional (volumetric) net. The loops of the net cover the acini from all sides. The wall of the capillary has a typical structure. Each glandular lobule has a common net of blood capillaries with other lobules, where the capillaries are evenly located among the acini. Capillaries within the lobule are located in the space in different planes and occupy all the space between them.

DISCUSSION

Salivary glands are the glands which ducts open into the oral cavity and secrete protein and mucosal components of the saliva, and perform filtering of the liquid components of blood plasma from the capillaries to the composition of saliva and produce metabolic end products, hormone-like substances [2, 7]. The salivary glands sensitively respond to physiological and pathological processes in the body and have a significant impact on the state of homeostasis of the body and the organs of the oral cavity [1, 4]. These glands are very sensitive to changes in the internal and external medium of the body, and are the "target" of the immune destruction [15, 16].

Mucous part of the lip is covered with a multilayer squamous non-keratinized epithelium. Tela submucosa is well developed and rich in blood microvessels, among which the largest are the thin-walled collecting venules that form the wide reticulate net. In the submucous layer of the labial mucosa the arterial and venous vessels form the plexus. The plastic reconstruction shows that 2-3 postcapillary venules, which run from the acini at different sides to the site of draining into the collecting venule, form the enlargement (Fig. 3). Being conjoined, they form the major collecting venules, located in the center relative to the minor collecting venules. Postcapillary venules start forming the collecting venules in the immediate proximity to the place of the draining of the intercalated ducts into the intralobular ones. Within the individual module postcapillary venules drain into the centrally located collecting venule. The central collecting venules drain into the collector venules, which are located in the depth of the proper connecting tissue lamina of the labial mucosa and, while anastomosing, form the wide-reticulate

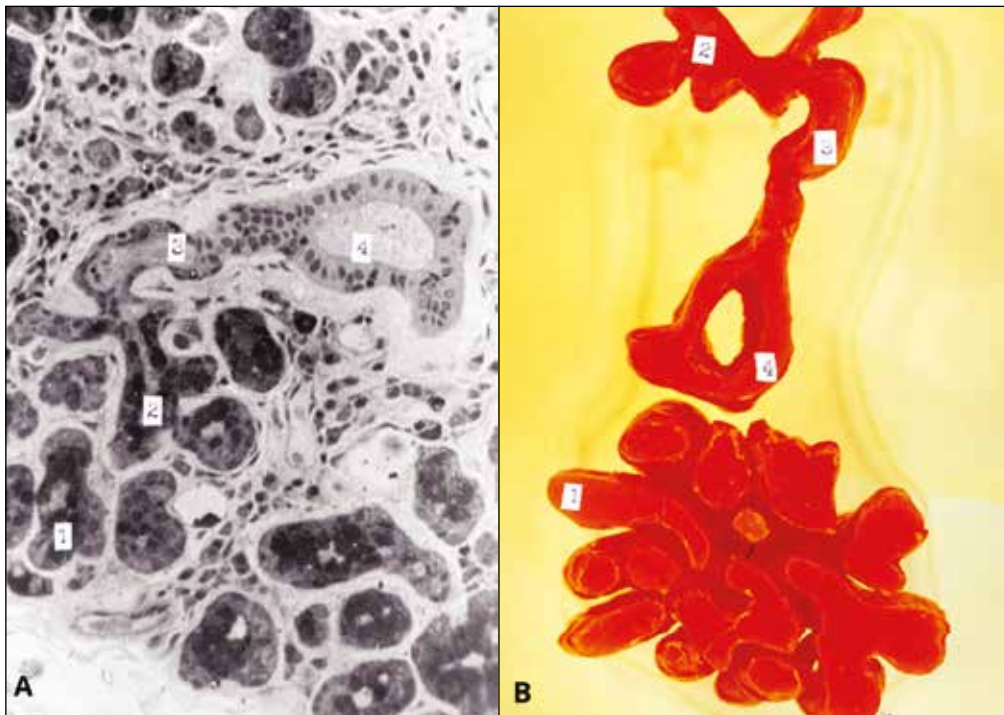


Figure 1.A – acini and excretory ducts of the labial gland of older adult.

Figure 1.B – plastic reconstruction on the series of semithin epoxy sections.

1:300 linear magnification. 1 – acini; 2 – intercalated duct; 3 – intralobular duct; 4 – lobular duct.

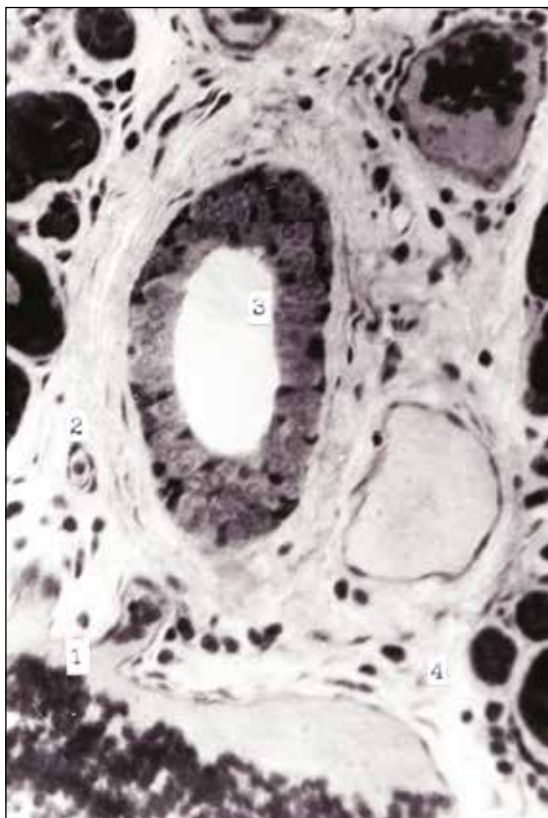


Figure 2. Microanatomical correlation between the common excretory duct and blood vessels of the labial gland of older adult. 1 – collector venule, 2 – postcapillary, 3 – the common excretory duct, 4 – connective tissue.

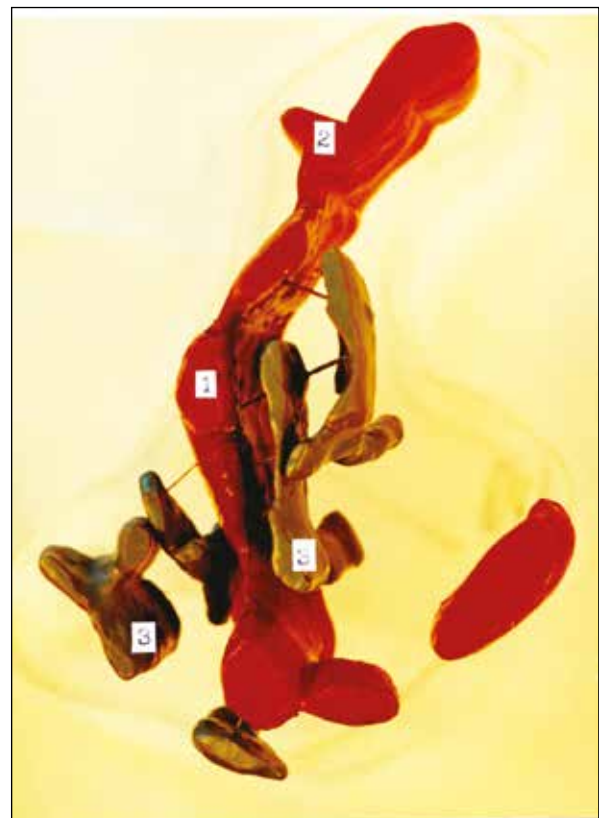


Figure 3. Plastic reconstruction of the ducts and blood vessels of the labial gland of older adult. 1:300 linear magnification. 1 – lobular duct; 2 – interlobular duct; 3 – collector venule.

microvascular venous network. Collector venules are the most capacitive thin-walled venous microvessels in the labial glands of the older adults. In older people their diameter is $42,03 \pm 1,13 \mu\text{m}$. They are involved in the venous blood outflow from the capillary net, surrounding the common excretory duct that located at some distance from the collector venule. The right and left venules, accompanying the arteriole and supplying blood in to the microcirculatory flow of the labial mucosa, contribute to the blood outflow from the net of collector venules into the common venous flow.

CONCLUSIONS

Each individual human labial gland has complicated bifurcated system of the excretory ducts: intercalated, intralobular ducts (are localized in the volume, occupied by individual lobule), lobular, interlobular (are located in the preepithelial area of the mucous membrane), excreting mainly a mucous secretion.

Blood capacitive microvessels of the investigated glands (collecting and collector venules) ensure blood outflow from the lobules and spaciouly occupy the place along the running of interlobular and common excretory ducts. Post-capillary venules and capillaries (exchange microvessels) are in the tight relationships with bifurcated intralobular ducts.

Rough narrowing of the outer diameter and the lumen at the intercalated duct has been found in the labial glands. The pyriform enlargements (so-called retention stations) are located within the interlobular and common excretory ducts.

REFERENCES

1. Bilash S, Yeroshenko H. Morfolohichna kharakterystyka epiteliosytiv posmuhovanykh protok slyunnykh zaloz shchuriv pislia vvedennia adrenalinu i atsetylkholinu. Voprosy eksperimentalnoy i klinicheskoy stomatologii: Sb.nauch. trudov HGMU. Harkov. 2004;7:107-111.
2. Shepitko V, Bilash S, Kryveha L ta in. Osoblyvosti struktury sekretornykh viddiliv slyunnykh zaloz v zalezhnosti vid yikh funktsionalnogo stanu. Visnyk Vinnytskoho natsionalnogo universytetu. 2007;311(2/1):589-592.
3. Sherstyuk O. Anatomicheskie i stereomorfologicheskie osobennosti sleznyih i malyyih slyunnyih zhelez cheloveka. In: Pilyugin A, Deynega T, Sherstyuk O ta in. Monografiya. Poltava: 2017, p. 66-79.
4. Senchakovych Yu, Yeroshenko H, Shepitko V ta in. Tsytoarkhitektonika mastotsytiv u slyzovii obolonci tverdogo pidnebnia i pryvushnykh zalozakh shchuriv. Patolohiia. 2011;8,2:81-83.
5. Sherstyuk O, Pilyugin A, Deynega T ta in. Ctrukturmaya organizatsiya i morfometricheskie parametryi sistemyi ekskretornyih protokov gubnyih zhelez cheloveka. Morfologiya. 2008;2:3-46.
6. Aminova G, Kupriyanov I, Sapin M. Strukturyi obespechivayuschie regulyatsiyu krovotoka v sosudah mikrotsirkulyatornogo rusla. Morfologiya. 2005;6:38-42.
7. Pilyugin A. Sovremennyye predstavleniya o strukture i funktsii malyyih slyunnyih zhelez cheloveka. Aktualni problemi suchasnoyi meditsini. Visnyk Ukrayinskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2007;7,3(19):207-211.
8. Deineha T. Strukturna orhanizatsiia hubnykh zaloz ta lanky hemomikrotsyrkulyatornogo rusla novonarodzhenoj liudyny. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2016;2,2(129):92-96.
9. Kostilenko Yu, Boyko I, Starchenko I ta in. Metod izgotovleniya gistologicheskikh preparatov, ravnotsennyih polutonkim srezam bolshoy obzornoy poverhnosti, dlya mnogotselevyih morfologicheskikh issledovaniy. Morfologiya. 2007;132(6):77-82.
10. Hryn V. Vykorystannia prystroiu dlia vyhotovlennia standartyzovanykh za tovshchynoiu plastynchastykh epoksydnykh shlifiv v morfolohichnykh doslidzhenniakh. Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrainkoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2015;15,4(52):224-226.
11. Hryn V, Kostylenko Yu, Sherstiuk O ta in. inventors; Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy». Prystrii dlia vyhotovlennia standartyzovanykh za tovshchynoiu plastynchastykh epoksydnykh shlifiv. Ukrainian patent UA 99704. 2015 Jun 25. Int. Cl. A 61 B 17/00, G 01 N 19/02. Ukrainian.
12. Hryn V, Kostylenko Yu, Sherstiuk O ta in. inventors; Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy». Sposib kompleksnogo morfolohichnogo doslidzhennia chervopodibnykh vidrostkiv liudyny v epoksydnii smoli «Epon-812». Ukrainian patent UA 112472. 2016 Dec 26. Int. Cl. A 61 B 1/00, H 01 L 33/56. Ukrainian.
13. Belokon S, Vitko Yu, Tkachenko P i dr. Optimizatsiya issledovaniya strukturnyih elementov biologicheskikh tkaney na gistotopograficheskikh shlifakh. Molodoy uchonyy. Kazan. 2014;1,15(74):134-137.
14. Kostilenko Yu. Metodyi mnogoslnoy rekonstruktsii epitelialnyih kompleksov slyunnyih zhelez na osnove seriynyih polutonkih srezov. Arhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1983;85,1:85-88.
15. Kaidashev I, Shynkevych V, Riabenko V ta in. Imunohistokhimichne doslidzhennia slyzovykh obolonok. Laboratorna diahnozyka. 2003;3:15-20.
16. Geerling G, Raus P, Murube J. Surgery for the Dry Eye. Minor Salivary Gland Transplantation. Dev Ophthalmol. Basel, Karger. 2008;41:243-254.

The paper has been written within the research scientific work, carried out at the Department of Human Anatomy of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», entitled «Age-related aspects of the structural organization of the organs of the human immune system, glands of gastrointestinal and urogenital system in normal condition and pathology»; State registration number 0116U004192.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Volodymyr Hryn

Department of Human Anatomy
Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Ukrainian Medical Stomatological Academy»
Shevchenko str., 23, 36011, Poltava, Ukraine
tel: +380668126497
e-mail: vogrin034@gmail.com

Received: 14.11.2017

Accepted: 10.04.2018

THE HISTOLOGICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE PAROTID SALIVARY GLAND IN DEHYDRATED RATS OF DIFFERENT AGES

BADANIE HISTOLOGICZNE I MIKROSKOPIA ELEKTRONOWA PRZYUSZNYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH U ODWODNIONYCH SZCZURÓW W RÓŻNYM WIEKU

Denys P. Biletsky, Oleg A. Ustiansky, Olena S. Maksymova, Pavel A. Moskalenko, Alexey A. Tymoshenko, Anna S. Degtyarenko, Viktoriia Yu. Harbuzova, Yevhen I. Dubovyk, Andrii P. Voznyi, Gennadii F. Tkach
SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Water-salt metabolism disorders is one of the main factor of salivary gland pathology development.

The aim: To study the morphological structure of the parotid salivary gland of young, mature and old rats at micro- and ultrastructural levels under water deprivation.

Materials and methods: The experiment was carried out on thirty six laboratory male rats of different ages (young, mature and old). The rats of the control group received normal volume of drinking water. The rats of the experimental group were deprived of water for 6 days. Light microscope "OLYMPUS" and transmission electron microscope JEM-1230, (JEOL, Japan) were used for structural analysis.

Results: Obtained results revealed increasing numbers of vacuoles in the serous cells, the enlarged cisterns of endoplasmic reticulum and Golgi apparatus tubules, the condensed chromatin and the nuclei with significant invaginations in parotid gland of the rats of all age groups. The area of the acinuses more changed in young rats, the decrease was 34.61 % ($P = 0.007$). The internal diameter of capillaries most decreased in the dehydrated old rats by 23.76 % ($P = 0.009$) in comparison with all study groups.

Conclusions: Water deprivation brings about the structure changes of the parotid gland at micro- and ultrastructural levels the intensity of which depends on the age of animals. The most dramatic changes have occurred in young and old rats.

KEY WORDS: water deprivation, the parotid gland, electron microscopic investigation.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 307-313

INTRODUCTION

Water determines all life processes in organs and tissues, and it is an integral part of metabolic processes. The water deficiency brings about the dysfunction or suspension of the synthetic, excretory, detoxification cell functions and the deterioration of functions in the organism [1]. The organism provides a constant water homeostasis by regulating water intake and losses of fluid under normal conditions. However, there are several factors that may break the normal water-electrolyte balance [2].

Water loss as little as 2 % of the body weight leads to a disorder of the organism function, especially older individuals have a higher risk of developing dehydration independent of their health state [3]. Several factors cause the dehydration in the elderly. With the aging process, the kidneys lose one-third of their nephrons that significantly reduces their ability to reabsorb the nutrients and to concentrate water [4]. Also, the loss in muscle mass usually leads to the total body water decrease [5]. The sensitivity of osmoreceptors was decreased that led to the diminution of the thirst perception [6]. Therefore, even healthy elderly have a tendency of developing the moderate dehydration which they cannot compensate by the water intake as compared with younger people [7].

On the contrary, children are very sensitive even to the smallest water deficit. A child's organism contains more water than an adult organism. Moreover, they have high metabolic rate and imperfection of excretory and neurohumoral regulation mechanisms of the water and salt balance [8, 9]. Adults are also prone to the dehydration that could be caused by a long-term lack of water intake in the extreme situations, working under the high temperature conditions, diseases of the gastrointestinal tract, hyperthermia, dyspnea, caffeine abuse, alcohol abuse, uncontrolled drug administration [10].

The water deprivation plays a crucial role in the pathogenesis of many diseases of the gastrointestinal tract, the urinary system and the endocrine organs. The organs of the oral cavity are also closely related to the water-salt metabolism and provide a normal vital function of the organism [11].

The parotid gland is one of the major salivary glands which performs many functions. The gland produces the largest amount of serous secretion compared with other large salivary glands. [12, 13]. The serous secretion consists of α -amylase (ptyalin), lysozyme, lactoferrin, lipase, peroxydase, DNase, RNase, opsonins, leukins, histatins, secretory slg [14, 15], thromboplastin, antiheparin substance, prothrombin,

activators and inhibitors of fibrinolysis, epidermal growth factor [16], phosphatase, hyaluronidase and kallikrein, mineral elements (calcium, phosphorus, fluorides), the proline-rich proteins and statherins [17]. The violation of water-salt metabolism is one of the main factors that cause the development of salivary gland pathology [18].

Based on the general tendency for the growth of *population ageing*, climate changes, health deterioration of young people, the salivary gland dysfunction can become a common problem in the future [19].

THE AIM

The aim of research is to study the morphological structure of the parotid gland of young, mature and old rats at micro- and ultrastructural levels under water deprivation.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out on thirty six laboratory male rats ranging in the age of 4–6 months (young rats), 7–9 months (mature rats) and 20–22 months (old age rats). The animals were divided into two groups: experimental and control (18 rats). The rats of the control group received normal volume of drinking water. The rats of the experimental group were deprived of water for 6 days. Following six days from the beginning of the experiment, all rats were euthanized by the intramuscular injection of ketamine and xylazine. The parotid glands were taken out to perform the histological and ultrastructural analysis.

Animals were kept in vivarium conditions (the vivarium of Medical Institute of Sumy State University). The animal care and experiments were carried in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasburg, 1986); Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes; and The General Ethical Principles for Experiments on Animals, which were accepted by the First Bioethics National Congress (Kyiv, 2001). The study was approved by the Ethic Committee of Medical Institute of Sumy State University (№ 7/07.03.14).

For histology, the parotid gland was fixed in a 10 % formalin buffered solution. After fixation, the specimens were dried in an ascended alcohol series, cleared in two changes of xylene and embedded in molten paraffin. The 5- μ m-thick slices were sectioned with a rotary microtome. To study the general structural features of the parotid gland, the samples were stained with hematoxylin and eosin (H&E). The specimens were analyzed using a light microscope "OLYMPUS" with a digital camera (Baumer optronic Typ: CX 05 with lenses 4, 10 \times 40 and binocular 10).

For ultramicroscopic study, the 1 mm³ pieces of parotid gland were fixed in 2.5 % solution of glutaraldehyde and the postfixation was carried out in 1 % osmium tetroxide solution, and then the samples were dehydrated in ascended alcohol series. After immersion in propylene

oxide, the specimens were embedded in epoxy resins mixture. The ultrathin slices (40–60 nm) were sectioned and stained with 1 % toluidine blue, and then the sections were examined by the light microscope. The ultrathin sections (40–60 nm) were stained with uranyl acetate and lead citrate according to Reynolds method and studied with a transmission electron microscope (JEM-1230, JEOL, Japan).

We had conducted the study with the following parameters: area of acini, internal diameter of intercalated ducts and internal diameter of capillaries. Determining the reliability of differences was performed using Student's t-test (t). The value of $P < 0.05$ was considered as significant. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Science Program (SPSS for Windows, version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS AND DISCUSSION

The micro- and ultrastructure of the parotid gland had been studied previously in control rats (Fig. 1a, b, c) [20]. Therefore, only the changes caused by the influence of dehydration will be discussed within the scope of the present article. It should be noted only that the excessive growth of the connective tissue around the intercalated and striated ducts was observed in the parotid gland of old rats of the control group and at the same time their lumens were slightly narrowed (Fig. 1c). At the electron microscopic study of the parotid gland in young rats there was found a greater amount of electron-transparent granules (Fig. 2a) compared with mature rats (Fig. 2b). In the case of the old rats, the serous cells of parotid gland had the lipid inclusions and larger secretory granules (Fig. 2c).

In the case of the dehydrated young rats, the microscopic study of the parotid gland has revealed the serous cells having the enlightened cytoplasm and numerous vacuoles. The inter-acinar septums were almost not visualized. The epithelial cells of intercalated ducts were flattened and their lumens were narrowed. The local hemorrhages were observed around capillaries and venules (Fig. 1d).

The thinned and well-visualized interlobular connective-tissue septums were observed in the parotid gland of mature rats. The epithelial cell nuclei of the striated ducts were elongated and placed closer to the apical surface of the cell in different directions. The lumens of the striated ducts were irregularly shaped and extended. The myoepithelial cells were spindle-shaped and converged towards each other (Fig. 1e).

The histological study of the parotid gland of the elderly rats revealed a large number of vacuolated serous cells of the acini. Their nuclei have taken on various forms and the nuclei of other cells were pyknotic. The glandular cells without nuclei with a significantly enlightened cytoplasm were encountered. The numerous microcystic changes and lipid inclusions were observed in lieu of destroyed glandulocytes. Occasionally, the lumens of intercalated ducts were not visualized. The capillary lumens were emptied and their walls collapsed (Fig. 1f).

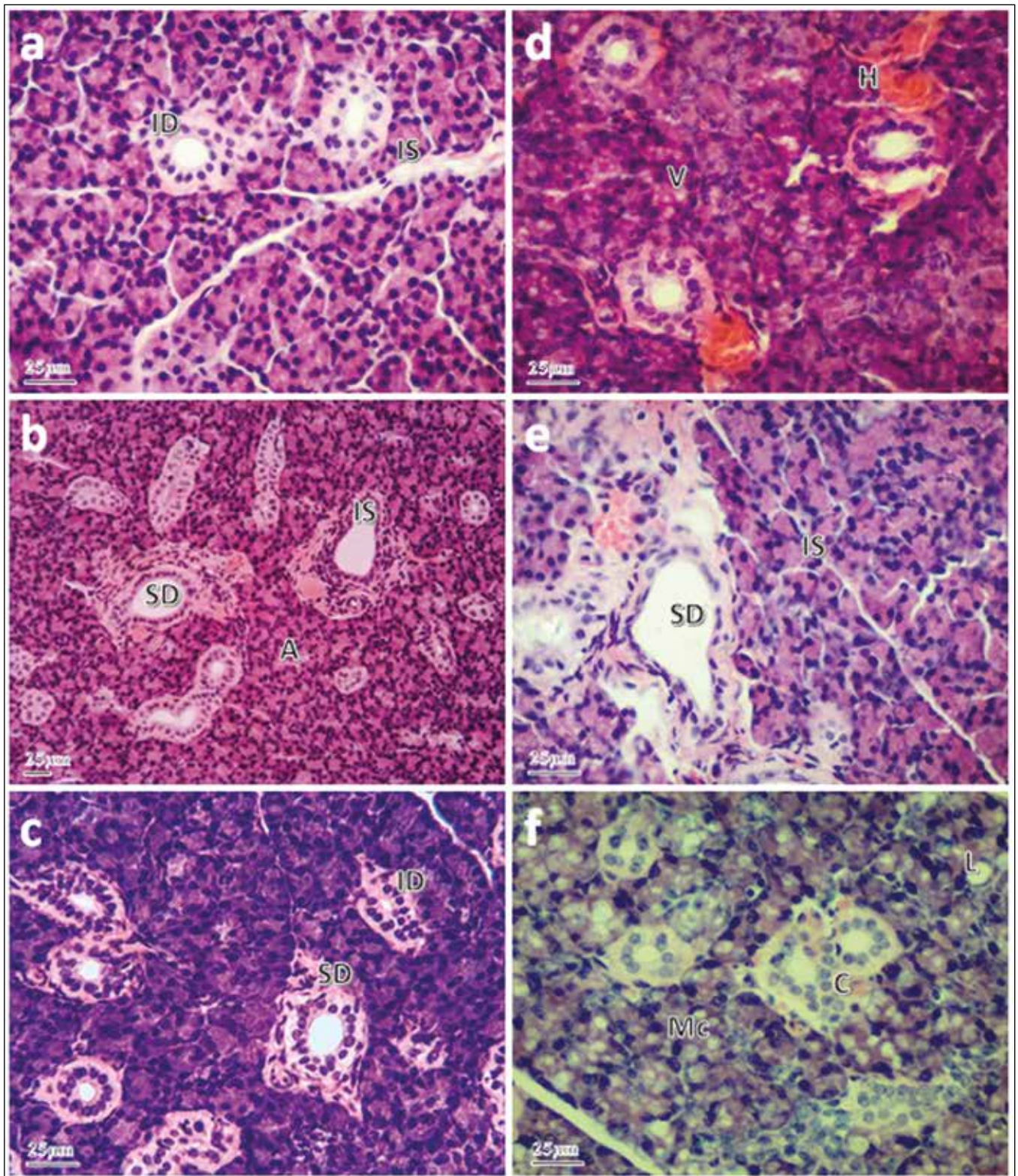


Figure 1. Light micrographs of parotid salivary gland of the young (a), mature (b) and old (c) rats of the control group and young (d), mature (e) and old (f) rats of the experimental group. (a, b) (control group) shows normal architecture of parotid gland: the intercalated ducts (ID), the lumen of striated duct (SD), acinus (A), interlobular connective-tissue septums (IS). (c) the narrowed lumens of intercalated ducts (ID), the overgrowth of connective-tissue around striated ducts (SD) (intercalated and striated ducts). (d) (experimental group) the numerous vacuoles in the cytoplasm of serous cells (V), the local hemorrhages around capillaries and venules (H). (e) the extended lumen of striated duct (SD), the thinned interlobular connective-tissue septums (IS), the interlobular septum of connective tissue. (f) the microcystic changes (Mc) and lipid inclusions (L), the narrowed lumen of the capillary (C). H&E staining.

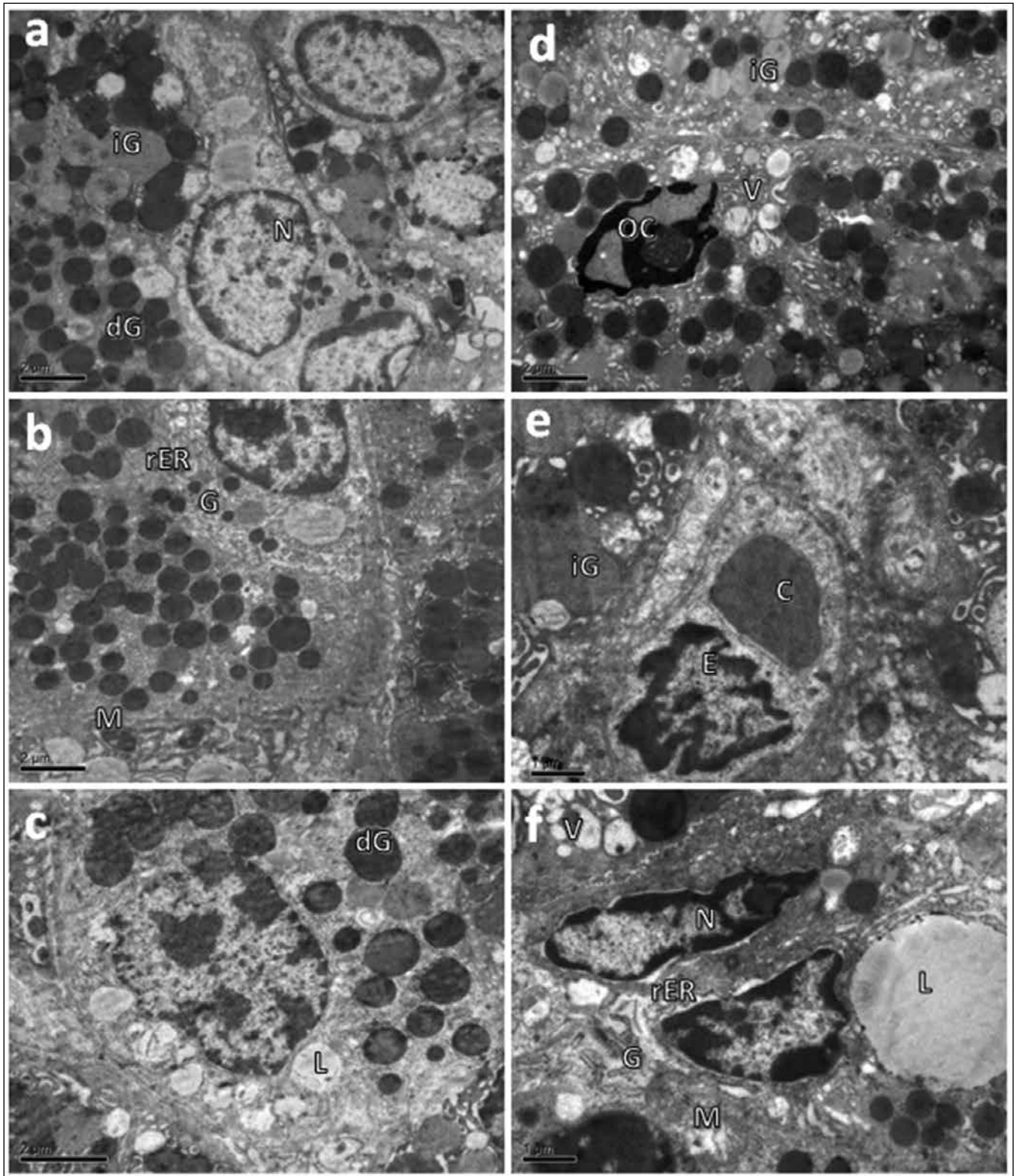


Figure 2. Transmission electron micrographs of parotid gland of young (a), mature (b), and old (c) rats of the control group and young (d), mature (e) and old (f) rats of the experimental group. (a, b) (control group) the nuclei of oval serous cells (N), (dG) the secretory granules with high electron density and the immature secretory granules (iG), the granular endoplasmic reticulum (rER) the Golgi apparatus (G), the mitochondria (M). (c) the lipid inclusions (L) and the electron-dense secretory granules (dG). (d) (experimental group) the osmiophilic clusters of nuclear material (OC), the immature secretory granules (iG), the vacuoles (V). (e) the fusion of secretory granules (iG), the narrowed lumen of the capillary (C), the deep invaginations of endotheliocytes' karyolemma (E). (f) the large lipid inclusions (L), the disoriented cristae of mitochondria (M), the cisterns of the granular endoplasmic reticulum (rER), the disorganized Golgi apparatus tubules (G), the vacuoles (V), the diminished nuclei with condensed chromatin (N)

Table I. Comparison of the morphometric data between the studied groups (Mean \pm SEM).

Parameters	Young (control)	Young (exp)	Mature (control)	Mature (exp)	Old (control)	Old (exp)
AA, μm^2	230.62 \pm 19.11	150.81 \pm 13.36	291.12 \pm 22.85	222.75 \pm 7.53	182.53 \pm 13.79	156.52 \pm 10.11
IDID, μm	15.79 \pm 0.89	11.58 \pm 1.66	14.31 \pm 2.32	12.29 \pm 0.36	12.11 \pm 0.28	10.66 \pm 0.22
IDC, μm	8.92 \pm 0.25	7.01 \pm 0.19	9.86 \pm 0.53	8.25 \pm 0.44	9.59 \pm 0.56	7.31 \pm 0.43

Note: AA – area of acini, IDID – internal diameter of intercalated ducts, IDC – internal diameter of capillaries, exp – experimental group.

Morphometric parameters after experiment had the following changes. The area of acinuses decreased by 34.61 % ($P = 0.0065$), 23.49 % ($P = 0.0175$) and 14.25 % ($P = 0.1592$) in dehydrated young rats, mature rats and old rats respectively. The internal diameter of intercalated ducts decreased by 26.67 % ($P = 0.0494$), 14.08 % ($P = 0.4097$) and 11.94 % ($P = 0.0022$) in dehydrated young rats, mature rats and old rats respectively. The internal diameter of capillaries decreased by 21.53 % ($P = 0.0001$), 16.27 % ($P = 0.0415$) and 23.76 % ($P = 0.009$) in dehydrated young rats, mature rats and old rats respectively in comparison with the control group (Table I).

At the ultrastructural level, the nuclei of serous cells had the thinned karyolemma and the small invaginations in the parotid gland of the dehydrated young rats. The nucleoli were fluffed up and enlightened. The chromatin was condensed by large lumps at the periphery of the nucleus. The nuclei have been destroyed in some cells and their sites were occupied by the osmiophilic accumulations of the nuclear material. The perinuclear space was enlarged. The cytoplasm of secretory cells contained more electron-transparent secretory granules and numerous vacuoles in comparison with the control group. The cisterns of the granular endoplasmic reticulum were extended and emptied, and had the appearance of vesicles of different sizes and shapes. The Golgi apparatus tubules were also extended and there were a large number of dilated vesicles with homogeneous contents around them. The intercellular canaliculi contained the residues of fine granular material (Fig. 2d).

The cytoplasm serous cells of the parotid gland of dehydrated mature rats contained the secretory granules which tended to fusion with each other. The vacuolation of the granular endoplasmic reticulum cisterns was observed. The capillary lumens were narrowed and emptied. The nuclei of their endothelial cells had the irregular shape, the karyolemma formed deep invaginations, and the chromatin had the condensed state and concentrated along the nuclear membrane (Fig. 2e).

The elongated and irregularly shaped nuclei of serous cells were found on the ultrathin sections of the parotid gland of the dehydrated rats. The karyolemma formed invaginations and had enlarged pores. The perinuclear spaces were locally expanded. The cytoplasm contained the large lipid inclusions. The mitochondria were dilated and had the disoriented cristae and an enlightened matrix.

The cisterns of the granular endoplasmic reticulum were significantly expanded and sometimes fragmented. The Golgi apparatus tubules were disorganized and randomly oriented. They were surrounded by small electron-transparent vesicles. The cytoplasm contained the large number of vacuoles of different calibers and contained few mature small secretory granules in comparison with the control group (Fig. 2f).

The body fluid level reduction leads to the development of hypovolemia and the redistribution of extra- and intracellular fluid. The increasing hypovolemia is accompanied by the compensatory mechanisms depletion, and the volume of the blood circulating decreases. The violation of the microcirculation occurs in organs and tissues. The concentration of electrolytes is increased in the cells as well as the hydrated films structure of protein molecules is transformed; the proteins solubility and the active surface of cell membranes are reduced, and their intercellular interactions, the regulatory signals perception, the active and passive transport are violated. The abovementioned changes contribute to the cytoplasm pH reduction, the oxidative stress and the chemical reactions which usually don't proceed in a fully hydrated cell [21]. Water enters the acinar cells from the blood plasma and ensures all its internal processes. Dehydration causes the hypotension of the parotid gland [22] and leads to its dysfunction [19].

The previous work [23] demonstrated the narrowed capillaries with the swollen endothelial cells and thickened basement membrane in the supraoptic nucleus of mature rats under water deprivation. In our study, we have observed the vessels lumen narrowing of microcirculatory bloodstream, the local hemorrhages around capillaries and venules, the emptied capillaries and the collapse of their walls. Furthermore, the most dramatic changes were in young and old rats. The scientists argue that the system of adaptive and compensatory mechanisms is not quite perfect at young ages [8] and in the case of the old age, their disruption occurs as well the involutive and dystrophic processes are intensified [24].

In the studies of the effect of water deprivation on the cells of a subcommissural organ, J. Leonieni, and G. J. Gilbert revealed the formation of numerous and deep invaginations of the nuclear membrane, the filling of the cytoplasm by empty and extended vacuoles of the endo-

plasmic reticulum and by vesicles with a homogeneous or fine-grained material of the low electron density. The membrane systems of the Golgi apparatus were expanded and the quantity of Golgi apparatus's vesicles and vacuoles was increased. The authors also noted that the mitochondrial structure had not changed and the lumens of capillaries were narrowed, and their endothelial cells had a swollen appearance [25, 26].

In the study of transitional epithelium of the urinary tract of rats under effect of water deprivation, B. Monis and D. Zambrano found the increase of sizes and number of cytoplasmic vesicles in cells compared to the control animals. It was also shown that the vesicles had formed clusters in dehydrated rats; the number of lysosomes which contained densely packed round and polyhedral osmiophilic structures and fragments of membranes was increasing. The endothelial cells cytoplasm of capillaries had a large number of pinocytic vesicles but the authors were not sure that their quantity was significantly different from the normal cells [27].

In our research, we have observed the extended tubules of the endoplasmic reticulum and Golgi complex in the serous cells of parotid salivary glands in the dehydrated rats of all age groups that can indicate about the similar mechanism of action of the dehydration on the cells of different organs in comparison with the previous studies. Furthermore, J. Leonieni and L. Rechartd say that the tubules expansion of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex serve as the evidence of the secretory cells functioning enhancement [25]. However, taking into consideration that these tubules are mostly empty, it can be suggested that their secretory function is unproductive. During the study of supraoptic nucleus cells of the mature rats under water deprivation, the dilated cisterns of the endoplasmic reticulum and the numerous flattened vesicles of the Golgi apparatus have been found [23, 28].

We have found the enhanced vacuolization of serous cells cytoplasm in the young and old rats. In their studies, B. Monis and D. Zambrano allege that these are the water containing pinocytic vesicles the amount of which increased under dehydration [27]. These changes can reflect the compensatory mechanisms at the cellular level, which consist thereby in the water conservation in the cells. Although from the viewpoint of other authors, the observed spindle vesicles in the cytoplasm of serous cells of dehydrated young rats are a special barrier which transfers the fluid from the cytoplasm on the surface of the cell membrane [29]. Thus, the cell can transfer the water to the interstitial space and the capillaries to maintain the blood volume. In the study of adrenal glands of the dehydrated guinea pigs, H. A. Kader and co-authors found that the cell cytoplasm of the zona fasciculata and zona reticularis was pale and vacuolated compared to control animals [30]. The authors suggested that these changes were the symptom of hyperactivity of these zones.

The general tendency for all age groups was the accumulation of chromatin into the globs under karyolemma and the formation of the invaginations of the nuclear

membrane. The intensity of these changes also depended on age. Thus, they had more pronounced effects in young rats. In addition to the mentioned changes, the osmiophilic accumulations of the nuclear material were observed in lieu of the destroyed nuclei. B. Monis and D. Zambrano demonstrated that the nuclei of dehydrated rats had not changed. In the research dedicated to the examination of supraoptic nucleus of dehydrated rat cells [27], it was shown that the cell nuclei had become round and had lost the invaginations of the karyolemma [23].

The dilated mitochondria with disoriented cristae and enlightened matrix were observed in the study of ultrathin sections of the parotid gland of elderly rats. The changes of mitochondria structure were not found in the rats of mature and young age. B. Monis and D. Zambrano also noted that the mitochondria in dehydrated mature rats were unchanged [27]. Following water deprivation, the shape, size and number of mitochondria had not changed that was found during the study of supraoptic cell nucleus of mature rats [23].

CONCLUSIONS

Water deprivation brings about the structure changes of a parotid gland at micro- and ultrastructural levels the intensity of which depends on the age of animals. Thus, the area of the acinuses more changed in young rats, the decrease was 34.61 % ($P = 0.007$). The area of the acinuses had the smallest changes in the dehydrated old rats, the area decreased by 14.25 % ($P = 0.159$). The changes of internal diameters of intercalated ducts had the same tendency. The internal diameter of capillaries most decreased in the dehydrated old rats by 23.76 % ($P = 0.009$) in comparison with all study groups.

REFERENCES

1. Popkin BM, D'Anci KM, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. *Nutrition Reviews*. 2010;68(8):439–458. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00304.x
2. Faes MC, Spigt MG, Rikkert O. Dehydration in geriatrics. *Medscape*. 2007;10(9):590–596.
3. Begum MN, Johnson CS. A review of the literature on dehydration in the institutionalized elderly. *Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2010;5(1):47–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclnm.2009.10.007>
4. Kositzke JA. A question of balance-dehydration in the elderly. *Journal of Gerontological Nursing*. 1990;16(5):4–9. <https://doi.org/10.3928/0098-9134-19900501-04>
5. Davis KM, Minaker KL. Disorders of fluid balance: dehydration and hyponatremia. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 1994;3:1182–1190.
6. Rolls BJ, Wood RJ, Rolls ET, Lind H, Lind W, Ledingham JG. Thirst following water deprivation in humans. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 1980;239(5):476–482. <http://ajpregu.physiology.org/content/239/5/R476>
7. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, Forsling ML, Morton JJ, Crowe MJ, Wollner L. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med*. 1984;311 (12):753–759. DOI: 10.1056/NEJM198409203111202

8. Bizzarri C, Pedicelli S, Cappa M, Cianfarani S. Water balance and “salt wasting” in the first year of life: the role of aldosterone-signaling defects. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;86:143–153. DOI: 10.1159/000449057
9. Manz F. Hydration in children. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:562–569.
10. Bossingham MJ, Carnell NS, Campbell WW. Water balance, hydration status, and fat-free mass hydration in younger and older adults. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1342–1350. <http://ajcn.nutrition.org/content/81/6/1342.long>
11. Kleiner SM. Water: an essential but overlooked nutrient. *J Am Diet Assoc*. 1999;99:200–206. DOI: 10.1016/S0002-8223(99)00048-6
12. Edgar M, Dawes C, O’Mullane D. Saliva and oral health. *Rev Assoc Med Bras*. 2014;56:1–9.
13. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2001;85:162–169. DOI: 10.1067/mpr.2001.113778
14. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J*. 1992;172:305–312.
15. Schenkels LC, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6:161–175.
16. Singh M, Singhal U, Bhasin GK, Panday R, Aggarwal SK. Oral fluid: Biochemical composition and functions: A review. *J Pharm Biomed Sci*. 2013;37:1932–1941.
17. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva: the defender of the oral cavity. *Oral Dis*. 2002;8:12–22.
18. Carlson ER, Webb DE. The diagnosis and management of parotid disease. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2013;25:31–48. DOI: 10.1016/j.coms.2012.10.001
19. Ship JA, Fischer DJ. The relationship between dehydration and parotid salivary gland function in young and older healthy adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52:310–319.
20. Pinkstaff CA. The cytology of salivary glands. *International review of cytology*. 1980;63:141–261. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)61759-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)61759-3)
21. França MB, Panek AD, Eleutherio ECA. Oxidative stress and its effects during dehydration. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 2007;146:621–631. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.02.030>
22. Young JA, van Lennep EW. Transport in salivary and salt glands. *Membrane transport in biology*. 1979;4:563–674.
23. I. Ultrastructure of the supraoptic nucleus of normal and dehydrated rats. *Acta Physiologica*. 1969;77:9–29.
24. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney International*. 2017;92:569–579. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.036
25. Leonieni J, Rechart L. The effect of dehydration on the ultrastructure and cholinesterase activity of the subcommissural organ in the rat. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 1972;133:377–387.
26. Gilbert GJ. Subcommissural organ secretion in the dehydrated rat. *Anat Rec*. 1958;132:563–567.
27. Monis B, Zambrano D. Transitional epithelium of urinary tract in normal and dehydrated rats. *Zeitschrift für Zellforschung*. 1968;85:165–182.
28. Tweedle CD, Hatton GI. Ultrastructural comparisons of neurons of supraoptic and circularis nuclei in normal and dehydrated rats. *Brain Research Bulletin*. 1976;1:103–121.
29. Walker BE. Electron microscopic observations on transitional epithelium of the mouse urinary bladder. *J. Ultrastructure research*. 1960;3:345–361. [https://doi.org/10.1016/S0022-5320\(60\)90014-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5320(60)90014-9)
30. Kader HA, Fawzy S, Metwally S, Khaalawii SEI, Zaglouli SS. Effect of dehydration and rehydration on some parenchymatous organs of the guinea pig. *Sci. Med. J. Cai. Med. Synd*. 1990;2:177–202.

This study is the part of the scientific research work of the Ministry of Education and Science of Ukraine “The morpho-functional monitoring of the state of organs and the organism systems under conditions of the disorder of homeostasis” (state registration number 0109U008714).

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Yevhen Dubovyk

Prokofieva str., 48A, ap. 63, Sumy, Ukraine

tel: +380 0509731924

e-mail: janitor@ukr.net

Received: 20.11.2017

Accepted: 09.03.2018

POST-STROKE FATIGUE AND ITS DIMENSIONS OVER THE SECOND HALF YEAR AFTER STROKE

ZMĘCZENIE PO UDARZE I JEGO WYMIARY W OKRESIE 6 – 12 MIESIĘCY OD INCYDENTU NIEDOKRWIENNEGO

Mykhaylo Y. Delva, Iryna I. Delva, Nataliya V. Lytvynenko

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Post-stroke fatigue (PSF) is a common and often debilitating sequel of both ischemic and hemorrhagic strokes.

The aim: Assess the rates and intensities of PSF over the second half year after stroke.

Materials and methods: There were examined 128 patients at 6, 9 and 12 months after ischemic or hemorrhagic stroke onset. PSF was measured by fatigue assessment scale (FAS), multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20) and fatigue severity scale (FSS). Distributions of continuous variables were checked by Shapiro-Wilk test. Parametric variables were represented as mean \pm standard deviation, non-parametric – as mediana (Me) and interquartile (25%-75%) range (Q1-Q3). Categorical data were represented by number (n) and percentage. The difference between the patients' proportions with PSF at definite time points after stroke onset was assessed using Cochran's Q-test. The Friedman F-test for repeated measurements was performed to analyze multiple non-parametric variables. When the Friedman F-test yielded a significant effect ($p < 0,05$), it was followed by Dunnett's test for determination the differences between initial and subsequent measurements. A p -value $< 0,05$ was considered statistically significant.

Results: According to FAS and MFI-20 "global fatigue" sub-scale, PSF rates over the second half year after stroke were statistically stable and were present, respectively, in 28,1% and 34,0% at 6 months, in 26,2% and 32,4% at 9 months, in and 32,0% and 30,5% cases at 12 months after stroke. Physical, mental, activity-related and motivational PSF domains, due to MFI-20 sub-scales, had roughly similar percentage without any significant dynamics over the studied period. According to FSS value ranks, proportions of patients with different levels of PSF impact on daily life were statistically stable over the studied post-stroke period. However, it has been revealed significant reduction of PSF intensities in physical and activity-related domains whereas severities of mental and motivational PSF aspects have been statistically increased.

Conclusions: Rates of PSF were stable over the second half year after stroke occurrence, however intensities of mental and motivational PSF domains have been statistically increased, whereas severities of physical and activity-related PSF domains have been significantly decreased.

KEY WORDS: stroke, fatigue, dimensions, prevalence, intensity.

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 314-317

INTRODUCTION

Post-stroke fatigue (PSF) is a common and often debilitating sequel of both ischemic and hemorrhagic strokes [1]. PSF adversely affects daily occupational performance and roles, return to work, participation in rehabilitation programs, quality of life, and a higher risk of death [2-4].

As known, PSF is multi-domain entity which consist of different components, such as physical, mental, emotional, so on [5]. Moreover, PSF is a dynamic, evolutionary process that may occur in different post-stroke terms with variable subsequent clinical course [6]. For example, in previous work we revealed that PSF rates and intensities had been significantly increased over the first three post-stroke months [7]. However, up to now almost nothing is known about the time course and severity of global PSF, as well as its certain dimensions over subsequent periods after stroke.

THE AIM

The objectives of this study were to assess the rates and intensities of PSF over the second half year after stroke.

MATERIALS AND METHODS

Patients were included in the study if they had an acute stroke (ischemic or hemorrhagic), agreed to participate in the study and were able to provide informed consent. Exclusion criteria were major medical illness that could cause secondary fatigue (oncological, hematological diseases, cardiac, liver, kidney and respiratory insufficiency, progressive angina pectoris, acute myocardial infarction), alcohol abuse, consciousness impairments, insufficient cognitive ability (Mini-Mental State Examination scores less than 24) [8], depressive and anxious disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale scores more than 10 for both pathologies) [9], impaired speech function to participate (severe dysphasia or dysarthria), impaired language or written ability to complete the study questionnaires, severe functional disabilities (modified Rankin scale scores ≥ 4).

Patients' characteristics were evaluated in definite time points: at 6 months (156 patients), at 9 months (139 patients) and at 12 months (128 patients) after stroke.

PSF was measured by three self-report questionnaires: fatigue assessment scale (FAS), multidimensional fatigue

Table I. Frequencies of certain PSF domains over the second half year after stroke

PSF domain	Time point after stroke onset		
	6 months	9 months	12 months
global	53 (34,0%)	45 (32,4%)	39 (30,5%)
physical	58 (37,2%)	44 (31,7%)	40 (31,3%)
mental	49 (31,4%)	46 (33,1%)	40 (31,3%)
activity-related	41 (26,3%)	35 (25,2%)	29 (22,7%)
motivational	34 (21,8%)	30 (21,6%)	26 (20,3%)

Table II. MFI-20 sub-scales scores over the second half year after stroke (Me (Q1-Q3))

PSF domain	Time point after stroke onset		
	6 months	9 months	12 months
global	15 (15-17)	15 (15-17)	15 (14-16)
physical	15 (14-17)	15 (14-16)	14 (13-15)*
mental	14 (13-15)	15 (13-16)	15 (14-17)*
activity-related	15 (13-17)	15 (14-16)	14 (13-15)*
motivational	14 (13-15)	15 (15-16)*	15 (14-16)*

* - significant differences ($p < 0,05$), according to Dunnett's test, in comparison with 6 months sub-scale score.

Table III. Rates of FSS value ranks over the second half year after stroke

Value ranks	Time point after stroke onset		
	6 months	9 months	12 months
<4	59 (46,1%)	74 (57,8%)	70 (54,7%)
4,0-4,9	50 (39,1%)	40 (31,3%)	45 (35,2%)
≥5	19 (14,8%)	14 (10,9%)	13 (10,2%)

inventory-20 (MFI-20) and fatigue severity scale (FSS).

FAS consists of 5 questions about mental components and 5 questions about the physical part of fatigue. The score ≥ 22 indicates fatigue presence [10].

MFI-20 is a 20-item multidimensional questionnaire which covers global, physical, mental, activity-related and motivational fatigue dimensions. A cut-off of 12 out of 20 for every sub-scale has been suggested for use with people with stroke [11].

The impact of PSF on patients' functioning and daily life was assessed with FSS. The FSS scores was conditionally categorized into one of the three groups: "no PSF" (FSS <4), "PSF moderate influences on life's quality" (FSS 4-4,9) and "PSF severe influences on life's quality" (FSS ≥ 5) [12].

Distributions of continuous variables were checked by Shapiro-Wilk test. Parametric variables were represented as mean \pm standard deviation, non-parametric – as mediana (Me) and interquartile (25%-75%) range (Q1-Q3). Categorical data were represented by number (n) and percentage. The difference between the patients' proportions with PSF at definite time points after stroke onset was assessed using Cochran's Q-test. The Friedman F-test for repeated measurements was performed to analyze multiple non-parametric variables. When the Friedman F-test yielded a significant effect ($p < 0,05$), it was followed by Dunnett's test for determination the differences between initial and subsequent measurements. A p -value $< 0,05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Patients' age ranged from 43 to 79 years (mean age $63,6 \pm 8,3$ years). There were 73 (46,8%) males and 83 (53,2%) females. 137 (87,8%) patients suffered of ischemic strokes, 19 (12,2%) had hemorrhagic strokes.

According to FAS score, PSF was present in 47 (30,1%) patients at 6 months, in 46 (33,1%) patients at 9 months and in 41 (32,0%) patients at 12 month after stroke occurrence. Cochran's Q-test of those 128 patients who were observed in all three studied time points did not reveal any significant differences of PSF rates ($p = 0,62$) – 28,1%, 26,6% and 32,0%, respectively.

As seen from Table I, the percentages of each PSF domain were roughly the same in all three studied time points after stroke occurrence. According to Cochran's Q-test, there were no significant changes in rates of global PSF as well as any PSF domain over the observation period.

Table II shows that severity of global PSF was statistically stable over the second half year after stroke. However, at the same time changes in intensity of certain PSF domains had some statistical regularities – severities of physical and activity-related PSF have been significantly decreased over second half year after stroke, whereas mental and motivational PSF showed significant changes in opposite direction over the same period.

As can be seen from Table III, over the observation period, proportions of patients with different FSS value ranks were roughly the same. Furthermore, according to Friedman F-test there were no significant changes in rates of FSS value ranks ($p > 0,05$).

DISCUSSION

Literature data about PSF prevalence in any post-stroke term as well as in the studied time points are very variable. In particular, according to literature review, at 6 months after stroke, PSF rates range from 23% (measured by FAS) [13] to 64% (by FSS) [14], at 12 months the same range is –21% [13] - 69,5% [14]. Importantly, our results about PSF prevalence were within above mentioned boundaries.

The strength of our study is that, unlike most other works we used longitudinal observation data. So, we found that rates of global PSF as well as rates of each PSF aspect were statistically stable over the second half post-stroke year. Up to now there are only two longitudinal studies about PSF prevalence within the studied period (with roughly similar data). Christensen D. et al. revealed insignificant changes of global PSF rate (measured by MFI-20) between 3 and 12 months after stroke (38% and 44%, respectively) [15]. Schepers V. et al. showed that the percentage of patients reporting PSF (measured by FSS) was slightly increased – from 64,1% at 6 months to 69,5% at 12 months after stroke [14].

The important finding in our study was statistically changes in intensity of certain PSF domains over the second half year after stroke occurrence. Whereas severity of global PSF was stable over the studied period, intensities of mental and motivational PSF aspects have been significantly increased, but severities of physical and activity-related PSF aspects have been statistically changed in opposite way. In literature we found only one work with similar design in which levels of PSF (measured by FSS) between 6 and 12 months after stroke were nearly unchangeable [16].

PSF physical domain, according to MFI-20 sub-scale, can be predominantly described as sensation of inability to do physical tasks. Physical and activity-related aspects of PSF are overlapping each other, so they may have, at least partially, the similar origins and mechanisms of development. As known, most of the functional recovery has taken place within the first months after stroke onset. It is possible that patients during the post-stroke second half year were gradually adapting to the limited functional state and the feeling of physical and, consequently, activity-related PSF was statistically reduced.

The lack of any statistical changes in PSF impact on patients' daily life (according to FSS value ranks) can be explained, at least partially, in the same way – by the second half of post-stroke year a patient had time to adapt to his (her) new conditions and modified life circumstances.

Mental fatigue, according to corresponding MFI-20 sub-scale, is mainly described as “loss of concentration”, whereas the essence of fatigue motivational component has close overlap with depressive signs. Maybe, intensity increasing of mental and motivational PSF domains is directly or indirectly connected with some qualitative and quantitative peculiarities of patients' cognitive and emotional areas over studied period. Anyway this question requires further detailed investigations.

CONCLUSIONS

1. PSF rates (according to FAS and MFI-20), as well as PSF impacts on patients' daily life (according to FSS) are stable over the second half year after stroke occurrence.
2. Mental and motivational PSF intensities are statistically increased, whereas intensities of physical and activity-related PSF domains are statistically decreased over the second half year after stroke occurrence.

Future investigations should be directed toward understanding mechanisms, involved in the progression of mental and motivational PSF domains over the second half year after stroke.

REFERENCES

1. Hinkle J, Becker K, Kim J, Choi-Kwon S, Saban K, McNair N, et al. Poststroke Fatigue: Emerging Evidence and Approaches to Management: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Stroke*. 2017;48. DOI: 10.1161/STR.0000000000000132.
2. Andersen G, Christensen D, Kirkevold M, Johnsen SP. Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:248-53.
3. Glader E, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year followup study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002;33:1327–33.
4. van de Port I, Kwakkel G, Schepers V, Heinemans C, Lindeman E. Is fatigue an independent factor associated with activities of daily living, instrumental activities of daily living and health-related quality of life in chronic stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:40–5.
5. Nadarajah M, Goh T. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil*. 2015; 22: 208-20.
6. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015; 46 (3):893–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647.
7. Delva I, Lytvynenko N, Delva M. Post-stroke fatigue and its dimensions within first 3 months after stroke. *Wiad Lek*. 2017; 70 (1): 43-6.
8. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
9. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
10. Michielsen H, De Vries J, van Heck G. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003; 54(4): 345-52.
11. Smets E, Garssen B, Bonke B, Dehaes J. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39: 315–25.
12. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1121-3.
13. Duncan F, Greig C, Lewis S, Dennis M, MacLulich A, Sharpe M, et al. Clinically significant fatigue after stroke: a longitudinal cohort study. *J Psychosom Res*. 2014; 77(5): 368-73.
14. Schepers V, Visser-Meily A, Ketelaar M, Lindeman E. Poststroke fatigue: course and its relation to personal and stroke-related factors. *Arch Phys Med Rehab*. 2006;87(2): 184-8.
15. Christensen D, Johnsen S, Watt T, Harder I, Kirkevold M, Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26(2): 134-41.

16. Lerdal A, Lee K, Bakken L, Finset A, Kim H. The course of fatigue over the first 18 months after first-ever stroke: a longitudinal study. *Stroke Res Treat.* 2012; Art. ID 126275. DOI:10.1155/2012/126275.

The research described in this paper was performed within the framework of scientific plan of neurological department with neurosurgery and medical genetics at Ukrainian medical stomatological academy "Clinical and pathogenetic optimization of diagnosis, prognosis, treatment and prevention of complicated central nervous system's disorders and neurological impairments due to therapeutic pathologies" (state registration number 0116U004190).

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mykhaylo Delva

Chornovil str., 2b, apt. 229, 36003, Poltava, Ukraine

tel: +380667326385

e-mail: mdelwa@gmail.com

Received: 10.11.2017

Accepted: 26.03.2018

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

INFLUENCE OF BASIC DENTAL MATERIALS ON INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT BLOOD'S POTENTIAL OF WHITE RATS (EXPERIMENTAL STUDY)

Виталий С. Кузь, Валентин Н. Дворник, Виталий А. Костенко, Гельфира М. Кузь, Олег Е. Акимов

ВИСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ «УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ», ПОЛТАВА, УКРАИНА

Vitalii S. Kuz', Valentyn N. Dvornyk, Vitalii A. Kostenko, Gelfira M. Kuz', Oleh Ye. Akimov

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Базисные материалы, которые используют в клинике ортопедической стоматологии, являются высокополимерными соединениями и имеют ряд положительных свойств при определенных условиях. Основной группой материалов для изготовления съемных конструкций являются акриловые пластмассы горячей полимеризации. Однако такие материалы иногда могут вызвать ряд осложнений. Использование съемных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс, может вызвать развитие аллергической или токсико-химической реакции тканей протезного ложа. В связи с этим в течении многих лет вопрос повышения качества съемного протезирования остается одним из важнейших. Этого пытаются достичь путем разработки новых базисных стоматологических материалов и усовершенствования на различных этапах процесса изготовления съемных пластиночных протезов.

Цель: Исследовать возможное неблагоприятное влияние различных групп базисных стоматологических материалов на показатели крови белых крыс-самцов линии Вистар.

Материалы и методы: Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самцах линии Вистар массой 160-200 грамм. Выбор данного вида животных основывался на данных литературы по использованию белых крыс при изучении биологического действия пластмасс, растворителей, красителей и др. В опытах использовали свежо изготовленные образцы исследуемых материалов, так как максимальное выделение мономера происходит в первые 7 дней после полимеризации. Эвтаназию животных проводили через 7 суток после оперативного вмешательства под гексеналовым наркозом путем забора крови из правого желудочка. Объектом исследования служила венозная кровь экспериментальных животных.

Результаты: Подшивание образцов базисных материалов «Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» внутримышечно в переднюю брюшную стенку белым лабораторным крысам не приводило к выраженной реакции организма животных через 7 суток. Незначительное повышение значения показателя спонтанного гемолиза эритроцитов ($5,8 \pm 0,5\%$) в группе животных, которым подшивали образец материала «Фторакс» по сравнению с контрольной группой ($4,6 \pm 0,3\%$) не имеет статистически достоверного различия. Аналогично наблюдается не существенный прирост накопления ТБК-реактантов в этой группе до величины $4,48 \pm 0,28$ мкмоль/л по сравнению с группой псевдо-оперированных животных ($3,02 \pm 0,41$ мкмоль/л), что не является статистически достоверным. Таким образом, можно констатировать, что по показателям свободно радикального окисления не обнаружено биологической реакции организма животных на инкорпорацию вышеупомянутых материалов.

Вывод: Результаты изучения биологического действия базисных стоматологических пластмасс на белых крысах, путем подшивания образцов исследуемых материалов внутримышечно в переднюю брюшную стенку, оценивались по показателям свободно радикального окисления и активностью антиоксидантных ферментов, не выявили статистически достоверных различий по сравнению с контрольной группой животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стоматологические пластмассы, показатели крови, «Фторакс», «Deflex Acrylato», «Vertex ThermoSens»

ABSTRACT

Introduction: Basic materials used in the clinic of orthopedic dentistry are high-polymer compounds and have a number of positive properties in certain conditions. The main group of materials for manufacturing of removable dentures is acrylic plastics of hot polymerization. However, such materials can sometimes cause a number of complications. Using removable prostheses, which are made of acrylic plastics can cause the development of an allergic or toxic-chemical reaction of tissues of the prosthetic bed. The question of improving the quality of removable prosthesis is one of the most important problems for many years because of reactions of people's organism they can cause. This aim is achieved by development of new basic dental materials and improvements at various stages of the process of manufacturing removable plate prostheses.

The aim: To investigate the possible adverse effect of various groups of basic dental materials on some hematological parameters of white male rats in the Wistar line.

Materials and methods: Experiments were performed on 20 white male Wistar rats weighing 160-200 grams. The choice of this species was based on the literature data on the use of white rats in the study of the biological effects of plastics, solvents, dyes, and others. Freshly made samples of the studied materials were used in experiments, because the maximum allocation of monomer occurs in the first 7 days after polymerization. Euthanasia of animals was performed 7 days after surgical intervention under hexenal anesthesia by blood transfusion from the right ventricle. The object of the study was the venous blood of experimental animals.

Results: On the seventh day after substrate samples of basic materials Ftorax, Deflex Acrylato and Vertex ThermoSens intramuscularly into the anterior abdominal wall, white laboratory rats did not have results, such as some unnormal reaction of the animal's organism. A slight increase in the value of the index of spontaneous hemolysis of erythrocytes ($5.8 \pm 0.5\%$) in the group of animals, which was sampled with the material "Ftorax" in comparison with the control group ($4.6 \pm 0.3\%$), has no statistically significant difference. Similarly, there is no significant increase in the accumulation of TBC-reactants in this group to a value of $4.48 \pm 0.28 \mu\text{mol/l}$ compared with the group of pseudo-operated animals ($3.02 \pm 0.41 \mu\text{mol/l}$), which is not statistically significant. Thus, it can be stated that according to the parameters of free radical oxidation, the biological reaction of the animal organism to the incorporation of the aforementioned materials was not revealed.

Conclusions: The results of the study of the biological effect of basic dental plastics on white rats by stacking samples of investigated material into the anterior abdominal wall evaluated by free radical oxidation and activity of antioxidant enzymes did not reveal statistically significant differences comparing with the control group of animals.

KEY WORDS: dental plastics, blood counts, «Ftorax», «Deflex Acrylato», «Vertex ThermoSens»

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 319-322

ВВЕДЕНИЕ

Базисные материалы, которые используют в клинике ортопедической стоматологии, является высокополимерными соединениями и имеют ряд положительных свойств при определенных условиях. Основной группой материалов для изготовления съемных конструкций являются акриловые пластмассы горячей полимеризации. Пластмассы этой группы легко поддаются окраске, имеют высокие технологические свойства, хорошо соединяются с металлами и искусственными зубами [1, 2, 3].

Однако такие материалы могут вызвать ряд осложнений. С началом использования акриловых пластмасс связывают возникновение термина «непереносимость акриловых пластмасс», которым обозначается комплекс неприятных ощущений, которые могут проявляться при использовании таких материалов, а именно жжение, сухость во рту, гиперемия слизистой оболочки и прочее [4, 5].

Использование съемных протезов, изготовленных из акриловых пластмасс, может вызвать развитие аллергической или токсико-химической реакции тканей протезного ложа. По данным Л.Д. Гожей (1998), гематологические показатели при этом претерпевают определенных изменений [2].

Что касается причин возникновения таких осложнений, то существуют различные точки зрения. По мнению одних авторов [4, 6], возникновение неприятных ощущений во рту зависит от индивидуальных особенностей организма. Другие считают, что причиной этого является комбинированное воздействие эндо- и экзогенных факторов, соматическая патология организма, а также химико-токсическое действие акриловых пластмасс, в частности остаточного мономера, на ткани протезного ложа [5].

В связи с этим в течение многих лет вопрос повышения качества съемного протезирования остается одним из важнейших. Его решение пытаются достичь путем разработки новых базисных стоматологических материалов и усовершенствования на различных этапах процесса изготовления съемных пластиночных протезов. Это свя-

зано с тем, что физико-механические свойства базисных материалов, применяемых в клинике ортопедической стоматологии, в итоге определяют срок пользования пациентами данной конструкцией [3, 5].

Съемные пластиночные протезы для слизистой оболочки полости рта и для организма в целом являются комбинированным механическим, токсическим, аллергическим и психологическим раздражителем [9]. Поэтому в настоящее время врачи стоматологи-ортопеды все чаще используют безакриловые термопластические пластмассы, которые позволяют улучшить функциональные качества полных съемных протезов и избежать недостатков акриловых пластмасс [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать возможное неблагоприятное влияние различных групп базисных стоматологических материалов на некоторые гематологические показатели белых крыс-самцов линии Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самцах линии Вистар массой 160-200 грамм. Животных содержали в условиях аккредитованного вивария в оптимальных условиях (с обеспечением температурного, светового режима, полноценного питания, защиты от инфекций, шума и других негативных факторов окружающей среды) согласно «Стандартным правилам по упорядочению, оснащению и содержанию экспериментальных биологических клиник (вивариев)».

Выбор данного вида животных основывался на данных литературы по использованию белых крыс при изучении биологического действия пластмасс, растворителей, красителей и др.

Для содержания животных использовали просторные клетки, каждая из которых имела соответствующую отметку, что свидетельствовало о принадлежности к той или иной

Таблица I. Распределение экспериментальных групп животных

№	Характеристика групп	К-во
1	Контрольная (псевдо-оперированные животные)	5
2	Опытная (подшивание образца «Фторакс»)	5
3	Опытная (подшивание образца «Deflex Acrylato»)	5
4	Опытная (подшивание образца «Vertex ThermoSens»)	5

Таблица II. Биохимические методы исследования

Параметр, который изучается	Авторы метода, литературные источники
Спонтанный гемолиз эритроцитов	Покровский А.А., Абраров А.А. (1964)
ТБК-реактанты	Кайдашев I.П. і співавт. (2003)
СОД	Брусов О.С. и соавт. (1976)
Каталаза	Кайдашев I.П. і співавт. (2003)
Церулоплазмин	Кайдашев I.П. і співавт. (2003)

Таблица III. Схема выполнения исследования

Исследование	Контроль
3 мл буферного раствора	3 мл буферного раствора
0,1 мл сыворотки крови	0,1 мл сыворотки крови
1 мл 0,9% хлорида натрия	1 мл 0,1% азида натрия
Пробы перемешать и выдержать при комнатной температуре 20 минут. Добавить в обе пробы по 1 мл дифенилпарафенилэндиамина, после чего выдержать в термостате 30 минут при температуре 37°C.	
1 мл 0,1% азида натрия	1 мл 0,9% хлорида натрия

группе исследуемых животных. При работе с животными придерживались требований «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях» (Страсбург, 18.03.1986 г.), «Общих принципов экспериментов на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2000). Комиссией по вопросам биоэтики Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» нарушений морально-этических норм при проведении научно-исследовательской работы не выявлено. Все животные были разделены на 4 группы (таблица I).

Подшивание образца исследуемого материала проводили внутримышечно в переднюю брюшную стенку. Оперативные вмешательства проводили под гексеналовым наркозом из расчета 10 мг/кг массы животного.

В опытах использовали свежо изготовленные образцы исследуемых материалов, так как максимальное выделение мономера происходит в первые 7 дней после полимеризации [2]. В основу расчета веса исследуемых образцов положен количественный пропорциональный принцип применения базисного полимерного материала для изготовления одного комплекта полного съемного протеза для человека весом 75 кг, что составляет в среднем 15 грамм. Для лабораторной крысы весом в среднем 180 грамм эта величина составляет 0,036 грамма, а при десятикратном увеличении в условиях эксперимента - 0,36 грамм. Размеры образцов были в пределах 0,7×0,7×0,1 см.

Эвтаназию животных проводили через 7 суток после оперативного вмешательства под гексеналовым наркозом путем забора крови из правого желудочка. Объектом исследования служила венозная кровь экспериментальных животных. Показатели, которые изучались, приведены в таблице II.

Определение спонтанного гемолиза эритроцитов.

Готовят суспензию эритроцитов путем смешивания 0,1 мл крови с 7,5 мл забуференного изотонического раствора хлорида натрия. Дважды отмывают путем центрифугирования. В три пробирки для центрифуги наливают по 1 мл суспензии; в первые две пробирки добавляют по 4 мл забуференного изотонического раствора хлорида натрия, а в третью - 4 мл дистиллированной воды (для полного гемолиза). Пробы перемешивают и ставят на 2 часа в термостат при температуре 38°C.

По окончании инкубации содержимое пробирок перемешивают, центрифугируют 10 мин при 1000 об/мин и измеряют экстинкцию всех проб против дистиллированной воды при 540 нм в кювете толщиной 1 см.

Расчет проводят по формуле:

$$\chi = \frac{(E_1 + E_2)100}{2E_3},$$

де: χ - степень гемолиза, %;

E_1 и E_2 - экстинкция первой и второй проб;

E_3 - экстинкция третьей пробы [8].

Таблица IV. Влияние внутримышечной имплантации образцов материалов «Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» на показатели свободно радикального окисления в крови подопытных животных ($M \pm m$, $n=20$)

Показатели	Контрольная группа	Опытные группы (подшивание образца материала)		
		Фторакс	Deflex Acrylato	Vertex ThermoSens
Спонтанный гемолиз эритроцитов (%)	4,6±0,3	5,8±0,5 $p > 0,05$	5,4±0,3 $p > 0,05$	4,9±0,4 $p > 0,05$
ТБК-реактанты до инкубации, мкмоль/л	20,5±0,6	23,1±0,6 $p > 0,05$	21,1±0,7 $p > 0,05$	22,4±0,3 $p > 0,05$
ТБК-реактанты после инкубации, мкмоль/л	23,5±0,6	27,6±0,8 $p > 0,05$	23,3±0,6 $p > 0,05$	24,5±0,5 $p > 0,05$
Прирост ТБК-реактантов, мкмоль/л	3,02±0,41	4,48±0,28 $p > 0,05$	2,1±0,2 $p > 0,05$	2,06±0,28 $p > 0,05$

Таблица V. Влияние внутримышечной имплантации образцов материалов «Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» на показатели активности ферментов антиоксидантной защиты в крови подопытных животных ($M \pm m$, $n=20$)

Показатели	Контрольная группа	Опытные группы (подшивание образца материала)		
		Фторакс	Deflex Acrylato	Vertex ThermoSens
СОД (ед. акт.)	1,81±0,02	2,01±0,03 $p > 0,05$	1,90±0,03 $p > 0,05$	1,88±0,03 $p > 0,05$
Каталаза (мкат/л)	0,95±0,02	1,24±0,04 $p > 0,05$	1,11±0,09 $p > 0,05$	1,09±0,05 $p > 0,05$
Церулоплазмин (мг/л)	23,5±0,7	25,8±0,6 $p > 0,05$	23,9±0,5 $p > 0,05$	24,5±0,8 $p > 0,05$

Примечание: сравнение проведено с показателями контрольной группы животных

Определение концентрации ТБК-реактантов.

Концентрацию ТБК-реактантов определяли тиобарбитуровым методом [7]. Принцип метода основан на способности 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) образовывать устойчивый окрашенный комплекс с малоновым диальдегидом и прочими промежуточными оксопродуктами ПОЛ. Прирост концентрации ТБК-реактантов при 1,5-часовой инкубации тканей дает информацию о состоянии АОС.

Определение активности супероксиддисмутазы.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили по методу А.С. Брусовой и соавт. [1]. Принцип метода заключается в том, что СОД ингибирует автоокисление адреналина. По разнице скорости реакции без добавления биологического материала и с его добавлением вычисляют активность фермента.

Определение активности каталазы.

Определение активности каталазы проводили по методу О. Архиповой [7], в основе которого находится способность каталазы, содержащейся в биоматериале, раскладывать пероксид водорода. Количество пероксида водорода, оставшегося в пробе, определяют титрованием 0,1 н раствором калия перманганата.

Определение церулоплазмينا.

Принцип метода: церулоплазмин способен окислять диамин. Окисленный диамин дает розовую окраску при реакции с дифенилпарафенилэндиамином, интенсивность которого пропорциональна ферментной активности.

Выполнение исследования происходит по схеме, представленной в таблице III.

Пробы колориметрируют на СФ при длине волны 530 нм в кюветках толщиной 10 мм против дистиллированной воды.

Расчет: $(E \text{ исследования} - E \text{ контроля}) \times 100 = \text{ед. активности}$ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Подшивание образцов исследуемых материалов проводили внутримышечно в переднюю брюшную стенку белым лабораторным крысам. Оперативные вмешательства проводили под гексеналовым наркозом из расчета 10 мг/кг массы животного. В опытах использовали свежо изготовленные образцы исследуемых материалов, так как максимальное выделение мономера происходит в первые 7 дней после полимеризации. Контрольную группу составили псевдо-оперированные животные, которым выполняли аналогичные оперативные вмешательства без подшивки исследуемых образцов.

Результаты воздействия внутримышечной имплантации образцов материалов «Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» на показатели свободно радикального окисления в крови подопытных животных представлены в таблице IV.

Как видно из данных таблицы III, на седьмые сутки после подшивания образцов базисных материалов

«Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» внутримышечно в переднюю брюшную стенку белым лабораторным крысам не привело к выраженной реакции организма животных. Незначительное повышение значения показателя спонтанного гемолиза эритроцитов ($5,8 \pm 0,5\%$) в группе животных, которым подшивали образец материала «Фторакс» по сравнению с контрольной группой ($4,6 \pm 0,3\%$) не имеет статистически достоверного отличия. Аналогично наблюдается не существенный прирост накопления ТБК-реактантов в этой группе до величины $4,48 \pm 0,28$ мкмоль/л по сравнению с группой псевдо-оперированных животных ($3,02 \pm 0,41$ мкмоль/л), что не является статистически достоверным. Таким образом, можно констатировать, что по показателям свободно радикального окисления не обнаружено биологической реакции организма животных на инкорпорацию вышеупомянутых материалов.

Результаты воздействия внутримышечной имплантации образцов материалов «Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» на показатели активности ферментов антиоксидантной защиты в крови подопытных животных представлены в таблице 5.

Как видно из данных таблицы 4, на седьмые сутки после инкорпорации образцов базисных материалов «Фторакс», «Deflex Acrylato» и «Vertex ThermoSens» внутримышечно в переднюю брюшную стенку белым лабораторным крысам не привело к выраженной реакции организма животных, оценку которой проводили по показателям активности антиоксидантных ферментов.

ВЫВОДЫ

Результаты изучения биологического действия базисных стоматологических пластмасс на белых крысах, путем подшивания образцов исследуемых материалов внутримышечно в переднюю брюшную стенку, оценивались по показателям свободно радикального окисления и активностью антиоксидантных ферментов, не выявили статистически достоверных различий по сравнению с контрольной группой животных.

REFERENCES

1. Gozhaya L.D. Allergicheskiye zabolevaniya v ortopedicheskoy stomatologii [Allergic diseases in orthopedic dentistry]. M.: Meditsina. 1988; 160.
2. Kuz' V.S., Dvornik V.N., Teslenko A.I. i dr. Povysheniye kachestva polnogo s'yemnogo protezirovaniya stomatologicheskikh bol'nykh putem ispol'zovaniya novykh bazisnykh materialov [Upgrading of complete removable prosthetic appliance of stomatological patients by the use of new base materials]. *Wiadomości Lekarskie: Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2016; LXIX:2(II): 197-203.
3. Kuz' V.S., Dvornik V.M., Kuz' H.M. Vykorystannya suchasnykh bezakrylovykh bazysnykh materialiv u klinitsi ortopedychnoyi stomatolohiyi [Use of modern non-acrylic basic materials in the clinic of orthopedic dentistry]. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh*. 2016; 3:2: 40-46.

4. Kuz' V.S., Dvornik V.M., Kuz' H.M., Akimov O.YE. Vplyv bazysnykh stomatolohichnykh plastmas na pokaznyky krovi bilykh shchuriv (eksperimental'ne doslidzhennya) [Effect of Basic Dental Plastics on Blood Ratio of White Rats (experimental study)]. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh*. 2017; 4: 5-8.
5. Machohan V.R., Pudyak V.YE., Machohan R.R. Vplyv bazysnykh stomatolohichnykh plastmas na hematolohichni pokaznyky krovi tvaryn [Effect of basic dental plastics on hematological blood count of animals]. *Klinichna stomatolohiya*. 2015; 1: 21-23.
6. Shcherbakov A.S., Gavrilov Ye.N., Trezubov V.N., Zhulev Ye.N. *Ortopedicheskaya stomatologiya [Orthopedic dentists]*. SPb. 1997; 566.
7. Pokrovskiy A.A., Abrarov A.A. K voprosu o perekisnoy rezistentnosti eritrotsitov. *Voprosy pitaniya [To the question of peroxidative resistance of erythrocytes]*. 1964; 6: 44-46.
8. Kaydasheva I.P., Berkalo L.V., Bobovych O.V. ta in. *Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]*. Poltava. 2003; 320.
9. Brusov O.S., Gerasimov A.M., Panchenko L.F. Vliyaniye prirodnikh ingibitorov radikal'nykh reaktsiy na avtookisleniye adrenalina. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny [Effect of natural inhibitors of radical reactions on autooxidation of adrenaline. Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 1976; 1: 33-35.

Данная работа выполнена в рамках НИР: «Применение современных технологий диагностики и лечения для реабилитации стоматологических больных ортопедическими методами» государственная регистрация № 0117U004778. 2016-2021 гг. Подразделение, которое выполняет НИР: кафедра ортопедической стоматологии и имплантологией ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Руководитель НИР: д.мед.н., профессор Дворник В.Н.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Виталий Кузь

Кафедра ортопедической стоматологии с имплантологией ВГУЗУ «УМСА», ул. Шевченко 23, 36011, Полтава, Украина
тел: +38 (099) 7312060
e-mail: www.dantistwww@gmail.com

Прислана: 02.12.2017

Утверждена: 10.04.2018

OPERATIVE TREATMENT OF CORROSIVE ESOPHAGEAL STRICTURES

OPERACYJNE LECZENIE POOPARZENIOWYCH ZWĘŻEŃ PRZEŁYKU

Volodymyr O. Shaprynskyi, Yevhen V. Shaprynskyi, Yaroslav V. Karyi, Serhii A. Lysenko, Oleg O. Vorovskyi, Andrii I. Semenenko

DEPARTMENT OF SURGERY, MEDICAL FACULTY NO 2, NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Nowadays operative treatment of corrosive esophageal strictures remains one of the difficult and unsolved problems in surgery. The level of postoperative complications such as anastomotic leak (develops in 7-30% of cases), infections, pneumonia, pleural empyema, mediastinitis, peritonitis, postoperative corrosive strictures is still rather high.

The aim of our work was to improve the results of surgical treatment of patients with corrosive esophageal strictures by analyzing and refining on conservative therapy options as well as differentiated approach to each operative treatment method.

Materials and methods: 44 patients with corrosive esophageal strictures operatively treated during the period of 1993-2017 were examined. Indications for each of esophagoplasty techniques were established. In colon bypass of the esophagus (26 patients) infusion therapy for prevention of ischemic transplant disorders, roentgenologic and prevascular preparation of future colonic transplant, anti-reflux colonogastric anastomosis were suggested. In gastric esophagoplasty (10 patients), clinically modified transhiatal extirpation of the esophagus with gastric tube plastics, an original method of lengthening of gastric graft, is preferred in clinical practice. Two patients underwent ileocecal segment esophagoplasty because of simultaneous esophageal and gastric lesion or colon diseases.

Results: The best method of esophagoplasty associated with a small number of postoperative complications is clinically modified gastric tube esophagoplasty with formation of single extrapleural esophagogastric anastomosis. In cases when the stomach cannot be used and the marginal artery is well marked, isoperistaltic retrosternal colonoplasty with preservation of blood supply due to the left colonic artery is indicated. Suggested method of ileocecal segment esophagoplasty is used in simultaneous esophageal and gastric lesion, providing the formation of relevant reservoir (the cecum instead of the stomach), antireflux mechanism and preventing the development of peptic ulcers and transplant strictures.

Conclusions: Operative treatment of corrosive esophageal strictures remains a great challenge for surgeons and should be based on individual choice of proper method of esophagoplasty and final intraoperative decision making.

KEY WORDS: corrosive strictures, stomach, colon, ileocecal segment

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 323-325

INTRODUCTION

Nowadays operative treatment of corrosive esophageal strictures is still one of the difficult and unsolved problems in surgery. Esophageal strictures most often develop after esophagus burns, radiation therapy, esophageal varices sclerosis, mycosis, infectious diseases, collagen disease etc., peptic strictures – after reflux-esophagitis, corrosive strictures – after the surgery [1, 2, 3, 4]. There is a great variety of treatment methods of corrosive esophageal strictures both conservative (gullet bougienage, various types of dilation) and operative, but today there is no common view as to the most optimal of them. It refers first of all to the choice of esophagoplasty technique, specifically the choice of transplant for gullet plastics, surgical approach, placement, types and methods of esophago-organ anastomosis formation, prevention and treatment of complications such as anastomotic leak occurring in 7-30 % cases, development of infections, pneumonia, pleural empyema, mediastinitis, peritonitis and postoperative corrosive strictures. Besides, postoperative mortality rate remains rather high – 3.5-30% [5, 6, 7, 8, 9].

THE AIM

The aim of our work was to improve the results of surgical treatment of patients with corrosive esophageal strictures by analyzing and refining on conservative therapy options as well as differentiated approach to each operative treatment method.

MATERIALS AND METHODS

44 patients with corrosive esophageal strictures operatively treated at surgery clinic № 1 of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University and the Department of esophagus and gastro-intestinal tract surgery of state institution “Institute of General and Emergency Surgery of National Academy of Medical Sciences named after V.T.Zaitsev” during the period of 1993-2017 were examined. The age of the patients ranged from 18 to 82 years. The great majority of patients were individuals of 30-59 years.

There were 38 patients with post-burn gullet strictures, 3 – with postoperative corrosive strictures, 5 – with peptic strictures after reflux-esophagitis. Among the patients with post-burn

Table I. Pathologic states and reconstructive operations performed in patients with constrictive diseases of the esophagus

Pathology	Surgery	Number of operations
Post-burn corrosive strictures	Colon patch esophagoplasty (ascending, transverse, descending)	5
	Colon patch esophagoplasty by Montenegro	4
	Retrosternal plastics with the right half of colon	13
	Intraleural esophagoplasty with the colon	3
	Removal of colon patch with formation of gastrocolonic anastomosis	1
	Intraleural esophagoplasty with the stomach	1
	Resection of the esophagus with plastics by Lewis	6
	Gottstein's operation	2
	Clinically modified gastric tube esophagoplasty	1
	Plastics with ileocecal segment	2
Postoperative corrosive strictures	Reconstruction of esophagogastric anastomosis	1
	Plastics by Heller-Dorr	2
Strictures after reflux-esophagitis	Resection of the middle and lower third of the esophagus, esophagogastric anastomosis	1
	Clinically modified gastric tube esophagoplasty	1
	Plastics by Heller-Dorr	3

gullet strictures the causes of the burns were: accidental ingestion of strong alkaline solution – in 18, electrolytic (battery) solution – in 6, concentrated acids (nitric, acetic, hydrochloric, sulfuric, orthophosphoric and others) – in 9, unknown liquid – in 5 patients. Two of three patients with postoperative corrosive strictures had been previously operated for ring stricture of the lower third of the esophagus, and one patient had undergone gastric tube esophagoplasty followed by the development of esophagogastric anastomosis stricture.

Distribution by sex showed the prevalence of males (74.5 %). All the patients underwent comprehensive clinical and laboratory examination. Instrumental methods (ultrasound and spiral computed tomography) were used with mandatory study of barium passage to determine esophageal obstruction degree.

In order to prevent ischemic disorders and improve colonic transplant nutrition as well as to prevent postoperative complications, the patients assigned to undergo esophagoplasty received the suggested preoperative (a day before scheduled operation), intraoperative and postoperative infusion therapy which included intravenous administration of 4 ml of 5% mexidol in 200 ml of saline solution two times a day, 100 ml of tivortin once a day, intravenous slow infusion of 1 ml of 1% nicotinic acid solution two times a day (*useful model patent of Ukraine № 78205 of 11.03.2013 “The method of prevention of colonic transplant ischemia in esophagoplasty”*).

RESULTS AND DISCUSSION

All 48 abovementioned patients underwent reconstructive operations listed in the table (table I).

Colon patch esophagoplasty was performed in 26 patients. It was carried out predominantly for post-burn corrosive strictures in high stricture localization as well as in cases when the stomach could not be used as a transplant because of the burn, oncologic lesion or inappropriately formed gastric fistula. The most preferable method of esophagoplasty in clinical practice is isoperistaltic retrosternal plastics with colon segment consisting partially of

ascending, transverse and descending colon with preservation of blood supply due to the left colic artery. In order to study the angioarchitectonics of the colon we performed angiography and occlusion of supplying vessels preserving the major blood supplying arcade for the development of collaterals in it (*patent of Ukraine on invention №103847 of 25.11.2013 “The method of colonic transplant preparation for esophagoplasty”*). In 20-30 days after the adaptation of colonic transplant to colonoplasty the main stage of operation was performed - colon patch esophagoplasty with simultaneous formation of anti-reflux anastomosis between the lower end of transplant and anterior antral wall by the clinic's method (*patent of Ukraine on invention №103862 of 25.11.2013 “The method of antireflux colonogastric anastomosis formation”*). In postoperative period the patients received enteral feeding with high-caloric formula through nasogastric tube or gastric fistula as well as the administered infusion, antibacterial and anti-inflammatory therapy. On the 8-10th day assessment of anastomoses was done by X-ray examination after oral administration of water soluble contrast agent. After that the patients were allowed to take first liquid and then solid food by mouth. The following postoperative complications developed: esophagocoloanastomotic leak (1), partial esophagocoloanastomotic leak (2), in late postoperative period – stricture formation. Partial anastomotic leaks were managed conservatively. Esophageal strictures were treated conservatively by bougie dilation. Three patients died after retrosternal plastics with the right half of the colon: one from acute cardiovascular insufficiency, one as a result of esophagocoloanastomotic leak with subsequent development of pleural empyema and mediastinitis and one because of bleeding.

Esophagoplasty with the stomach was performed in 10 patients: in 8 patients – after post-burn strictures and in 2 – for peptic strictures after reflux-esophagitis. In clinical practice the most preferable method is transhiatal extirpation of the esophagus with clinically modified gastric tube esophagoplasty, an original method of gastric transplant lengthening (*useful model patent of Ukraine № 85680 of 25.11.2013 “The method of gastric transplant lengthening”*). Transplant formed from the stomach (gastric tube) has a number of advantages: affinity of

esophageal remnant tissues and the stomach; good blood supply provided by the right gastro-cranial artery; need for placing one cervical anastomosis (but not three) with no severe pulmonary complications in case of its leak; less extent of the operation and its better tolerance by the patients. The major complication after esophagoplasty with the stomach was partial esophagocoloanastomotic leak after Lewis operation in 5 patients and after gastric tube esophagoplasty in 2. There were no lethal cases.

However, there are instances when the above mentioned esophagoplasty methods as those with the colon and the stomach cannot be performed. This occurs in simultaneous lesion of the esophagus and the stomach (as in burns) or in colon diseases (malignant invasion to the corresponding portion of the colon, its necrosis), as well as in poorly marked marginal artery. Besides, those types of esophagoplasty have a number of disadvantages: absence of appropriate reservoir, anti-reflux mechanism (cardia performs its function), leading to peptic ulcer formation with subsequent development of transplant strictures. Because of those reasons 2 patients underwent esophagoplasty with ileocecal segment preserving the blood supply due to iliocolic artery and vein (*useful model patent of Ukraine № 78206 of 11.03.2013 "The method of gastroplasty with ileocecal segment"*). This type of plastics was chosen for them because of combined burn injury of the esophagus and the stomach and inability to use colonic segment because of poorly marked marginal artery. The suggested method of esophagoplasty with tube ileocecal segment has the following advantages: it takes into account individual characteristics of the patients when esophagoplasty with the stomach is impossible; adequate conditions for transplant blood supply; the possibility to lengthen the transplant to required sizes; preservation of anti-reflux mechanism due to ileocecal valve with less risk of reflux and inevitable development of peptic esophagitis, peptic ulcers and colonic transplant strictures; preservation of reservoir function of the artificial stomach (in new conditions it is the cecum that fulfills its function). The following postoperative complications occurred: partial leak of esophagoileoanastomosis in one patient which was managed conservatively. No late postoperative anastomotic strictures were noted.

CONCLUSIONS

1. Operative treatment of corrosive esophageal strictures remains a great challenge for surgeons and should be based on individual choice of proper method of esophagoplasty and final intraoperative decision making.
2. The patients assigned to scheduled esophagoplasty should undergo complete and comprehensive laboratory and instrumental investigation including 3-D computed tomography and angiography.
3. The best mode of esophagoplasty with less number of postoperative complications is considered to be clinically modified plastics with the stomach by Chernousov with formation of single extrapleural esophagogastric anastomosis. In cases when the stomach cannot be used but the marginal artery is well marked isoperistaltic retrosternal colonoplasty is indicated with blood supply preservation due to the left colic artery.

4. The suggested method of esophagoplasty with ileocecal segment is used in simultaneous lesion of the esophagus and the stomach, providing the formation of appropriate reservoir (the cecum instead of the stomach), antireflux mechanism which enables to avoid the development of peptic ulcers and transplant strictures.

REFERENCES

1. Bagirov M. M, Vereshchako R. E. Primenenie totalnoy i subtotalnoy ezofagoplastiki v lechenii rubtsovogo stenoza pischevoda [Use of total and subtotal esophagoplasty in treatment of corrosive esophageal strictures]. *Clinical Surgery*. 2008; 8:11–15.
2. Bakirov A. A. Totalnaya plastika pischevoda pri ego strikturah [Total plastics of the esophagus in its strictures]. *Bulletin of Surgery*. 2001; 1:53–57.
3. Chernousov A. F., Andrianov V. A., Chernookov A. I. et al. Plastika pischevoda tolstoy kishkoy u bolnykh s ozhogovymi strikturami pischevoda [Colon patch esophagoplasty in patients with burn esophageal strictures]. *Surgery*. 2003; 7:50–54.
4. Saenko V. F., Andreevich S. A., Kondratenko P. G. et al. Vosstanovitelnye operatsii po povodu rubtsovoy posleozhogovoy striktury pischevoda [Reconstructive operations for post-burn corrosive esophageal strictures]. *Clinical Surgery*. 2002; 5:4.
5. Boiko V. V., Krivoruchko S. A., Savvi S. A. et al. Hirurgicheskoe lechenie rubtsovyykh posleozhogovykh striktur pischevoda i vyihodnogo otdela zheludka [Surgical treatment of post-burn corrosive esophageal and antral strictures]. *Bulletin of Emergency and Reconstructive Medicine*. 2002; 2:187–189.
6. Allahverdian A. S., Mazurin V. S., Isakov V. A. Lechenie sochetannykh rubtsovyykh striktur grudnogo otdela pischevoda i zheludka [Treatment of combined corrosive strictures of thoracic portion of the esophagus and the stomach]. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; 3:61–67.
7. Rahmetov N. R., Zhetimkarinov D. S., Hrebtov V. A. et al. Hirurgicheskoe lechenie sochetannykh striktur pischevoda i zheludka [Surgical treatment of combined strictures of the esophagus and the stomach]. *Surgery*. 2003; 11:17–19.
8. Dantas R, Matede R. Motility of the transverse colon used for esophageal replacement. *J.Clin. Gastroenterol*. 2002;34:225–228.
9. Maish M, Denschamps C. Indications and technique of colon and jejunal interposition for esophageal disease. *Surg. Clin. North. Am*. 2005;85:505–514.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Yevhen V. Shaprynskyi

tel: +380632861199

e-mail: evgensh20078@gmail.com

Received: 20.11.2017

Accepted: 04.04.2018

ЗАЛІЗОДЕФІЦИТ ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

IRON DEFICIENCY REDUCES SYSTEMIC INFLAMMATION IN OBESE WOMEN

Вадим М. Недоборенко, Анна В. Лавренко, Тетяна В. Мамонтова, Людмила Е. Весніна, Ігор П. Кайдашев
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНЬСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ», ПОЛТАВА, УКРАЇНА

Vadim M. Nedoborenko, Anna V. Lavrenko, Tatyana V. Mamontova, Lyudmyla E. Vesnina, Igor P. Kaidashev
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Залізо відіграє важливу роль в функціонуванні імунологічного нагляду за рахунок його стимулюючих та диференціюючих властивостей на імунну систему. Ожиріння супроводжується хронічним низько інтенсивним запаленням і може супроводжуватись зміною концентрації заліза в сироватці крові.

Метою дослідження стало визначення рівня системного запалення при залізодефіцитній анемії у хворих на ожиріння

Матеріали та методи: В дослідженні взяли участь 40 жінок із залізодефіцитною анемією (30 з ожиріння та 10 без ожиріння) та 10 з ожиріння з аналогічним віком (контрольна група). Оцінювали показники гемограми, параметрів обміну заліза (сироваткове залізо, феритин, гепсидин, загальна залізов'язуюча здатність сироватки крові, насичення трансферину залізом) та маркерів запалення: С – реактивного білку і інтерлейкіну-6 в сироватці крові.

Результати: Всі пацієнти були жіночої статі з середнім віком $40,3 \pm 7,59$ років. При розподілу хворих за причиною виникнення та ступенем тяжкості залізодефіцитної анемії встановлено відсутність вірогідної різниці між групами. С – реактивний білок був значно вищим у жінок в контрольній групі в порівнянні з групами жінок з залізодефіцитною анемією ($p < 0,05$), тим часом групи з залізодефіцитною анемією мали в порівнянні між собою незначимі розбіжності ($p > 0,05$). Інтерлейкін-6 також мав вищий рівень в контрольній групі в порівнянні з групами жінок що хворіли на залізодефіцитну анемію ($p < 0,05$) та на противагу С – реактивний білок груп з залізодефіцитною анемією мали значиму розбіжність між собою ($p < 0,05$). Гепсидин сироватки крові був вищим у жінок з залізодефіцитною анемією без ожиріння ($p < 0,05$) у порівнянні з групою жінок з залізодефіцитною анемією з ожиріння та контрольною групою, які не мали значимої розбіжності ($p > 0,05$).

Висновок: Рівень системного запалення при залізодефіцитній анемії у хворих на ожиріння нижчий, чим у хворих із залізодефіцитною анемією, що визначалося за рівнями інтерлейкіну-6 та С – реактивного білку в сироватці крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ожиріння, системне запалення, залізодефіцитна анемія

ABSTRACT

Introduction: Iron plays an important role in the functioning of immunological monitoring due to its stimulating and differentiating effect on the immune system. Obesity is accompanied by chronic low grade inflammation and may be accompanied by a change in the concentration of iron in the blood serum.

The aim of the study was to determine the level of systemic inflammation in iron deficiency anemia in patients with obesity.

Materials and methods: 40 women with iron deficiency anemia (30 with obesity and 10 without obesity) and 10 with obesity of a similar age (control group) participated in the study. We evaluated hemogram parameters, indicators of iron exchange (serum iron, ferritin, hepcidin, total iron binding capacity, transferrin saturation) and inflammatory markers: C-reactive protein and interleukin-6 in the blood serum.

Results: All patients were females with an average age of 40.3 ± 7.59 years. In the distribution of patients by the cause and the severity degree of iron deficiency anemia, there is no probable difference between the groups. C-reactive protein was significantly higher in women in the control group as compared with the groups of women with iron deficiency anemia ($p < 0.05$). Meanwhile, the groups with iron deficiency anemia had insignificant differences ($p > 0.05$). Interleukin-6 also had a higher level in the control group as compared with the groups of women who had iron deficiency anemia ($p < 0.05$) and, in contrast to the C-reactive protein of the group with iron deficiency anemia, had a significant divergence ($p < 0.05$). Hepcidin of blood serum was higher in women with iron deficiency anemia without obesity ($p < 0.05$) as compared to women with obesity and control group who did not have a significant difference ($p > 0.05$).

Conclusions: The level of systemic inflammation in iron deficiency anemia in patients with obesity is lower than in patients with iron deficiency anemia, which was determined by levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the blood serum.

KEY WORDS: obesity, systemic inflammation, iron deficiency anemia.

ВСТУП

Залізо відіграє важливу роль в імунологічному нагляді за рахунок його стимулюючих та диференціюючих властивостей на імунну систему. Дефіцит його, з анемією або без неї, пов'язаний зі змінами у багатьох молекулярних та клітинних імунних реакцій [1], при цьому спостерігаються менш виражені зміни в системі гуморального імунітету [2]. Підтвердженням цьому є проведені дослідження, які показують, що рівень заліза в макрофагах регулює вироблення ними цитокінів [3]. Крім того, зниження його рівня також порушує їх продукування лімфоцитами [4].

Важливою молекулою, що регулює обмін заліза та бере участь разом із прозапальними цитокінами в розвитку системного запалення, є гепсидин [5]. Як наслідок цієї взаємодії, поглинання заліза з їжі знижується шляхом гепсидин - опосередкованого зменшення експресії феропортину ентероцитів (єдиним відомим на сьогодні експортером заліза), що призводить до зниження вмісту циркулюючого рівня заліза, яке посилюється пригніченням експорту його з макрофагів шляхом того ж механізму.

Починаючи з 2006 року, коли Bekri et al.[6] вперше описав взаємозв'язок між гепсидином, дефіцитом заліза та ожирінням (ОЖ), як фактора хронічного низько інтенсивного запалення [7], ведуться дискусії лише про вплив самого каскаду запальної реакції на метаболізм заліза. Отже, постає питання чи дефіцит заліза може призвести до зниження системної запальної реакції.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження стало визначення рівня системного запалення при залізодефіцитній анемії у хворих на ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведене після дозволу комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії, усі обстежені особи підписали добровільну інформовану згоду.

Обстежено 40 хворих жінок на залізодефіцитну анемію (ЗДА) (30 жінок із супутнім ОЖ та 10 без ОЖ), які знаходились на лікуванні у поліклінічному відділенні 1-ої міської клінічної лікарні м. Полтава в період з березня 2016 року по січень 2017 року. Групу порівняння склали 10 жінок хворих на ОЖ без ЗДА.

Критеріями включення була наявність залізодефіцитної анемії, що встановлена на основі: рівня гемоглобіну (Hb) ≤ 120 г/л для жінок, ознак мікроцитозу та гіпохромної анемії (Mean Corpuscular Volume (MCV) ≤ 80 фл, Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) $\leq 27,5$ пг, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) ≤ 335 г/л, за наявності рівня сировоткового заліза (СЗ) $< 11,5$ мкмоль/л, загальної залізо зв'язуючої здатності сировотки крові (ЗЗЗС) > 72 мкмоль/л, насичення

трансферина залізом (НТЗ) $< 15\%$ та рівнем феритину ≤ 12 нг/мл в сироватці крові.

Визначення параметрів крові проводилися на гематологічному аналізаторі BC 3000 Plus Mindray, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

Визначення рівня заліза в сироватці крові та ЗЗЗС проводили наборами реагентів ТОВ «СпайнЛаб», Україна. НТЗ проводилося методом розрахунку вміст $C3/ЗЗЗС \cdot 100\%$.

Рівень феритину (ООО «Алкор-Био», Росія), гепсидину («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols», Peninsula Laboratories, LLC, США), С – реактивного білку (СРБ) (ООО «Хема», Росія) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу.

Також всім пацієнтам проводили визначення рівня загального білку, загального білірубину, АЛТ, АСТ, креатиніну, ендоскопічні та рентгенологічні обстеження шлунково-кишкового тракту, для виключення виразково-запальних захворювань на момент дослідження.

Для всіх хворих обстеження включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон, обчислення індексу маси тіла (ІМТ). Індекс розраховується як відношення маси тіла в кілограмах (кг) до квадрату зросту в метрах (m^2). ОЖ у дорослих встановлювалося згідно визначення ВООЗ на основі $ІМТ \geq 30$ kg/m^2 .

Характер розподілу жирової тканини визначається за допомогою коефіцієнта окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС). Величина ОТ/ОС жінок $> 0,85$ свідчить про абдомінальний тип ОЖ.

Із дослідження було виключено хворих, які на момент дослідження: вживали препарати заліза протягом останніх 3 місяців, вживали частіше ніж до 3 разів на тиждень НПЗП протягом останніх 6 місяців, стани зі значними кровотечами за останні 6 місяців, онкопатологію, аутоімунні захворювання, гострі та хронічні захворювання, що можуть призвести до тканинної гіпоксії, хронічна ниркова недостатність, хронічні захворювання печінки з гепатоцелюлярною недостатністю, вегетаріанство, вагітність та лактація.

Стастична обробка отриманих даних виповнена за допомогою програмного пакета SPSS 17.0. Достовірність розбіжностей (p) антропометричних даних та гематологічних показників оцінювали за однофакторним дисперсійним аналізом для незалежних груп (ANOVA). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Обстежені жінки мали середній вік $40,3 \pm 7,59$ років. При розподілу хворих за причиною виникнення та ступенем тяжкості ЗДА встановлено відсутність вірогідної різниці між групами.

При аналізі антропометричних даних жінок група ЗДА з ОЖ мала статистично більший показник ІМТ в порівнянні з групою ЗДА без ОЖ ($p < 0,05$) та не мала статис-

Таблиця I. Антропометрична характеристика хворих на ЗДА з та без ОЖ (M±SD)

Показник одиниця виміру	Група ЗДА з ОЖ (n = 30)	Група ЗДА без ОЖ (n = 10)	Контрольна група (n = 10)	p
Вік, років	40,3±7,59	37,1 ±9,55	42,1±8,55	>0,05
Зріст, м	1,66 ±0,04	1,65± 0,05	1,67± 0,03	>0,05
Вага, кг	86,8± 5,74 ^a	62,6 ±4,69 ^b	90,2±3,58 ^a	<0,05
ІМТ, кг/м ²	31,1±0,97 ^a	22,7 ±1,33 ^b	32,0±1,21 ^a	<0,05
ОТ/ОС, см	0,88±0,03 ^a	0,72±0,03 ^b	0,88±0,02 ^a	<0,05

Примітка: aa, vv = не значима розбіжність; av = значима розбіжність.

Таблиця II. Показники гемограми та параметрів обміну заліза у жінок з ЗДА з та без ОЖ (M±SD)

Показник одиниця виміру	Група ЗДА з ОЖ (n = 30)	Група ЗДА без ОЖ (n = 10)	Контрольна група (n = 10)	p
Еритроцити, 10 ⁹ /л	3,98 ±0,26	4,0 ±0,2	4,3±0,2	>0,05
Нб, г/л	90,4±10,3 ^a	91,6± 8,65 ^a	129±3,8 ^b	<0,05
МСV, фл	71,6 ±5,1 ^a	72,0± 4,8 ^a	88,4±4,6 ^b	<0,05
МСНС, г/л	316,6 ±19,42 ^a	316,3± 15,8 ^a	338,9±6,0 ^b	<0,05
МСН, г/л	22,6 ±1,95 ^a	22,7 ±1,83 ^a	29,9±1,3 ^b	<0,05
Fe ³⁺ , мкмоль/л	5,6±2,38 ^a	7,3±1,4 ^a	15,3±2,34 ^b	<0,05
ЗЗЗС, мкмоль/л	74,5±2,0 ^a	73,8±1,3 ^a	61,0±4,96 ^b	<0,05
НТЖ, %	7,7±3,30 ^a	9,8± 2,0 ^a	25,0±2,5 ^b	<0,05
Феритин, нг/мл	4,7±2,68 ^a	3,5±2,93 ^a	29,7±10,8 ^b	<0,05

Примітка: aa, vv = не значима розбіжність; av = значима розбіжність.

тичної значимої розбіжності в порівнянні з контрольною групою (p > 0,05). Аналіз величини співвідношення ОТ/ОС виявив, що всі досліджувані хворі цієї групи мали абдомінальний тип відкладення жирової тканини (Табл. I).

Показники Нб, МCV, МСНС, МСН, СЗ, НТЗ та феритину у групах жінок хворих на ЗДА без та з ОЖ порівняно з контрольною групою були значно меншими (p < 0,05) та мали в порівнянні між собою не значимі розбіжності щодо цих параметрів (p > 0,05). ЗЗЗС на противагу у групах жінок хворих на ЗДА без та з ОЖ порівняно з контрольною групою був значно вищим (p < 0,05) та мав в порівнянні між собою не значимі розбіжності (p > 0,05) (Табл. II).

СРБ був значно вищим у жінок в контрольній групі в порівнянні з групами жінок з ЗДА (p < 0,05), тим часом групи з ЗДА мали в порівнянні між собою не значимі розбіжності (p > 0,05). ІЛ-6 також мав вищий рівень в контрольній групі в порівнянні з групами жінок що хворіли на ЗДА (p < 0,05) та на противагу СРБ групи з ЗДА мали значиму розбіжність між собою (p < 0,05). Гепсидин сироватки крові був вищим у жінок з ЗДА без ОЖ (p < 0,05) у порівнянні з групами жінок з ЗДА з ОЖ та контрольною групою, які не мали значимої розбіжності (p > 0,05) (Рис. 1).

ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження показало стан метаболізму заліза, а саме дефіцит, при абсолютній (справжній) ЗДА (Нб, МCV, МСНС, МСН) [8] використовуючи достатньо

широкий спектр показників його обміну (СЗ, НТЗ, ЗЗЗС та феритину) [9] та основних прозапальних маркерів в групах жінок з ЗДА з та без ОЖ в порівнянні з контрольною групою без ЗДА.

Як видно статистичної різниці в параметрах гемограми та маркерів гомеостазу заліза між досліджуваними групами жінок не було, окрім гепсидину. Однак, рівень феритину, як білка гострої фази запалення [10], в сироватці крові був в групі ЗДА з ОЖ дещо вищий (4,7±2,68) ніж в ЗДА без ОЖ (3,5±2,93 нг/мл), а концентрація заліза нижча (5,6±2,38 мкмоль/л), ці результати узгоджуються з даними літератури [11]. Напротивагу цьому в контрольній групі рівень феритину та заліза був в межах норми (29,7±10,8 та 15,3±2,34 відповідно).

В останні роки ожиріння вивчається, як стан хронічного низько інтенсивного запалення, що виникає внаслідок збільшення маси жирової тканини та надмірною продукцією медіаторів запалення, зокрема ІЛ-6 та СРБ [12].

В нашому дослідженні ми спостерігали також підвищений рівень ІЛ-6 в контрольній групі (2,1±1,4 пг/мл), що мали значимі розбіжності в порівнянні з групами жінок з ЗДА в поєднанні з ОЖ (1,6±0,8 пг/мл) та без ОЖ (0,9±0,7 пг/мл), результати частково узгоджуються з проведеним дослідженням Feng-Xue et al. [13] та Ekiz et al. [14]

Наші дані щодо іншого маркера запальної реакції (СРБ) у порівнянні груп з ЗДА без ОЖ та з ОЖ

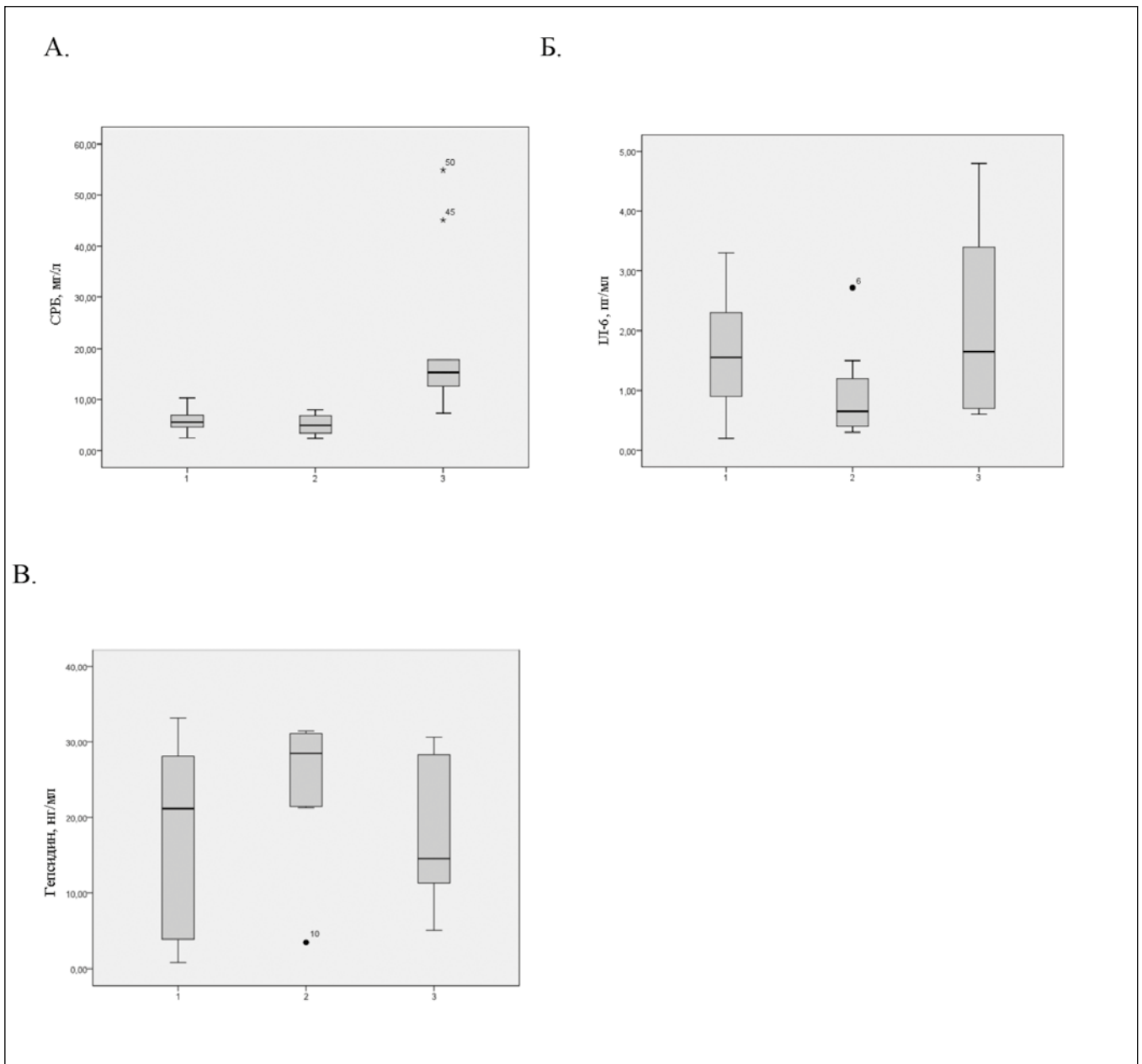


Рисунок 1. Маркери системного запалення СРБ – (А), ІЛ-6 – (Б) та гепсидину - (В) у хворих жінок на: ЗДА з ОЖ – (1), ЗДА без ОЖ – (2) та контрольної групи (3)

($5,0 \pm 2,1$ мг/мл та $5,9 \pm 2,0$ мг/мл відповідно) не мають значущої статистичної розбіжності, що лише частково узгоджується з результатами попередньо проведеними дослідженнями Sanad et al. [15], що можливо пояснити встановленою Cheng et al. [16] and Karl et al. [17] наявністю визначного ступеня ожиріння для підвищення гепсидину та запальних маркерів.

Але при порівнянні з контрольною групою, де лише жінки з ОЖ ($21,3 \pm 12,0$ мг/мл) та групою ЗДА з ОЖ наявна значна статистична розбіжність, що підтверджує наше припущення щодо зниження рівня системного запалення при залізодефіцитній анемії у хворих жінок на ожиріння.

Гепсидин - пептидний гормон, який виділяється печінкою і адипоцитами та відноситься до гостро фазових білків, синтез якого регулюється циркулюючим в крові

і депонованим в клітинах рівнем заліза, активністю еритропоезу та системним запаленням. Тому в будь-який час експресія гепсидину визначається взаємодією цих шляхів і відносною силою кожного з цих окремих сигналів. Коли вміст заліза в організмі підвищений та наявне запалення виділення гепсидину підвищується [18]. Дане дослідження виявило значне збільшення рівня гепсидину в групі з ЗДА без ОЖ ($25,4 \pm 8,6$ нг/мл), при порівнянні з групою ЗДА з ОЖ та контрольною ($16,6 \pm 11,9$ нг /мл та $14,4 \pm 12,0$ нг/мл відповідно). Даний результат подібний до проведеного Raj Vuppalanchi et al. Post-hoc порівняльного тестування, яке показало значно більш високий рівень гепсидину в сироватці крові при II та III ступеня ожиріння ($IMT \geq 35$ кг/м²) у порівнянні з особами, які мали I ступінь ожиріння і нормальний IMT [19].

ВИСНОВОК

Рівень системного запалення при залізодефіцитній анемії у хворих на ожиріння нижчий, чим у хворих із залізодефіцитною анемією, що визначалося за рівнями інтерлейкіну-6 та С – реактивного білку в сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chandra RK. Iron and Immunocompetence. *Nutr. Rev.* 1976; 34:129-132.
2. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131:568–580.
3. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):500–510.
4. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, et al. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol.* 2001;126:466–473
5. Dao MC, Meydani SN. Iron Biology, Immunology, Aging, and Obesity: Four Fields Connected by the Small Peptide Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition.* 2013;4(6):602-617.
6. Bekri S, Gual P, Anty R et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology.* 2006;131:788–796.
7. Lavrenko AV, Shlykova OA, Kutsenko LA et al. Pharmacogenetic features of the effect of metformin in patients with coronary heart disease in the presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in terms of PPAR- γ 2 gene polymorphism. *Ter Arkh.* 2012;84(9):35-40.
8. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology* 2011;64:287-296.
9. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med.* 2015; 372:1832-1843.
10. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2011;3(1):118- 127.
11. Fricker J, Le Moel G, Apfelbaum M. Obesity and iron status in menstruating women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1990;52(5):863-866.
12. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:461-465.
13. Feng Xue-bin, Yang Xi-qiang, Shen Jin. Influence of iron deficiency on serum IgG subclass and pneumococcal polysaccharides specific IgG subclass antibodies. *Chin Med J.* 1994;107: 813–816.
14. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J.* 2005;5(7):579-583.
15. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study. *Italian Journal of Pediatrics.* 2011;37:34. doi.org/10.1186/1824-7288-37-34
16. Cheng HL, Bryant CE, Rooney KB et al. Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia. *PloS One.* 2013; 8(7):e68675. doi.org/10.1371/journal.pone.0068675
17. Karl JP, Lieberman HR, Cable SJ et al. Poor iron status is not associated with overweight or overfat in non-obese pre-menopausal women. *J Am Coll Nutr.* 2009; 28(1): 37–42.
18. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J et al. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. *Nutrients.* 2014;6(8):3062-3083.
19. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ et al. Serum Hepcidin Levels Are Associated With Obesity but Not Liver Disease. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2014;22(3):836-841.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Вадим Недоборенко

вул. Шевченка, 23, 36011, Полтава, Україна

тел. +38 (050)201-12-05

e-mail: vadimphd@ukr.net

Надіслано: 12.12.2017

Затверджено: 11.04.2018

DEVELOPMENT OF INFORMATIONAL-COMMUNICATIVE SYSTEM, CREATED TO IMPROVE MEDICAL HELP FOR FAMILY MEDICINE DOCTORS

OPRACOWANIE INFORMACYJNO-KOMUNIKACYJNEGO SYSTEMU MAJĄCEGO NA CELU USPRAWNIENIE PRACY LEKARZY PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

Vladyslav A. Smiianov, Natalia O. Dryha, Olha I. Smiianova, Victor K. Obodyak., Tatyana O. Zudina

SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Today mobile health's protection service has no concrete meaning. As an research object it was called mHealth and named by Global observatory of electronic health's protection as "Doctor and social health practice that can be supported by any mobile units (mobile phones or smartphones), units for patient's health control, personal computers and other units of non-wired communication". An active usage of SMS in programs for patients' cure regimen keeping was quiet predictable. Mobile and electronic units only begin their development in medical sphere. Thus, to solve all health's protection system reformation problems a special memorandum about cooperation in creating E-Health system in Ukraine was signed.

The aim: Development of ICS for monitoring and non-infection ill patients' informing system optimization as a first level of medical help.

Materials and methods: During research, we used systematical approach, meta-analysis, informational-analytical systems' schemes projection, expositive modeling.

Developing the backend (server part of the site), we used next technologies: 1) the Apache web server; 2) programming language PHP; 3) Yii 2 PHP Framework.

In the frontend developing were used the following technologies (client part of the site): 1) Bootstrap 3; 2) Vue JS Framework.

Results and conclusions: Created duo-channel system "doctor-patient" and "patient-doctor" will allow usual doctors of family medicine (DFM) take the interactive dispensary cure and avoid uncontrolled illness progress. Doctor will monitor basic physical data of patient's health and curing process. The main goal is to create automatic system to allow doctor regularly write periodical or non-periodical notifications, get patients' questioning answers and spread information between doctor and patient; that will optimize work of DFMs.

KEY WORDS: ICS, duo-channel connection, medical help quality, chronic non-infection maladies, DFM

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 331-334

INTRODUCTION

Progress and development of informational-communicative system (ICS) that can be seen during last decade, can make qualitative changes in many humane life spheres. Informatisation is often understood as synonym for XXI century. Recent years are full of such notions as "internet society" or "internet service". Health protection as a social sphere also actively takes part in informatisation. Internet service takes more and more new medical spheres: prophylaxis, rehabilitation, epidemiological analyses, expert analyses and ruling of medical-organizational services (like distance-checking patients in consultation centers, keeping electronic medical cards or medical-social registers) [1].

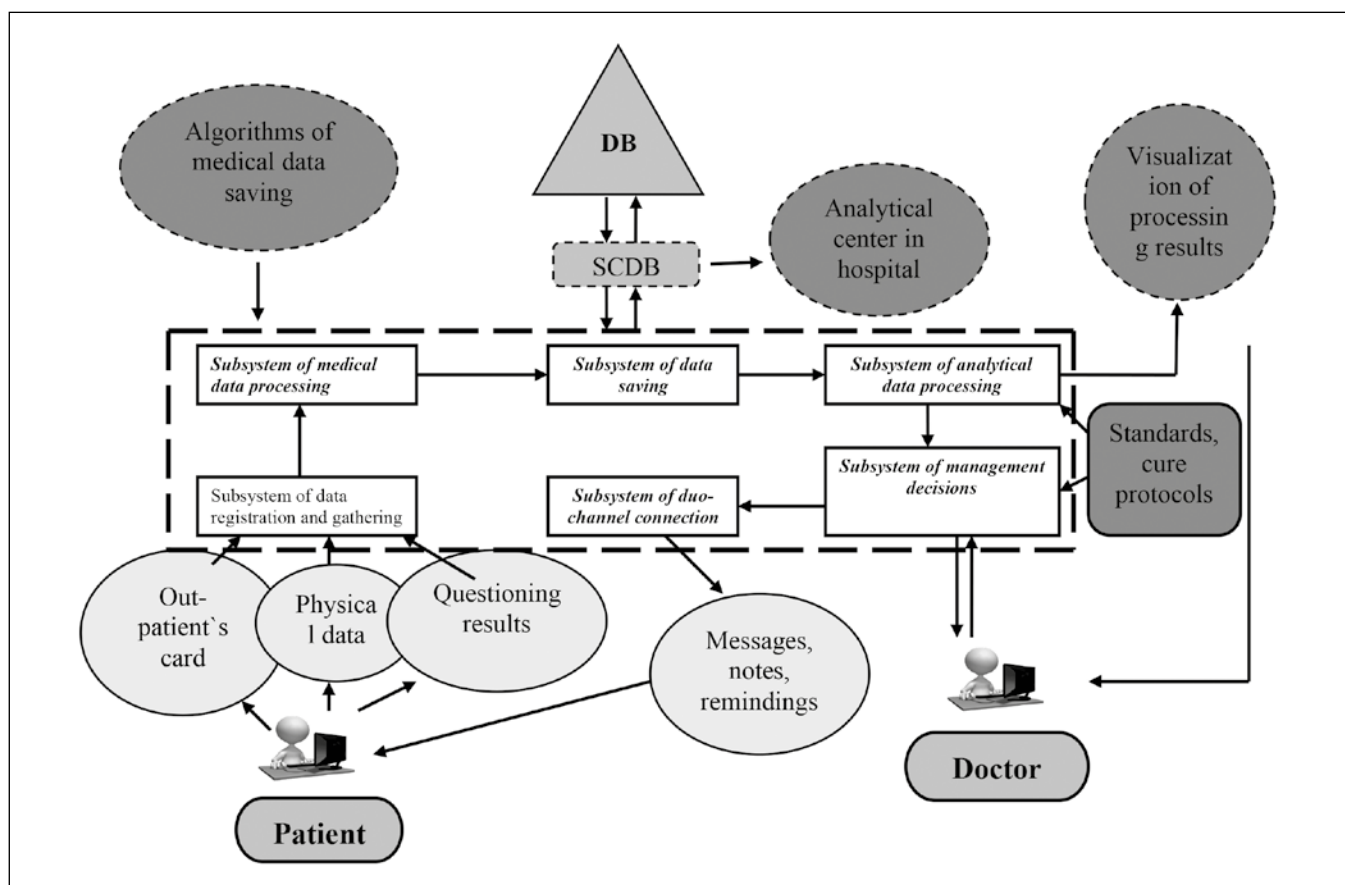
Today mobile health's protection service has no concrete meaning. As an research object it was called mHealth and named by Global observatory of electronic health's protection as "Doctor and social health practice that can be supported by any mobile units (mobile phones or smartphones), units for patient's health control, personal computers and other units of non-wired communication". An active usage of SMS in programs for patients' cure regimen keeping was quiet predictable. Mobile and electronic units only begin their development in

medical sphere. Thus, to solve all health's protection system reformation problems a special memorandum about cooperation in creating E-Health system in Ukraine was signed. [2].

WHO claims that development, successful application and using of electronic health's protection program is based on 5 main subjects: monitoring, creation of electronic medical documentation, analysis of tendency and ways of development with further result publication to inform patients, who will understand it better. In case of strategically and systematically well done application electronic health protection system can cause a revolution in all health's protection sphere, by supplying all patients, who use mobile phones or other gadgets, with medical information and on-line help. Such type of medical service has great advantages, especially for patients, who live in far or hard-accessible regions and will not get a medical help in other way [2].

Researching and development of mHealth services and additions became one of the most important subject among scientific society. mHealth now is used for monitoring, prophylaxis and diagnostics of maladies [3].

Development of Internet medical registry social system has a lot of advantages for health's protection system, for example, lower and more effective management of great



Pic. 1. Component structure of ICS

amount of patients' information and centralization of their medical data [4].

In low-developed countries we see high interest for capitalization of wide medical electronic internet system for development of medical information-searching services that then may make better medical monitoring and patients' consultations. We have got proved facts that claim this system usage can really help to avoid such problems as lack of specialists, not high qualification, or/and non-conformity to patient needs, price of service and transport, lack of proved information sources [5].

An active usage of SMS in programs for patients' cure regimen keeping was quiet predictable. This cheap or free service helps sending messages, so patients have no extra-need of a live talk. Doctor can oversee all messages to get the picture of patient's state. In such way mobile health's protection units can save humane life, low a number of illness cases and lack of working capacity and low medical service expenses for patients with chronic non-infection maladies because main part of medical expenses in low-developed and developing countries are based on such patients [6, 7].

However, non-infection maladies are one of the main causes of high mortality rate. Among 57 million registered deaths, non-infection maladies cause at least 36 million, including 14 million at the age 30-70 years [8].

Mobile and electronic units only begin their development in medical sphere. Thus, to solve all health's protection system reformation problems a special memorandum

about cooperation in creating E-Health system in Ukraine was signed. We have created and took into application a special system of e-reminder for patients with arterial hypertension that had already proved it's medical, social and financial effectiveness on regional level [9].

Nevertheless, we have no fully done system of connection with dispensary patients viz. duo-channel system of DFM-patient communication to attend patient during their dispensary cure.

THE AIM

Development of ICS for monitoring and non-infection ill patients' informing system optimization as a first level of medical help.

MATERIALS AND METHODS

During research, we used systematical approach, meta-analysis, informational-analytical systems' schemes projection, expositive modeling.

Developing the backend (server part of the site), we used next technologies: 1) the Apache web server; 2) programming language PHP; 3) Yii 2 PHP Framework.

In the frontend developing were used the following technologies (client part of the site): 1) Bootstrap 3; 2) Vue JS Framework.

Results and discussion

ICS developed by us as a type of first level medical help today is one of vital options for modern high-quality medical service.

ICS today is a collection of organizing and technical units for information saving and exchange. It's main operations include (Pic. 1):

- Registration of patients and medical information collecting;
- Data processing;
- Data saving;
- Analytical data processing;
- Taking management decisions;
- Subsystem of duo-channel connection.

The ICS subjective and objective patient's state, anamnesis and diseases' data are taken from "Out-patient's cards" (registration form № 025/o). Physical data are sent from questioning results that are sent before to each patient personally. Diagnosis and passport data are taken from registration form №025/o; such information as: purpose and number of visits to DFM and specialists, information about dispensary examination, number of additional analyses (laboratorial or instrumental) and their results, prescribed cure, number of exacerbation, ambulance calling and hospitalization, is gathered. Each doctor has to take an inner audit, using questioning, to get information about full medical information of any patient, his/her attitude to health's state self-control, risk factors, keeping healthy way of live and prescribed cure. Taking all this into account, doctor can monitor, analyze and compare all data to make further management decisions.

The ICS also has to protect medical confidentiality and personal data, and doctor gets an agreement to get and work with this information. All information is confidential, each patient, registered in this system, has access only to his/her personal page and information about his/her disease but has an ability to correct information. During creation of informational system (IS) and database (DB) we kept system ability to widen to change and add information during cure. And after such operations any program code has not to be changed.

Gathered information is analyzed and processed using algorithms of previous processing and saving of medical data. Then all information is saved by system of control of database (SCDB) and then goes into subsystem of analytical processing that archives medical data, their protection from unauthorised access and visualization of processing results in a form of diagrams and graphics. Thus, doctor has a possibility to do the analytical processing of given information about any patient's dispensarisation, to analyze questioning results, health state examinations, etc. In the end, all generalized information is sent to the analytical center to some concrete hospital to be then accumulated and analyzed by specialists of some department or ward.

Among other tasks, presented in this program, we have reception and sending of messages by addressees, and saving of this information in database (DB). Users can access their personal page after passing the special authorization (registration). Unauthorized users are readdressed to the first start page. Doctors' and patients' data are saved separately in database.

After some processing and query routing the program will renew information about user's last site activity to show his/her status: off- or on-line. Each user starts in program new caching of all information and the program fixes the time of last user's activity on the site, that helps to value ICS productivity.

For bigger comfort and simplicity of using of subsystems of processing, registration and data saving, and duo-channel connection, we created a special addition with screen form, at the start page of which one can see a basic information about patient (passport data and diagnosis) and information about general health state, based on the physical data. On the upper panel of personal page patient can find such elements as function "reminding" that shows recent and upcoming questioning and examinations and function "incoming messages" and button to be out of personal page. All incoming messages are saved in DB. During message sending system checks all possible addressees, because only concrete patient can send a message to concrete doctor and vice versa. Depending on whether patient/doctor is on-line, messages are either coming to him/her directly or saved in cache memory. And if user is on-line but not in a chat, he/she will be notified about new messages.

Created duo-channel subsystem allows doctor to make an active dispensary monitoring of patient and to avoid unexpected disease's progress by dynamic monitoring of main physical data of patient, his/her live regime and cure. This system allows sending periodical or non-periodical messages-notifications about some recommendations and prescribing to health self-control (taking blood pressure, or glucose-level in blood, keeping of healthy lifestyle and cure process or necessity of real-time visit to DFM) to single patient or patients' group. These notifications are can be not answered on, but doctor can see whether patient had seen them or not. Other group of messages contains questions (about health state) that have to be answered in real-time after sending. After getting, analyzing, processing of information doctor gets results and decides, if it is necessary, to visit patient, to call him/her for an examination, to call an ambulance, or to make a hospitalization. Logically, patient gets a message with commands for the mentioned deeds. In the case on need, patients can consult doctor on-line. All information is generalized and saved in DB.

Duo-channel connection of ICS allows not only monitor health state of patient, react on it's changing, but also enlist patients for them can self-control their physical state, keeping healthy way of life and medical prescriptions.

In Ukraine presented ICS technologies are only developing. Our ICS allows all hospitals modernize the monitoring system as a first type of aid in the first level. Moreover, we have to admit that new program is very comfortable for all new Internet-users, like doctors and patients both: for them we have created comfortable and understandable interface, program is settled and prepared simply and each user can freely operate with additions. This software helps to send all messages to all patients of different age categories quickly.

We consider, mentioned method of distance communication with using of modern communication units makes cure effectiveness higher, decreases expenses of both doctor and patient and in general increases quality of medical help with non-infection maladies.

CONCLUSIONS

1. ICS is a gathering of organization and technical units for saving and processing of information that allows take interactive dispensary cure and quickly send messages-notifications to wide circle of patients.
2. Regular duo-channel connection helps patients improve self-control, make patients more responsible for their health and keep healthy lifestyle and medical prescriptions.
3. Developing of this program helps decrease the amount of work and optimize it for DFMs, improve quality of first medical help.
4. New program is very comfortable for all new Internet-users, like doctors and patients both: for them we have created comfortable and understandable interface, program is settled and prepared simply and each user can freely operate with additions.

REFERENCES

1. Levanov V. From telemedicine to e-health: the evolution of terms. *Medical alnames*. 2012;2(21):16–19.
2. mHealth New horizons for health through mobile technologies. Report on the results of the Second Global eHealth Survey. Series «Global Observatory on e-Health». World Health Organization. 2013; 3: 102.
3. Fleming N, Becker E, Culler S, Cheng D, McCorkle R, Graca B, Ballard D. The impact of electronic health records on workflow and financial measures in primary care practices. *Health Services Research*. 2014 Feb; 49(1 Pt 2):405–420.
4. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M, HerrerosGonzález J. Mobile apps in cardiology: review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2013 Jul 24;1(2):15. doi:10.2196/mhealth.2737.
5. Ivatury G, Moore J, Bloch A. A Doctor in Your Pocket: Health Hotlines in Developing Countries. *Innovations: Technology, Governance, Globalization*. 2009;4(1):119–153.
6. American Medical Association. Department of Health and Human Services – Centers for Medicare and Medicaid Services. Chronic care management services. 2016.
7. Demidov A. Information technology for mobile healthcare. Questions of the organization and informatization of public health services. 2013;1:53–60.
8. Källander K, Tibenderana K, Akpogheneta J, Strachan L, Hill Z, H. ten Asbroek A, Conteh L, Kirkwood R, Meek R. Mobile health (mhealth) approaches and lessons for increased performance and retention of community health workers in low- and middle-income countries: a review. *Journal of Medical Internet Research* 2013 Jan; 15(1):17. 10.2196/jmir.2130
9. Smeyanov V, Tarasenko S, Smeyanova O. Development and application of the informational and communication technologies in quality standards of health care management for patients with arterial hypertension. *Georgian Medical News*. 2014;7(232): 65–68.

The work is carried out within the framework of research work “Scientific substantiation of improving the quality care and public health at the regional level”. State registration number 0110U007572.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vladyslav Smiianov

tel: +380507713008

e-mail: v.smiyanov@med.sumdu.edu.ua

Received: 05.12.2017

Accepted: 20.03.2018

CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGY OF DENTAL CARIES IN CHILDREN FROM REGIONS WITH HIGH AND OPTIMUM FLUORINE CONTENT IN DRINKING WATER

EPIDEMIOLOGIA PRÓCHNICY ZĘBÓW U DZIECI Z REGIONÓW Z WYSOKĄ I OPTYMALNĄ ZAWARTOŚCIĄ FLUORU W WODZIE PITNEJ

Valentina Trufanova, Olha Sheshukova, Vadym Davydenko, Tetiana Polishchuk, Sofia Bauman, Vitalina Dobroskok

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", UKRAINE, POLTAVA

ABSTRACT

Introduction: Prevention of dental diseases in children is the priority item on the modern dentistry agenda. Among the undeniable factors known as contributing into caries incidence, there is fluoride content in the external environment, especially in drinking water, which is the main source of fluoride intake.

The aim: This study is aimed at evaluating dental caries indices in children and adolescents inhabiting in areas with optimal and high-level fluoride concentration in drinking water and assessing their level of oral hygiene.

Materials and methods: To explore the caries epidemiology in the regions with optimal and high fluoride content, we examined 315 children aged 6, 12 and 15 who live in the city of Poltava (fluoride content in drinking water is 0.9-1.2 mg / l) and 91 children of the same age residing in the village of a town type Mashivka (fluoride content in drinking water ranges from 1.7 to 2.9 mg / l).

Results: More than half of the 6-year-old children of both groups have decayed teeth.

The comparative analysis of the prevalence and intensity of caries in the children aged 12 and 15 years demonstrated a significant increase in the number of individuals diagnosed to have caries with increasing age in both groups.

Conclusions: Our research suggests that, along with the number of other cariogenic factors, fluorosis contributes to a more intense course of caries progression.

This situation demands wider health policy measures to support primary and secondary caries prevention and management among the children.

KEY WORDS: dental caries, fluorosis, children

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 335-338

INTRODUCTION

Prevention of dental diseases in children is the priority on the modern dentistry agenda. Oral health has been recognized as an integral component of the right to health. Oral health of an individual starts developing in the early childhood and depends on the general health condition as well as on the influence of environmental factors.

Dental caries continues to be a major public health issue worldwide, even in developed countries. Despite the dynamic development of dental technologies, the caries prevention still remains challenging for health care and medical science.

Caries is the most prevalent chronic childhood diseases that occurs as much as 5 times more often than asthma, 4 times more often than obesity, and is 20-fold more common than diabetes. There exists a viewpoint presuming that caries is a disease difficult to be cured or can not be cured at all, i.e. an irreversible disease, due to the complex interaction of cultural, social, behavioural, nutritional and biological risk factors associated with its initiation and development [1].

Environmental impacts rank one of the leading positions in triggering caries. The composition and properties of commu-

nity drinking water, in general, affect the general health of the population and the development of dento-facial system in particular. Among the undeniable factors known as contributing into caries incidence, there is fluoride content in the external environment, especially in drinking water, which is the main source of fluoride intake [2]. However, the role of fluoride in the development of caries is far from being unambiguous.

At low concentrations of this element in drinking water, the prevalence of the disease reaches high rates, up to 98 - 100% [3]; optimal fluoride content contributes to the reduction of caries incidence. Fluoride concentration exceeding over the optimal values does not cause anti-caries action [4]; fluorine in the concentration of 20 mg / l against cariogenic diet contributes to the development of experimental caries [5]. That is, epidemiological characteristics of caries in children can differ in terms of regions they live in.

THE AIM

This study is aimed at evaluating dental caries indices in children and adolescents inhabiting in areas with optimal

Table I. Distribution of the children by age

Age (years)	Poltava (a city) I group	Mashivka (a village of a town type) II group
6	105	40
12	105	29
15	105	22
Total	315	91

Table II. The prevalence rate of dental caries in primary and permanent teeth in the children

Age (years)	df		DMF	
	I	II	I	II
6	60%	57,5%	3%	58,0%*
12	45%	20,7%	63%	72,4%
15	–	–	81%	95,5%*

* - the difference is probable, $p < 0,02$

Table III. Intensity of caries in primary and permanent teeth in the children

Age (years)	df		DMF		Oral hygiene index by Fedorov-Volodkina	
	I	II	I	II	I	II
6	2,0±0,22	2,48±0,43	0,05±0,03	1,83±0,24*	1,9±0,12	3,23±0,12
12	1,0±0,13	0,52±0,48	1,5±0,14	4,1±0,51*	2,6±0,1	2,78±0,18
15	–	–	2,8±0,25	6,18±0,75*	1,6±0,07	2,32±0,19

* - the difference is probable, $p < 0,02$

and high-level fluoride concentration in drinking water and assessing their level of oral hygiene.

MATERIALS AND METHODS

To study the caries epidemiology in the regions with optimal and high fluoride content, we carried out thorough dental examination of 315 children aged 6, 12 and 15 who live in the city of Poltava (fluoride content in drinking water is 0.9-1.2 mg/l) and 91 children of the same age residing in the village of a town type Mashivka (fluoride content in drinking water ranges from 1.7 to 2.9 mg/l). The findings obtained were recorded in the WHO designed standard oral health assessment form for children.

The following indices were employed to assess caries epidemiology in the children depending on fluoride content in drinking water: caries prevalence in primary and permanent teeth, caries intensity indices (df, DMF), oral hygiene index by Fedorov-Volodkina (1971). 'Caries Marker' (VOCO) was used to verify the diagnosis of caries.

RESULTS AND DISCUSSION

315 children from Poltava who were examined according to WHO scheme made up the I group 1; 91 children from Mashivka constituted the II group (Table I).

The analysis of the data obtained by carrying out the epidemiological survey of children of the first and second groups

allowed us to reveal some peculiarities of caries prevalence (Table II). The prevalence of caries in temporary teeth in 6-year-old children of the first group made up 60% (Table II). The average intensity according to the values of df index was 2.0 ± 0.22 tooth per an individual examined (Table III). At the same time, in 6-year-old children of the second group this figure equaled 57.5%, (Table II) against caries intensity of 2.48 ± 0.45 tooth per an individual (Table III), i.e. more than half of the children in this age of both groups had decayed primary teeth.

According to the DMF index, the prevalence of dental caries in 6-year-old children of the first group corresponded to 3% (3 children), and the caries intensity rate was 0.05 ± 0.03 tooth. The prevalence rate of caries in permanent teeth among 6-year-old children in the second group reached 58.0%, i.e. more than half of the examined children of this age have decayed permanent teeth. The prevalence of caries of temporary teeth in these children, coincides with the prevalence of permanent teeth caries (57.5% and 58.0% respectively) with intensity rate of 1.83 ± 0.24 . Thus, 6-year-old children from the city of Poltava, where fluoride content in drinking water is within the optimal limits, have significantly lower prevalence rate and intensity of caries in permanent teeth than the children from the village of the town type Mashivka, where fluoride content significantly exceeds the permissible concentration.

The prevalence of temporary teeth caries in 12-year-old children of the first group by df index was 45%, its intensity reached 1.0 ± 0.13 teeth per an individual. The children of

the second group aged 12 years demonstrated the prevalence rate of caries of temporary teeth reduced to 20.7%. The similar situation is observed in terms of indices of the caries intensity of temporary teeth. The caries intensity of caries of temporary teeth in 12-year-old children is 0.52. In our opinion, this dynamics is associated with an accelerated physiological replacement of decayed temporary molars with permanent molars in the region with high fluoride level in drinking water.

The prevalence of caries in permanent teeth in 12-year-old children of the first group is 63%, and its intensity is $1,5 \pm 0,14$ per an individual. The prevalence of caries for this age group by DMF index according to the WHO reports corresponds to the average level, and its intensity according to the WHO is identified as low. At the same time, the prevalence of caries in permanent teeth among 12-year-old children of the second group makes up 72.4%. According to WHO, this prevalence rate can be regarded as an average. The intensity of caries in permanent teeth up to 12 year age doubles and is $4,1 \pm 0,51$ teeth per an individual examined ($p < 0,05$). This level of caries intensity is described as high in accordance with the WHO scale.

When comparing the prevalence and intensity of caries by DMF indices in 12-year-old children, the significant rise in the number of children with decayed teeth has been observed with increasing age in both groups. However, the children from Mashivka (high fluoride content in drinking water) demonstrate more than 2.7-fold higher intensity of caries in permanent teeth compared with the children residing in Poltava (optimal fluoride content in drinking water).

The prevalence of caries in permanent teeth in 15-year-old adolescents of the first group makes up 81% and its intensity is 2.8 ± 0.25 teeth per an individual. According to WHO data, the prevalence of caries in this age group is considered as of high level, and intensity is of the average level. In 15-year-old adolescents of the second group, the survey revealed a significant increase in prevalence, risen by nearly 1/3 that reached up 95.5%, an increase in caries intensity was observed to go up to the age of 15 years, and its index is 6.18 ± 0.75 teeth per an individual.

Indices of prevalence rate and intensity of caries in permanent teeth are considerably higher in the children of all the subgroups from Mashivka.

The children of both groups have found out to have carious lesions of molars detected in their typical sites: the central fossa and distal fissure on the upper molars; distal buccal fissure and the blind fossa (fossa caecum) on the buccal surface of the lower molars. Moreover, the children of the second group are found out to have carious lesions in sites with enamel destruction, e.g.: tubercles, smooth surfaces of molar crowns. The areas with signs of caries-affected dentin were stained with "Caries Marker" in contrast to the intact areas of teeth (enamel, dentin). Carious lesions in incisors were more often detected on contact surfaces, less often on the vestibular surface in areas of enamel destruction. In the children of the primary school age, carious cavities in the permanent teeth affected with fluorosis had a relatively small "inlet", with

undermined edges of the enamel. The carious cavities were localized within the mantle dentin, and quite often within the parapulpal dentine. Dentin in the site of the carious cavity was softened, of light colour, and was easily removed by an excavator. The results described above point up the active course of the carious process.

Having assessed the oral hygiene status indices we can conclude the oral hygiene status of the 6-year-old and 15-year-old children residing in Poltava can be rated as satisfactory (correspondingly 1.9 and 1.6), while the 12 year-old children have unsatisfactory oral hygiene status (2.7) (Table 3). The analysis of the oral hygiene status indices of the children residing in Mashivka shows high values of oral hygiene status (Table 3). 6-year-old children from Mashivka have significantly higher hygiene indices than the children from Poltava that range within the poor level (3.23 ± 0.12). Then, with increasing age, oral hygiene status indices somewhat improve and in the group of 12-year-old children reach the values of 2.78 ± 0.18 that allows us to assess the their oral hygiene status as "unsatisfactory" ($p < 0,05$). There is no probable difference between the levels of oral hygiene in the children of the two groups. At the age of 15, the oral hygiene status index by Fedorov-Volodkina index becomes significantly better than the average and equals 2.32 ± 0.19 , but is identified as "poor" by its quality, and remains significantly worse in comparison with the level of hygiene in the children of the first group.

According to the results of our study, the prevalence rate of caries among the children of Poltava aged 6 and 12 corresponds to the average level according to WHO standards, while 15-year-old adolescents are identified to have high prevalence rate of caries. The intensity of caries in 6-year-old and 12-year-old children can be described as low according to WHO reports, and the intensity of caries on 15-year-old adolescents corresponds to the mean level.

The analysis of the results obtained by surveying 91 children aged 6, 12 and 15 years from Mashivka, whose permanent teeth formed in the conditions when drinking water contains fluoride concentration ranging from 1.7 to 2.9 mg / l, has shown the average prevalence rate of dental caries and high intensity of the caries process. Especially marked cariogenic situation has been found out in the 6-year-old children. Our research suggests that, along with the number of other cariogenic factors, fluorosis contributes to a more intense course of caries progression.

Thus, summing up the results obtained by surveying the children from the city of Poltava and from the village of a town type Mashivka has demonstrated the low level of their oral health, as evidenced by the values of indices of caries prevalence and intensity in temporary and permanent teeth. This situation demands wider health policy measures to support primary and secondary caries prevention and management among the children and in this way to reduce the burden of caries. The data obtained testify to the inadequacy of individual and population-based approaches in fighting against caries. Paediatric dentists should specify and develop a range of goals and tasks to advocate preventive approach rather than restorative.

REFERENCES

1. Beltrán-Aguilar E.D., Barker L.K., Canto M.T. et al.: Surveillance for dental caries, dental sealants, tooth retention, edentulism, and enamel fluorosis – United States, 1988–1994 and 1999–2002. *MMWR*. 2005, 54(03),1-44.
2. Kindij S.V.: Profilaktika kariesa zubov u detej v uslovijah vysokogo sodержanija ftora v pit'evoj vode: avtoreferat dissertacii. Kalinin, 1988, 16.
3. Sheshukova O.V., Kas'kova L.F., Andrijanova O.Ju. ta in.: Pokazniki stomatologichnoi zahvorjuvannosti ditej Poltav's'koï oblasti. *Naukovij visnik Nacional'nogo medichnogo universitetu im. O.O. Bogomol'cja*. 2007, 105-106.
4. Gorzov I.G.: Rasprostranennost' kariesa i ego profilaktika v uslovijah biogeohimicheskogo deficita ftora i joda: avtoreferat dissertacii. Kiev, 1991, 41.
5. Sheshukova O.V., Trufanova V.P.: Pokazniki urazhenosti kariesom ta jogo uskladnennjami u ditej v regioni z visokim vmistom ftoru v pitnij vodi. *Ukraïns'kij stomatologichnij al'manah*. 2011, 3, 97-98.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Valentina Trufanova

Department of Paediatric Dentistry
The Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Ukrainian Medical Stomatological Academy"
Shevchnka st. 23, 36011, Poltava, Ukraine
tel: +380505910092
e-mail: trufanovav4@gmail.com

Received: 21.11.2017

Accepted: 27.03.2018

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF SPINA BIFIDA IN CHILDREN

WYSTĘPOWANIE ORAZ CZYNNIKI RYZYKA ROZSZCZEPU KRĘGOSŁUPA U DZIECI

Mariana O. Ryznychuk¹, Mariana I. Kryvchanska², Irina V. Lastivka¹, Roman Ye. Bulyk²

¹ PEDIATRICS AND MEDICAL GENETICS DEPARTMENT, HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE

"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

² MEDICAL BIOLOGY AND GENETICS DEPARTMENT, HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE

"BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The pathogenesis of spina bifida depends on time, region, race and ethnicity. It is found in 4.7 per 10.000 of live born children worldwide.

The aim: The incidence in children of Northern Bukovina was analyzed. The spina bifida incidence for 2007-2016 in this region, as well as, compared to some countries according to EUROCAT data was studied.

Materials and methods: A retrospective study to analyze the risk factors for spina bifida was carried out. A case-control study was conducted using clinical records of 34 children with this pathology (16 boys and 18 girls) aged 0-18 years living in Northern Bukovina. 44 case records of healthy children (26 boys and 18 girls) were compared.

Results: According to EUROCAT, the prevalence of spina bifida in the studied countries varied in the range of 0.13-0.50‰. The spina bifida incidence in Northern Bukovina (0.22 ‰) does not exceed the statistics for Ukraine (0.29 ‰) throughout the study period.

Conclusions: This study provides a comprehension overview of a number of factors determining spina bifida risks: third pregnancy, miscarriage, high emotional stress during pregnancy, TORCH infection in pregnant, poor housing, maternal age, co-habiting, residence near contaminated lands, hard physical work preconceptionally, smoking habits, military service, etc. The most probable spina bifida preventive factors in children are: high school education of parents and using folic acid during the first trimester of pregnancy. Nevertheless, our data present new factual material, which requires further in-depth study, it is already clear that all the above indicators are associated with increased risk for spina bifida-complicated pregnancies.

KEY WORDS: spina bifida, risk factors, incidence, children

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 339-344

INTRODUCTION

Practical relevance of the epidemiology of congenital anomalies (CA) study is their relation to the Eco-affiliated diseases group used as the quality indicators of the environment; WHO. Observing the dynamics and prevalence of CA contributes to the prevention of this pathology and its effectiveness [1, 2].

The most important preventive measures is the clinical examination system of the CA and the risk factors identification; which can be used for the preconception care [3, 4]. For the genome-based prediction it is important to know which factors generate the abnormal development: genetic or exogenous. According to data, it was found that 23.2% of the CA resulting with hereditary factors, 50.8% have a multi-factorial nature and approximately 2% is related to the influence of teratogenic factors. At the same time, the cause of CA in 24-33% of cases remains unclear [5, 6].

Myelocoele is the most common defect of the CNS. The number of infants with this defect is steadily increasing. In particular, severe forms of spinal hernia (rachistis, meningomyelocystocet), as well as in combination with other defects, became more frequent [7]. The adverse effects of cerebrospinal hernia include severe disablement,

progressive hydrocephalus, paresis and paralysis of the lower extremities and gatism in children.

It is known that the incidence of neural tube defects (NTDs) is from 1: 500 to 1: 2000 live births in different regions and ethnic groups, averaging 1: 1000. However, if in the family parents or close relatives had cases of NTDs, the probability of this defect in infants increases to 2-5%. This is subject to the second child, if the first one was born with this defect (incidence approx. 5%). Also, the presence of spontaneous abortion (miscarriage), premature birth, infant mortality in the family and relatives is also a safety signal [8]. It should be noted that in some parts of Ukraine the reproduction dynamics was investigated, and the trends are of a great concern [9].

The spina bifida incidence depends on time, region, race and ethnicity [10]. Across the globe, this disease was found to be 4.7/10.000 live births [11]. A higher incidence was reported in Northern China, Eastern Ireland, Norway and Egypt [12]. Thus, in Ireland, the occurrence of this pathology is 3-4/1000 live births, in the British Isles – 2-3.5/1.000 live births, and in Eastern Europe and the USA – 0.1-0.6/1000 births [13, 14]. K. Airede has reported the following incidence in the middle belt of Nigeria: 7/1.000 infants [15]. It

should be noted that Ukraine is a multiethnic country [16], with a high proportion of interethnic marriages [17, 18, 19], and in general this is inherent in the Slavic population [20, 21], so in the nearest future such comparative evaluations are necessary to be done in different regions of the country.

The genetic predisposition to NTDs is a major indicator for the inclusion of a pregnant woman in a high-risk group. A large number of physical (radiation, thermal, mechanical), chemical (hypoxia, teratogenic poisons, hormones, malnutrition) and biological (viruses, protozoa, bacteria) factors which may be the cause of this congenital malformation have also been found implicated in the etiology of the formation of the spine in fetus [22, 23].

Most authors consider embryopathy at the stage of prenatal development of the nervous and osseous systems from the 16th day after fertilization to the end of the 8th week among possible etiological factors [24].

Among the risk factors of NTDs are the health history of parents, their harmful habits, social conditions, etc., which in different regions may have varying degrees of incidence are of great importance [25, 26].

To date, have been found the various risk factors from mother and fetus (threatened miscarriage, fetal chronic hypoxia, general medical condition of the mother, etc.) of a spinal hernia in infants [27, 28]. In recent years, the instability of the socio-economic environment among women of reproductive age, growing prevalence of somatic pathology and sexually transmitted diseases, increasing the number of women who drink alcohol and smoke during pregnancy, changes in their reproductive behavior - late pregnancy (over 35 years) is the basis for improvement, systematizing and identifying the most significant risk factors for spinal hernia in newborn babies [29]. It should be noted that in different regions of Ukraine there is a tendency to increase the variance of the age of getting married and this indicator depends on the degree of urbanization of a particular population [30, 31, 32]. All mentioned above is a ground for a detailed research in the field of clinical genetics, epidemiology and preventive medical programs and genetics services development in the country [33, 34].

THE AIM

To study the risk factors and the prevalence of spina bifida in children of Northern Bukovina.

MATERIALS AND METHODS

The medical genetic center-based study of the spina bifida incidence was conducted in the Chernivtsi region (Northern Bukovina). The reports of the Chernivtsi Regional Diagnostic Center of the Ministry of Health of Ukraine were used - Form No. 49-zdorov. "Report on the provision of medical genetic care", approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of June 16, 1993 No. 141 (2007-2016). Also the data on the number and morbidity of the total population children in the region is contained in the statistical yearbooks of Chernivtsi region (2007-2016).

A retrospective data analysis using the registration genetic cards (f. No. 149/o), approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 13, 1999 (2000-2016) was

carried out to determine the risk factors of spina bifida. A case-control study was conducted using clinical records of 34 children with this pathology (16 boys and 18 girls) aged 0-18 years living in Northern Bukovina. The diagnosis of spina bifida for all examined children is exposed at the time of newborn birth. To identify risk factors, 44 case records of healthy children (26 boys and 18 girls) were compared. The control group was formed on a population basis, as only children whose parents were habitually resident in the territory of Northern Bukovina were subject to registration.

From the parents was collected the following data: maternal age, social class, birth order, social habits, education level, place of residence, family annual income, general medical condition, fetoplacental insufficiency, miscarriage threat, polyhydramnios/oligohydramnios, nuchal cord and gestational age. Premature/mature birth. Gynecological history, presence of abortions and miscarriages in anamnesis. Planned/unplanned pregnancy. Consumption of folic acid during first trimester of pregnancy and high emotional stress. TORCH infection in pregnant. Consumption of contraceptives and other drugs (medicines).

We calculated spina bifida incidence as the ratio of the cases registered by the medical genetic service during this period of time to the number of infants and multiplied by 1000:

$$\text{spina bifida incidence} = \frac{\text{spina bifida (total)}}{\text{number of infants}} \cdot 1000$$

The measure of association of the analyzed attributes was determined using the Odds Ratio (OR), expressed by the formula:

$$OR = \frac{\frac{A}{\bar{A}}}{\frac{B}{\bar{B}}}$$

where A - the presence of spina bifida and the risk factor;
B - presence of spina bifida and the absence of the risk factor;
C - the the healthy children and the risk factor;
D - the healthy children and and the absence of the risk factor.

The confidence interval (CI) for OR was calculated at significance level 95%. If the odds ratio was less than 1. then the risk was reduced; if = 1. then there was no risk, if more than 1. then the risk was present.

For the assertion about the difference predicate, generally accepted probability level (p) <0.05 in medical and biological studies was taken into consideration. With such values of "p", the observed changes in the studied features are true for 95 or more cases out of 100.

All data was analyzed by nonparametric methods of variation statistics using the MedCal software (2006) [35].

RESULTS

The spina bifida incidence for 2007-2016 in this region, as well as, compared to some countries according to EURO-CAT data was studied (Table 1).

Table I. The spina bifida incidence among newborn infants of Northern Bukovina and according to EUROCAT (per 1000 live births, ‰)

Region	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Northern Bukovina	0.00	0.30	0.00	0.09	0.27	0.17	0.26	0.17	0.00	0.29	0.22
Ukraine	0.24	0.52	0.32	0.55	0.41	0.34	0.29	0.42	-	-	0.39
Ireland	0.40	0.61	0.38	0.52	0.52	0.40	0.55	0.56	0.00	-	0.50
Republic of Malta	1.28	0.71	1.20	0.25	0.23	0.23	0.48	0.45	0.00	-	0.46
Netherlands	0.28	0.17	0.22	0.23	0.23	0.12	0.13	0.06	0.13	-	0.17
Norway	0.22	0.16	0.19	0.18	0.15	0.15	0.11	-	-	-	0.17
Portugal	0.00	0.16	0.05	0.19	0.00	0.18	0.07	0.07	0.19	-	0.13

According to EUROCAT, spina bifida incidence in the population of studied countries varied in the range of 0.13-0.50 ‰.

Table I shows, that the spina bifida incidence in Northern Bukovina does not exceed the data for Ukraine throughout the studied period. Among the analyzed countries, the highest overall prevalence rate for the analyzed years was in Ireland (0.50 ‰), and the lowest in Portugal (0.11 ‰). In the Northern Bukovina (0.22 ‰), spina bifida was found 1.7 times less frequent than in Ukraine (0.29 ‰). According to Table 1. the spina bifida incidence was compared to data from the Netherlands (0.17 ‰) and Norway (0.17 ‰). Incidence in the republic of Malta was 2.1 times higher than in Northern Bukovina (0.46 ‰). Low incidence of spina bifida was observed in Portugal (0.13 ‰).

Table II reports the most strong spina bifida risk factors. The analysis of risk factors has identified, that the female sex of a child is a risk factor for the development of spina bifida (OR = 1.63). In the analysis of the birth order it was found that the third pregnancy is a possible risk factor for the development of this pathology (OR = 5.63). History of preterm birth, unintended pregnancy, abortion, miscarriage and anemia in pregnant women are also risk factors of spina bifida.

According to Burmeister R. et al., 21% of mothers who gave birth to children with spinal anomalies suffered from toxicosis in the I trimester of pregnancy, and 24.1% of them had infectious diseases. The risk of miscarriage at 7-14 weeks was reported in 21% of pregnant women, and in most of them the previous pregnancies ended with miscarriage. 23% of women had a medical abortion procedure [36].

Consumption of folic acid in the I trimester of pregnancy is a spina bifida-preventive factor. Additional folic acid intake in the near-conception period reduces the risk of developing this pathology by approx. 70% [37].

To study the factors associated with the spinal cord diseases incidence, V.S. Polunin et al. studied the health status of 569 children with disabilities in the development of the spinal cord and their parents and found that the most significant are the factors affecting the body of a woman during pregnancy, especially in the I trimester. The authors cite the latest figures according to which in 69.4%

of mothers the course of pregnancy and childbirth was accompanied by various acute diseases (acute respiratory viral infections, flu, angina, nasopharyngitis, bronchitis, acute gastritis, enteritis, etc.). The analysis of the health status of parents of children with myelodysplasia has shown that they have higher general and chronic morbidity, as well as TORCH infection detection [22]. In our study TORCH infection in pregnant women is a possible risk factor of congenital hydrocephalus (OR = 6.16).

In 2004, the work of A. Vieira was published, where using meta-analysis of data from various studies, it was not possible to detect the relationship between NTDs with the birth order; however, based on the calculations there was made a conclusion on the increased risk of spina bifida in infants with the birth order [38].

Overview of amniotic fluid analysis found that in the presence of both polyhydramnios and small veins in pregnant women there is a risk of development of the mentioned CNS pathology in a child (OR = 2.80 and OR = 1.31, respectively).

The collation of the frequency of social risk factors in the study- and comparison group showed the most significant factors for the prognosis of spina bifida in newborns, such as: residence near contaminated lands (OR = 6.16), multi-national marriage (OR = 1.34), socially disadvantaged marital status (single women) (OR = 2.41), maternal (>35 years) (OR = 2.59) and paternal age (OR = 6.54), lifestyle habits (smoking, drinking), high emotional stress of a pregnant (OR = 13.23).

A U-shaped relationship between maternal age and spina bifida risk has been found in analyzing the results of CNS disorders dynamic monitoring in China [39]. According to this study, the incidence is higher among children of women < 20 years and > 30 years; the association of defects from the group of defects of the neural tube with low birth weight was reported. J. Nazer et al. [40], based on the analysis of the 30-year investigation of the risk factors in the etiology of congenital anomalies in Latin American hospitals shows a statistically significant increase in the incidence of these defects in infants weighing less than 1500 g, which also corresponds to the results obtained in our work.

Social class of the spouses plays an important role in this pathogeny. Thus, with the social status of a "worker" as a mother and father, as well as in the presence of severe physical labor,

Table II. The most strong spina bifida risk factors in children of Northern Bukovina

Risk factor	OR	CI	Difference probability
Female sex of a child	1.63	0.66-4.01	
Birth order:			
I pregnancy	0.50	0.20-1.25	
II pregnancy	0.41	0.14-1.22	
III pregnancy	5.63	1.89-16.80	p<0.05
Abortions	2.93	0.68-12.70	
Miscarriage	23.45	2.86-49.25	p<0.05
Prematurity	1.33	0.31-5.77	
Unintended pregnancy	1.66	0.64-4.30	
Consumption of folic acid during I trimester of pregnancy	0.50	0.20-1.23	
Stress during pregnancy	13.23	1.56-51.91	p<0.05
Anemia	1.01	0.41-3.49	
Miscarriage threat	0.57	0.23-1.40	
Gestosis during I trimester of pregnancy	1.17	0.38-3.61	
TORCH infection in pregnant	6.16	1.95-19.47	p<0.05
Chronic fetoplacental insufficiency	1.90	0.63-5.78	
Polyhydramnios	2.80	0.48-16.29	
Oligohydramnios	1.31	0.18-9.83	
Social factors:			
Residence with parents	0.37	0.13-1.05	p<0.05
Low income	0.59	0.22-1.63	
Residence near contaminated lands	6.16	1.59-19.47	p<0.05
Multi-national marriage	1.34	0.36-5.08	
Age at delivery:			
< 18 years	1.30	0.08-21.62	
26-35 years	1.02	0.39-2.67	
> 35 years	2.59	0.69-9.72	
Father's age before conception:			
< 18 years	0.09	0.01-0.74	p<0.05
26-35 years	1.44	0.53-3.86	
> 35 years	6.54	1.65-25.85	p<0.05
Mother's educational level:			
Secondary	1.08	0.38-3.00	
Incomplete secondary	9.21	1.05-80.69	p<0.05
Specialized secondary	1.17	0.45-3.01	
Higher	0.31	0.11-0.89	p<0.05
Impact of physical factors during pregnancy	1.05	0.41-2.70	
Unregistered marriage	2.41	0.88-6.59	p<0.05
Social status of a worker	1.86	0.67-5.19	
Hard physical work during pregnancy	5.44	1.05-28.18	p<0.05
High emotional stress	1.22	0.43-3.46	
Impact of chemical factors during pregnancy	0.63	0.11-3.63	
Smoking	2.81	0.84-9.35	p<0.05
High coffee intake	1.05	0.36-3.02	
High alcohol intake	1.35	0.54-3.35	

Father's educational level:			
Secondary	1.08	0.38-3.00	
Incomplete secondary	9.21	1.05-80.69	
Specialized secondary	1.17	0.45-3.01	p<0.05
Higher	0.31	0.11-0.89	p<0.05
Social status of a worker	17.59	5.57-55.55	p<0.05
Hard physical work during pregnancy	2.41	0.88-6.59	p<0.05
High emotional stress	55.88	3.18-98.91	p<0.05
Impact of chemical factors during pregnancy	4.50	1.62-12.47	p<0.05
Social status of a worker	1.13	0.34-3.75	
Hard physical work during pregnancy	35.00	9.59-72.63	p<0.05
Smoking	3.66	1.42-9.42	p<0.05
High coffee intake	1.01	0.33-3.05	
High alcohol intake	0.59	0.23-1.54	

there is a significant risk factor of spina bifida. The probable risk factor is father's military service before conception; due to chronic stress and hard physical work connected with it.

Educational level is also important in this pathogeny. This can be explained by the attitude of the spouses to pregnancy, planned parenthood, prevention of various physical and chemical factors impact, as well as a negative attitude to bad habits. Thus, it has been shown that higher education of parents is a preventive factor of this pathology, however, father's incomplete secondary and specialized secondary education can be risk factors for spina bifida.

The impact of chemical factors on a father before pregnancy is a possible risk factor for this CNS pathology.

CONCLUSIONS

1. The incidence of spina bifida in children of Northern Bukovina is low, compared to Ukraine, and is on average 0.22 ‰ per study period.
2. A large number of risk factors involved in the formation of the embryology were studied, such as: third pregnancy, miscarriage, high emotional stress during pregnancy, TORCH infection in pregnant, poor housing, maternal age, co-habiting, residence near contaminated lands, hard physical work preconceptionally, smoking habits, military service, etc.
3. Possible preventive of spina bifida incidence in a child is higher education and consumption of folic acid in the I trimester of pregnancy. On the basis of the exploratory study, further studies on larger cohorts of participants based on the development of a questionnaire addressing specific questions will throw further light on the association between some maternal factors and spina bifida and provide information for public health strategies.

REFERENCES

1. Kobrinskiy BA, Demikova NS. Printsipyi organizatsii monitoringa vrozhdennykh porokov razvitiya i ego realizatsiya v Rossiyskoy Federatsii. *Rossiysk. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2001; 46(4): 55-60.
2. Saveleva GM, Sichinava LG, Panina OB et al. Znachenie ranney diagnostiki vrozhdennykh i nasledstvennoy patologii ploda v snizhenii perinatalnoy smertnosti. *Rossiysk. vestn. perinatologii i pediatrii.* 1997; 42(4): 4-8.
3. Berry RJ, Li Z, Erickson JD et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med.* 1999; 341(20): 1485-1490. doi: 10.1056/NEJM19991113412001.
4. Hall J, Solehdin F. Folic acid for prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr.* 1998;157(6): 445-450.
5. Beeker TW, Scheers MM, Faber JA et al. Prediction of independence and intelligence at birth in meningomyelocele. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22(1): 33-37. doi: 10.1007/s00381-004-1128-7.
6. Kibar Z, Capra V, Gros P. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. *Clin Genet.* 2007; 71(4): 295-310. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00793.x.
7. Melnikova VYu, Dodhoeva MF, Kolobov AV. Nekotoryye aspektyi vrozhdennykh porokov razvitiya tsentralnoy nervnoy sistemy u ploda. *Doklady Akademii nauk respubliki Tadjikistan.* 2015; 58(8): 751-756.
8. Soprunova IV, Belopasov VV, Tkacheva NV. Rasprostranennost spinnomozgovykh gryzh v Astrahanskoj oblasti, ishodyi i profilaktika. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2012; 1: 72-74.
9. Atramentova LA, Meshcheryakova IP, Filipsova OV. Reproduction characteristics and Crow's index in different groups of Yevpatoria population. *Russ J Genet.* 2013; 49(12): 1219-1226.
10. Rossi A, Cama A, Piatelli G et al. Spinal dysraphism: MR imaging rationale. *J Neuroradiol.* 2004; 31(1): 3-24.
11. Kabre A, Badiane SB, Sakho V et al. Genetic and etiologic aspects of spina bifida in Senegal. Apropos of 211 cases collected at the neurosurgical clinic UHC of Fann. *Dakar Med.* 1994; 39(1): 113-119.
12. McDonnell GV, McCann JP. Issue of medical management in adults with spina bifida. *Child. Nerv. Syst.* 2000; 16(4): 222-227. doi: 10.1007/s003810050502.
13. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J et al. Spina bifida. *Lancet.* 2004; 364(9448): 1885-1895. doi:10.1016/S0140-6736(04)17445-X.
14. Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD et al. The changing epidemiology of neural tube defect, United States, 1968-1989. *Am. J. Dis. Child.* 1992; 146(7): 857-861.
15. Airede K. Neural tube defects in the middlebelt of Nigeria. *J. Trop. Pediatr.* 1992; 38 (1): 27-30.

16. Atramentova LA, Filiptsova OV, Osipenko SYu. Genetic demography of Ukrainian urban populations in the 1990s: ethnicity and birthplaces of migrants to the Poltava population. *Genetika*. 2002; 38(9): 1276-1281.
17. Atramentova LA, Filiptsova OV, Osipenko SYu. Genetic demography of Ukrainian urban populations in the 1990s: the ethnic composition of the migration flow in the Kharkov population. *Russ J Genet*. 2002; 38(7): 816-823.
18. Atramentova LA, Filiptsova OV, Mukhin VN et al. Genetic Demography of Ukrainian Urban Populations in the 1990s: Ethnic Geographic Characteristics of Migration in the Donetsk Population. *Russ J Genet*. 2002; 38(10): 1189-1195.
19. Atramentova LA, Meshcheriakova IP, Filiptsova OV. Characteristics of migration in the population of Yevpatoria (Crimea). *Russ J Genet*. 2014; 50(9): 994-1002.
20. Atramentova LA, Filiptsova OV. Spatial characteristics of marriage migration in the Belgorod population. *Russ J Genet*. 2005; 41(5): 553-562.
21. Atramentova LA, Filiptsova OV. Genetic demographic structure of the Belgorod population: age, ethnicity, education, and occupation. *Russ J Genet*. 2005; 41(6): 669-674.
22. Polunin VN, Nesterenko EI, Popov VV i dr. Mediko-sotsialnyie faktoryi riska vznikoveniya porokov razvitiya spinnogo mozga. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 1: 3-6.
23. Haque M, Ohata K, Takami T et al. Development of lumbosacral spina bifida: three-dimensional computer graphic study of human embryos at Carnegie stage twelve. *Pediatr. Neurosurg*. 2001; 35(5): 247-252.
24. Savelev SV. Embrionalnyie mehanizmyi razvitiya spina bifida u cheloveka. *Arhiv patologii*. 2004; 66(2): 21-23.
25. Spalice A, Parisi P, Nicita F et al. Neuronal migration disorders: clinical, neuroradiologic and genetics aspects. *Acta Paediatr*. 2009; 98(3): 421-433. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01160.x.
26. Petrova JG, Vaktskjold A. The incidence of neural tube defects in Norway and the Arkhangelskaja region in Russia and the association with maternal age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(6): 667-672. doi: 10.1080/00016340902898008.
27. Genova OA, Kozlova VK. Faktoryi riska formirovaniya vrozhdennyih porokov razvitiya. *Voprosyi sovremennoy pediatrii*. 2005; 5: 51-60.
28. Romanenko OP, Verlinskaya DK. Nekotoryie faktoryi, sposobstvuyuschie rozhdeniyu detey s vrozhdennymi porokami razvitiya (po dannym monitoringa Sankt-Peterburga). *Meditsinskaya genetika*. 2005; 4(6): 259.
29. Filippov OS, Kazantseva AA. Kompleksnoe izuchenie faktorov, vliyayuschiy na vznikovenie vrozhdennyih porokov razvitiya. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2004; 1: 37-40.
30. Atramentova LA, Mukhin VN, Filiptsova OV. Genetic demographic processes in Ukrainian population in 1990. The marriage structure of the Donetsk population. *Genetika*. 2000; 36(1): 93-99.
31. Atramentova LA, Filiptsova OV. Genetic Demographic Processes in Ukrainian Urban Populations in the 1990s: The Marriage Structure of the Poltava Population. *Russ J Genet*. 1999; 35(12): 1464-1470.
32. Atramentova LA, Filiptsova OV. Genetic Demographic Processes in Ukrainian Urban Populations in 1990s: The Marriage Structure of the Kharkov Population. *Russ J Genet*. 1998; 34(8): 941-946.
33. Filiptsova OV, Kobets MN, Kobets YuN. Some aspects of genetics and pharmacogenetics understanding by pharmacy students in Ukraine. *Egypt J Med Hum Genet*. 2015; 16(1): 61-66.
34. Filiptsova O, Naboka O, Kobets M et al. Pharmacogenetic Tests in Ukraine: Economic Aspect. *Gazi Med. J*. 2017; 28(2): 79-84.
35. Fletcher R, Fletcher S, Vagner Je. *Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny*. Moskva: Media Sfera. 1998, 352 s.
36. Burmeister R, Hannay HJ, Copeland K et al. Attention Problems and Executive Functions in Children With Spina Bifida and Hydrocephalus. *Child Neuropsychology*. 2005; 11(3): 265-283. doi: 10.1080/092970490911324.
37. Northrup H, Volcik K. Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. *Curr Probl Pediatr*. 2000; 30(10): 313-332.
38. Vieira AR. Birth order and neural tube defects: a reappraisal. *J Neurol Sci*. 2004; 217(1): 65-72.
39. Dai L, Zhu J, Zhoy G, et al. Dynamic monitoring of neural tube defects in China during 1996 to 2000. *Zhonghua yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2002; 36(6): 402-405.
40. Nazer J, Lopez-Camelo J, Castilla E. ECLAMC: 30-year study of epidemiological surveillance of neural tube defects in Chile and Latin America. *Rev Med Chil*. 2001; 129(5): 531-539.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mariana Riznychuk

Department of Pediatrics and Medical Genetics
Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University",
Teatralna sq., 2, 58001, Chernivtsi, Ukraine
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

Received: 30.10.2017

Accepted: 10.03.2018

EFFECT OF ATMOSPHERIC TECHNOGENIC EMISSIONS ON HEALTH INDICATORS OF CHILD POPULATION

WPŁYW ATMOSFERYCZNYCH EMISJI TECHNOGENICZNYCH NA WSKAŹNIKI ZDROWIA WŚRÓD POPULACJI DZIECIĘCEJ

Olha M. Toronchenko, Viktor I. Bredun, Natalia O. Smoliar

POLTAVA NATIONAL TECHNICAL YURI KONDRATYUK UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The identification of scientifically grounded dependency of the atmospheric pollution effect on the health level of the child population within particular area makes it possible to assess the degree of district environmental safety and provides the possibility for implementation of targeted programs and risk preventing strategies associated with atmospheric emissions.

The aim of the study is to assess the dependence of child morbidity rate development caused by atmospheric chemical pollution, which resulted from the stationary and mobile sources activity in terms of the Poltava region (Ukraine) as a model.

Materials and methods: Analysis of the general morbidity rate, respiratory diseases and congenital malformations rate was based on statistical data of the Poltava Regional Health Department, the assessment of air pollutant emissions level in cities and districts of the region over 2011-2015 years was performed using data provided by the Main Statistics Department of the Poltava region and the Department of Ecology and Natural Resources of the Poltava Region State Administration; the Microsoft Excel package with Pearson correlation coefficient and two-choice Student's t-test was used for the data analysis.

Results: According to the research data it was determined that each district had its own specific features in environmental hazards formation and common correlation pattern for all 25 administrative districts of the Poltava region was not specified. Ranking of regions by the level of pollutant emission effect on the child morbidity rate makes it possible to distinguish more dangerous ecological regions. Eight areas with significant and moderate relations between the child morbidity rate and air pollution caused by mobile sources and seven areas where air pollution was caused by stationary ones have been revealed. The main sources of air pollution are industrial emissions of the fuel and energy enterprises, manufacturing and extractive industries, vehicle and agriculture emissions. Kremenchuk and Horishni Plavhi cities include more significant factors in formation of child morbidity rate.

Conclusions: Considering identified factors and dependencies, the targeted regional program aimed at specification, elimination and prevention of the harmful environmental factor affecting children's health can be projected.

KEY WORDS: technogenic emissions, child morbidity, respiratory diseases in children, correlation dependence, ecological safety

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 345-352

INTRODUCTION

The anthropogenic and technogenic load on the environment in Ukraine is several times higher than in the developed countries of the world. According to the strategy of the state environmental policy of Ukraine for the period until 2020, achieving a safe environment for the human health is an important task of the state. The assessment of the environmental factor effect on the population health, analysis and prediction for environmental risks are necessary components for the implementation of the Law of Ukraine «On the Basic Principles (Strategy) of the State Environmental Policy of Ukraine for the Period until 2020» [1]. The World Health Organization (WHO) indicates the importance of air quality monitoring in terms of its effect on the population health, which provides reliable information, the basis for managerial decisions [2]. The air pollution indicator as a marker of progress for achieving the sustainable development goals in cities and energy sectors was proposed by the World Health Organization,

while working on the document «Measuring the benefits for sustainable development and health» [3].

The identification of scientifically grounded relations and the effect intensity of the atmospheric pollution factor within the particular area on the health level of the child population enables to assess the degree of environmental safety of the region and provides the opportunity for implementation of the properly targeted programs and activity algorithms for the risk prevention associated with air emissions.

The data regarding the negative environmental pollution impact on the health indicators of child population are widely presented in world and domestic scientific literature. The various studies have determined that chemical pollution of the air causes the delayed effect on the level of primary and general child population morbidity as a whole. The development of bronchial asthma as well as acute respiratory pathology in children in relation to atmospheric air pollution has been proved [3-9].

According to the World Health Organization, the air pollution is one of the main environmental risk factors for pop-

ulation health. Decrease in the air pollution level can provide the reduction of diseases development such as stroke, cardiac pathology, lung cancer, chronic and acute respiratory disorders, including asthma [3]. The correlation analysis of air pollution and medical data of the Rivne region used by the authors [6], have determined that the respiratory morbidity rate and mortality from these diseases can be considered as the indicative nosological units of the atmospheric quality. Some scientists [7] have stated that air pollution causes the delayed effect on the health condition of rural children in the Chernihiv region. The comprehensive assessment of the medico-ecological situation intensity for the Chernivtsi region was developed, including determined correlation dependencies of air pollution and health indicators [8]. The analysis of foreign scientific studies makes it possible to distinguish the presence of common problems. Thus, the effect of air pollution on respiratory diseases and bronchial asthma development in children has been proven [9, 10]. The positive correlation between the daily levels of air pollution markers and hospitalization of children with pneumonia has been determined on the basis of the meta-analysis [11]. However, it should be considered, that the lack of research studies in low and middle-income countries restricts the quantitative generalization, since the air pollution susceptibility may differ in these population groups. Previously, we have presented research studies on the role of air pollution in the respiratory pathology development in children [12-14]. The World Health Organization report [15] summarized the risk assessments and recommended the well-argued air quality standards for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide. However, it was noted that negative effects on the population health can occur at medium and even low concentrations of pollutants.

Considering the methodology for evaluation of the environmental effect on the population health, the indicative values (ecologically dependent) of high-grade pathologies are the most evident, which, primarily, include respiratory diseases in children [12]. The primary incidence rate – the level of newly registered diseases during the calendar year on the given territory was used for evaluation of the health level of the Poltava region population; all acute and first-diagnosed chronic diseases during the year were also included into the research. Knowledge on morbidity and its structure provides a powerful tool for protecting society and every individual from the unfavorable environmental factors effect. The highest incidence rates are registered among the child population, because the level of seeking for medical care decreases for various reasons with the age increase (lack of necessity for a sick leave, queues, consultations in private clinics), and consequently, the information value of such indicators decreases.

Therefore, the issue regarding the environmental factors effect on the general health condition of the children and identification of dependencies and interrelations between these factors at the regional level, including Ukraine in general and its individual regions, is urgent nowadays.

THE AIM

The aim of the study is the evaluation of the children morbidity rate development related to the air chemical

pollution caused by the stationary and mobile sources in terms of the Poltava region of Ukraine as a model region.

The following main tasks for the goal achievement have been solved:

- analysis of the air emission dynamics caused by the stationary and mobile sources in cities and administrative districts of the Poltava region during 2011-2015 years;
- evaluation of the dynamics for the indicators of general child morbidity, respiratory diseases in children, the incidence of congenital malformations in the cities and regions of the Poltava region during 2011-2015 years as the indicative pathology in the assessment of the environmental condition;
- determining of the interrelations between emission values and child morbidity rate by Pearson correlation analysis method and Student's t-test;
- ranking of the administrative districts of the Poltava region based on the relation of the general morbidity and respiratory morbidity to the air emissions caused by the stationary and mobile sources according to the correlation nature;
- identification of the basic principles for development of the targeted regional program aimed at providing the ecological safety for the child population.

MATERIALS AND METHODS

The analysis of the general morbidity level, respiratory diseases and congenital malformations levels has been carried out according to the statistical data of the Poltava Regional Health Department; the level of air emissions in cities and districts of the region according to the data of the Main Statistics Department in the Poltava region and the Department of Ecology and Natural Resources of the Poltava Regional State Administration over the period 2011-2015 years has been assessed. The relation between the studied indicators has been analyzed by Microsoft Excel package and the correlation analysis has been performed using Pearson coefficient and Student's t-test [16, 17] to determine the development of primary child morbidity related to the level of air pollution in the Poltava region.

RESULTS AND DISCUSSION

The level of air pollution in the Poltava region is caused by the amount of pollutant emissions from the stationary and mobile sources. In 2015, the stationary sources produced 55.607 thousand tons of pollutants (without carbon dioxide emissions), which was 7.308 thousand tons or 11,6% less than in 2014. Among the stationary sources, the enterprises of Kremenchuk and Horishni Plavni are the main producers. Also, the regions with gas transmission enterprises localization are annually included into the list of the major producers of the air pollutants, namely, Lohvytsia region (9,14% of the regional emissions), Hadiach region (5,9%), Zinkiv region (3,23%), Shyshaky region (3,21%) and Dykanka region

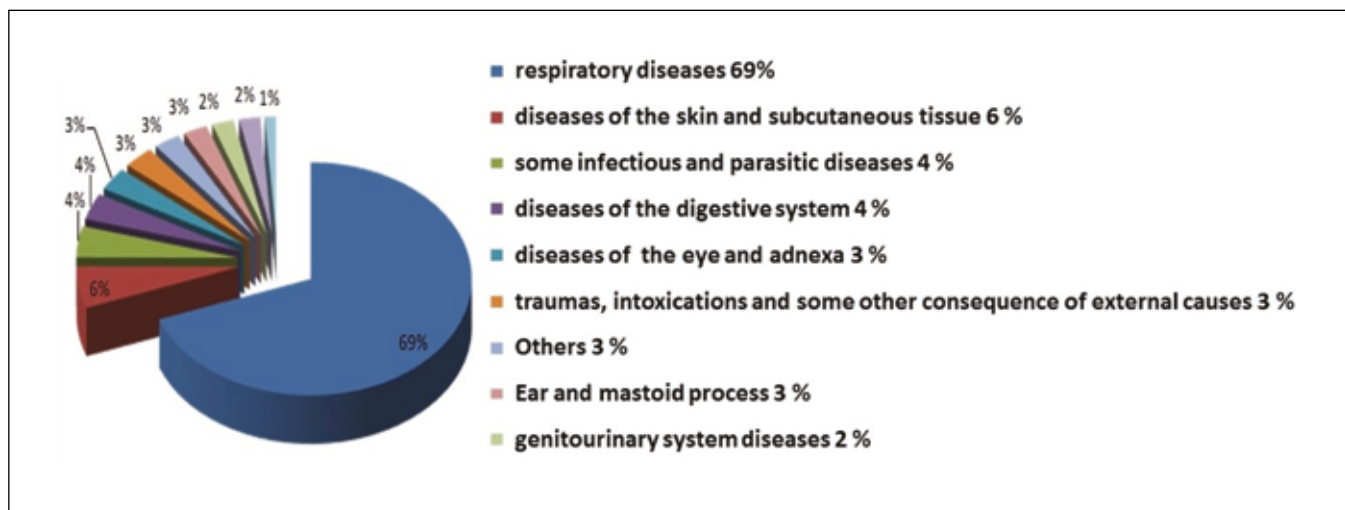


Fig. 1. Morbidity according to selected classes of the registered diseases in children aged 0-17 years in the Poltava region over 2011-2015 years

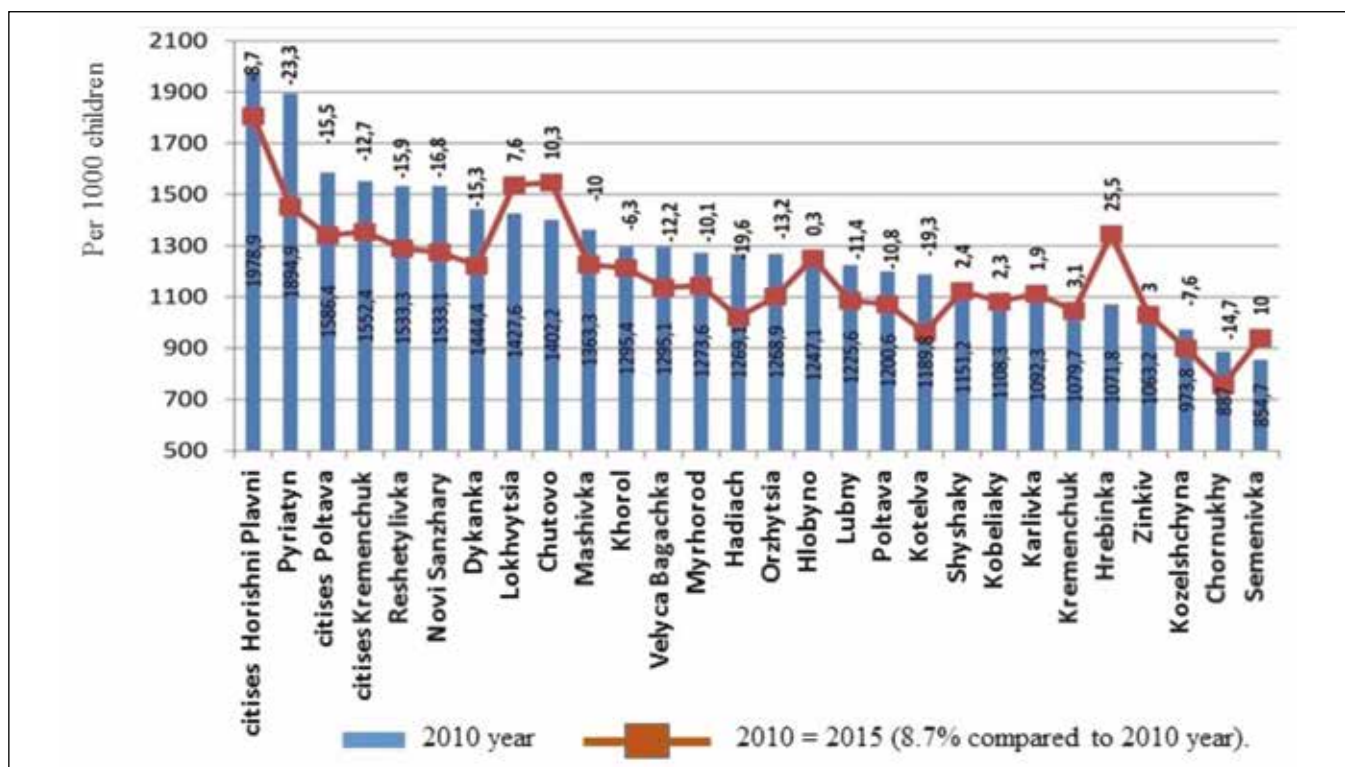


Fig. 2. Morbidity dynamics of children aged 0-17 years in the Poltava region over 2011-2015 years

(3,11%) [17]. The toxic effects of air pollutants due to combustion of fossil fuels caused by the mobile and stationary pollution sources are widely represented in the present day literature. The data regarding emissions resulted from the mobile and stationary pollution sources in the Poltava region have been analyzed in the research. Such pollutants included a number of heavy metals and their compounds (vanadium, iron, aluminum manganese), compounds of chlorine and fluorine.

The structure of morbidity in children aged 0-17 years in the Poltava region presented the significant prevalence of the respiratory diseases, which were ecologically dependent

pathologies of the high degree (Fig. 1). More often, the primary incidence was registered in Horishni Plavni (Komsomolsk); the morbidity rate has increased in Lokhvytsia, Chutovo and Hrebinka districts (Fig. 2) for the last five years. Horishni Plavni, Lokhvytsia and Pyriatyn districts were registered as the regions with the high incidence of respiratory diseases for the last five years (1192,1, 1147,7, 1107,9 per 1000 corresponding population). Significantly increased (more than 25%) incidence of respiratory diseases was registered in children of Hrebinka and Semenivka districts (up to 858,0, 708,5 per 1000 population, correspondingly) [19].

Table I. Dynamics of the number of emissions and child morbidity in the administrative districts of the Poltava region

Administrative districts of the region	Δ incr stat, t	Δ incr mob, t	Δ con malf (per1000 individuals)	Δ mob children (per 1000 individuals)	Δ resp dis (per 1000 individuals)
Velyka Bahachka	-75,5	37,7	-0,6	-310,7	-191,8
Hadiach	-1153,4	-2191,8	1,3	-440,3	-313,8
Hlobyno	284,3	4,8	-0,6	-21,8	28,1
Hrebinka	123,2	-454,6	2,8	476,5	373,7
Dykanka	-2270,8	-249,6	-1	-506	-409,9
Zinkiv	-686,5	-318	-1,6	-102,5	-59
Karlivka	-228,7	-566,6	3	111,3	146,6
Kobeliaky	-17,5	-431	2,3	-35,2	13,7
Kozelshchyna	-17,8	-94,4	2,5	-173,5	-177,5
Kotelva	-113,6	-179,6	-1,3	-396,5	-297,3
Kremenchuk	-35,3	-61,1	1,1	-190,4	-198
Lokhvytsia	-2045,9	-688,8	-1,6	206,3	177,7
Lubny	2396,2	-469,7	-3,5	-179	-128,5
Mashivka	-702,6	-423,4	0,6	-139,2	-36,5
Myrhorod	-39	-285,5	3,5	-213,3	-201,4
Novi Sanzhary	-261,6	-126	-0,2	-214,3	-264,3
Orzhytsia	-18,3	-285,9	2,5	-145,5	-81,1
Pyriatyn	-32,3	-396,5	-1,3	-660,7	-547,9
Poltava	-294,9	-691,1	0,7	-163,6	-101,8
Reshetylivka	-1785,1	-225,5	3,1	-341,8	-389,1
Semenivka	108,2	-23,9	0,5	261,4	302,7
Khorol	-97,6	-485,3	0,6	-40	-63,9
Chornukhy	-166,5	-146,5	3,3	6,2	46,9
Chutovo	-66,5	-133,8	8,6	440,5	322,2
Shyshaky	-128	-346,7	-0,7	-273,6	-205,1

Table II. Correlation coefficients of the emission dynamics with indicators of child morbidity in the Poltava region

Sources of emission	Δ con malf (per1000 individuals)	Δ mob children (per1000 individuals)	Δ resp dis (per1000 individuals)
Δ incr stat, t	-0,07	0,17	0,19
Δ incr mob, t	0,05	0,16	0,11

The table I presents the emission dynamics (in tons) caused by stationary (Δ incr stat) and mobile (Δ incr mob) sources during 2015 compared to 2010 and the dynamics of the number (per 1000 individuals of the corresponding category) of congenital malformations (Δ con malf), general child morbidity (Δ morb children) and the respiratory diseases (Δ resp dis).

The data represented in the tables I and II have determined that no single correlation pattern for all areas of the region existed. Each region had its own specific mechanisms of the environmental hazards formation caused by the mobile and stationary sources of emissions. Weak correlations between the stationary and mobile sources of emissions and the general child morbidity as well as respiratory diseases have been

revealed. Consequently, the study of child morbidity rate as an indicator of the environmental risk condition caused by air pollution requires the more detailed analysis of the multi-year dynamics rate for each district of the Poltava region separately. The results of such analysis are presented in the table III.

The intersystem relations «person – environment» are weakly correlated, then the significant and moderate correlations will be considered as relevant [17]. The obtained results have determined that the level of general child morbidity as well as respiratory morbidity was directly associated with the air pollution from the mobile sources in Zinkiv, Hadiach, Dykanka, Myrhorod, Kremenchuk, Kotelva, Poltava and Pyriatyn districts (Tables III, IV). These areas are charac-

Table III. Ranking of the correlation coefficient for general child morbidity and the amount of stationary and mobile sources emissions in districts of the Poltava region

Value and nature of correlation	Administrative districts of the region	
	Caused by the mobile sources	Caused by the stationary sources
Significant direct $1,0 \geq r \geq 0,7$	Zinkiv Hadiach Dykanka	Poltava district Reshetylivka
Moderate direct $0,69 \geq r \geq 0,30$	Kremenchuk Kotelva Myrhorod Poltava Pyriatyn Shyshaky	Hadiach Dykanka Mashivka Velyka Bahachka Novi Sanzhary Chornukhy Zinkiv
Weak direct $0,29 \geq r > 0$	Kozelshchyna Lubny Reshetylivka Velyka Bahachka	Semenivka Kotelva Kremenchuk Kozelshchyna Karlivka
Weak inverse $0 > r \geq -0,29$	Hlobyno Mashivka Kobeliaky Semenivka Hrebinka Chutovo Orzhytsia	Myrhorod Khorol Orzhytsia Hlobyno Shyshaky
Moderate inverse $-0,3 \geq r \geq -0,69$	Khorol Novi Sanzhary Karlivka	Hrebinka Lubny Kobeliaky Chutovo Pyriatyn
Significant inverse $-0,7 \geq r \geq -0,99$	Chornukhy Lokhvytsia	Lokhvytsia

terized by the relatively high degree of pollution caused by the mobile sources. Poltava, Reshetylivka, Novi Sanzhary, Hadiach, Mashivka, Dykanka, Velyka Bahachka districts are characterized by the relatively high pollution level from the stationary sources (Tables III, IV). The main sources of emissions are the fuel and energy enterprises, manufacturing and extractive industries, vehicles and agriculture.

Considering the fact that the level of anthropogenic load on the air basin is the most significant in the regional cities, namely, in Horishni Plavni and Kremenchuk, the further investigations of the child morbidity structure and its relation to the environment are required.

The correlation analysis of statistical data regarding the child morbidity and air emissions from the mobile and stationary sources in the main industrial cities of the Poltava region during 2010-2015 years are presented in the tables V, VI.

When calculating the values in the table 6 as a null hypothesis, it was assumed that the difference between the sample correlation coefficient and the correlation coefficient of the general population equaled 0 [16]. The critical limits of Student's coefficients for these samples ranged from 2,26 to 2,57.

Consequently, the data of tables V and VI have determined that the emissions from mobile sources significantly effected the child morbidity development in Poltava city. Emissions caused by stationary sources have presented the clear correlation with the general morbidity indicators, but the correlation coefficient was not significant. Thus, the relation was evident, but the main effect on the general morbidity development was caused by the mobile sources. Also, Poltava city was characterized by significant direct relation in the number of congenital malformations and respiratory diseases to the mobile and stationary sources emissions. Horishni Plavni was characterized by the moderate direct correlation between the amount of mobile and stationary sources emissions and the development of congenital malformations; mobile sources emissions moderately effected on the development of the general child morbidity. The moderate direct relation of the respiratory diseases to the stationary sources emissions and the effect of the mobile and stationary sources on the congenital malformations development were registered in Kremenchuk.

The study has determined that the regions with the higher emission level presented more close correlation with the level

Table IV. Ranking of the correlation coefficient for respiratory morbidity in children and the emission amount from the stationary and mobile sources in districts of the Poltava region

Value and nature of correlation		Administrative districts of the region	
Caused by the mobile sources	Caused by the stationary sources		
Significant direct $1,0 \geq r \geq 0,7$	Hadiach Kotelva		Novi Sanzhary Poltava district Reshetylivka
Moderate direct $0,69 \geq r \geq 0,30$	Zinkiv Kremenchuk district Dykanka Myrhorod Lubny Pyriatyn Shyshaky Poltava district		Hadyach Mashivka Dykanka Semenivka Hlobyno
Weak direct $0,29 \geq r > 0$	Reshetylivka		Velyka Bahachka Kotelva Kremenchuk district Kozelshchyna Zinkiv Chornukhy
Weak inverse $0 > r \geq -0,29$	Kozelshchyna Semenivka Novi Sanzhary Chutovo Velyka Bahachka Mashivka		Karlivka Hrebinka Lubny Chutovo Pyriatyn Kobeliaky Lokhvytsia
Moderate inverse $-0,3 \geq r \geq -0,69$	Khorol Hrebinka Kobeliaky Hlobyno Orzhytsia Karlivka		Shyshaky Hrebinka Lubny Chutovo Pyriatyn Kobeliaky Lokhvytsia
Significant inverse $-0,7 \geq r \geq -0,99$	Chornukhy Lokhvytsia		

of general child morbidity. This fact confirmed the dose-dependence of the general morbidity indicators and respiratory morbidity in children and the importance of air basin protection in the region considering the ecological safety for the child population. Theoretically, the indicators of respiratory diseases in children should be more sensitive to the air quality, than the general child morbidity. The data of our research work have determined that the respiratory morbidity in children was more sensitive to emissions caused by the stationary sources in Novi Sanzhary, Semenivka, Hlobyno districts. The respiratory diseases resulted from the mobile sources were more sensitive only in Kotelva district. This can be explained by the structure of the child morbidity, because the incidence of respiratory diseases takes the leading place in its formation (Fig. 1).

The correlation dependencies identified in the research work can be confirmed by the other scientific studies. According to the data [20], respiratory diseases in children are caused by the climatic ($r = 0.63$) and environmental

factors synergism ($r = 0.36$). The level of ecology-dependent morbidity in children and adolescents depends on the complex of ecological and hygienic factors, where the part of atmospheric chemical pollution is significant (according to regression analysis) [21].

The districts with the significant inverse correlation dependence are of particular attention. So, the decrease in air pollution caused by the mobile and stationary sources has been registered in Chornukhy district in recent years, but the child morbidity is increased, including respiratory diseases. Chornukhy district is one of the most depressed areas of the region and is characterized by the highest overall mortality rate (23,4 per 1000 population for the period 2011-2015 years), the high average age (43,8 years), the lowest number of children aged 0-17 years – 1657 children as of 01.01.2015, the lowest population density. During that period, the district was characterized by the least anthropogenic load on the air environment. Considering such conditions, the formation of

Table V. Air emission effect on the level of child morbidity in the main industrial cities of the Poltava region

Diseases Emissions		Respiratory diseases	Congenital malformations	General morbidity
Caused by the mobile sources	Poltava	0,864	0,697	0,807
	Horishni Plavni	-0,468	0,634	0,333
	Kremenchuk	0,236	0,403	0,201
Caused by the stationary sources	Poltava	0,806	0,924	0,868
	Horishni Plavni	0,138	0,372	0,072
	Kremenchuk	0,300	0,356	0,284

Table VI. The significance of correlation coefficients according to Student's t-test

Diseases Emissions		Respiratory diseases	Congenital malformations	General morbidity
Caused by the mobile sources	Poltava	21,576	22,677	20,919
	Horishni Plavni	10,405	-2,1411	9,9312
	Kremenchuk	25,429	27,609	24,772
Caused by the stationary sources	Poltava	3,7341	12,125	-0,0681
	Horishni Plavni	43,969	-2,2108	40,758
	Kremenchuk	26,888	28,527	26,387

the child morbidity indicators includes the level of the social and economic sphere development in the region. Lokhvytsia district refers to the most polluted areas caused by the stationary sources of the oil and gas enterprises. It is characterized by the highest density of emissions per square meter and the amount of emissions per capita [19]. The causes of the inverse correlation can be identified after analyzing the structure, the toxicity of emissions as well as the presence of other evident causes for the child morbidity formation.

The obtained results (Tables 5, 6) make it possible to determine that the amount of mobile sources emissions is one of the most significant factors affecting such indicators of the ecological safety condition as child morbidity on the territory of Poltava city. Considering the multifactor effect on the level of child morbidity indicators, the moderate direct correlations confirm the dependence of respiratory diseases and general child morbidity on air pollution. Weak and inverse relations, most likely, demonstrate the presence of other important factors in the child morbidity formation, which requires the further investigation of its structure.

The study also statistically determined the relation of the congenital malformations development to the general air pollution in Poltava and Kremenchuk cities. Mutagenic effect is characteristic of the pollutants, which can change the genome structure. Heavy metals, aromatic polycyclic hydrocarbons, benzene are included to this list. According to the data of Ukrainian scientists [22], significant positive correlations with the total number of congenital heart defects were obtained considering emissions of metals and their compounds ($r = 0.60$), nitrogen and its compounds ($r = 0.64$), nitrogen dioxide ($r = 0.46$), carbon monoxide ($r = 0.60$), carbon dioxide

($r = 0.72$) and non-methane easily-oxidizable compounds ($r = 0.69$) in Zaporizhzhia region. The relationship between the congenital malformations development and air pollution is also proved by the foreign scientists [23-25].

CONCLUSIONS

Analysis of the statistical data over 2010-2015 years regarding the amount of emissions into the atmosphere by the mobile and stationary sources and indicators of child morbidity enables to determine, that no single correlation pattern for all districts of the Poltava region exists. Each district has its own specific features in the environmental hazards formation. Emissions to the atmosphere significantly effect on the development of child morbidity in Poltava city, while in Kremenchuk and Horishni Plavni, probably, the more significant factors for the morbidity rate formation in children under the age of 17 years can be observed.

Ranking of the administrative districts according to the level of emission effect on the child morbidity makes it possible to determine the most dangerous ecological areas. Emissions from the mobile sources directly affect the level of general child morbidity and respiratory diseases development in Zinkiv, Hadiach, Dykanka, Myrhorod, Kremenchuk, Kotelva, Poltava, Pyriatyn districts, from the stationary ones – in Poltava, Reshetylivka, Novi Sanzhary, Hadiach, Mashivka, Dykanka, Velyka Bahachka districts. The program addressed for the above-mentioned districts can be developed considering the identified dependencies; it should be aimed at determining, eliminating and preventing the impact of harmful environmental factors on the health of child population.

REFERENCES

- Natsionalna ekologichna polityka Uktayiny: otsinka i strategiya rozvytku [Ukraine national environmental policy: assessment and development strategy]. K.: Ministerstvo okhorony navkolyshnogo pryrodnoho seredovyshcha Ukrayiny, Programa Rozvytku OON, Globalnyi Ekologichniy Fond; 2007, 184 s.
- Monitoring ambient air quality for health impact assessment: report on a WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2001.
- Kachestvo atmosferного vozdukhа i zdorovje. Informatsionnyi buleten VOZ [Outdoor air quality and health. WHO news bulletin]. Sentjabr, 2016. Zheneva. Vsemirnaya organizatsiya zgravookhraneniya; 2016.
- Health related air quality indicators and their application in health impact assessment in HEGIS: report on a WHO consultation, Sosnowiec. Poland, 21–23 November 1995. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1997 (document EUR/ICP/EHAZ 94 06/MT03).
- Shumna T. Ye. Suchasnyi pogliad na imunny mekhanizmy rozvytku alergichnykh zachvorjuvan v umovakh nespryatlyvykh faktoriv navkolyshniogo seredovyshcha [Modern view of the allergic diseases development immune mechanism under unfavourable environmental conditions]. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2011; 13(2): 124–125.
- Kushniruk Yu.S. Nozogeografichni aspekty zabrudnennia povitriannogo seredovyshcha v Rivnenskiy oblasti [Air basin pollution nosographical aspects in Rivne region]. Geografia ta turizm. 2014; (27): 311–319.
- Ponomarenko N.P., Korshun M.M., Garkavyi S.I. ta in. Vychennia ekologichnoi zalezhnosti pokaznykiv zdorovya dytiachoho naselennia agrarnogo regionu na prykladi Chernigivshchyny [Study of children's population health indicators ecological dependence in agrarian area by example of Chernihiv region]. Dovkillia ta zdorovya. 2016; (1): 62–67.
- Gutsuliak V.M., Nakonechnyi K.P. Medyko-ekologichna otsinka landshaftiv Chernivetskoj oblasti [Medical and ecological landscapes assessment in Chernivtsi region]. Chernivetskiy nats. un-t. 2010: 200 s.
- Esposito S, Tenconi R, Lelii M. et al.: Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. BMC Pulm Med. 2014; 14: 31.
- Segala C. Health effects of urban outdoor air pollution in children. *Pediatr Pulmonol (Suppl)*. 1999; 27:6–8.
- Nguyen Thi Trang Nhung, Heresh Amini, Christian Schindler et al. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environmental Pollution*, Volume 230, November 2017; 1000–1008.
- Toronchenko O.M. Ekologichno zalezna patologiya v otsinuvanni stanu navkolyshniogo seredovyshcha Poltavskoi oblasti [Ecologically dependent pathology in environmental condition assessment in Poltava region]. *Visnyk Kremenchutskogo natsionalnogo universitetu imeni Mykhayla Ostrogradskogo*. 2012; 5 (77): 94–100.
- Toronchenko O.M. Rol ekologichnykh faktoriv u rozvytku zakhvoriuvan organiv dyhannia u ditei na Poltavshchyni [Role of ecological factors in children's respiratory diseases development in Poltava region]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*. 2012; 1(96): 60–64.
- Toronchenko O.M., Saranenko I.I., Roma V.V. Vplyv zabrudnennia atmosfery na rozvytok khvorob organiv dyhannia v Poltavskiy oblasti [Atmospheric pollution influence on respiratory diseases development in Poltava region]. *Ludyna ta dovkillia. Problemy neoekologii*. 2012; (3–4): 128–136.
- Rekomendatsii VOZ po kachestvu vozdukhа, kasayushchiesia tverdykh chastits, ozona, dvoukisi azota i dvoukisi sery. Globalnyie obnovlennyye dannyye [WHO recommendations on air quality referring ozone solids, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global renewed data]. 2005 god. Zheneva. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya; 2006.
- Fiorster E., Riotts B. Metody korrelatsionnogo i regressiionnogo analiza. Rukovodstvo dlia ekonomistov [Correlational and regression analyses methods. Guidelines for economists]. M. Finansy i statistika; 1983, 304 s.
- Yunkerov V.I., Grigoryev S.G. Matematiko-statisticheskaia obrabotka dannykh medicynskyykh issledovaniy [Medical research data mathematics and statistics processing]. SPb. BMedA; 2002, 266.
- Ekologichniy passport Poltavskoi oblasti [Poltava region ecological passport]. Poltava; 2017: 138 s.
- Regionalna programa okhorony dovkillia, ratsionalnogo vykorystannia prirodneykh resursiv ta zabezpechennia ekologichnoi bezpeky z urachuvanniam regionalnykh priorytetiv Poltavskoi oblasti na 2017–2021 roky (programa «Dovkillia – 2021») [Regional programme on environmental protection, natural resources rational usage and ecological safety ensuring considering Poltava region priorities for 2017–2021 («Dovkillia – 2021 program»)]. Poltava. PolNTU; 2017.
- Kyku P.F., Veremchuk L.V., Tatarshyn N.D. Strukturnaia model vliyania faktorov srede obitaniya na rasprostraneniye boleznei organov dykhania v Primorskom kraie [Structural model of habitat factors influence on respiratory diseases spreading in Primorsky kray]. *Bulleten fiziologii i patologii dykhania*. 2012; (43): 107–11.
- Kyku P.F., Yarygina M.V., Gorbukova T.V. i dr. Vliyanie sotsialno-gigiyenicheskikh faktorov srede obitaniya bioklimaticheskikh zon Primorskogo kraya na zdorovye detei i podrostkov [Influence of bioclimatic zones social and hygienic habitat factors on children and adolescents health]. *Ekologia cheloveka*. 2016; (4): 9–13.
- Kamenshchuk A.V., Ivanko O.G. Vzayemozv'язky intensivnosti zabrudnennia atmosferного povitria ta rozpovsiudzhennia vrodzhennykh vad sertsа u ditei Zaporizkoi oblasti [Interrelations of atmospheric air pollution intensity and prevalence of children's congenital heart problems in Zaporizhzhya region]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. Visnyk ukrayinskoi medychnoi stomatologichnoi akademii*. 2013; 3 (43): 138–142.
- Dadvand P., Rankin J., Rushton S. et al. Ambient air pollution and congenital heart disease : A register-based study. *Environmental Research*. 2011; 111(3): 435–441.
- Ritz B., Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; (102): 182–190.
- Frank J. Kellycorresponding, Julia C. Fussell Air pollution and public health: emerging hazards and improved understanding of risk. *Environ Geochem Health*. 2015; 37(4): 631–649.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Olha Toronchenko

Department of Applied Ecology and Environmental Sciences
 Poltava National Technical University named after Yuri Kondratyuk
 Pershotravnevyi 24, 36011, Poltava, Ukraine,
 tel: +380504041241
 e-mail: otoronchenko@gmail.com

Received: 09.11.2017

Accepted: 28.03.2018

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF PESTICIDES APPLICATION ON ADULT POPULATION MORBIDITY WITH THYROID GLAND DISEASES

HIGIENICZNA OCENA WPŁYWU STOSOWANIA PESTYCYDÓW NA CHOROBY POPULACJI OSÓB DOROSŁYCH Z CHOROBYMI GRUCZOŁU TARCZOWEGO

Anna M. Antonenko, Olena P. Vavrinevych, Maria M. Korshun, Sergiy T. Omelchuk

HYGIENE AND ECOLOGY INSTITUTE, BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: It is proved that some groups of fungicides and herbicides are capable of affecting the thyroid gland, provoking its growth, leading to a compensatory change in the activity of the hormones synthesis. Therefore, the presence of their residual amounts in plant may affect the level of thyroid gland pathology.

The aim of the work was to analyze the influence of pesticide application on the Ukrainian adult population morbidity with thyroid diseases in the period from 2001 to 2014.

Materials and methods: The methods of empirical and theoretical research of scientific information, namely analysis, synthesis, induction, deduction and systematization, epidemiological, cartographic and statistical methods were used.

Results: The maximum level of thyroid pathology was found in the northern, western and northwestern regions, where the diffuse goiter dominates in the morbidity and prevalence of thyroid diseases; minimal – in the southern, eastern and south-eastern regions. It was established that the highest volumes of application of chemical plant protection products in the period 2001-2013 took place in the southern and central regions of Ukraine, namely in Poltava, Vinnitsa, Kharkiv, Dnipropetrovsk, Khmelnytsky, Odesa and Mykolaiv regions. Sufficiently high levels of pesticide application were in the Kyiv, Kherson regions, Crimea, Zaporizhia, Kirovograd and Cherkasy regions.

Conclusions: The probability of the active chemical plant protection products usage effect on the level of prevalence and incidence of thyroid cancer, various types of goiter, hypothyroidism, thyrotoxicosis and thyroiditis in the central and southern regions was determined. Are regions with well-developed agricultural production.

KEY WORDS: morbidity, thyroid gland, pesticides, application rate

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 353-357

INTRODUCTION

Most researchers attribute an increase in the number of thyroid cancer patients with Chernobyl disaster [1, 2], and various goiter types – with habitat on endemic territories according to iodine concentration in soil [3, 4]. But among the main causes of nodular goiter are not only the low iodine content in water and food, but also the lack of other essential elements, the use of some medical products, the impact of radionuclides and heavy metals; diffuse goiter – infections, the use of goitrogenic products, the impact of pesticides; hypothyroidism – reduction of iodine in food and the use of drugs that violate its assimilation; thyroid cancer – ionizing radiation [5].

It is also proved that some groups of fungicides and herbicides are capable of affecting the thyroid gland, provoking its growth, leading to a compensatory change in the activity of the hormones synthesis, etc. [6, 7]. Therefore, the presence of their residual amounts in plants may affect the level of thyroid gland pathology.

It is known that the content of residual amounts of pesticides in the environment and, first of all, in food products, as a rule, correlates with their application rates [8]. In general, there is a tendency in Ukraine to increase the pesticides application. So, if in 1999 the total volume of pesticides application was 11 417

tons, in 2013 this value already reached 32 304 tons [9]. It was established that the use of formulations for pre-sowing seed treatment decreased by 37,3% between 1999 and 2013, but at the same time the fungicides application increased by 65,5 %, insecto-acaricides – by 243, 3 %, herbicides – by 281,0 % [9].

THE AIM

The purpose of the work was to analyze the influence of pesticide application on the Ukrainian adult population morbidity with thyroid diseases in the period from 2001 to 2014.

MATERIALS AND METHODS

The object of our research was the level of morbidity of the thyroid gland diseases of Ukrainian adult population during the period from 2001 to 2014, and the application volume of various pesticides groups in the specified regions during the same period.

The methods of empirical and theoretical research of scientific information, namely analysis, synthesis, induction, deduction and systematization, epidemiological, cartographic and statistical methods were used.

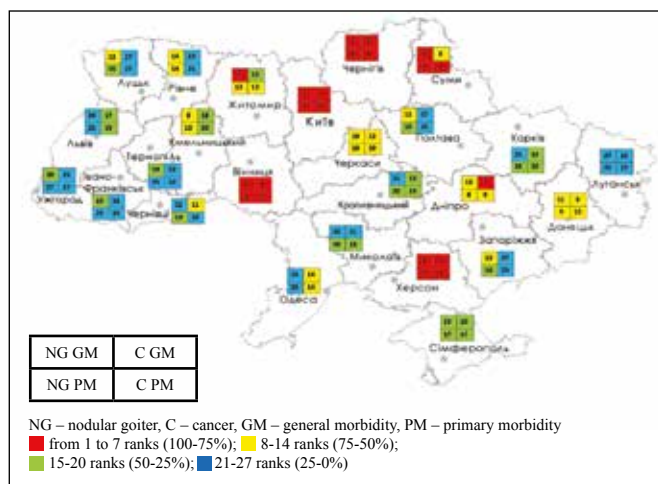


Fig. 1. Levels of morbidity of the adult population of Ukraine on nodular goiter and thyroid cancer.

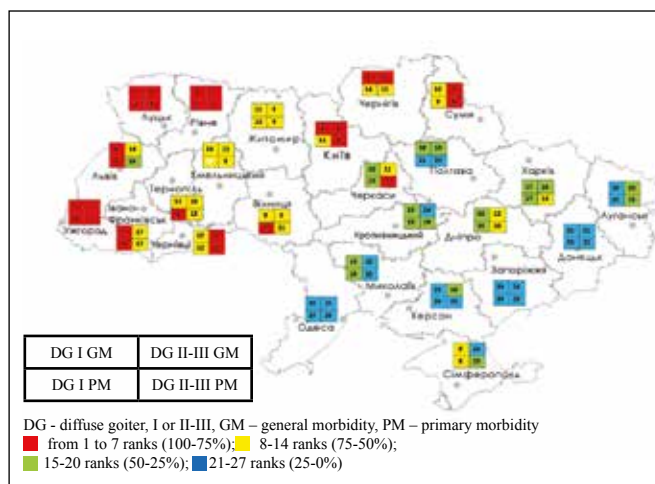


Fig. 2. Levels of morbidity of the adult population of Ukraine on diffuse goiter of various degrees.

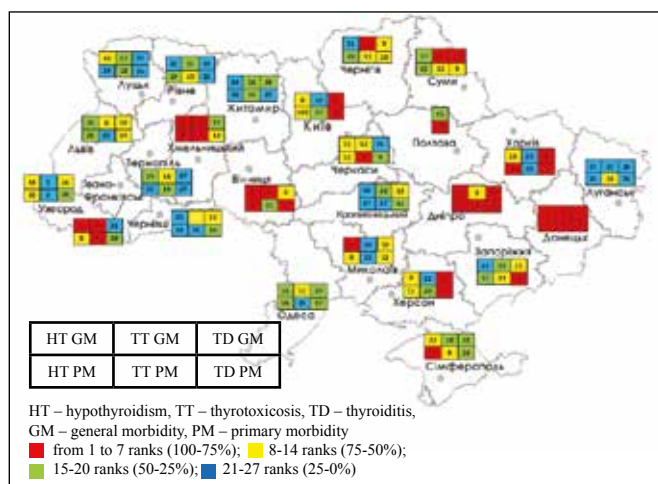


Fig. 3. The levels of morbidity of the adult population of Ukraine on hypothyroidism, thyrotoxicosis and thyroiditis.

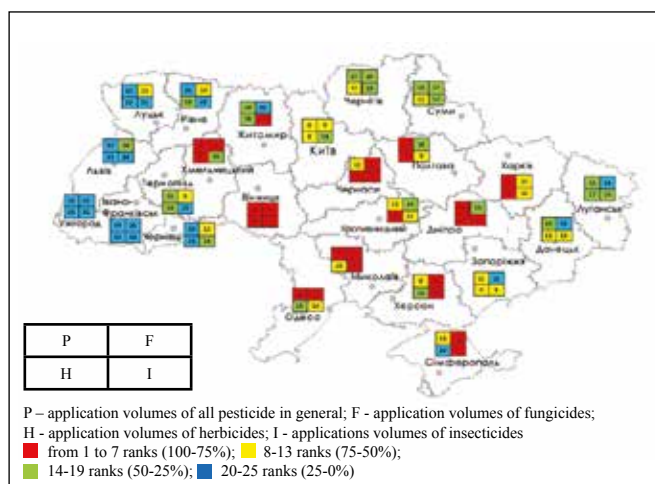


Fig. 4. Volumes of different groups of pesticides application on the territory of Ukraine.

Reports of Endocrinology Service of Ukraine “Key Indicators of the Endocrinology Service of Ukraine...” for 2000–2014 [10] and Attachments to the letters from the Ministry of Agrarian Policy and Food [9] were used as the sources of information.

Conducted:

1. Ranking of studied regions according to the levels of primary and general morbidity of the adult population in the period of 2001–2014 for thyroid cancer, nodular goiter, diffuse non-toxic goiter of the I degree and II-II degrees, hypothyroidism, thyrotoxicosis and thyroiditis.
 2. Ranking of studied regions by application volume of whole chemical plant protection products, as well as separately herbicides, fungicides and insecticides.
 3. Correlation analysis of the relationship between the levels of thyroid diseases and the volume of pesticides application with the calculation of the Spirman ranks correlation coefficient.
- Statistical processing of the results was performed using the statistical suite of statistical software IBM SPSS Statistics Base v.22 and MS Excel.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of morbidity in different regions showed the following pattern: the maximum level of thyroid pathology was found in the northern, western and northwestern regions, where the diffuse goiter dominates in the morbidity and prevalence of thyroid diseases; minimal – in the southern, eastern and south-eastern regions. In addition, significant regional differences in levels of prevalence and morbidity on individual nosologies have been established.

Thus, the highest incidence of thyroid cancer and nodular goiter was found in Kyiv, Vinnytsya, Kherson, Chernihiv and Sumy regions (Fig. 1). A rather high level was observed in the Dnipropetrovsk, Poltava, Donetsk, Cherkasy, Zaporizhzhia and Zhytomyr regions. Analyzing the possible causes of this situation, we can assume that high rates of thyroid cancer and nodular goiter in the northern region (Kyiv, Chernihiv, Sumy, Zhytomyr) are related to the impact of ionizing radiation on the population as a result of the Chernobyl accident; in the Dnipropetrovsk, Donetsk and Zaporizhzhya regions – with significant

Table I. Relationship between the levels of thyroid disease and the use of pesticides

Resulting variable (type of disease)	Factorial variable (group of pesticides)	Coefficient of correlation (r_{actual})	
		general morbidity	primary morbidity
Cancer	all pesticides	0,487*	0,491*
	fungicides	0,186	0,180
	herbicides	0,510*	0,512*
	insecticides	0,485*	0,444*
Nodular goiter	all pesticides	0,207	0,185
	fungicides	0,163	0,100
	herbicides	0,286	0,300
	insecticides	0,212	0,232
Diffuse goiter I ct.	all pesticides	0,467*	0,472*
	fungicides	0,067	0,100
	herbicides	0,400*	0,421*
	insecticides	0,560*	0,552*
Diffuse goiter II-II ct.	all pesticides	0,394**	0,410**
	fungicides	0,017	0,052
	herbicides	0,238	0,302
	insecticides	0,456*	0,472*
Hypothyroidism	all pesticides	0,311	0,300
	fungicides	0,275	0,301
	herbicides	0,186	0,212
	insecticides	0,165	0,183
Thyrotoxicosis	all pesticides	0,230	0,221
	fungicides	0,136	0,095
	herbicides	0,134	0,201
	insecticides	0,357**	0,410**
Thyroiditis	all pesticides	0,512*	0,501*
	fungicides	0,020	0,055
	herbicides	0,513*	0,511*
	insecticides	0,420*	0,422*

Notes: «*» - results are reliable at $p < 0,05$; «**» - tendency, $0,05 < p < 0,1$.

$r_{\text{table}} - 0,396$ (at $p = 0,05$) and $0,337$ (at $p = 0,1$) with the number of observations $n = 25$.

pollution of the environment by industrial emissions, including heavy metals, which play an essential role in the development of thyroid gland pathology [11]. But both of these factors are not leading in the formation of pollution in the Vinnytsia, Kherson, Poltava and Cherkasy regions.

The maximum incidence of diffuse goiter is observed predominantly in western (Zakarpattia, Rivne, Volyn, Chernivtsi, Ternopil, Lviv, Ivano-Frankivsk) and northern (Kyiv, Sumy, Chernihiv, Zhytomyr) regions (Figure 2), where there is an unsatisfactory microelement composition of the environmental objects [3, 4]. Significant levels of this pathology have also been registered in the Vinnytsia, Khmelnytsky and Dnipropetrovsk

regions, which do not belong to the iodine-endemic regions.

High levels of thyroiditis are recorded in industrially developed Kharkiv, Donetsk, Dnipropetrovsk, and Zaporizhzhya regions (Fig. 3); in the northern region, affected by the Chernobyl accident (Kiev, Sumy, Chernihiv oblasts), as well as in Kherson, Vinnytsia and Mykolaiv regions, where the impact on the human body of the environment with radionuclides, heavy metals and other industrial toxicants is not too powerful.

Taking into account intensive use of agricultural chemicals in recent years, it could be assumed that the development of diffuse and nodule goiters, thyroiditis, etc. in the Vinnitsa, Kherson, Poltava, Cherkasy, Mykolaiv regions with a devel-

oped agricultural sector of the economy is associated with the introduction into the human body of pesticides that affect the function of the thyroid gland [5, 6, 7, 12].

To test this hypothesis, we examined the application volumes of pesticides in the studied regions and compared them with the levels of thyroid pathology.

It was established that the highest volumes of application of chemical plant protection products in the period 2001-2013 took place in the southern and central regions of Ukraine, namely in Poltava, Vinnitsa, Kharkiv, Dnipropetrovsk, Khmelnytsky, Odesa and Mykolaiv regions (Fig. 4). Sufficiently high levels of pesticide application were in the Kyiv, Kherson regions, Crimea, Zaporizhia, Kirovograd and Cherkasy regions. In addition, the Vinnytsia region fell into the top five in application volumes of all three groups of pesticides – herbicides, fungicides and insecticides. Herbicide application rates were highest also in the Poltava, Dnipropetrovsk, Kharkiv, Cherkassy, Khmelnytsky and Kirovograd regions; fungicides – in the Crimea, Odessa, Vinnytsia, Khmelnytsky, Kherson, Cherkasy and Mykolaiv regions; insecticides – in Mykolayiv, Zhytomyr, Kherson, Cherkasy, Dnipropetrovsk regions and Crimea (Figure 4).

It can be assumed that high rates of application volumes both pesticides in general and their individual groups are associated with high adult morbidity rates for thyroid cancer and nodular goiter in the Vinnytsia, Kherson and Cherkassy regions; on diffuse goiter – in the Vinnytsia, Khmelnytsky, Dnipropetrovsk regions, thyroiditis – in Kherson, Vinnitsa, and Mykolaiv regions.

In addition to comparing the incidence of thyroid disease and pesticides application volumes, we have conducted a correlation analysis between the values of these indices by regions (Table I). There was a significant correlation ($p < 0,05$) between the levels of thyroid cancer, diffuse goiter of various degrees and thyroiditis, and the all pesticides application volumes in general, herbicides and insecticides. As already mentioned above, pesticides lead to hypertrophy of the thyroid gland as a result of increased its hormones metabolism in liver, which, with prolonged exposure, can lead to the development of the aforementioned diseases [6]. Another mechanism of their action is possible, namely the development of tyrosinaemia as a result of certain enzymes activity inhibition [7]. In addition, the uncontrolled effect of chemical plant protection products can lead to a general decrease in the resistance or allergenicity of the organism [13, 14]. In view of this, the connections we discovered (Table I) need further detailed study.

Consequently, our assumption about the impact of pesticides on the incidence of Ukrainian adult population thyroid gland morbidity is confirmed by the following data. High levels of thyroid cancer and nodular thyroid goiter were detected in the Vinnytsia, Kherson, Poltava and Cherkasy regions; diffuse goiter of various degrees – in the Vinnytsia, Khmelnytsky and Dnipropetrovsk regions; thyrotoxicosis and hypothyroidism – in Khmelnytsky, Dnipropetrovsk, Vinnytsia and Cherkasy regions; thyroiditis – in Kharkiv, Dnipropetrovsk, Kherson and Vinnitsa regions; hypothyroidism and thyroiditis – in Mykolaiv region (Fig. 1, 2,

3). These regions have not been subjected to significant radioactive contamination due to the Chernobyl accident, they have the optimal microelement composition of the environmental objects, are not zones of active development of industry, except for the Dnipropetrovsk region. However, as can be seen from Fig. 4, it is in these areas the largest volumes of individual pesticides groups and the total amount of chemical plant protection products application are observed.

Kherson region is a region with well-developed agricultural production, in which the total area of agricultural land is 1969,5 thousand hectares [15], or almost 70 %. On the territory of the Vinnytsia region, the agricultural area is more than 2 million hectares [16], i.e. more than 75 %. In the Kharkiv region, the area of agricultural land is 2418,7 thousand hectares (77,0 %) [17]. In Cherkassy region agricultural development of the land exceeds the ecologically tolerable and in recent years it remains almost unchanged: from the total area of the region (2091,6 thousand hectares) 1451,3 thousand hectares (69,4 %) are occupied by agricultural land [18].

In Dnipropetrovsk, Cherkasy and other regions of Ukraine in recent years there has been a sharp increase in the fungicides application. Thus, in 2001-2004, their application volumes ranged from 8-50 tons, while in 2010-2013 – 100-300 tons. In 2013, the rate of increase in the fungicides application in these regions amounted to about 1000-3000 %, compared with 2001. In addition, in the Dnipropetrovsk region, agricultural production is carried out on the territory of 2513,6 thousand hectares (78,7 % of the total region area) [19].

Agricultural development of the Mykolaiv region, in comparison with land funds of other regions of Ukraine, is extremely high (86,6 %). The area of agricultural land in the region exceeds 2 million hectares. In the farms of the region there are up to 200 thousand hectares of irrigated land [20].

In addition, we would like to pay attention to the fact that an increase in the incidence of thyroid disease in areas with a large number of agricultural land and, therefore, agricultural workers, is likely to be caused by a greater number of such diseases among professional contingents. After all, the whole population is protected from the negative influence of pesticides by approved in the established order values of pesticides maximum residue levels (MRL) in agricultural products. In the presence of chemical plant protection products residues in products, even at the MRL levels, there is guarantee of absence neither acute effects and chronic diseases development, nor long-term effects of exposure [21].

At the same time, workers in the agrarian sector, especially small private farms that are not under control, may not always adhere to the recommended regulations for the pesticides application and use the necessary personal protective equipment. In addition to the most common acute poisoning, there are also data on the chronic effects of pesticides on the health of workers [22], including the thyroid gland [23]. For example, workers who have been working with dithiocarbamate formulations for a long time showed an increase in the incidence of diffuse and nodular goiter compared with the control group from 9,2% to 55,6% [23].

CONCLUSIONS

1. The presence of significant regional differences in the prevalence and morbidity of the Ukrainian adult population on the thyroid dysfunction in general and certain diseases of the thyroid gland, which is connected with the peculiarities of environmental pollution: significant radioactive loads in the northern and north-western regions, reduced iodine content in the soil of the western and northwest regions, high levels of industrial development and environmental pollution by industrial toxicants, has been confirmed.
2. The existence of a reliable ($p < 0,05$) correlation between the levels of morbidity of Ukrainian adult population on thyroid gland cancer, diffuse goiter of various degrees, thyroiditis and volumes of pesticides application in general, herbicides and insecticides has been shown.
3. The probability of the active chemical plant protection products usage effect on the level of prevalence and incidence of thyroid cancer, various types of goiter, hypothyroidism, thyrotoxicosis and thyroiditis in the central and southern regions (Vinnytsia, Cherkassy, Poltava, Kherson, Odessa, and Mykolayivska) was determined. Are regions with well-developed agricultural production.

REFERENCE

1. Komissarenko I.V., Kovalenko A.Y., Larin A.S. Surgical Treatment of Thyroid Cancer in Residents of the Ukraine Exposed to Radiation, The Chernobyl accident. Thyroid abnormalities in children, congenital abnormalities and other radiation related information — the first ten years. Hiroshima-Nagasaki Peace Foundation. 1996. 81–86.
2. Vozianov O.F., Bebesko V.H., Bazyka D.A. [Medical consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant]. 2007. 800 p.
3. Pyrohova V.H., Kravchenko V.I. [Dynamics of diseases of the thyroid gland caused by iodine deficiency in the population of the Transcarpathian region]. *Naukovyy visnyk Uzhhorod's'koho universytetu*. 2011; 3 (42): 132–139.
4. Karachentsev Yu.I., Tymchenko A.M., Kozakov O.V. [Modern tendencies of endocrine morbidity of the population and prospects of development of endocrinology service]. *Zdorov'ya Ukrainy* [Content last modified 2016]. – Mode of assess: <http://health-ua.com/article/110.html>.
5. Sarne D. Effects of the environment, chemicals and drugs on thyroid function, *Thyroid disease manager*. 2010. 54.
6. Antonenko A.M., Korshun M.M., Milokhov D.S. [Features of the mechanism of action of inhibitors of succinate dehydrogenase on the body of warm-blooded animals and humans]. *Suchasni problemy toksykologiyi, kharchovoyi ta khimichnoyi bezpeky*. 2015; 4 (72): 23–29.
7. Antonenko A.M., Blagaia A.V., Vavrinevych O.P. [et al.] Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2015; 9(2): 148–153.
8. Lunev M. I. [Pesticides and protection of agrophytocenoses]. Moscow: Kolos, 1992. 269 p.
9. [Use of plant protection products by agricultural producers in Ukraine in ... years]. – Letter of the Ministry of Agrarian Policy of Ukraine dated February 24, 2005 No. 156-05-02 / 56, supplemented by 15.02.2011 № 37-156-10/2217, 22.03.2012 № 37-156-10/451322, 14.03.2013 № 37-156-10/4513.
10. [Report of the Endocrinology Service of Ukraine «Key Indicators of the Endocrinology Service of Ukraine for Year»]. Academy of Medical Sciences of Ukraine and the Ministry of Health of Ukraine, DU «Institute of Endocrinology and Metabolism named after them. VP Commissioner of NAMS of Ukraine «. 2000, 2004, 2006, 2007, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014. – 31 p.
11. Antonenko A.M., Korshun M.M. [Environmental factors as risk factors for thyroid gland pathology (first report)]. *Dovkillya i zdorov'ya*. 2016; 3 (79): 74–79.
12. Stavnychenko P.V., Antonenko A.M., Bardov V.H. [et al.] [Hygienic estimation of assortment changes and volumes of use of fungicides in agriculture of Ukraine]. *Ukrayins'kyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2016; 4 (49): 32–36.
13. Balan H.M., Ivanova A.Y., Ivanova S.Y. [et al.] [Acute and chronic intoxication with pesticides, estimation of the intensity of implemented occupational risk and forecasting the nature of the course]. II Congress of Toxicologists of Ukraine, Kyiv. 2004: 147–149.
14. Zimba O.O. [Xenobiotics - toxicants: etiological stimuli of nodular polyarthritis]. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2011; 5: 193–194.
15. Kherson region. Economy of the region. Agroindustrial complex / Kherson Chamber of Commerce and Industry [Content last modified 2015]. – Mode of assess: <http://www.tpp.ks.ua/khersonskij-region/ekonomika-regionu.html>.
16. Vinnytsia region [Content last modified 2014]. – Mode of assess: http://uk.wikipedia.org/wiki/Вінницька_область.
17. Status of land resources and soils in the Kharkiv region (regional report) [Content last modified 2014]. – Mode of assess: http://5ka.at.ua/load/ekologija/stan_zemelnikh_resursiv_ta_gruntiv_u_kharkivskij_oblasti_regionalna_dopovid/18-1-0-10815.
18. State of land resources and soils in Cherkasy region (regional report) [Content last modified 2014]. – Mode of assess: http://5ka.at.ua/load/ekologija/stan_zemelnikh_resursiv_ta_runtiv_u_cherkaskij_oblasti_regionalna_dopovid/18-1-0-10876.
19. Dnipropetrovsk region [Content last modified 2014]. – Mode of assess: <http://www.experts.in.ua/regions/detail.php?ID=4316>.
20. Mykolaiv region [Content last modified 2014]. – Mode of assess: <http://www.experts.in.ua/regions/detail.php?ID=4338>.
21. Methodological guidance on the hygienic assessment of new pesticides № 4263-87. Kyiv: Ministry of health, 1988. – 210 p.
22. Occupational Health: recognizing and preventing work-related disease and injury / Ed. by Barry S. Levy; David H. Wegman – 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000. – 842 p.
23. Khubaveshki S., Lozanov B., Atanasova I. [et al.] [Long-term effects of dithiocarbamate pesticides on the thyroid gland]. *Endokrinologiya*. 1996; 4: 34–39.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Anna Antonenko

Ivana Franka str, 6, 257, v. Sofiivska Borshchahivks
08131, Kyiv region, Ukraine
tel: +380991466331
e-mail: antonenko1985@ukr.net,

Received: 22.11.2017

Accepted: 10.03.2018

NAWYKI ŻYWIENIOWE MŁODZIEŻY LICEALNEJ RUDY ŚLĄSKIEJ

EATING HABITS OF THE YOUTH FROM RUDA SLASKA

Anita Bielawska¹, Katarzyna Tomczyk^{1,2}, Brygida Adamek¹, Barbara Rybus-Kalinowska¹, Jakub Warakomski³, Beata Łabuz-Roszak¹

¹ KATEDRA I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA

² STUDIUM DOKTORANCKIE WYDZIAŁU ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, KATEDRA I ZAKŁAD ZDROWIA ŚRODOWISKOWEGO, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA

³ KATEDRA PATOFIZJOLOGII I ENDOKRYNOLOGII W ZABRZU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, ZABRZE, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: W ostatnich latach znacząco wzrosło zainteresowanie dietetyką i zdrową żywnością. Wiedza i nawyki żywieniowe ukształtowane w wieku młodzieńczym mają wpływ na zachowania zdrowotne w życiu dorosłym.

Cel pracy: Ocena nawyków żywieniowych młodzieży licealnej.

Materiał i metody: Anonimowe badanie ankietowe przeprowadzono w grupie uczniów w wieku 17–21 lat pochodzących z województwa śląskiego i uczęszczających do losowo wybranych szkół licealnych w Rudzie Śląskiej. Liczebność badanej grupy wynosiła 262 osoby, 157 (59,9%) kobiet i 105 (40,1%) mężczyzn. Udział uczniów w badaniu był dobrowolny.

Wyniki: Przeprowadzone badanie wykazało, że aż 40% uczniów szkół licealnych nigdy nie spożywa posiłków regularnie, a regularne ich spożywanie deklarowało jedynie 11,5%. Mniej niż połowa (46,9%) ankietowanych deklarowała codzienne spożywanie śniadań. Najczęściej spożywanym posiłkiem był obiad (n=217; 82,8%) oraz kolacja (n=143; 54,6%). Większość uczniów (77,5%) nie знаła poprawnej klasyfikacji pięter piramidy żywienia. Co więcej, u ponad połowy badanych młodych kobiet (54,8%) i mężczyzn (52,4%) występował niedobór masy ciała (BMI < 18 kg/m²).

Wnioski: Niniejsze badanie wykazało nieprawidłowe zachowania żywieniowe młodzieży licealnej. Wysoce uzasadniona jest potrzeba wdrożenia odpowiednich działań w ramach prewencji zdrowotnej, mających na celu poprawę nawyków żywieniowych młodzieży.

SŁOWA KLUCZOWE: młodzież licealna, odżywianie, wiedza i nawyki żywieniowe

ABSTRACT

Introduction: In recent years, interests on dietary and health food have grown considerably. Nutritional knowledge and eating habits determined in the youth have an impact on the health condition in adulthood.

The aim: To evaluate the eating habits in the population of young people from Silesian province.

Materials and methods: The anonymous questionnaire survey was conducted in the group of high school students aged 17–21 years coming from Silesian province, randomly chosen from high schools in Ruda Śląska. The study group consisted of 262 students, 157 (59,9%) women and 105 (40,1%) men. The student's participation in the study was voluntary.

Results: The analysis showed that as many as 40% of high school students never eat regularly and eating of regular meals reported only 11,5%. Less than a half (46,9%) of participants eat breakfast every day. The most commonly consumed meals was lunch (n = 217; 82,8%) and dinner (n = 143; 54,6%). The vast majority of students (77,5%) didn't know the correct classification of the feeding pyramid floors. Moreover, in more than a half of young women (54,8%) and men (52,4%) the body mass deficiency was revealed (BMI < 18 kg/m²).

Conclusions: The study showed abnormal nutritional behavior of high school youth. Therefore, there is a need to conduct activities under health prevention, which improve the eating habits of young people.

KEY WORDS: high school adolescence, nutrition, knowledge and eating habits

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 358–365

WSTĘP

Zagadnienia związane ze zdrowym odżywianiem budzą obecnie coraz większe zainteresowanie. Prawidłowo zbilansowana dieta powinna dostarczać do organizmu wszystkich składników odżywczych i mineralnych niezbędnych do

utrzymania zdrowia i zapewnienia prawidłowego rozwoju somatycznego, fizycznego i psychicznego człowieka. W tym celu istotnym jest odpowiedni wybór i odpowiednia ilość spożywanej żywności oraz utrzymanie regularnych posiłków w ciągu dnia [1].

Najnowsze zalecenia żywieniowe opracowane w formie Piramidy Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej przez Instytut Żywności i Żywienia (IŻŻ) w 2016 r. podkreślają znaczenie aktywności fizycznej jako ważnego czynnika wpływającego na stan zdrowia społeczeństwa polskiego [2]. Niewłaściwe odżywianie oraz bierny tryb życia mogą prowadzić do rozwoju nadwagi, otyłości oraz przewlekłych chorób, takich jak: schorzenia układu krążenia, cukrzyca, nowotwory złośliwe [3–5]. Istnieje wiele czynników mających wpływ na zwyczaje żywieniowe preferowane w życiu dorosłym. Na kształtowanie postaw żywieniowych dzieci i młodzieży ma wpływ przede wszystkim środowisko rodzinne. Preferencje żywieniowe rodziców, ich wykształcenie, tradycje rodzinne, wybór produktów spożywczych, traktowanie słodkich i słonych przekąsek jako funkcji nagrody czy kary mają nieodzowny wpływ na późniejszy styl odżywiania ich potomstwa. Innym ważnym czynnikiem warunkującym wybory żywieniowe jest aspekt ekonomiczny – dochody oraz ceny produktów żywnościowych [6–8].

Dzieci i młodzież to grupa osób, która w największym stopniu jest narażona na zaburzenia związane z nieprawidłowym żywieniem. Typowy jadłospis młodzieży jest najczęściej niezbilansowany. Charakteryzuje się zbyt wysoką zawartością niektórych składników pokarmowych przy znacznych niedoborach innych [9, 10]. Zbyt wysoka podaż energii z pożywienia jest spowodowana nadmiernym spożyciem tłuszczów i cukrów prostych. Najczęściej wynika to z konsumowania produktów typu *fast-food*, wysokokalorycznych przekąsek słonych i słodkich, kolorowych napojów gazowanych [11]. Do innych błędów żywieniowych popełnianych przez nastolatki należą: niejedzenie śniadań, brak urozmaicenia spożywanych posiłków, deficyt warzyw i owoców, a także ryb, nabiału i produktów z pełnego przemiału [12]. Dieta nastolatków jest uboga w zawartość niektórych witamin i składników mineralnych – najczęściej witaminy D i wapnia. Źródła literaturowe informują o nadmiernym spożyciu fosforu i sodu. Fosfor występuje w wielu produktach spożywczych i jest często wykorzystywany w procesie przetwarzania żywności, co dodatkowo zaburza gospodarkę wapniowo-fosforanową w organizmie człowieka. Za wysoki poziom sodu w diecie nastolatków najczęściej odpowiada nadmierne korzystanie z soli kuchennej czy żywności wysokoprzetworzonej. Zbyt długie przerwy między posiłkami oraz nieregularne odżywianie powodują obniżenie koncentracji, spadek efektywności i pogorszenie wyników w nauce [13–15].

Wciąż narastającym problemem zdrowia publicznego na świecie i w Polsce jest nadwaga i otyłość [16]. Polska należy do krajów najszybciej tyjących w Europie. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2011 r. problem ten dotyczy 64% mężczyzn i 46% kobiet. Wyniki badań IŻŻ z 2014 roku donoszą o epidemii otyłości wśród dzieci. Naukowcy podkreślają znaczenie nadwagi i otyłości w patogenezie przewlekłych chorób niezakaźnych. Jednym z ważnych sposobów zapobiegania im jest nauka racjonalnych nawyków żywieniowych już od najmłodszych

lat życia. Niebywale istotną kwestią jest zwiększenie świadomości społeczeństwa w tym zakresie w celu właściwego dokonywania indywidualnych wyborów żywieniowych [17, 18]. Cytując słowa Hipokratesa: „Niech żywność będzie twoim lekiem, a lek twoją żywnością”

Celem pracy była ocena nawyków żywieniowych młodzieży zamieszkałej w Rudzie Śląskiej, jednym z miast województwa śląskiego.

MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano uczniów w wieku 17–21 lat pochodzących z woj. śląskiego i uczęszczających do losowo wybranych szkół licealnych w Rudzie Śląskiej. Liczebność badanej próby wynosiła 262 osoby, z czego 157 osób (59,9%) stanowiły kobiety, natomiast pozostałe 105 osób (40,1%) – mężczyźni. Udział uczniów w badaniu był dobrowolny i anonimowy.

Narzędzie badawcze stanowił autorski kwestionariusz skonstruowany na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Pytania w nim zawarte pozwoliły ocenić zachowania żywieniowe młodzieży licealnej. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy pomocy programu komputerowego Excel 2016 oraz STATISTICA 10.0, Stat Soft Polska. Wynik uznano za istotny statystycznie, jeżeli uzyskany poziom istotności p był mniejszy lub równy 0,05. Do zbadania zależności pomiędzy zmiennymi jakościowymi zastosowano test niezależności χ^2 . Celem doboru odpowiednich metod statystycznych dokonano weryfikacji zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym z użyciem testu Kołmogorova-Smirnova. W zależności od typu rozkładu, istotność różnic średnich sprawdzano testem t-Studenta, U Manna-Whitney'a lub Kruskala-Wallisa.

WYNIKI

Stan odżywienia ankietowanych oszacowano za pomocą wskaźnika masy ciała (BMI) (Tab. I). Średnia wartość BMI wszystkich badanych osób wynosiła $21,9 \pm 3,1$; u kobiet – $21,5 \pm 3,3$ kg/m², u mężczyzn – $22,7 \pm 3,3$ kg/m². Zachowania żywieniowe młodzieży licealnej oceniono na podstawie pytań kwestionariuszowych dotyczących sposobu odżywiania. W szczególności dotyczyły: regularności i liczby spożywanych posiłków w ciągu dnia (Tab. II, Tab. III), częstości spożywania poszczególnych produktów żywnościowych (Tab. V), aktywności fizycznej (Tab. IV), a także ilości wypijanych płynów. Ponadto w badaniu oceniono wiedzę uczniów z zakresu znajomości Piramidy Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej (Tab. VI).

Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikiem BMI młodzieży licealnej a regularnością spożywania posiłków ($p=0,284$). Wyniki badania wykazały, że najwyższą średnią wartość BMI miały osoby, które zawsze spożywały posiłki regularnie, a najniższą średnią wartość BMI posiadały osoby, które nigdy nie konsumowały ich regularnie ($p>0,05$).

Zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w częstości spożywania większości posiłków (pierwszego śniadania, obiadu, podwieczorku, kolacji) w badanej grupie ($p<0,001$). Uczniowie nie spożywają prawidłowej liczby posiłków w ciągu dnia.

Tabela I. Stan odżywienia badanych osób (wg wskaźnika BMI).

Stan odżywienia wg BMI	Niedowaga (BMI ≤ 18,5 kg/m ²) N (%)	Prawidłowa masa ciała (BMI = 18,6-24,9 kg/m ²) N (%)	Nadwaga (BMI ≥ 25 oraz < 30 kg/m ²) N (%)	Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²) N (%)
kobiety	86 (54,8)	56 (35,7)	10 (6,3)	5 (3,2)
mężczyźni	55 (52,4)	29 (27,6)	18 (17,1)	3 (2,9)

Tabela II. Regularność spożywanych posiłków.

Regularność spożywania posiłków	Odpowiedzi ogółem N (%)	P
Zawsze jadam regularnie	30 (11,5)	p<0,001
Zazwyczaj jadam regularnie	127 (48,5)	
Nigdy nie jadam regularnie	105 (40,0)	

Tabela III. Częstość spożywania poszczególnych posiłków.

Posiłek	Codziennie N (%)	Często N (%)	Okazjonalnie N (%)	Nigdy	p
I śniadanie	123 (49,9)	18 (6,9)	68 (26)	53 (20,2)	p<0,001
II śniadanie	68 (26)	77 (29,4)	67 (25,6)	50 (19,1)	p=0,121
Obiad	217 (82,8)	39 (14,9)	5 (1,9)	1 (0,4)	p<0,001
Podwieczorek	51 (19,5)	48 (18,3)	98 (37,4)	65 (24,8)	p<0,001
Kolacja	143 (54,6)	63 (24)	47 (17,9)	9 (3,4)	p<0,001

Przeprowadzone testy nie wykazały istotnej statystycznie zależności pomiędzy wskaźnikiem BMI młodzieży licealnej a ich poziomem aktywności fizycznej ($p=0,792$). Najwyższą średnią wartość wskaźnika BMI oszacowano dla osób, które ćwiczyły codziennie w sposób umiarkowany lub intensywny przez minimum 60 minut. Z kolei najniższą średnią wartość wskaźnika BMI prezentowali uczniowie, którzy ćwiczyli codziennie w sposób umiarkowany lub intensywny przez minimum 30 minut (Tab. IV).

Przeprowadzona analiza wykazała istotne statystycznie różnice w częstotliwości spożywanych poszczególnych produktów żywnościowych w grupie badanych uczniów ($p<0,001$). Wyniki zaprezentowano w tabeli V.

Średnie dzienne spożycie płynów deklarowane przez ankietowanych kształtowało się na poziomie $9 \pm 1,1$ szklanek wody, co stanowiło $2,2 \pm 0,7$ L. Badane kobiety wypijały $8,5 \pm 6$ szklanek płynów dziennie (tj. 2,1 l), z kolei mężczyźni 10 ± 5 szklanek płynów (tj. około 2,5 l).

Badanie wykazało istotną statystycznie różnicę w liczbie osób, które znają prawidłową klasyfikację pięter Piramidy Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej oraz tych, którzy nie mają wiedzy w tym zakresie. Większość licealistów (77,5%) nie znało poszczególnych pięter piramidy żywienia i nie potrafiło poprawnie ich uporządkować (Tab. VI).

Głównym źródłem wiedzy żywieniowej uczniów są znajomi i przyjaciele (78,2%), a następnie fora internetowe (59,5%), blogi tematyczne (57,3%) oraz profile społecznościowe (50%).

DYSKUSJA

Sposób żywienia oraz aktywność fizyczna stanowi istotny czynnik determinujący zdrowie człowieka. W ostatnim 20-leciu młodzież krajów wysoko rozwiniętych coraz częściej podejmuje zachowania antyzdrowotne, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia chorób i przedwczesnej śmierci. Do takich zachowań obok narkomanii, agresji należą m. in. obniżony poziom aktywności fizycznej i nieprawidłowe odżywianie [5, 19]. Nauka prawidłowych zachowań żywieniowych rozpoczęta od najmłodszych lat może pełnić istotną rolę w profilaktyce chorób dietozależnych. Postawy żywieniowe nastolatków decydują o ich kondycji zdrowotnej w dorosłym życiu [20, 21].

W badanej populacji u ponad połowy kobiet (54,8%) oraz mężczyzn (52,4%) odnotowano niedowagę, co jest niepokojącym zjawiskiem, w szczególności wśród osób młodych. Zbyt niska masa ciała, podobnie jak nadwaga czy otyłość, mogą prowadzić do wystąpienia niedoborów pokarmowych i rozwoju licznych chorób. Ryzyko zgonu jest również większe u osób z nadwagą lub otyłością, jak i niedowagą. Najważniejszy jest więc prawidłowy sposób odżywiania, który umożliwi utrzymanie normatywnej masy ciała [22–24].

Regularne spożywanie posiłków odgrywa kluczową rolę w dostarczeniu do organizmu człowieka z pożywienia wszystkich niezbędnych składników odżywczych. Źródła literaturowe informują, że niespożywanie pierwszego śniadania, pomijanie głównych posiłków, podjadanie pomiędzy nimi produktów o niskiej wartości odżywczej są czynnikami sprzyjającymi rozwojowi nadwagi i otyłości [25, 26].

Tabela IV. Aktywność fizyczna badanych licealistów.

Aktywność fizyczna	Odpowiedzi ogółem N (%)	p
Ćwiczę umiarkowanie lub intensywnie min. 60 min codziennie	63 (23,9)	p<0,001
Ćwiczę umiarkowanie lub intensywnie min. 30 min codziennie	43 (16,4)	
Ćwiczę umiarkowanie lub intensywnie min. 30 min kilka razy w tygodniu	120 (45,8)	
Nie ćwiczę	36 (13,6)	

Tabela V. Częstość spożywania poszczególnych produktów żywnościowych.

Produkt	Codziennie N (%)	Kilka razy w tygodniu N (%)	Raz w tygodniu N (%)	Raz w miesiącu N (%)	Nigdy N (%)	p
Mleko	65 (24,8)	114 (43,5)	42 (16,0)	24 (9,2)	17 (6,5)	p<0,001
Napoje mleczne	56 (21,4)	81 (30,9)	61 (23,3)	50 (13,7)	28(10,7)	p<0,001
Produkty mleczne fermentowane	25 (9,5)	107 (40,8)	55 (21,0)	50 (19,1)	25 (9,5)	p<0,001
Sery twarogowe, żółte, pleśniowe itp.	51 (19,5)	112 (42,7)	58 (22,1)	27 (10,3)	14 (5,3)	p<0,001
Kasza, makaron, ryż	31 (11,8)	130 (49,6)	74 (28,2)	23 (8,8)	4 (1,5)	p<0,001
Jasne pieczywo	141 (53,8)	78 (29,8)	15 (5,7)	11 (4,2)	17 (6,5)	p<0,001
Ciemne pieczywo	41 (15,6)	72 (27,5)	58 (22,1)	56 (21,4)	35 (13,4)	p=0,003
Jaja	29 (11,1)	91 (34,7)	92 (35,1)	27 (10,3)	23 (8,8)	p<0,001
Mięso	73 (27,9)	153 (58,4)	20 (7,6)	5 (1,9)	11 (4,2)	p<0,001
Ryby	4 (1,5)	49 (18,7)	106 (40,5)	72 (27,5)	31 (11,8)	p<0,001
Warzywa	85 (32,4)	131 (50,0)	27 (10,3)	14 (5,3)	5 (1,9)	p<0,001
Owoce	98 (37,4)	120 (45,8)	33 (12,6)	7 (2,7)	4 (1,5)	p<0,001
Suszone owoce	5 (1,9)	20 (7,6)	34 (13,0)	90 (34,4)	113 (43,1)	p<0,001
Orzechy	15 (5,7)	33 (12,60)	57 (21,8)	108 (41,2)	49 (18,7)	p<0,001
Słodkie napoje	80 (30,5)	88 (33,6)	41 (15,6)	23 (8,8)	30 (11,5)	p<0,001
Słone przekąski	17 (6,5)	69 (26,3)	74 (28,2)	71 (27,1)	31 (11,8)	p<0,001
Słodycze	53 (20,2)	105 (40,1)	57 (21,8)	30 (11,5)	17 (6,50)	p<0,001
Żywność typu fast-food	9 (3,4)	26 (9,9)	76 (29,0)	123 (46,9)	28 (10,7)	p<0,001
Alkohol	8 (3,1)	20 (7,6)	50 (19,1)	72 (27,5)	112 (42,7)	p<0,001

Badanie przeprowadzone wśród uczniów woj. śląskiego wskazuje na ich nieprawidłowy sposób żywienia. Brak zachowania regularności spożywanych posiłków w ciągu dnia deklarowało 40% ankietowanych. Za ledwie 11,5% respondentów spożywało posiłki regularnie. Identyczne wyniki uzyskano w badaniu zrealizowanym przez Kocka i wsp., które wykazało, że 40% uczniów lubelskich szkół średnich nigdy nie jadała posiłków regularnie. Natomiast regularność spożywanych posiłków była przestrzegana jedynie przez 32% ankietowanych [27]. W badaniu przeprowadzonym wśród młodzieży na terenie warszawskich szkół gimnazjalnych i licealnych 18% uczniów stwierdziło, że nigdy nie jadała posiłków regularnie [28].

Wyniki międzynarodowych badań *Health Behavior in School — ageing Children* (HBSC) z 2002 roku informują o niespożywaniu śniadań przez dzieci i młodzież. Jest to

niepokojące zjawisko. Niejadanie śniadań przez uczniów niekorzystnie wpływa na ich samopoczucie i predyspozycje do nauki w szkole [29]. W przeprowadzonym badaniu w woj. śląskim codzienne spożywanie śniadań deklarowało jedynie 46,9% osób. Okazjonalnie posiłek ten był konsumowany przez 26% osób, a 6,9% ankietowanych zawsze go pomijała. Wyniki badań zrealizowanych w Gdańsku na przełomie 2005/2006 roku sugerowały o niespożywaniu śniadań przez 31,4 % uczniów [30]. Podobny wniosek został sformułowany przez Kowalcze, która w badaniu przeprowadzonym wśród młodzieży gimnazjalnej zamieszkałej w Warszawie, zwróciła szczególną uwagę na zjawisko, jakim jest niespożywanie śniadań przez młodzież. Taki sposób odżywiania prezentowało 37% uczniów [31]. Wyniki badania Cooper i wsp. argumentują konieczność spożywania śniadań. Badacze wykazali, że młodzież, która

Tabela VI. Znajomość aktualnej piramidy żywienia.

Wiedza na temat pięter piramidy żywienia	Odpowiedzi ogółem N (%)	p
Znam piętra piramidy żywienia	19 (7,3)	p<0,001
Średnio znam piętra piramidy żywienia	40 (15,2)	
Nie znam pięter piramidy żywienia	203 (77,5)	

ich nie pomijała dysponowała wyższą energią, mniejszym odczuciem głodu i zmęczenia w ciągu dnia [32].

Najczęściej spożywanym posiłkiem w ciągu dnia przez uczniów zamieszkałych w woj. śląskim był obiad (82,2%), a następnie kolacja (54,6%). Drugie śniadanie oraz podwieczorek były posiłkami najrzadziej deklarowanymi przez respondentów (odpowiednio 26% i 19,5%). Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym na terenie losowo wybranych szkół w Warszawie, w którym również najczęściej spożywanym posiłkiem przez uczniów był obiad (95%) oraz kolacja (82%), a najrzadziej drugie śniadanie (54%) i podwieczorek (18%) [28]. Wyniki badania zrealizowanego na terenie województwa zachodniopomorskiego w ramach projektu badawczego: „Styl życia dzieci i młodzieży województwa zachodniopomorskiego” również wykazały, że najczęściej spożywanymi posiłkami przez uczniów szkół podstawowych były obiad i kolacja. Ponadto zwrócono uwagę na różnicę w spożywaniu pierwszych i drugich śniadań w grupie dziewcząt i chłopców. Drugie śniadanie w swojej diecie uwzględniali częściej dziewczęta (71,46%), natomiast pierwsze chłopcy (69,97%) [33].

Ważnym elementem profilaktyki przewlekłych chorób niezakaźnych obok racjonalnego odżywiania jest aktywność fizyczna. IŻŻ zaleca uprawianie aktywności fizycznej regularnie i przez minimum 30 minut, a w przypadku dzieci i młodzieży 60 minut dziennie. Specjaliści oszacowali, że korzystne efekty dla zdrowia człowieka przynosi codzienna aktywność fizyczna na poziomie PAL wynoszącym co najmniej 1,70. Taki poziom aktywności fizycznej wpływa na zmniejszenie ryzyka nadwagi, otyłości, chorób układu krążenia, cukrzycy osteoporozy i niektórych nowotworów [2, 34]. Największy odsetek badanych osób (45,8%) z woj. śląskiego ćwiczył umiarkowanie lub intensywnie przez 30 minut, ale tylko kilka razy w tygodniu. Natomiast 13,6% uczniów nie uprawiało żadnej formy aktywności fizycznej. W badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym przez Marcysiak i wsp. regularne uprawianie sportu deklarowało aż 88% uczniów. Brak uprawiania jakiegokolwiek aktywności fizycznej oznajmiło 11% uczniów. Spośród uczniów uprawiających sport 35% twierdziło, że poświęcają na aktywność fizyczną więcej niż 2 godziny dziennie, 33% godzinę, natomiast mniej niż 30 minut dziennie 22% [34]. Wyniki przytoczonych badań wykazały niskie zainteresowanie młodzieży sportem, a uczniowie chętniej spędzali czas przed telewizorem lub komputerem [19].

W diecie dzieci i młodzieży niezbędnym jest uwzględnienie w każdym posiłku warzyw i owoców (co najmniej 5 porcji dziennie). Są one bogatym źródłem antyoksydantów,

tj. prowitaminy A, witaminy C, witaminy E, związków polifenolowych [2]. W niniejszym badaniu wykazano, że połowa licealistów (50%) spożywała warzywa tylko kilka razy w tygodniu. Jedynie 32,4% uczniów sięgało po te produkty każdego dnia. Codzienne spożycie owoców deklarowało zaledwie 37,4% badanej młodzieży. W badaniu Kiciak i wsp. mającym na celu ocenę postaw żywieniowych młodzieży szkół średnich na terenie wybranych miast woj. śląskiego, stwierdzono spożycie warzyw i owoców kilka razy dziennie przez połowę ankietowanych. Odsetek młodych osób, które sięgały po warzywa i owoce kilka razy w tygodniu, mieścił się w granicach 23–28% [35].

Zalecenia żywieniowe rekomendowane przez IŻŻ informują o konieczności spożywania przez dzieci i młodzież w wieku szkolnym ciemnego pieczywa oraz grubych kasz jako źródła witamin i błonnika pokarmowego [2]. W niniejszym badaniu połowa ankietowanych (49,6%) deklarowała codzienną konsumpcję kaszy, makaronów i ryżu. Zaledwie 15,6% licealistów spożywało ciemne pieczywo każdego dnia. Podobne wybory żywieniowe podejmowała młodzież objęta badaniem przeprowadzonym przez Całyniuk i wsp. Uczniowie spożywali pieczywo pełnoziarniste okazjonalnie (59,1%), a 21,5% nigdy go nie uwzględniało w swojej diecie. Tylko 1,1% badanych spożywało ten rodzaj pieczywa codziennie. Ponadto połowa ankietowanych uczniów w ogóle nie jadła grubych kasz. Zaledwie 9,7% uczniów uwzględniało te produkty w swoim jadłospisie kilka razy w tygodniu [36].

Wykazano, że niespełna połowa badanych uczniów (43,5%) z miasta Ruda Śląska piła mleko kilka razy w tygodniu, a 6,5% w ogóle go nie uwzględniało w swojej diecie. Z kolei 21,4% badanych deklarowało codzienne spożycie napoi mlecznych, takich jak: kakao, kawa zbożowa, natomiast 10,7% respondentów nigdy nie konsumowało tego typu produktów. Niespełna połowa licealistów (40,8%) spożywała produkty mleczne fermentowane, takie jak: kefir, jogurt, maślanka, kilka razy w tygodniu. W przeprowadzonym badaniu przez Marcinkowską i wsp. dotyczącym konsumpcji napojów wśród młodzieży również zaobserwowano niskie spożycie mleka i napojów mlecznych. Zaledwie 12% uczniów szkół gimnazjalnych i średnich wypijało jedną szklankę mleka tygodniowo, a 10% nie piło go w ogóle. Ponadto zaobserwowano, że mleko było statystycznie częściej spożywane przez chłopców niż dziewczęta [37]. W badaniu oceniającym zachowania żywieniowe uczniów powiatu ciechanowskiego wykazano, że połowa respondentów (53%) spożywała mleko i produkty mleczne każdego dnia [19]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu

zrealizowanym wśród licealistów mieszkających w Oleśnicy. Prawie połowa z nich deklaruje codzienne spożycie mleka i jego przetworów (49% kobiety, 39,6% mężczyźni) [38]. Wyniki badań dotyczących spożycia mleka i jego przetworów przez polską młodzież nie są zadawalające. Zalecenie rekomendowane przez IŻŻ stanowią o spożyciu 3 porcji tych produktów w ciągu dnia, zwłaszcza przez dzieci i młodzież w wieku szkolnym. Mleko i jego produkty są źródłem dobrze przyswajalnego wapnia, witamin z grupy B oraz białka o wysokiej wartości odżywczej, dlatego powinny być uwzględniane w codziennej diecie dzieci i młodzieży w wieku szkolnym [2].

Prawidłowy dzienny jadłospis dzieci i młodzieży powinien uwzględniać co najmniej 2 porcje produktów z grupy – mięso, ryby i jaja. Są one źródłem pełnowartościowego białka, żelaza, cynku witamin z grupy B [2]. Ponad połowa badanych uczniów (58,4%) uczęszczających do szkół średnich znajdujących się na terenie miasta Ruda Śląska deklaruje spożycie mięsa kilka razy w tygodniu. Ryby były spożywane raz w tygodniu przez 40,5% respondentów, a 11,8% w ogóle ich nie spożywało. W badaniu przeprowadzonym przez Całyniuk i wsp. mięso było konsumowane kilka razy w tygodniu przez 30,1% młodzieży. Jego codzienne spożycie było deklarowane przez 18,3% badanych [36]. Zaledwie 34,7% badanych uczniów z woj. śląskiego konsumowało jaja kilka razy w tygodniu. Wyniki badań zrealizowanych przez Wojtyłę-Buciora potwierdzają sporadyczne spożywanie jaj przez licealistów. Tylko 7% uczniów z powiatu kaliskiego uwzględniało jaja w swoim jadłospisie [39].

Badania przeprowadzone w Polsce wykazały, że do najczęściej popełnianych przez młodzież błędów dietetycznych należy spożywanie produktów typu *fast-food*, słodczy oraz kolorowych napojów gazowanych [40]. W niniejszym badaniu wykazano, że co trzeci licealista spożywał tego typu żywność raz w tygodniu. Prawie połowa uczniów (46,9%) jadła produkty typu *fast-food* raz w miesiącu. Jedynie 10,7% respondentów nie spożywało ich w ogóle. W badaniu Wierzbickiej i Stosio od 40% do 80% uczniów deklaruje spożycie żywności typu *fast-food* 1–2 razy w tygodniu [41]. Spożycie raz w tygodniu lub częściej deklarowało 33,6% ankietowanych w badaniu Mendyk i wsp. [42]. Prawie połowa uczniów (46,67%) z badania Kocka i wsp. konsumowała taką żywność kilka razy w miesiącu, a 10% osób zadeklarowało jej spożycie od 1 do nawet 3 razy w tygodniu [27].

Wyniki niniejszego badania informują o wysokim spożyciu słodczy przez licealistów. Kilka razy w tygodniu spożywało je 40,1% osób, natomiast codziennie sięgało po nie aż 20,2% uczniów. W badaniu zrealizowanym przez Całyniuk i wsp. podobny odsetek młodych osób (40,9%) deklarował spożycie słodczy kilka razy w tygodniu. Niepokojące jest, że podobna liczba respondentów wybierała je nawet parokrotnie w ciągu dnia (około 37%) [36]. W aspekcie oceny częstotliwości spożycia słodczy przez młodzież, zbliżone wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Kubik i wsp. Codzienne spożycie słodczy deklarowało 44% uczniów [43]. Najbardziej niepokojące

wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Nitsch-Osuch i wsp., w którym 92% osób zadeklarowało spożycie słodczy każdego dnia [44].

Innym błędem żywieniowym często popełnianym przez młodzież jest nadmierne spożywanie słodkich napojów. Wykazano, że 30,5% uczniów z Rudy Śląskiej codziennie konsumowało słodkie napoje, a 33,6% spożywało je kilka razy w tygodniu. Wyniki uzyskane w badaniu zrealizowanym przez Marcinkowską informują o regularnym spożywaniu słodkich napojów gazowanych przez 44% licealistów. Większość ankietowanych (64%) wypijało co najmniej litr słodkich napojów gazowanych tygodniowo [37]. Respondenci (22,6%) w badaniu przeprowadzonym przez Szczepańską i wsp. spożywali słodkie napoje co najmniej raz dziennie [45]. W badaniu Kowalcze prawie połowa dziewcząt (46%) codziennie lub kilka razy w tygodniu spożywała słodzone napoje gazowane. W grupie chłopców odsetek ten był zdecydowanie wyższy i wynosił 67% [21].

W badanej grupie zaobserwowano zróżnicowany poziom wiedzy żywieniowej. Zaledwie 7,3% respondentów potrafiło w prawidłowej kolejności uszeregować piętra piramidy żywieniowej. Aż 77,5% badanych nie miało wiedzy w tym zakresie. Dobrą znajomość piramidy żywieniowej wykazało 49,9% uczniów objętych badaniem zrealizowanym w szkołach podstawowych na terenie miasta Bytom w woj. śląskim. Badanie donosi o skuteczności podejmowanych programów edukacyjnych, mających na celu zwiększenie poziomu wiedzy dzieci i młodzieży na temat zdrowego stylu życia [46]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Melnyk i wsp. informują o korzystnym wpływie programów edukacyjnych realizowanych przez nauczycieli w szkołach na stan psychospołeczny i zdrowotnych nastolatków [47].

Przeprowadzona analiza zwyczajów żywieniowych badanej grupy licealistów wykazała liczne nieprawidłowości w ich sposobie żywienia. Skład spożywanych posiłków również nie był zgodny z powszechnie dostępnymi zaleceniami żywieniowymi rekomendowanymi przez IŻŻ. Wyżej zaprezentowane nawyki żywieniowe młodzieży mogą generować nadmierną podaż cukrów prostych i tłuszczów wraz z dietą i w konsekwencji prowadzić do rozwoju nadwagi, otyłości, niedoborów pokarmowych, przewlekłych chorób niezakaźnych.

Brak elementarnej wiedzy w zakresie żywienia człowieka może pogłębić popełniane błędy dietetyczne i spowodować pogorszenie stanu zdrowia młodzieży w przyszłości. W związku z powyższym koniecznym jest upowszechnianie zasad i zaleceń prawidłowego żywienia już od najmłodszych lat życia. Młode osoby często nie są świadome związku między swoim zachowaniem a zdrowiem, dlatego niezbędnym jest wdrażanie w szkołach odpowiednich programów edukacyjnych poświęconych tematyce zdrowego żywienia. W świetle przeprowadzonych badań, edukacja jest skutecznym narzędziem promocji zdrowia i profilaktyki. Skierowana do dzieci i młodzieży w wieku szkolnym pozwoli ukształtować w nich prawidłową postawę zdrowotną, mającą wpływ na ich późniejszy styl życia.

WNIOSKI

1. Niniejsze badanie wykazało nieprawidłowe zachowania żywieniowe wśród młodzieży licealnej. W jej sposobie odżywiania zaobserwowano liczne błędy dietetyczne, do których należą: nieregularne spożywanie posiłków, nieprawidłowa ich liczba w ciągu dnia, niskie spożycie warzyw i owoców, produktów zbożowych z pełnego przemiału, produktów mlecznych oraz produktów z grupy – jaja, mięso, ryby. Dieta uczniów uwzględniała niezdrową żywność typu *fast food*, słone i słodkie przekąski oraz kolorowe napoje gazowane.
2. W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy aktywnością fizyczną licealistów i regularnością spożywanych przez nich posiłków w ciągu dnia a poziomem wskaźnika BMI. Niepokojącym natomiast jest fakt, iż u ponad połowy respondentów występuje niedobór masy ciała.
3. Młodzież nie dysponuje odpowiednią wiedzą na temat podstawowych zaleceń żywieniowych rekomendowanych przez IŻŻ przedstawionych w formie Piramidy Zdrowego Żywienia i Aktywności Fizycznej.
4. Przeprowadzone badanie wskazuje na potrzebę wdrożenia odpowiednich działań w ramach prewencji zdrowotnej, mających na celu poprawę zwyczajów żywieniowych młodzieży.

PIŚMIENNICTWO

1. Stochel M, Janas-Kozik M, Zejda J et al. Walidacja kwestionariusza ORTO-15 w grupie młodzieży miejskiej w wieku 15–21 lat. *Psychiatr Pol.* 2015;49(1):119-134
2. Jarosz M, Rychlik E, Stoś K et al. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia, 2017.
3. Kostecka M. Środowiskowe czynniki zwiększające ryzyko nadwagi i otyłości u dzieci. *Med Metab.* 2014;18(3):40-46.
4. Szczerbiński R, Karczewski J, Siemienkiewicz J. Wybrane zachowania żywieniowe w zależności od aktywności fizycznej młodzieży w wieku 14-16 lat w północno – wschodniej Polsce na przykładzie powiatu Sokólskiego. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2010;61(1):83-86.
5. Bryl W, Hoffman K, Miczka A et al. Otyłość w młodym wieku - epidemiologia, konsekwencje zdrowotne, konieczność prewencji. *Przew Lek.* 2006;9:91–95.
6. Gosiewska M, Kołajtis-Dołowy A. Znaczenie edukacji żywieniowej w kształtowaniu zachowań młodzieży w zakresie prawidłowego wykorzystania żywności. Warszawa: WSiIZ, 2015, 39-47.
7. Wojciechowska J. Rodzinne środowisko żywieniowe jako istotny czynnik kształtowania nawyków żywieniowych u dzieci i młodzieży. *Pielęg Pol.* 2014;51(1):34-40.
8. Kirpsza-Roszkó I, Olejnik B, Zalewska M et al. Wybrane nawyki żywieniowe a stan odżywiania dzieci i młodzieży regionu Podlasia. *Probl Hig Epidemiol.* 2011;92(4):799-805.
9. Jarosz M. Zasady prawidłowego żywienia dzieci i młodzieży oraz wskazówki dotyczące zdrowego stylu życia. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia, 2008, 17-27.
10. Kołajtis-Dołowy A, Jeruszka-Bielak M. Źródła informacji o żywności. In: Wolska-Adamczyk A (ed.). Znaczenie racjonalnego żywienia w edukacji zdrowotnej. Warszawa: WSiIZ; 2015, 39-47.
11. Łoboda D, Gawęcki J, Długosz A. Wpływ spożycia przekąsek i napojów na występowanie odchyleń masy ciała w wybranej grupie bydgoskich gimnazjalistów. *Probl Hig Epidemiol.* 2015;96(3):652-655.
12. Kowalcze K. Wybrane zachowania żywieniowe i sposób żywienia gimnazjalistów warszawskiego Ursynowa. In: Agata Wolska-Adamczyk (ed.). Znaczenie racjonalnego żywienia w edukacji zdrowotnej. Warszawa: WSiIZ; 2015, 117-124.
13. Chalcarz W, Radzińska-Graczyk M. Jakościowy sposób żywienia dzieci i młodzieży uprawiających szermierkę. Część II. Przerwy między posiłkami, charakterystyka dojadania. *Roczn PZH.* 2010;61(1):71-74.
14. Adamczyk G. Popularność „żywności wygodnej”. *J Agribus Rural Dev.* 2010;18(4):5-13.
15. Gajda R, Jeżewska-Zychowicz M. Zachowania żywieniowe młodzieży mieszkającej w województwie świętokrzyskim – wybrane aspekty. *Probl Hig Epidemiol.* 2010;91(4):611-617.
16. Payab M, Kelishadi R, Qorbani M et al. Association of healthy foods intake with anthropometric measures and blood pressure in a national sample of Iranian children and adolescents: the Caspian-IV study. *J Pediatr.* 2015;91(2):196-205.
17. Decyk-Chęcel A. Zwyczaje żywieniowe dzieci i młodzieży. *Probl Hig Epidemiol.* 2017;98(2): 103-109.
18. Wolska-Adamczyk A. Znaczenie racjonalnego żywienia w edukacji zdrowotnej. Warszawa: WSiIZ; 2015.
19. Marcysiak M, Zagroba M, Ostrowska B, Wiśniewska E, Marcysiak M, Skotnicka-Klonowicz G. Aktywność fizyczna a zachowania żywieniowe dzieci i młodzieży powiatu ciechanowskiego. *Probl Pielęg* 2010;18(2):176-183.
20. Pilch W, Janiszewska R, Makuch R, Mucha D, Pałka T. Racjonalne odżywianie i jego wpływ na zdrowie. *Hyg Pub Health.* 2011;46(2):244-248.
21. Biedrzycka K. Porównanie zaleceń żywieniowych z popularnymi dietami oraz skutki ich stosowania. In: Wolska-Adamczyk A (ed.). Znaczenie racjonalnego żywienia w edukacji zdrowotnej. Warszawa : WSiIZ; 2011, 163-171.
22. Ziółkowska A, Gajewska M, Szostak-Węgierek D. Zachowania żywieniowe młodzieży gimnazjalnej z Warszawy i miejscowości podwarszawskich. *Probl Hig Epidemiol.* 2010;91(4):606-610.
23. Czajka K, Kochan K. BMI a wybrane zachowania zdrowotne uczniów szkół podstawowych i gimnazjalnych. *Probl Hig Epidemiol.* 2012;93(3):551-557.
24. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Co znaczy paradoks otyłości w chorobie wieńcowej? *Kardiol Pol.* 2013;71(9):963–968. doi: 10.5603/KP.2013.0235
25. Timlin MT, Pereira MA, Story M, Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics.* 2008;121(3): 638–645.
26. Groholt EK, Stigum H, Nordhagen R. Overweight and obesity among adolescents in Norway: cultural and socio-economic differences. *J Public Health.* 2008;30(3):258-265.
27. Kocka K, Bartoszek A, Fus M et al. Nawyki żywieniowe i aktywność fizyczna młodzieży szkół ponadgimnazjalnych jako czynniki ryzyka wystąpienia otyłości. *J Educ Health Sport.* 2016;6(7):439-452.
28. Sitko D, Wojtas M, Gronowska-Senger A. Sposób żywienia młodzieży gimnazjalnej i licealnej. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2012;63(3):319-327.
29. Micun I. Zachowania zdrowotne uczniów Gimnazjum w Sokółce. In: Krajewska-Kułak E, Szczepański M, Łukaszcuk C et al. (eds). *Problemy terapeutyczno-pielęgnacyjne: od poczęcia do starości.* Białystok: AM w Białymstoku WPIOZ. 2007, 1:164–168.
30. Żuralska R, Gaworska-Krzemińska A, Kowalkiewicz-Hussein E et al. Styl żywienia młodzieży szkolnej. In: Krajewska-Kułak E, Szczepański M, Łukaszcuk C, Lewko J (eds). *Problemy terapeutyczno-pielęgnacyjne: od poczęcia do starości.* Białystok: AM w Białymstoku WPIOZ; 2007, 190–194.

31. Kowalcze K. Wybrane zachowania żywieniowe i sposób żywienia gimnazjalistów warszawskiego Ursynowa. In: Wolska-Adamczyk A. Znaczenie racjonalnego żywienia w edukacji zdrowotnej. Warszawa: WSiZ; 2015, 117-124.
32. Cooper SB, Bandelow S, Nevill ME. Breakfast consumption and cognitive function in adolescent schoolchildren. *Physiol Behav.* 2011;103(5):431–39.
33. Grenda A. Zachowania żywieniowe młodzieży szkolnej z małych aglomeracji województwa zachodniopomorskiego. *Zesz Nauk U Szczec Pr Inst Kult Fiz.* 2012;28:111-122.
34. Marcysiak M, Ciosek A, Żywica M et al. Zachowania żywieniowe i aktywność fizyczna uczniów klas sportowych i ogólnych w Ustrzykach Dolnych. *Probl Pielęg.* 2009;17(3):216-222.
35. Kiciak A, Całyniuk B, Grochowska-Niedworok E et al. Zachowania żywieniowe młodzieży z województwa śląskiego. *Med Ogot Nauki Zdr.* 2014;20(3):296-300.
36. Całyniuk B, Kiciak A, Grochowska-Niedworok E. Zachowania zdrowotnej żywieniowe uczniów szkół o profilu sportowym (z uwzględnieniem płci oraz wskaźnika BMI badanych) – doniesienie wstępne. *Med Ogot Nauki Zdr.* 2014;20(2):186–191.
37. Marcinkowska U. Zmiany w konsumpcji napojów wśród młodzieży. *Probl Hig Epidemiol.* 2015;96(1):240-244.
38. Iłow R, Regulska-Iłow B, Płonka K et al. Ocena zwyczajów żywieniowych licealistów z Oleśnicy. *Bromat Chem Toksykol.* 2009;42(3):693-698.
39. Wojtyła-Buciora P. Badania nad zachowaniami zdrowotnymi młodzieży licealnej i ich rodziców w celu poznania możliwości optymalizacji programów edukacyjnych i działań z zakresu promocji zdrowia. *Rozprawa doktorska.* Poznań: Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. 2011; oai:www.wbc.poznan.pl:237628
40. Gronowska-Senger A. Współczesne problemy żywieniowe dzieci szkolnych w Polsce. *Żywność.* 2001;3:28-35.
41. Wierzbicka E, Stosio A. Spożycie produktów typu „fast food” przez wybraną grupę młodzieży szkolnej z rejonu Warszawy. *Zyw Czlow Metab.* 2007;34(1-2):182-187.
42. Mendyk K, Antos-Latek K, Kowalik M et al. Zachowania prozdrowotne w zakresie odżywiania i aktywności fizycznej u dzieci i młodzieży szkolnej w wieku do 18 roku życia. *Pielęg Zdr Publ.* 2017;26(1):13-17.
43. Kubik B, Kozioł U, Błaszczuk-Tyszka A. Poznanie zachowań zdrowotnych młodzieży 15–16-letniej a wpływ rodziny na kształtowanie zdrowego stylu życia w opinii uczniów gimnazjum klas trzecich. *Ann UMC Sect D.* 2004;3:236–244 [42].
44. Nitsch-Osuch A, Kędzierska M, Topczewska-Cabanek A et al. Nawyki żywieniowe młodzieży w wieku gimnazjalnym — co nastolatki jedzą w szkole? *Fam Med Prim Care Rev.* 2009;11(3):433–436.
45. Szczepańska E, Szeja N, Dudzik I et al. Zachowania żywieniowe a wiedza żywieniowa uczniów wybranych szkół na terenie Górnego Śląska w zależności od wskaźnika wagowo-wzrostowego BMI. *N Ped.* 2015;19(2):68-75.
46. Grajek M, Wanat G. Skuteczność przekazu zdrowotnego na przykładzie edukacji żywieniowej uczniów z użyciem piramidy żywieniowej. *J Ecol Health.* 2013;17(3):153-157.
47. Melnyk B, Jacobson D, Kelly S et al. Promoting healthy lifestyles in high school adolescents. A randomized controlled trial. *Am J Prevent Med.* 2013;45(4):407–415.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Beata Łabuz-Roszak

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
 Wydział Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
 ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, Polska
 tel.: +48 605097110
 e-mail: broszak@sum.edu.pl

Nadesłano: 19.02.2018

Zaakceptowano: 23.03.2018

PRACE POGLĄDOWE
REVIEW ARTICLES

LEGAL PROTECTION OF PUBLIC HEALTH THROUGH CONTROL OVER GENETICALLY MODIFIED FOOD

PRAWNA OCHRONA ZDROWIA PUBLICZNEGO POPRZECZ UZYSKANIEM KONTROLI NAD ŻYWNOŚCIĄ GENETYCZNIE MODYFIKOWANĄ

Nataliya Gutorova, Olena Batyhina, Maryna Trotska

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRIY NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Science is constantly being developed which leads to both positive and negative changes in public health and the environment. One of the results of scientific progress is introduction of food based on genetically modified organisms whose effects on human health, to date, remain scantily studied and are ambiguous.

The aim: to determine how human health can be influenced by food production based on genetically modified organisms.

Materials and methods: international acts, data of international organizations and conclusions of scientists have been examined and used in the study. The article also summarizes information from scientific journals and monographs from a medical and legal point of view with scientific methods. This article is based on dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive research methods.

Conclusions: Genetically modified organisms are specific human-made organisms being a result of using modern biotechnology techniques. They have both positive and negative effects on human health and the environment. The main disadvantage is not sufficient study of them in various spheres of public life.

KEY WORDS: genetically modified organisms, environment, human health

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 366-370

INTRODUCTION

Human health is substantially influenced by various factors [1,2,3,4], but recently, considerable attention of scientists around the world has been given to effects of food produced using genetically modified organisms on human organism and the natural environment. It is believed that when consuming food containing GMOs, people are at increased risk of getting various diseases and ultimately, their health deteriorates and their quality of life becomes lower. This means that introduction of the latest food production technologies and developments does not always guarantee positive changes in the system of public health, each person's health and the environment.

THE AIM

Aim to describe effects of food produced using GMOs on human health.

MATERIALS AND METHODS

According to Art. 3 of the Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity [5], "living modified organism" means any living organism that possesses a novel combination of genetic material obtained through the use of modern biotechnology. Under Art. 2 of Directive 2001/18/EC [6]: genetically modified organism (GMO) means an

organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination. GMOs are organisms whose genetic material (DNA) has been altered not by reproduction and/or natural recombination but due to introduction of a modified gene or a gene of a different kind or biological species [7, p. 111]. A genetically modified organism is any organism other than a human organism that has a novel combination of genetic material which is different from natural one and has been obtained using modern biotechnological techniques [8, p. 25]. In other words, based on the mentioned above, it can be noted that emergence of genetically modified organisms is associated with interference in functioning of respective natural processes which leads to emergence of novel combinations of genes. There are different attitudes to emergence and existence of such organisms and, accordingly, to food produced using them from legal, economic, ethical and other perspectives. But in spite of diversity of opinions, an insight into what these objects are and what effects they have on human health and the environment is of vital importance in this context.

The main potential benefits and costs attributed to GMOs: potential benefits: - promoting efficiency in farming – for example by reducing labour costs of herbicide or insecticide spraying and less tillage; - increased yields – by reducing losses from pests and disease, hence reduced pressure for more farmland; - providing altered product

characteristics to aid in food processing – such as tomatoes which soften more slowly and therefore have lower water content facilitating processing into paste; - controlling fertility – to improve the purity of hybrid seed, hence higher yields; - reducing fertiliser inputs through nitrogen fixation; - reduced pesticide use [9, p. 250].

The development of a growing number and range of GMOs has opened up significant potential for many useful applications in agriculture and food-processing, pharmaceuticals and diagnostics, environmental clean-up, chemicals production and the development of new materials and energy sources. At the same time, however, there are some concerns about the potential risks to human health and the environment associated with the use and the release of these novel organisms into the environment, and in particular in relation to longer-term effects which are very difficult to predict. The need to undertake environmental risk assessments and to implement risk management measures as required has been recognised by the EU, and also by the USA and the other industrialised countries who are members of the OECD. Many non-OECD countries are also realising the need to take a preventative approach, especially as a result of the discussions at the UNCED in Rio de Janeiro in 1992 and the implications for biotechnology of the UN Biological Diversity Convention [10].

Thus, among the most important positive results of using GMOs, it is possible to highlight increase in productivity of certain areas, in particular, agriculture, which is expressed both as a direct result of such activity (growth of yields) and simplification of procedural characteristics of its implementation (reduction in labour costs, decrease in an amount of fertilizers and pesticides that are applied).

Among negatives of using GMOs, there are direct environmental effects: - if there is gene transfer from the GMO to native flora or fauna – leading to new pests as a result of hybridisation; - unexpected behaviour of the GMO in the environment if it escapes its intended use and becomes a pest; - disruption of natural communities – through competition or interference; - food web effects through harm to non-target species; - harmful effects on ecosystem processes – if products of GMOs interfere with natural biochemical cycles [9, p. 250]. Indirect environmental effects are the second type of negative consequences of using GMOs that, namely, mean - continuation of intensive agricultural systems – as a result of the requirement for high levels of external inputs; - impacts on biodiversity as a consequence of changes in agricultural practice; - cumulative environmental impacts from multiple releases and interactions; - alterations in agricultural practices, for example, to manage any direct environment impacts such the evolution of insect, herbicide or disease resistance in weeds. Moreover, food containing GMOs can have significant influence on human health: - new allergens being formed through the inclusion of novel proteins which trigger allergic reactions at some stage; - antibiotic resistance genes used as 'markers' in the GM food being transferred to gut microorganisms and intensifying problems with antibiotic-resistant pathogens; - the creation of new toxins through unexpected interactions between the product of the GM and other constituents [9, p. 250]. There are several types of potential health effects that could result from the insertion of a novel gene into an organism. Health effects of primary concern to

safety assessors are production of new allergens, increased toxicity, decreased nutrition, and antibiotic resistance [11]. Here are seven ways that GMOs may adversely affect health: 1. Food allergy - According to the Organic Consumers Association, "The list of GM food products intersect with the eight most common food allergens: eggs, milk, fish, peanuts, shellfish, soy, tree nuts, and wheat." OCA states that protein in foods is what triggers allergic reactions and "most of the foreign proteins being gene-spliced into foods have never been eaten by humans before or tested for their safety." 2. Toxicity. 3. Infertility - According to the American Academy of Environmental Medicine, "There is more than a casual association between GM foods and adverse health effects. 4. Gluten Disorders - In a 2013 report released by the Institute for Responsible Technology, internist Emily Linder MD states, "Based on my clinical experience, when I remove genetically modified foods as part of the treatment for gluten sensitivity, recovery is faster and more complete. 6. Birth defects - Glyphosate is the active ingredient in the herbicide RoundUp. According to Andres Carrasco, head of the molecular Embryology Lab at the University of Buenos Aires glyphosate "is responsible for causing birth defects, infertility, sperm destruction, and cancer." 7. Cancer [12].

In other words, negative effects of using GMOs are both general and derived. General negative effects of using GMOs manifest themselves in harming the environment, its components and processes occurring in it. Effects that are directly related to the environment in which GMOs are used and its impact on human health are among derivative ones.

According to provisions of Art. 4 of the preamble of Directive 2001/18/EC, living organisms, whether released into the environment in large or small amounts for experimental purposes or as commercial products, may reproduce in the environment and cross national frontiers thereby affecting other Member States. The effects of such releases on the environment may be irreversible. The protection of human health and the environment requires that due attention be given to controlling risks from the deliberate release into the environment of genetically modified organisms (GMOs) (para. 4). In other words, firstly, the purposes of emergence of such organisms may be different, secondly, their release into the environment is intentional and, thirdly, their ability to adapt to the environment and therefore affect other objects and processes can be of different character, including negative one.

Art. 11 of the Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity establishes a procedure for living modified organisms intended for direct use as food or feed, or for processing. Under Annex III of the above mentioned Protocol, the objective of risk assessment, under this Protocol, is to identify and evaluate the potential adverse effects of living modified organisms on the conservation and sustainable use of biological diversity in the likely potential receiving environment, taking also into account risks to human health. In accordance with Art. 2 of Directive 2001/18/EC, «environmental risk assessment» means the evaluation of risks to human health and the environment, whether direct or indirect, immediate or delayed, which the deliberate release or the placing on the market of GMOs may pose and carried out in accordance with Annex II.

It is also important to pay attention to types of GMO effects on human health and the environment. In Annex II of Directive 2001/18/EC, the following kinds of effects are distinguished: direct, indirect, immediate, delayed effects. The term 'direct effects' refers to primary effects on human health or the environment which are a result of the GMO itself and which do not occur through a causal chain of events (para. 2). The term 'indirect effects' refers to effects on human health or the environment occurring through a causal chain of events, through mechanisms such as interactions with other organisms, transfer of genetic material, or changes in use or management (observations of indirect effects are likely to be delayed). The term 'immediate effects' refers to effects on human health or the environment which are observed during the period of the release of the GMO. Immediate effects may be direct or indirect. The term 'delayed effects' refers to effects on human health or the environment which may not be observed during the period of the release of the GMO, but become apparent as a direct or indirect effect either at a later stage or after termination of the release. Furthermore, such a mentioned term as 'cumulative long-term effects' refers to the accumulated effects of consents on human health and the environment, including inter alia flora and fauna, soil fertility, soil degradation of organic material, the feed/ food chain, biological diversity, animal health and resistance problems in relation to antibiotics.

The latter concept correlates in a certain way with the concept of delayed effects in the time spectrum of possibilities of occurrence of corresponding consequences, but the difference between them is that the concept of cumulative long-term effects is a corresponding complex collective concept and its essence is in accumulating results of interaction of relevant objects with GMOs. Such accumulation may have certain manifestation and be a prerequisite or cause of changes of certain objects as well as human health and the environment.

In other words, the Directive specifies a classification of potentially possible effects of GMOs on human health and the environment which may be manifested in varying intensity, a degree of spontaneity and time intervals of the influence concerned. By the criterion of intensity, effects of GMOs can be classified as direct and immediate, related to direct interaction of an object with GMOs and insignificant short term manifestations of such effects. By a degree of spontaneity, the effects can be defined as direct and indirect, and by time intervals – as immediate and delayed.

The Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity and Directive 2001/18/EC also provide general principles on which the specified assessment of GMOs effects relies. Namely, it is a scientific character that is expressed in committing corresponding actions which are conditioned by certain scientifically grounded techniques, have transparent research methods and a case-by-case basis that is determined by data which may differ in character and level of detail in each particular case, depending on a corresponding living modified organism, its intended use and the likely po-

tential receiving environment. Each time before GMOs are released into the environment, the environmental risk assessment shall be carried out on a case-by-case basis. It should also take due account of potential cumulative long-term effects associated with the interaction with other GMOs and the environment (para. 19 of preamble to Directive 2001/18/EC).

Along with the provisions stipulated above, the principles of the environmental risk assessment (hereinafter e.r.a.) are also given in Annex II of Directive 2001/18/EC. In accordance with the precautionary principle, the following general principles should be followed when performing the e.r.a.:

- identified characteristics of the GMO and its use which have the potential to cause adverse effects should be compared to those presented by the non-modified organism from which it is derived and its use under corresponding situations;
- the e.r.a. should be carried out in a scientifically sound and transparent manner based on available scientific and technical data;
- the e.r.a. should be carried out on a case by case basis, meaning that the required information may vary depending on the type of the GMOs concerned, their intended use and the potential receiving environment, taking into account, i.a., GMOs already in the environment;
- if new information on the GMO and its effects on human health or the environment becomes available, the e.r.a. may need to be readdressed in order to:
- determine whether the risk has changed;
- determine whether there is a need for amending the risk management accordingly.

The aforementioned principles of Directive 2001/18/EC are in line with those mentioned in the Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity (Annex III General principles). Firstly, all of them are combined by the precautionary principle, whose essence is expressed in preventing occurrence of negative effects on human health and the environment or minimizing them. Secondly, individualization is important both in the context of defining the negative character of GMOs effects and their essential features that are inherent in one type of GMOs in comparison with others (a case-by-case basis). Thirdly, scientific approaches to the e.r.a. shall be applied (a scientific sound manner). Fourthly, there shall be responding to the data received to identify detectable novel combinations of such organisms in the relevant objects and application of necessary preventive measures (a transparent manner).

It is important to study the experience of legal regulation regarding the issue of the permissibility of GMOs in food production in different countries in view of their possible negative effects on human health and the environment.

REVIEW AND DISCUSSION

Techniques of genetic modification listed in Annex I A of Directive 2001/18/EC are among important aspects of

study of GMOs and their effects on human health. Among the following techniques, one can determine the following:

1. recombinant nucleic acid techniques involving the formation of new combinations of genetic material by the insertion of nucleic acid molecules produced by whatever means outside an organism, into any virus, bacterial plasmid or other vector system and their incorporation into a host organism in which they do not naturally occur but in which they are capable of continued propagation;
2. techniques involving the direct introduction into an organism of heritable material prepared outside the organism including micro-injection, macro-injection and micro-encapsulation;
3. cell fusion (including protoplast fusion) or hybridisation techniques where live cells with new combinations of heritable genetic material are formed through the fusion of two or more cells by means of methods that do not occur naturally.

These techniques and their effects on human health have become the subject of repeated scientific studies. Thus, recombination is understood as emergence of novel combinations of genes leading to a novel combination of signs in the offspring [13]. The following techniques are characterized by certain processes associated with different ways of introducing the material into the organism. Namely, they are carried out by means of micro-injection, macro-injection and micro-encapsulation. In turn, micro-injection is understood as introduction of a substance into microscopic objects (cells, nuclei, etc.) with a micro-capillary pipette [14]. With regard to the latter methods, they are based on merger of two or more cells with methods that are not found in natural conditions.

In recent years, the development and use of new techniques of genetic engineering have profoundly changed the traditional methods and scope of biotechnology. These sophisticated techniques enable the identification of many genes which confer desirable characteristics, and the transfer of these genes to organisms which did not possess them before. Traditional selection and breeding techniques have been used for a long time in industry and agriculture to produce organisms with more desirable characteristics. However, the new, more powerful tools of molecular biology allow biological barriers to be bypassed and novel organisms with new or enhanced properties to be created. For example, a gene from a microbe responsible for expressing a certain natural toxin against insects can be introduced into the genetic material (DNA) of crop plants, which can then protect themselves from insect attack without the need for application of pesticides [10, p.6].

Despite different attitudes towards food containing GMOs, such food still dominates on a global scale. Nearly two-thirds of all genetically modified crops are grown in the United States because of relatively favourable regulation of GMOs there, moreover, the country is not a party to the Cartagena Protocol on Biosafety [16]. GMOs in the USA are generally recognized as safe, they are equated with conventional products. In

addition, labeling of GMO-containing products is not obligatory at all [15], but in case of a GMO product that is noticeably different in structure, function, etc., premarket approval of the product is binding [16]. Something similar is observed in Canada. However, in Japan, all food containing GMOs is subject to mandatory labeling. In African countries, in the last few years, a ban was introduced on import of food containing genetically modified components [15].

CONCLUSIONS

In view of the above, it can be noted that genetically modified organisms are objects that have artificial origin associated with emergence of novel combinations of genes, based on the relevant principles, techniques. Moreover, there are different purposes of their emergence and risks of their effects of human health and the environment. On the one hand, such emergence is associated with relevant processes occurring both in the world in general and in certain countries in particular, but on the other hand, their effects on human health and the environment have been studied insufficiently, and, accordingly, it is difficult to determine a ratio of benefits associated with genetically modified organisms to their negative effects (both real and potential). Furthermore, the above-mentioned set of problems requires not only additional study and research based on the available data, but also more effective legal regulation. In particular, along with the use of such legal devices as mandatory labeling, certification of food containing GMOs, it would also be expedient to tighten control over effects of such food on human health by introducing additional measures, for example, accreditation of producers of such food, creation of scientific and expert laboratories to monitor the effects of food containing GMOs and others.

REFERENCES

1. Vitalii M. Pashkov, Olena M. Batyhina, Maryna V. Trotska. Legal Restraints of Pesticide Effect on Human Organism and Environment under International Legislation; *Wiad Lek* 2017, 70, 2, cz. II, 366-371.
2. Vitalii M. Pashkov, Olena M. Batyhina, Maryna V. Trotska. International legal regulation of impact of occupational injuries and diseases on agricultural workers' health; *Wiad Lek* 2017, TOM LXX, Nr 5, 953-959.
3. Vitalii M. Pashkov, Olena M. Batyhina, Maryna V. Trotska. Concept of waste and its impact on human health; *Wiad Lek* 2017, TOM LXX, Nr 5, 964-970.
4. Adan Nieto Martín, Ligeia Quackelbeen, Michele Simonato. Food Regulation and Criminal Justice International Colloquium organized by the Chinese group of the AIPD in Beijing in September of 2016. URL: https://books.google.com.ua/books?id=zcsnDwAAQBAJ&pg=PA5&lpg=PA5&dq=4.%09Adan+Nieto+Mart%C3%ADn,+Ligeia+Quackelbeen,+Michele+Simonato+Food+Regulation+and+Criminal+Justice&source=bl&ots=fCvMTBYIa_&sig=F1mGjCLxvW6Ramcup09Sa_Qnjs&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwizvtfd24bZAhVSUIAKHRPzChcQ6AEINTAC#v=onepage&q=4.%09Adan%20Nieto%20Mart%C3%ADn%2C%20Ligeia%20Quackelbeen%2C%20Michele%20Simonato%20Food%20Regulation%20and%20Criminal%20Justice&f=false.

5. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. URL: <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-en.pdf>.
6. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. Official Journal L 106, 17/04/2001 P.0001 – 0039. URL: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2001.106.01.0001.01.ENG&toc=OJ:L:2001:106:TOC.
7. Hlosariy terminiv prava YEES [Glossary of EU legal terms]. Kyiv, IIR of Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2005, 183 p.
8. Balasinovich, B., Yaroshevska, Yu. HMO: Vyklyky s'ohodennya ta dosvid pravovoho rehulyuvannya [GMO: Challenges of present and experience of legal regulation]. Kyiv, The Institute of Political Research and Policy Consulting, 84 p. URL: http://www.ier.com.ua/files/Books/GMO/final_for_web1.pdf.
9. Environment in EU at the turn of the century. Chapter 3.9 Genetically modified organisms European Environment Agency, 2008, p. 245-262. URL: <https://www.eea.europa.eu/publications/92-9157-202-0/page309.html>.
10. Chapter 17. Chemicals and GMO's. Genetically modified organisms European Environment Agency, 2008, – 8p. URL: <https://www.eea.europa.eu/publications/92-826-5409-5/page017new.html>.
11. Harmful Effects of the Agent. URL: <http://enhs.umn.edu/current/5103/gm/harmful.html>.
12. 7 Ways GMOs Affect Your Health By Alana Marie Burke. Monday, 09 Feb 2015. URL: <https://www.newsmax.com/fastfeatures/gmos-health-foods-genetic-engineering/2015/02/09/id/622630/>.
13. Rekombinatsiya Sovremennaya entsiklopediya [Recombination Modern Encyclopedia]. URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc1p/40562>.
14. Mikroin»yektsiya Tolkovyiy anglo-russkiy slovar' po nanotekhnologii [Microinjection Explanatory English-Russian Dictionary on Nanotechnology]. Moscow. URL: <http://nanotech.academic.ru/857/микрoинъекция>.
15. Vidnoshennya do HMO v riznykh krayinakh svitu [Attitudes towards GMOs in different countries of the world]. URL: <http://agronews.ua/node/71320>.
16. Restrictions on Genetically Modified Organisms: United States. URL: <https://www.loc.gov/law/help/restrictions-on-gmos/usa.php>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nataliya Gutorova

Poltava Law Institute of Yaroslav Mudriy
National Law University, Poltava, Ukraine
tel: +380505940731
e-mail: natalyagutorova@gmail.com

Received: 22.10.2017

Accepted: 09.02.2018

POWIKŁANIA INFEKCYJNE PO BIOPSI GRUCZOŁU KROKOWEGO

INFECTIOUS COMPLICATIONS OF PROSTATE BIOPSY

Marcin Łykowski, Bartosz Dybowski, Sławomir Poletajew, Tomasz Piecha, Piotr Radziszewski

KLINIKA UROLOGII OGÓLNEJ, ONKOLOGICZNEJ I CZYNNOŚCIOWEJ, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Rak prostaty jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Biopsja gruczołu krokowego pozostaje złotym standardem diagnostycznym potwierdzającym jego rozpoznanie. Z roku na rok liczba procedur wzrasta, dlatego znajomość możliwych powikłań nabiera kluczowego znaczenia. W ostatnim czasie obserwowany jest ciągły wzrost częstości powikłań infekcyjnych, dlatego tak istotna jest identyfikacja czynników ryzyka oraz opracowanie metod zapobiegania zakażeniom. Biopsja gruczołu krokowego wymaga profilaktyki antybiotykowej. Jednocześnie powikłania po biopsji dotyczą nawet 90% pacjentów, w tym powikłania infekcyjne do 17%. U części pacjentów powikłania mają ciężki przebieg i wymagają pilnej interwencji medycznej. Ryzyko zgonu zawiązanego z zakażeniem po wykonaniu procedury wynosi około 0,1%. Znanymi czynnikami ryzyka są cukrzyca, starszy wiek, zwiększona objętość gruczołu krokowego i wcześniejsza antybiotykoterapia. Biopsja przezkroczoowa lub celowana pod kontrolą MRI wiążą się z niższym odsetkiem ciężkich powikłań infekcyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE: biopsja, prostata, powikłania, rak prostaty, sepsa, zakażenie

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most common malignancy in men in Poland. Prostate biopsy remains the gold standard for diagnosis. Every year, the number of procedures is increasing, so knowledge of possible complications is becoming crucial. Over time, a continuous increase in infectious complications of prostate biopsy is observed, so it is important to identify risk factors and preventive methods. Antibiotic prophylaxis is mandatory for prostate biopsy. Simultaneously, complications after prostate biopsy affect as many as 90% of patients, including up to 17% of infective complications. In some patients, complications are severe and require urgent medical intervention. The risk of death from septic complications is approximately 0.1%. Significant risk factors are diabetes, older age, enlarged prostate gland and recent antibiotic exposure. Transperineal or MRI guided biopsy is associated with a significantly lower incidence of severe infectious complications.

KEY WORDS: biopsy, complications, infection, prostate, prostate cancer, sepsis

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 371-377

WSTĘP

Rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym w Polsce (zachorowalność przy 12162 przypadkach wynosi 15,5%, a śmiertelność przy 4281 zgonach stanowi 8,2%), podczas gdy w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych zajmuje obecnie pierwsze miejsce (zachorowalność przy 180890 przypadkach wynosi 21% a śmiertelność przy 26120 zgonach stanowi 8%). Jednocześnie stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonu wśród chorób nowotworowych u mężczyzn [1–3]. Rak gruczołu krokowego jest istotnym problemem zdrowotnym i ekonomicznym dla systemów ochrony zdrowia, zwłaszcza w krajach wysokorozwiniętych z większą liczbą osób starszych w populacji. W krajach Europy Zachodniej zapadalność na raka stercza jest najwyższa (współczynniki zachorowania przekraczają 200 na 100 tys. mężczyzn), podczas gdy w krajach rozwijających się stale rośnie [4, 5]. Wraz z oczekiwanym wzrostem średniej długości życia mężczyzn, zapadalność na raka gruczołu krokowego będzie dodatkowo wzrastać.

Biopsja gruczołu krokowego (Bx) jest jedną z najczęstszych procedur urologicznych. Co roku w Europie i Stanach

Zjednoczonych wykonuje się ich ponad milion [6]. Od kilkunastu lat obserwuje się ciągły wzrost częstości powikłań infekcyjnych, które mogą mieć ciężki przebieg. Dlatego tak istotna jest identyfikacja czynników ryzyka i opracowanie metod zapobiegania zakażeniom. W niniejszym artykule przedstawiono aktualne dane na temat powikłań infekcyjnych biopsji stercza i sposobów ograniczenia ryzyka ich wystąpienia.

WSKAZANIA DO BIOPSI GRUCZOŁU KROKOWEGO

Podejrzenie raka stercza opiera się zwykle na podstawie nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym przez odbytnicę (DRE – *digital rectal examination*), podwyższonego stężenia antygenu specyficznego dla stercza (PSA – *prostate specific antigen*) w surowicy lub nieprawidłowości w badaniu rezonansu magnetycznego stercza. Potwierdzenie rozpoznania wymaga oceny mikroskopowej wycinków z gruczołu krokowego pobranych podczas biopsji wykonywanej w celach diagnostycznych lub

resekcji chirurgicznej prostaty wykonywanej w celach terapeutycznych [5].

O ile podejrzenie nowotworu w badaniu DRE zazwyczaj nie stwarza wątpliwości, to wzrost stężenia PSA w surowicy może towarzyszyć stanom nienowotworowym, takim jak zapalenie prostaty, uraz czy instrumentacja dolnych dróg moczowych. Izolowany wzrost stężenia PSA powinien być zweryfikowany kolejnym badaniem przeprowadzonym po kilku tygodniach przy użyciu tej samej metody [5]. Podejrzenie raka, po uwzględnieniu czynników takich jak: wiek, choroby towarzyszące i kliniczne konsekwencje diagnostyki, stanowi wskazanie do wykonania biopsji stercza. W ostatnim czasie zwiększa się rola wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego, który ma wysoką czułość w wykrywaniu i lokalizacji agresywnego nowotworu stercza (100% dla zmian o objętości 2 ml i złośliwości według Gleasona >7) [5, 7].

TECHNIKA BIOPSJI GRUCZOŁU KROKOWEGO

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU – *European Association of Urology*) złotym standardem w diagnostyce raka prostaty jest biopsja gruczołu krokowego pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS – *transrectal ultrasonography*) [5]. Dla pobrania wycinków wykorzystuje się dwa alternatywne dostępy: częściej stosowany przezodbytniczny i rzadziej stosowany przezkroczykowy. Oba charakteryzują się porównywalną wydolnością diagnostyczną, zależną jednakże od liczby pobranych wycinków. Wraz z liczbą pobranych wycinków rośnie czułość i swoistość biopsji [5].

Rutynowo procedura jest wykonywana w znieczuleniu miejscowym. Zaleca się systematyczne pobranie od 10 do 12 wycinków z obu płatów gruczołu i dodatkowych bioptatów z miejsc podejrzanych w badaniu DRE, wykazujących nieprawidłowości w TRUS lub obrazowaniu rezonansu magnetycznego (MRI – *magnetic resonance imaging*) [5, 8]. Najczęstsze powikłania biopsji stercza przedstawiono w tabeli I. Z uwagi na ryzyko zakażenia, pacjenci poddawani biopsji rutynowo wymagają profilaktyki antybiotykowej, proponowane schematy według EAU i Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego (AUA – *American Urological Association*) przedstawiono w tabeli 2 [5]. Do niedawna lekami z wyboru były fluorowane chinolony. Jednak liczba ciężkich powikłań infekcyjnych po biopsji wykazuje tendencje wzrostowe, czego przyczyną jest narastająca lekooporność bakterii na te leki. W 2001 roku takie szczepy izolowano w 18%, w 2009 roku było to już 33%, obecnie szacuje się je na 50% [9].

ZAKAŻENIA JAKO POWIKŁANIE PO BIOPSJI GRUCZOŁU KROKOWEGO

Powikłania infekcyjne po biopsji stercza mogą występować pod różnymi postaciami takimi jak: bezobjawowa bakteriuria, objawowe zakażenie układu moczowego, zapalenie najądrza, zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy posocznica i wstrząs septyczny. Częstość powikłań w zależności od badania została

oszacowana na 6,3% do nawet 17% [6, 10, 12]. Najczęściej izolowanym patogenem w przebiegu powikłań infekcyjnych biopsji stercza jest *Escherichia coli* [13]. Znaczne rozpowszechnienie powikłań infekcyjnych było przyczyną wprowadzenia profilaktyki antybiotykowej do standardu postępowania (Tab. II). Liczne badania pokazują, iż zastosowanie profilaktyki zmniejsza częstość bakteriurii, bakteriemii, gorączki, zakażenia układu moczowego i hospitalizacji [14, 15]. Wieloośrodkowe badania oparte na danych z 84 krajów wykazały, że antybiotykoterapią profilaktyczną objętych było 98,2% pacjentów poddanych biopsji, a w 92,5% przypadkach stosowane były leki z grupy fluorochinolonów [16]. Jednakże z uwagi na rosnącą oporność na fluorochinolony, coraz częściej dyskutuje się zastosowanie antybiotyków z alternatywnych grup. Z tego powodu, jak i opisywanych powikłań, agencja FDA aktualnie nie zaleca fluorochinolonów w profilaktyce zakażeń po biopsji stercza [17].

Wydaje się, że właśnie ta nieskuteczna profilaktyka jest przyczyną występowania gorączki po biopsji określanej w różnych badaniach na 1–17,5%. Najniższy odsetek występowania gorączki został podany przez Shigemura i wsp., gorączkę bez wzrostu parametrów stanu zapalnego odnotowano u 0,5% badanych [18]. Wytyczne AUA określają ryzyko wystąpienia gorączki (definiowanej jako wzrost ciepłoty ciała powyżej 38,5°C) po biopsji gruczołu krokowego na 0,8% [9]. Natomiast Rosario w badaniu ankietowym odnotował gorączkę u 17,5% pacjentów, ale tylko 5,5% pacjentów uznało to powikłanie za poważne [10].

Większość pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi z powodzeniem jest leczona w trybie ambulatoryjnym. Sztandarowy przykład stanowi występujące u niespełna procenta pacjentów zapalenie najądrza, dobrze odpowiadające na terapię antybiotykową. Jednak u 0–6% pacjentów ciężki przebieg powikłań stwarza konieczność hospitalizacji. Batura i wsp. w badaniu obejmującym ponad siedemdziesiąt tysięcy pacjentów poddanych biopsji oszacował częstość ponownego przyjęcia do szpitala z powodu infekcji na 2,1–3,6% [19]. Nieco inne wyniki zostały opublikowane przez Anastasidisa i wsp. W grupie niemal dwustu tysięcy pacjentów, ponowna hospitalizacja była konieczna w 3,7%. Przyczyną przyjęcia do szpitala było w 1,1% zakażenie lub sepsa, w 1,4% krwiomocz, a w 1,3% zatrzymanie moczu [20].

Skrajnie ciężkim powikłaniem jest sepsa, na którą składają się SIRS (*Systematic Inflammatory Response Syndrome* – zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej) i kliniczne objawy zakażenia. Zespół uogólnionej reakcji zapalnej charakteryzujący się (przynajmniej dwoma z:) gorączką lub hipotermią, hiperleukocytozą lub leukopenią, tachykardią i tacychypnoe jest uznawany za pierwszy element w kaskadzie prowadzącej do niewydolności wielonarządowej, a na dalszym etapie nawet do śmierci pacjenta. W przypadku podejrzenia należy niezwłocznie wdrożyć leczenie: antybiotykoterapię o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, odbarczyć zablokowany układ moczowy poprzez wytworzenie przetoki nadłonowej, drenować większy zbiornik ropny w obrębie układu moczowego. W razie

Tabela I. Najczęstsze powikłania biopsji gruczołu krokowego [3, 7–10].

Powikłanie	Odsetek [%]
Obecność krwi w nasieniu	37–93
Krwiomocz	15–66
Krwawienie z odbytu do 2 dni	2–37
Zapalenie gruczołu krokowego	1
Gorączka powyżej 38,5°C	1–17,5
Zapalenie najądrza	0,7
Zatrzymanie moczu	0,2–10
Konieczność ponownej hospitalizacji	0–6
Ropień stercza	Kazuistyka

Tabela II. Zalecana profilaktyka antybiotykowa przed biopsją gruczołu krokowego [3, 7–11].

Źródło	Antybiotyk	Dawka	Czas	
E A U	Ciprofloksacyna	500 mg co 12 godzin p.o.	>24 h	
	Lewofloksacyna	500 mg co 24 godziny p.o.	>24 h	
	Norfloksacyna	400 mg co 12 godzin p.o.	>24 h	
	Ofloksacyna *	200 mg co 12 godzin p.o.	>24 h	
	W przypadku wysokiej lokalnej oporności na chinoliny wymaz z odbytu i terapia celowana lub :			
	Fosfomicyna	3 g p.o.	1 dawka	
	Timetoprim + Sulfametoksazol	160/800 mg co 12 h p.o.	>24 h	
A U A	Ciproloksacyna lub Lewofloksacyna lub Norfloksacyna lub Ofloksacyna lub plus	500 mg co 12 h p.o. 500 mg co 24 h p.o. 400 mg co 12 h p.o. 200 mg co 12 h p.o.	<24 h	
	Cefuroksym lub plus	1,5 g i.v.	1 dawka godzinę przed	
	Ceftriakson	1 g i.m.	1 dawka godzinę przed	
	W przypadku lokalnej oporności na chinoliny >20% wymaz z odbytu i terapia celowana lub :			
	Gentamycyna	2–5 mg/kg masy ciała m.	1 dawka godzinę przed	
	Amikacyna	1 g i.m./ i.v.	1 dawka godzinę przed	
	Fosfomicyna	3 g p.o.	1 dawka	
W przypadku wysokiego ryzyka infekcji rozważyć biopsję przekroczołą				

*mniejsza skuteczność niż ciprofloksacyny

postępującego pogorszenia stanu ogólnego dbamy o prawidłowe ciśnienie krwi, równowagę kwasowo-zasadową i odpowiednią terapię podtrzymującą życie.

Ostatnie doniesienia wskazują, że częstość zakażeń po biopsji gruczołu krokowego wykazuje tendencję wzrostową. Nam, po analizie siedemdziesięciu pięciu tysięcy przypadków pacjentów poddanych opisywanej procedurze, stwierdził wzrost częstości powikłań infekcyjnych na przestrzeni ostatnich lat. W roku 1996 hospitalizacji z powodu zakażenia wymagało 0,6% pacjentów, podczas gdy w 2003 roku odsetek ten wynosił już 3,6% [21]. Podkreślić należy, że główną przyczyną tego zjawiska jest wzrost lekooporności drobnoustrojów, ponieważ niemal w 50% przypadków

czynnikami etiologicznym są szczepy bakterii odporne na fluorochinolony [22].

Bardzo rzadkim powikłaniem jest powstanie ropnia stercza, który w zależności od lokalizacji i wielkości można leczyć zachowawczo, nakłuć pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej lub naciąć przezcewkowo.

CZNNIKI RYZYKA INFECJI PO BIOPSJI GRUCZOŁU KROKOWEGO

Spośród udowodnionych niezależnych czynników ryzyka zakażenia po biopsji gruczołu krokowego należy wymienić cukrzycę, zespół metaboliczny i podeszły wiek.

U pacjentów w wieku powyżej 85. roku życia ryzyko infekcji wzrasta 3,9-krotnie w porównaniu z badanymi przed 55. rokiem życia. W przypadku choroby towarzyszącej ryzyko zakażenia rośnie dwukrotnie, występując 3,5-krotnie częściej w przypadku trzech lub więcej schorzeń w stosunku do nieobciążonych pacjentów (zespół metaboliczny zwiększa ryzyko 3,4-krotnie) [20, 23]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka o mniejszym znaczeniu pozostają: niestosowanie się do zalecanej profilaktyki antybiotykowej, zapalenie prostaty albo antybiotykoterapia w okresie sześciu miesięcy przed biopsją [24, 25]. Nie bez znaczenia pozostaje również droga pobierania wycinków. Badania wielośrodkowe wskazują na niższe ryzyko zakażenia w przypadku biopsji z dostępu przezkroczowego w porównaniu z dostępem przezodbytniczym (spada do 0–0,2%). Należy zauważyć, że częstość powikłań nieinfekcyjnych jest porównywalna w obu grupach [5, 25, 26]. Z drugiej strony część badaczy nie odnotowała powyższych różnic [27]. Interesujące pozostają obserwacje porównujące przezkroczową biopsję celowaną obrazem MRI z biopsją systemową pod kontrolą TRUS. W pierwszej grupie ryzyko infekcji i sepsy jest bliskie zeru (0–0,2%), co zapewne związane jest z mniejszą ilością pobranych bioptatów i unikaniem kontaminacji [4, 28, 29]. Co więcej, liczba procedur wiąże się z częstością wystąpienia zakażenia. Ehdai i Loeb wykazali, że ryzyko infekcji rośnie wraz z każdą kolejną biopsją, osiągając nawet 15% po pięciu biopsjach [30, 31].

Coraz częściej obserwowanym zjawiskiem jest oporność patogenów na antybiotyki z grupy fluorochinolonów, ampicylinę albo timetoprim z sulfametoksazolem [13, 22]. Aktualnie u 10–30% pacjentów w wymazie z odbytu pobranym przed biopsją izoluje się odporne szczepy. Powyższe nie jest jednoznaczne z wystąpieniem zakażenia po biopsji, jednak wiąże się z istotnie większym ryzykiem powikłań [25].

ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM PO BIOPSJI GRUCZOŁU KROKOWEGO

Od momentu wprowadzenia biopsji gruczołu krokowego w diagnostyce raka stercza podejmowano różnorodne próby ograniczenia ryzyka powikłań infekcyjnych [22]. Jedną z testowanych metod było oczyszczenie odbytnicy roztworem jodyny przed rozpoczęciem biopsji. Postępowanie to zredukowało częstość zapaleń najdźrza do 0,2% [32]. Podobnie wykonanie lewatywy na godzinę przed planowaną biopsją wiąże się z ograniczeniem częstości powikłań infekcyjnych z 8,9% do 4,7% [33]. Niedawne badania i metaanalizy potwierdzają skuteczność działania wlewu doodbytniczego z roztworem jodu w zmniejszeniu ryzyka gorączki, bakteriiurii i bakteriemii po biopsji na drodze przezodbytniczej [25, 34]. Inną strategią jest modyfikacja standardowej antybiotykoterapii. Z uwagi na wzrost powikłań infekcyjnych, będących głównym powodem hospitalizacji, w niektórych ośrodkach standardowo do podstawowej profilaktyki antybiotykowej przed badaniem podawany jest dodatkowy lek [6, 11, 12]. W piśmiennictwie odnaleźć można liczne badania porównujące skuteczność zastosowania dodatkowej dawki antybiotyku (np. ceftriaksonu, gentamycyny, amikacyny czy

amoksyliny z kwasem klawulanowym), które potwierdziły zasadność opisanego postępowania w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia [35]. Zastąpienie powszechnie stosowanej ciprofloksacyny lewofloksacyną również wydaje się obiecującym trendem [36]. Niekorzystny efekt uzyskano natomiast po konwersji ciprofloksacyny na penicylinę z gentamycyną. W tym przypadku obserwowano wzrost częstości powikłań z 2,4% do 12,9% [37]. Narastanie oporności na rutynowo stosowane leki przeciwdrobnoustrojowe było przyczyną rozwoju kolejnych modyfikacji postępowania profilaktycznego. Coraz częściej przed planowaną biopsją pobiera się wymaz z odbytnicy, co umożliwia identyfikację oporności flory jelitowej konkretnego pacjenta i ewentualne włączenie zindywidualizowanego postępowania profilaktycznego. Pierwsze opublikowane wyniki wykazały redukcję powikłań infekcyjnych z 2,6% na 0,4% [10, 13, 38].

RYZIKO ZGONU PO BIOPSJI GRUCZOŁU KROKOWEGO

Najczęstszymi powikłaniami biopsji stercza są krwawienie i zakażenia. Jednocześnie, wobec wysokiej skuteczności leczenia ambulatoryjnego, pacjenci rzadko wymagają ponownej hospitalizacji. Niemniej opisywane są przypadki bakteriemii i ciężkiej sepsy [25]. Powikłaniem po biopsji stercza może być również rozwój zgorzeli Fourniera, obciążonej wysoką śmiertelnością [39]. Ryzyko zgonu po biopsji stercza jest niskie. W większości przypadków śmierć jest wynikiem niewydolności wielonarządowej w przebiegu wstrząsu septycznego. Ogólna śmiertelność po 120 dniach od zabiegu określana jest na 1,3% w porównaniu do 0,3% w grupie kontrolnej u ponad 22 tysięcy badanych [8, 30, 31]. Czynniki ryzyka są wiek i choroby współistniejące pacjenta [40]. Podobne wyniki zostały przedstawione po analizie śmiertelności w populacji szwedzkiej, w której współczynnik ten wynosił 1%. Ryzyko wzrastało znacząco w przypadku powikłania wymagającego hospitalizacji [41]. Określenie ryzyka wczesnego zgonu było przedmiotem badania przeprowadzonego przez Nama i wsp. Naukowcy stwierdzili, że śmiertelność po 30 dniach od zabiegu wynosi 0,1% [21]. Podobne badanie populacyjne przeprowadzili Loeb i wsp., którzy dokonali analizy bazy danych SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*). Co ciekawe, wyższe ryzyko zgonu po 30 dniach opisano w grupie kontrolnej (1%) w porównaniu do pacjentów poddanych biopsji (0,3%). Ponadto zauważono dwunastokrotnie wyższe ryzyko u pacjentów hospitalizowanych [22]. Ryzyko rozwoju ciężkich powikłań infekcyjnych prowadzących do zgonu po biopsji stercza jest niskie i nie przekracza jednego procenta. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia powikłań są podeszły wiek, cukrzyca i inne choroby towarzyszące, a zwłaszcza konieczność hospitalizacji [25].

ROZPOZNAWANIE I LECZENIE POWIKŁAŃ

Z roku na rok obserwujemy wzrost częstości powikłań infekcyjnych, bywa, że przyjmują one poważny wymiar, a nieodpowiednio leczone stanowią zagrożenie dla życia

Tabela III. Rozpoznawanie i leczenie powikłań infekcyjnych.

Powikłanie	Dolegliwości	Badanie i wyniki	Leczenie
Zapalenie pęcherza moczowego	Częstomocz Dyzuria Parcia naglące Uczucie niepełnej mikcji Podwyższona temperatura	Ropomocz Średni wzrost parametrów zapalnych USG – bez odchyłań	Antybiotykoterapia Płyny 3l / dobę
Zapalenie stercza	Oslabienie siły strumienia moczu Dyzuria Częstomocz Gorączka	Wzrost parametrów zapalnych DRE – rozpalchniona i bolesna prostata	Antybiotykoterapia Alfa-bloker Obserwacja pod kątem zatrzymania moczu
Zatrzymanie moczu	Wykapywanie moczu Uczucie parcia przy jednoczesnej niemożności oddania moczu	Palpacyjnie bolesny i wypełniony pęcherz USG – dobrze wypełniony pęcherz, zaleganie po mikcji	Antybiotykoterapia Przetoka nadłonowa (po biopsji lub w przypadku prostatitis nie należy wprowadzać cewnika przezcewkowo!)
Zapalenie najądrza	Ból, obrzęk i zaczerwienienie jądra Gorączka	Palpacyjna bolesność, obrzęk jądra i zaczerwienienie moszny USG – obrzęk i wzmożony przepływ przez najądrze	Antybiotykoterapia Elewacja moszny Epidydymektomia (w przypadku braku poprawy/ nawrotów)
Ropień stercza	Jak w zapaleniu stercza	Jak w zapaleniu stercza USG/TRUS – zbiornik z gęstą treścią w obrębie stercza	Antybiotykoterapia Nakłucie TRUS Nacięcie przezcewkowo

chorego. Wczesne rozpoznane i właściwe leczenie zapobiega postępowi infekcji i rozwojowi niebezpiecznych powikłań. Niestety prawie każdy pacjent po biopsji zgłasza niepokojące go dolegliwości, a tylko niektóre z nich wymagają interwencji. Ważne by w trakcie badania uprzedzić pacjenta, że obecność krwi w moczu, stolcu i nasieniu są niemal nieodzownym elementem okresu pozabiegowego i dopiero wystąpienie obfitego krwawienia nie może być bagatelizowane. Pacjenci z gorączką, dreszczami, bólem jądra lub podbrzusza wymagają pilnej konsultacji lekarskiej. Postępujące osłabienie siły strumienia moczu prowadzić może do zatrzymania moczu i wymaga pilnej interwencji.

Każdy pacjent po niedawnej biopsji stercza, zgłaszający się do lekarza, zasługuje na szczególną uwagę. W trakcie wywiadu należy zwrócić uwagę na stan ogólny chorego i objawy stanu zapalnego, takie jak gorączka, dreszcze czy dolegliwości grypopodobne. W badaniach laboratoryjnych należy ocenić poziom leukocytów, białka C-reaktywnego (CRP – *C Reactive Protein*) i prokalcytoniny w surowicy krwi. Inną niezwykle istotną kwestią jest ocena mikcji, w razie wątpliwości należy w badaniu ultrasonograficznym ocenić wypełnienie pęcherza i zaleganie moczu po mikcji. W przypadku oligurii lub bezmoczności należy ocenić poziom kreatyniny w surowicy. Jeśli pacjent zgłasza dolegliwości bólowe jądra albo w trakcie badania przedmiotowego stwierdza się jego palpacyjną tkliwość, warto wykonać badanie ultrasonograficzne i sprawdzić parametry zapalne, by wykluczyć zapalenie najądrza.

Leczenie powikłań infekcyjnych opiera się na antybiotykoterapii. Należy pamiętać również o prawidłowej podaży

płynów, ewentualnie lekach ułatwiających mikcję, czy zakwaszających moczu (Tab. III).

Większość powikłań infekcyjnych można z powodzeniem leczyć w warunkach ambulatoryjnych, jednak w przypadku nieskuteczności terapii, zatrzymania moczu lub złego stanu chorego konieczna okazać się może interwencja urologa i hospitalizacja.

WNIOSKI

Z roku na rok obserwuje się wzrost częstości powikłań infekcyjnych po biopsji stercza, w tym tych o ciężkim przebiegu wymagających hospitalizacji ENREF [20, 21]. Narastająca antybiotykooporność, starszy wiek pacjentów, cukrzyca i inne choroby towarzyszące są najważniejszymi czynnikami ryzyka zakażenia po biopsji. Ryzyko ciężkich powikłań i zgonu po biopsji jest niskie. Każdy pacjent kierowany na biopsję powinien otrzymać profilaktyczną antybiotykoterapię. Przy wyborze optymalnego antybiotyku, należy wziąć pod uwagę ogólny stan zdrowia pacjenta i czynniki ryzyka oraz lokalną oporność drobnoustrojów. Należy uczulić pacjenta, by w razie podwyższonej ciepłoty ciała, dreszczy, dolegliwości grypopodobnych, osłabienia czy innych objawów infekcji poszukiwał pilnej pomocy medycznej. W większości przypadków powikłania infekcyjne mogą być leczone w ramach ambulatorium. W razie niepowodzenia leczenia, zatrzymania moczu lub złego stanu ogólnego chorego konieczna może być hospitalizacja i ewentualnie interwencja zabiegowa. Rozwój badań obrazowych i markerów najpewniej pozwoli na ograniczenie

liczby biopsji i biopłatów w przyszłości. Wciąż podstawowe znaczenie ma jednak wywiad lekarski i badanie przedmiotowe z uwzględnieniem czynników ryzyka infekcji [20]. Biopsja z dostępu przezkroczowego wiąże się z niższym ryzykiem ciężkich powikłań infekcyjnych w porównaniu z dostępem przezodbytniczym [23].

PIŚMIENNICTWO

- Didkowska J, Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce (on line). Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im Marii Skłodowskiej - Curie [download: 26.06.2018]; <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-kroczowego-c61/>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
- Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer*. 2015;51(9):1164-1187.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629.
- Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(6):876-92.
- Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79-85.
- Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10(4):262-80.
- Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015. *JNCCN*. 2015;13(12):1534-1561.
- Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ*. 2012;344:d7894.
- Liss MA, Ehdai B, Loeb S et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *J Urol*. 2017;198(2):329-334.
- Fahmy A, Rhashad H, Mohi M et al. Optimizing prophylactic antibiotic regimen in patients admitted for transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: A prospective randomized study. *Prostate Int*. 2016;4(3):113-117.
- Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol*. 2012;61(6):1110-1114.
- Yang M, Zhao X, Wu Z et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis use in transrectal prostatic biopsy. *J Cent South Univer Med Scien*. 2009;34(2):115-23.
- Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(5):Cd006576.
- Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63(3):521-527.
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> 15.09.2017 [
- Shigemura K, Matsumoto M, Tanaka K et al. Efficacy of combination use of Beta-lactamase inhibitor with penicillin and fluoroquinolones for antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsy. *Korean J Urol*. 2011;52(4):289-92.
- Batura D, Gopal Rao G. The national burden of infections after prostate biopsy in England and Wales: a wake-up call for better prevention. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(2):247-9.
- Anastasiadis E, van der Meulen J, Emberton M. Hospital admissions after transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate in men diagnosed with prostate cancer: a database analysis in England. *Int J Urol*. 2015;22(2):181-186.
- Nam RK, Saskin R, Lee Y et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013;189(1Suppl):S12-7; discussion S7-8.
- Loeb S, Carter HB, Berndt SI et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2011;186(5):1830-4.
- Sahin C, Eryildirim B, Cetinel AC et al. Does metabolic syndrome increase the risk of infective complications after prostate biopsy? A critical evaluation. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):423-429.
- Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P et al. Probiotax: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol*. 2015;193(1):145-50.
- Borghesi M, Ahmed H, Nam R et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*. 2017;71(3):353-65.
- Grummet J, Pepdjonovic L, Moon D. Re: Marco Borghesi, Hashim Ahmed, Robert Nam, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2017;71:353-65. *Eur Urol*. 2017;71(5):e143-e4.
- Xue J, Qin Z, Cai H et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget*. 2017;8(14):23322-23336.
- Losa A, Gadda GM, Lazzeri M et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology*. 2013;81(6):1291-6.
- Penzkofer T, Tuncali K, Fedorov A et al. Transperineal in-bore 3-T MR imaging-guided prostate biopsy: a prospective clinical observational study. *Radiology*. 2015;274(1):170-80.
- Loeb S, Carter HB, Berndt SI et al. Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER-Medicare. *J Urol*. 2013;189(3):867-870.
- Ehdai B, Vertosick E, Spaliviero M, et al. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol*. 2014;191(3):660-664.
- Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2013;189(4):1326-31.
- Kam SC, Choi SM, Yoon S et al. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: impact of prebiopsy enema. *Korean J Urology*. 2014;55(11):732-6.
- Pu C, Bai Y, Yuan H et al. Reducing the risk of infection for transrectal prostate biopsy with povidone-iodine: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(9):1691-1698.
- Luong B, Danforth T, Visnjevac O et al. Reduction in hospital admissions with the addition of prophylactic intramuscular ceftriaxone before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies. *Urology*. 2015;85(3):511-516.
- Miyazaki Y, Akamatsu S, Kanamaru S et al. A Prospective Randomized Trial Comparing a Combined Regimen of Amikacin and Levofloxacin to Levofloxacin Alone as Prophylaxis in Transrectal Prostate Needle Biopsy. *Urol J*. 2016;13(1):2533-2540.
- Madden T, Doble A, Aliyu SH et al. Infective complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy following a new protocol for antibiotic prophylaxis aimed at reducing hospital-acquired infections. *BJU International*. 2011;108(10):1597-1602.

38. Cook I, Angel JB, Vera PL et al. Rectal swab testing before prostate biopsy: experience in a VA Medical Center urology practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(4):365-369.
39. Simsir A, Kismali E, Mammadov R et al. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? *Urol Int.* 2010;84(4):395-399.
40. Gallina A, Suardi N, Montorsi F et al. Mortality at 120 days after prostatic biopsy: a population-based study of 22,175 men. *Int J Cancer.* 2008;123(3):647-652.
41. Lundstrom KJ, Drevin L, Carlsson S et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2014;192(4):1116-22.

ADRES DO KORESPONDENCJI**Marcin Łykowski**

Klinika Urologii

ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa, Polska

tel. 22 502 17 02

e-mail: marcinlykowski@wp.pl

Nadesłano: 27.12.2017**Zaakceptowano:** 13.03.2018

BACTERIAL FACTORS OF CARIOGENICITY (LITERATURE REVIEW)**BAKTERYJNE CZYNNIKI ROZWOJU PRÓCHNICY (PRZEGLĄD LITERATURY)**

Mariia O. Faustova, Maiia M. Ananieva, Yaroslav O. Basarab, Oksana V. Dobrobolska, Iryna M. Vovk, Galina A. Loban'
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: According to the 2003 WHO report, dental caries affects from 60% to 90% of school-age children and adults that makes it one of the most common diseases worldwide.

The aim was to systematize data about the modern conception of plaque formation and role of microorganisms in its development.

Materials and methods: Biblosemantic, 50 medical literature sources were systematically reviewed as the material for the research.

Review: According to Miller's theory, oral microorganisms can decompose dietary carbohydrates into acids, which in turn dissolve the calcium phosphates found in the enamel, causing its demineralisation. Along with *Streptococcus mutans*, nowadays some other bacteria as *Streptococcus sorbinus*, *Lactobacillus spp.* and *Actinomyces spp.* have been well studied as caries contributors. However, the disease is related to plaque-mediated, because a much larger number of normal oral microflora representatives are involved in creating favourable preconditions for its development. There are a lot of original research papers about a role of bacteria in caries decay but compositions and characters of oral microflora are changing nowadays. Therefore, authors show the main cariogenic bacteria and their factors of pathogenicity which create special conditions for caries lesions. Modern concepts of dental plaque formation and pathogenesis of plaque-associated diseases are presented according to the new actual dental research. A lot of attention is paid to the biochemical properties of cariogenic bacteria and chemical process in biofilm. Role of acid and alkali production by oral bacteria in caries decay are shown in this article. Moreover, mechanisms of bacterial acid-fast and acid-tolerance are presented.

Conclusions: Analysis of literature demonstrates a lot of bacterial pathogenicity factors which play key role in caries development.

KEY WORDS: caries, cariogenicity, *S. mutans*, plaque, biofilm

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 378-382

INTRODUCTION

Microbial flora of the mouth is a complex and quite resistant to external factors system of microorganisms that are in symbiotic relationship between each other as well as practice commensalism and mutualism with its host, a human body as a biological species [1]. Oral cavity harbours a variety of different and structurally complicated cenoses that result from bacteria colonization on oral surfaces. Most of them are found *throughout* the entire *human body, but there are some only detected* in the oral cavity, e.g. *S. mutans* [2]. There are about 700 species of microorganisms identified on the oral mucosa and dental surfaces in health and some pathological conditions, and a half of them can not be cultivated and have been detected by using bio-molecular techniques. Therefore, the composition of oral microbiota of *Homo sapiens* is still far from being closed issues [3,4,5].

Most of bacteria inhabiting the human oral cavity build up its permanent, or resident, micro biota that emerged during the evolution and has become resistant to factors influencing the oral environment. However, despite the diversity of resident micro flora, there are much more transient microorganisms entering oral cavity [6]. In order to colonize the oral cavity bacteria should possess special properties (ability to stick to hard surfaces, to withstand constant salivation, mechanical stress during movement of the cheeks and tongue, to tolerate changes of the physical parameters of the environment). Therefore, bacteria that are not able to adapt and, thus, to survive in these conditions can be only transient guests in the mouth and the time of their staying is limited [3,7,8].

Nowadays dental caries and periodontitis have been known the commonest oral infectious diseases [7, 9]. They are prevalent worldwide including both developed and developing countries. These conditions can affect the population despite the income level, turning into international public health challenge. Thus, according to the 2003 WHO report, dental caries affects from 60% to 90% of school-age children and adults that makes it one of the most common diseases worldwide [8,9].

THE AIM

The aim was to systematize data about the modern conception of plaque formation and role of microorganisms in its development.

MATERIALS AND METHODS

Biblosemantic, 50 medical literature sources were systematically reviewed as the material for the research.

REVIEW AND DISCUSSION**THE COMPOSITION OF CARIOGENIC MICROFLORA**

In 1890, Willoughby D. Miller advanced his well-known chemico-parasitic theory on the development of dental

caries, which is still relevant and the most plausible even today, over 100 years on. According to his theory, oral microorganisms can decompose dietary carbohydrates into acids, which in turn dissolve the calcium phosphates found in the enamel, causing it demineralisation [10]. In 1924 J. Kilian Clarke detected in the patient's carious cavity and described a microbe, a facultatively anaerobic gram-positive coccus, and named it as *Streptococcus mutants*. He suggested it to be a significant contributor to dental caries. However, the conception of bacteria as a causal factor in the development of dental caries was finally recognized in the 50-60-ies ensuing from numerous experiments with sterile animals [3, 11].

Along with *Streptococcus mutans*, nowadays some other acid-resistant bacteria as *Streptococcus sorbinus*, *Lactobacillus spp* and *Actinomyces spp* have been well studied as caries contributors [4, 12]. However, the disease is related to plaque-mediated, because a much larger number of normal oral microflora representatives are involved in creating favourable preconditions for its development [3, 13].

Oral microorganisms build up two types of biofilms on the surface of the teeth, supra-gingival and sub-gingival, which differ significantly in their qualitative and quantitative composition [14]. Supra-gingival biofilm typically contains gram-positive bacteria, among which *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Lactobacillus spp.* are the most prevalent. In turn, sub-gingival biofilm is made of gram-negative anaerobic bacteria, among which *Actinobacillus*, *Campylobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* predominate. Supra-gingival biofilm initiates tooth decay of hard dental tissues, while sub-gingival biofilm is mostly known as etiological factor of periodontal diseases [6, 15].

STAGES OF DENTAL PLAQUE FORMATION

Formation of dental plaque biofilm is a complex process of interaction between bacteria within the entire microbial community of the human body and between each others that develops in three stages [3, 6, 16]. Initiation of the process begins in some minutes following tooth-brushing with the adherence of so called pioneering microorganisms, which are predominantly oral streptococci to hard dental tissues [8, 16]. Interestingly, 2 hours later, bacteria *Streptococcus oralis*, *Streptococcus anguinus*, *Actinomyces spp.* are found in greater numbers, and *Haemophilus spp.* and *Neisseria spp* are found in lesser numbers. These microbes reach their maximum in number in 48 hours. These bacteria produce IgA1-protease, which helps resist to the main element of local protection of the oral cavity, thus creating favourable conditions for the formation of dental plaque [3, 16, 17]. However, these microorganisms do not possess factors that allow them to adhere to the surface of a cleaned tooth. Therefore, pellicle, a thin film of proteins and salivary glycoproteins that grows on the tooth surface within minutes of a professional prophylaxis, mediates between the enamel and bacteria [3, 6, 18]. Non-specific interaction between bacteria and tooth covered with pellicle is determined by ionic and hydrogen

bonds, hydrophobic repulsion and van der Waals forces. The mechanisms of specific interaction provide selectivity in colonization of host tissues as they are mediated by adhesins, specialized superficial proteins of bacterial cells that bind to pellicle receptors [19]. Following the initial colonization of tooth surfaces by microorganisms, co-aggregation, adhering of the varieties of bacteria to the early colonizers, and subsequent bacteria multiplication result in the thickening of biofilm. Some microorganisms which can not directly adhere to pellicle on the dental surfaces interact with bacteria, which are already present in biofilm, staying on the tooth surface (co-adhesion) [20,21,22,23]. Moreover, life activity of bacteria on the tooth surface creates favourable conditions for further colonization with some species demanding proper environment. Thus, *Neisseria spp.* reduces redox potential by using oxygen and releasing carbon dioxide, thus creating conditions for colonizing with anaerobic and facultative anaerobic species [24].

Over time, plaque becomes morphologically heterogeneous and is colonized not only with round cocci, but flexuous and lengthened bacteria as well that are surrounded by amorphous substance of microbial origin [3,4]. In addition, extracellular polymers such as soluble and insoluble glucans, fructans and heteropolymers contribute much in the formation of biofilm [3, 25]. For example, *S. mutans* secretes four extracellular enzymes, three glycosyl transferases and fructosyl transferase, that by breaking up sucrose into glucose and fructose that contribute to the formation of their polymers, glucans and fructans. The latter, in turn, perform receptor function by helping pathogens colonize throughout the surface of the dental pellicle, acting as substrates. Glucans and fructans also protect from the effects of non-specific protective oral factors [3, 6, 26]. Besides *S. mutans*, extracellular polysaccharides are produced by some other bacteria of the oral cavity, such as *S. sanguis*, *S. gordonii*, *A. viscosus* [27,28].

After the bacterial adherence to the tooth surface, there is observed multiplication and differentiation of microcolonies, suppression or activation of gene expression depending on the needs within the biofilm. This results in the formation of a complex multicomponent system of numerous microbial species that uniquely interact with each other through the microchannels for metabolism. Externally, the biofilm is covered with a layer of exopolysaccharides that make it less permeable to environmental fluids, including protective components of saliva or antibiotics [6, 27].

MECHANISMS OF ACID-PRODUCTION AND ACID-TOLERANCE OF ORAL BACTERIA

Among greater contributors to the development of dental caries there are acid-producing microorganisms forming the dental plaque biofilm, as *S. mutans*, *S. sorbinus*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *Lactobacillus spp.*, and *Actinomyces spp* to a lesser extent [29]. In high amount of dietary sugars, they are able to synthesize organic acids, mainly lactic acid, whose ionization constant ($pK_a = 3.5$) is much lower

than that one of the dental enamel that facilitates the dissolution of minerals in the structure of the enamel [30]. For instance, *S.mutans* synthesizes four extracellular enzymes, three glycosyl transferases and fructosyl transferase, which catalyze decomposition of sucrose into glucose and fructose that results in formation of polymers facilitating the adhesiveness. A mixture of both fructan and glucan serve as substrate converted into lactic acid by intracellular glycolytic pathway. Lowering of dental plaque pH to critical level (to 5.5.) evokes imbalance between enamel remineralisation and demineralization, thus, initiating carious process [31].

According to Ann Griswold (University of Florida), for two minutes after the formation of organic acids in the dental plaque, pH is rapidly dropping from neutral values to 5-4,5 and in three minutes reaches 4. It is at this moment that lasts no more than two minutes, at which the tooth enamel begins to demineralise. Starting from the fourth minute, pH can arise by favouring enamel mineralization. This process is completed within an average of thirteen minutes when dental plaque pH returns to its original neutral values. However, in people prone to tooth decay, pH drops much lower and renews much more slowly, therefore, a time interval of critically low pH values and their impact on hard dental surfaces increases [32,33].

It seems that alkali formation in supra-gingival dental plaque reduces its cariogenic potential and in this way counteracts the demineralization of hard dental tissues, but on the other hand, this can lead to unwanted adverse consequences [3,4,34]. Thus, an increase in dental plaque pH promotes the survival of microorganisms unstable to acids as well as results in the precipitation of calcium salts with further formation of dental tartar; cytotoxic ammonia is involved in the development of gingivitis and periodontitis [4,35]. The main ways of alkali formation in dental plaque is urease hydrolysis of urea and arginine metabolism with arginine desaminases, resulting in ammonia formation [35,36]. Among urease positive bacteria in supra-gingival plaque, *Actinomyces spp.*, *Haemophilus parainfluenzae* are prevailing as well as *S.salivariusta* and *S.vestibularis*, which rarely enter into the composition of the dental plaques and influence saliva alkalescence. Activity of arginine desaminases manifests itself by increasing number of oral microorganisms, *S.gordonii*, *S.sanguinis*, *S.rattus*, *S.anginosus*, *Lactobacillus fermentum*, *P.gingivalis*, *T.denticola* [3,37, 38].

The largest share of oral microflora is represented by neutrophils, who function optimally in neutral environment, but species tolerant to acids are found as well [4, 39]. Particularly noteworthy are representatives of genus *Lactobacillus*, which are not only able to withstand a temporary decrease in pH, but even to carry out glycolysis at pH of about 3 [40]. Acidic environment is also favourable for *Candida spp.* due to the action of proton pump - F-ATPase and vegetation at the edge of the plaque [41]. Such environment does not favour the growth of *S.mutans*, known as the main contributor in dental caries aetiology, although this microorganism belongs to acid-tolerant due

to its capacity for glycolysis in acidic environment. At pH 4 *S.mutans* catabolises sugars but can not utilize derived ATP for the growth (it collapses), i.e. in the acidic environment catabolism is separated from anabolism. During the ATP hydrolysis, F-ATPase transfers protons across the cell membrane that directly prevents marked cytoplasm acidulation and, consequently, inactivation of major enzyme systems of the cell. Thus, *S.mutans* is able to “go through” the period of acidification in the dental plaque, whereby the production of acids by this microorganism does not stop at this time. This acid tolerance causes the selection of microorganisms resistant to low pH in the biofilm, while sensitive species disappear [4,42,43].

A wide range of pathogenicity factors caused by cariogenic microorganisms, among which the availability and the synthesis of proteins-adhesins, enzymes that promote the break up of carbohydrates and the formation of organic acids, as well as factors that enhance their stability in acidic environments and help resist local protection factor, creates conditions for the long persistence in the mouth. Normally, there is dynamic balance between indigenous (permanent) microflora and antimicrobial factors in the mouth, while imbalance between them results in the development of common oral diseases, dental caries and periodontitis [44,45].

CONCLUSIONS

The literature review shows the relationship between the development of caries and a large number of representatives of normal oral microflora is an indisputable fact, despite the significant number of other potential etiological factors. However, clinical and experimental studies show that caries-causing bacteria play the most critical role in the development of this pathological process as they can colonize the hard dental tissues, can survive in acidic environment and produce organic acids, which, in turn, lead to enamel demineralization.

REFERENCES

1. Samaranyake, L., Matsubara, V. H. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dental Clinics of North America* 2015; 61(2): 199-215.
2. Garcia, SS, Blackledge MS, Michalek, S., et al. Targeting of *Streptococcus mutans* Biofilms by a Novel Small Molecule Prevents Dental Caries and Preserves the Oral Microbiome. *Journal of Dental Research* 2017: 0022034517698096.
3. Marsh, P.D. and Martin, M.V. *Oral Microbiology*, 5th ed. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2009: 106-112.
4. Richard J. Lamont, Robert Burne, Marilyn Lantz, Donald Leblanc. *Oral Microbiology and Immunology*. Wiley-Blackwell, 2006: 276.
5. Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban'GA. *Kocuria rosea*, *kocuria kristinae*, *leuconostoc mesenteroides* as caries-causing representatives of oral microflora. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;LXX(2, Cz II):296–298.
6. Izabela Struzycka. The Oral Microbiome in Dental Caries. *Polish Journal of Microbiology* 2014; 63 (2): 127-135.
7. Massimo Costalongaa, Mark C. Herzbergb. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters* 2014; 162 (2A): 22-38.

8. Poklepovic, T., Worthington, H. V., Johnson, T. M., et al. Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Systematic Review* 2013; 7.
9. Simón-Soro, A., & Mira, A. Solving the etiology of dental caries. *Trends in microbiology* 2015; 23(2): 76-82.
10. S. Gelbier. 125 years of developments in dentistry, 1880–2005 Part 4: Clinical dentistry. *British dental journal* 2005; 199 (9): 615-619.
11. Kuramitsu, H. K., He, X., Lux, R., Anderson, M. H., & Shi, W. Interspecies interactions within oral microbial communities. *Microbiology and molecular biology reviews* 2007; 71(4): 653-670.
12. Cavalcanti, I. M., Del Bel Cury A. A., Jenkinson, H. F., & Nobbs, A. H. Interactions between *Streptococcus oralis*, *Actinomyces oris*, and *Candida albicans* in the development of multispecies oral microbial biofilms on salivary pellicle. *Molecular oral microbiology* 2017; 32(1): 60-73.
13. Kim, H. E. Change of paradigms in caries-associated bacteria in the caries process: ecological perspectives. *Journal of dental hygiene science* 2014; 14(2): 87-93.
14. Ximénez-Fyvie, L. A., Haffajee, A. D., Som, S., Thompson, M., Torresyap, G., & Socransky, S. S. The effect of repeated professional supragingival plaque removal on the composition of the supra- and subgingival microbiota. *Journal of clinical periodontology* 2000; 27(9): 637-64
15. Schwendicke, F. Retracted: Modern Concepts for Caries Tissue Removal. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 2016; 28 (2): 136.
16. Marsh, P. D., Head, D. A., & Devine, D. A. Dental plaque as a biofilm and a microbial community—Implications for treatment. *Journal of Oral Biosciences* 2015; 57(4): 185-191.
17. Marsh, P. D., & Zaura, E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2017; 44:518.
18. Wei, C. X., Burrow, M., Botelho, M. G., & Leung, W. K. Proteomic evaluation of salivary acquired pellicle on restorative material surfaces. *Journal of Dental Research*, 2016.
19. Vukosavljevic, D., Hutter, J. L., Helmerhorst, E. J., et al. Nanoscale adhesion forces between enamel pellicle proteins and hydroxyapatite. *Journal of dental research* 2014; 93(5): 514-519.
20. Wessel, S. W., Chen, Y., Maitra, A., et al. Adhesion forces and composition of planktonic and adhering oral microbiomes. *Journal of dental research* 2014; 93(1): 84-88.
21. Petrushanko TA, Chereda VV, Loban'GA. Role of oral cavity colonization resistance in dental caries development. *Stomatologiya (Mosk)* 2013;92(1):43-5. [Article in Russian]
22. Petrushanko TA, Tchereda VV, Loban GA. The screening diagnostic of micro ecological disorders of oral cavity] *Klin Lab Diagn.* 2014 Jun;(6):48-50. [Article in Russian]
23. Petrushanko TA, Chereda VV, Loban' GA. The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual-typological characteristics of personality: dental aspects. *Wiad Lek.* 2017;70(4):754-757.
24. Samaranayake, L., & Matsubara, V. H. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dental Clinics of North America* 2017; 61(2): 199-215.
25. Singh, S., Sharma, P., & Shreehari, A. K. Dental Plaque Biofilm: An Invisible Terror in the Oral Cavity. *Pakistan Oral & Dental Journal* 2015; 6(1): 422-428.
26. Klein, M. I., Hwang, G., Santos, P. H., Campanella, O. H., & Koo, H. *Streptococcus mutans*-derived extracellular matrix in cariogenic oral biofilms. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2015; 5.
27. Yasuo Yoshida, Jinghua Yang, Keiji Nagano, Fuminobu Yoshimura, John O. Cisar. Cell surface coaggregation receptor polysaccharide of oral streptococci. *Journal of Oral Biosciences* 2014; 56 (4): 125–130.
28. Jason M. Tanzer, Jill Livingston, Angela M. Thompson. The Microbiology of Primary Dental Caries in Humans. *Journal of Dental Education* 2001; 65 (10): 1028-1037.
29. Jørn A. Aas, Ann L. Griffen, Sara R. Dardis, Alice M. Lee, Ingar Olsen, Floyd E. Dewhirst, Eugene J. Leys, Bruce J. Paster. Bacteria of Dental Caries in Primary and Permanent Teeth in Children and Young Adults. *Journal of clinical microbiology* 2008; 46 (4): 1407–1417.
30. Shimada, A., Masafumi, N. O. D. A., Matoba, Y., Kumagai, T., Kozai, K., Sugiyama, M. Oral lactic acid bacteria related to the occurrence and/or progression of dental caries in Japanese preschool children. *Bioscience of microbiota, food and health* 2015; 34(2): 29-36.
31. Xiangfeng Meng, Justyna M. Dobruchowska, Tjaard Pijning, Gerrit J. Gerwig, and Lubbert Dijkhuizen. Synthesis of New Hyperbranched α -Glucans from Sucrose by *Lactobacillus reuteri* 180 Glucansucrase Mutants. *J. Agric. Food Chem.* 2016; 64 (2): 433–442.
32. Ann R. Griswold, Max Jameson-Lee, and Robert A. Burne. Regulation and Physiologic Significance of the Agmatine Deiminase System of *Streptococcus mutans* UA159. *Journal of bacteriology* 2006; 188 (3): 834–841.
33. Ann R. Griswold, Yi-Ywan M. Chen, and Robert A. Burne. Analysis of an Agmatine Deiminase Gene Cluster in *Streptococcus mutans* UA159. *Journal of bacteriology* 2004; 186 (6): 1902–1904.
34. Nascimento, M. M., Browngardt, C., Xiaohui, X., Klepac Ceraj, V., Paster, B. J., & Burne, R. A. The effect of arginine on oral biofilm communities. *Molecular oral microbiology* 2014; 29(1): 45-54.
35. Pandey P, Reddy N V, Rao V, Saxena A, Chaudhary C P. Estimation of salivary flow rate, pH, buffer capacity, calcium, total protein content and total antioxidant capacity in relation to dental caries severity, age and gender. *Contemp Clin Dent* 2015; 6: 65-71.
36. Reyes, Evelyn et al. Caries-free subjects have high levels of urease and arginine deiminase activity. *J. Appl. Oral Sci.* 2014; 22 (3): 235-240.
37. Borty, S., Hafiz, K., Ali, M., Begum, K., Ahammed, T., Monir, M., & Islam, M. Isolation, identification and antibiogram profile of bacteria isolated from dental caries patients of Mymensingh district of Bangladesh. *Asian Journal Of Medical And Biological Research* 2015; 1(2): 244-253.
38. Seo, E. Y., Song, J. A., Hur, M. H., Lee, M. K., & Lee, M. S. Effects of aroma mouthwash on stress level, xerostomia, and halitosis in healthy nurses: A non-randomized controlled clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine* 2017,
39. P.W. Caufield, C.N. Schön, P.Saraithong, Y. Li, S. Argimón. Oral Lactobacilli and Dental Caries. *Journal of Dental Research* 2015; 94(suppl 9): 1105 - 1185.
40. N. Kianoush, Ky-Anh T. Nguyen, Gina V. Browne, Mary Simonian, Neil Hunter. pH gradient and distribution of streptococci, lactobacilli, prevotellae, and fusobacteria in carious dentine. *Clinical Oral Investigations* 2014; 18 (2): 659–669.
41. Hubertine Marjoleine Willems, Kevin Kos, Mary Ann Jabra-Rizk, Bastiaan P. Krom; *Candida albicans* in oral biofilms could prevent caries. *Pathog Dis* 2016; 74 (5).
42. Banas JA, Zhu M, Dawson DV, et al. Acidogenicity and acid tolerance of *Streptococcus oralis* and *Streptococcus mitis* isolated from plaque of healthy and incipient caries teeth. *Journal of Oral Microbiology.* 2016;8:10.3402/jom.v8.32940. doi:10.3402/jom.v8.32940.

43. Jiang S, Chen S, Zhang C, Zhao X, Huang X, Cai Z. Effect of the Biofilm Age and Starvation on Acid Tolerance of Biofilm Formed by *Streptococcus mutans* Isolated from Caries-Active and Caries-Free Adults. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4). pii: E713. doi: 10.3390/ijms18040713.
44. Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. (2016). *Oral pathology: clinical pathologic correlations*. Elsevier Health Sciences.
45. Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A., & Murray, C. J. Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *Journal of dental research* 2013; 92(7): 592-597.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mariia Faustova

Department of microbiology, virology and immunology
Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Ukrainian medical, stomatological academy"
Shevchenko st., 23, 36011, Poltava, Ukraine
tel: +380666192820
e-mail: mashafaustova@ukr.net

Received: 20.11.2017

Accepted: 23.03.2018

HEPATITIS C AND HUMAN RIGHTS: COMPARISON OF LEGAL EXPERIENCE OF UKRAINE AND GEORGIA

ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C A PRAWA CZŁOWIEKA: PORÓWNANIE DOŚWIADCZEŃ PRAWNYCH UKRAINY I GRUZJI

Iryna Y. Senyuta

DEPARTMENT OF MEDICAL LAW, DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

A comparative legal research of human rights provision in Ukraine and Georgia, in the aspect of combating viral HCV, was conducted. Ukrainian advocacy experience and Georgian strategic litigation experience with regard to human rights and HCV was analyzed. Key international instruments, which lay the conceptual foundations as well as outline the measures, which are directed at human rights in patient care provision and fighting viral hepatitis, were elucidated. Attention was paid to the Global health sector strategy. Viral hepatitis, 2016 – 2021 [1], which, for the first time, defined a global strategy on fighting viral hepatitis, in particular HCV and envisaged the advocacy vectors. The frames of interaction of the human rights in patient care concept and public health, which consists in realization of certain human rights were elucidated and the necessity to embody the human rights in patient care concept into the state policy in the field of public health was determined.

It was found out that a common international problem in combating HCV is a deficiency of financial resources, which are necessary for effective fighting the epidemics and guarantee equal access to treatment for every person. The international community outlined five most important spheres, which require investments and will catalyze the measures, which need to be taken in order to fight hepatitis. Analysis of the Ukrainian experience was focused on the issue of donated blood safety and successful advocacy campaigns, which were carried out in order to promote the adoption of programs on prophylactics, diagnostics and treatment of HCV both on national and regional levels. Examples of ensuring the rights of the marginalized groups during HCV treatment, in particular of the people who inject drugs, people living with HIV, participants of the antiterrorist operation were provided. Interesting and important is the experience of Georgia concerning human rights protection in the ECtHR, which has a legal effect for other countries which ratified the Convention for the Protection of *Human Rights* and Fundamental Freedoms, for instance for Ukraine, where the ECtHR judgments are recognized as a source of law.

KEY WORDS: hepatitis C, human rights, human rights in patient care, public health, health care, funding.

Comprehensive prevention strategies for both hepatitis B virus and hepatitis C virus should include assurance of safe blood products, safe injection practices, harm reduction services for people who inject drugs and promotion of safe sex. (Global health sector strategy. Viral hepatitis, 2016 – 2021)

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 383-388

INTRODUCTION

Various issues related to the legal status of medico-legal relations subjects (patients, providers, insurance companies etc.), legal regulation of medical drug advertisement and selling, organ donation and transplantation, legal liability for damages, caused in the sphere of medical care provision etc., which fall under the scope of medical law are actively researched and discussed by various scholars nowadays [2, 3]. Despite this, the issues relating to the concept of human rights in patient care, in particular the right to access to medical care, right to good quality medical care and treatment, link between public health measures and provision of human rights in patient care, remain undiscovered and need more attention from the side of a scientific community of legal scholars.

The concept of human rights in patient care and the institute of public health share a joint sphere for their provision, namely

enforcement of human rights to preventive measures, safety and accessibility. This joint “road map” is proved both in the international standards and opinions of the international institutions. According to the WHO definition (1978) public health is the art of science of preventing disease [4]. Hence creation of maximum effective barriers to fighting viral hepatitis is in the basis of the wide-spectrum measures of the WHO.

The problem of ensuring human rights under the conditions of a world pandemic of viral hepatitis is one of the most important for the international community and needs joint efforts and measures to be taken in order to solve the key issues, which will impact the state of public health both in each state and in the whole world. It is crucial that nowadays there have been developed numerous international standards, which have a program and conceptual character and which outline the directions for each country to follow in order to ensure human rights on the national level.

On the 25 of September 2015 the UN General Assembly on its 70th session adopted Resolution A/RES/70/1 “Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development” [5]. The tasks of the agenda came into force on 1 January 2016 and include achieving universal health coverage, including financial risk protection, access to quality essential health-care services and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines and vaccines for all. On the 28 of May 2016 the World Health Assembly on its 69th session adopted a “Global health sector strategy. Viral hepatitis, 2016 – 2021” [1]. As it is foreseen in the Strategy, viral hepatitis is an international public health challenge, comparable to other major communicable diseases, including HIV, tuberculosis and malaria. This is the first global health sector strategy on viral hepatitis that contributes to the achievement of the 2030 Agenda for Sustainable Development. It covers the first six years of this Agenda. The WHO outlined five main intervention areas for investing the resources which will favor the strengthening and widening of the measures aimed at combating viral hepatitis: 1) vaccination; 2) prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus; 3) injection, blood and surgical safety; 4) harm reduction for people who inject drugs; 5) treatment.

The coordination of the system, which was suggested by the WHO, is important for the formation of a national policy on fighting viral hepatitis and implementation of the human rights in patient care concept into the field of public health.

The concept of “human rights in patient care” refers to the application of human rights principles to the context of patient care. Human rights principles that apply to patient care include both the right to the highest attainable standard of health, which covers both positive and negative guarantees in respect of health, as well as civil and political rights ranging from the patient’s right to be free from torture and inhumane treatment to liberty and security of person. They also focus attention on the right of socially excluded groups to be free from discrimination in the delivery of health care [6]. General principles of human rights in patient care shall be applied in the course of formation of the state policy in the sphere of public health in the course of creating conditions, including normative, for the realization of rights in particular of the marginalized groups of the population. In particular it is providing access to services of treating hepatitis in the places of deprivation of liberty, establishing shelters for refugees, providing access to antiretroviral therapy for the people living with chronic viruses B and C.

Since 2007 Open Society Foundations and its partners started to apply the human rights in patient care concept to fight inequalities and human rights in patient care violations in the 10 countries of the Eastern Europe and Central Asia. This large-scale and wide-spectrum work continues to be fulfilled by ASPHER HRPC core network, which multiplies and extends the implementation of the human rights in patient care concept in the European Region.

In this research, based on the dialectic and hermeneutic-linguistic approach by using comparative, statistic, specific and social (document analysis) methods, the experience of

ensuring certain human rights in patient care was elucidated. In the focus of this research the experience of combating HCV in Ukraine and Georgia, which, notwithstanding the complexity of each country situation in this sphere, made crucial steps that are important for the international community and not one country only. The research focus is in two countries which have been actively illustrating the positive intentions both from the side of state bodies as well as of the civil society with regard to fighting problems related to human rights protection and which were generated by the growth of viral hepatitis morbidity.

REVIEW AND DISCUSSION

EXPERIENCE OF UKRAINE IN ENSURING HUMAN RIGHTS AND COMBATING HEPATITIS C

In the current stage of health care system reform, Ukraine is actively developing its system of public health, which is connected with Ukraine’s European integration steps, stipulated in the 2014 Association Agreement between the European Union and the European Atomic Energy Community and their Member States as one Party and Ukraine as the other³ (hereinafter – Association Agreement) as well as with the national vector of strategic transformations. Article 22 of Chapter 22 of the Association Agreement foresees that the Parties shall develop their cooperation in the public health field, to raise the level of public health safety and protection of human health as a precondition for sustainable development and economic growth. Applicable cooperation areas include: prevention and control of communicable diseases, such as HIV/AIDS and tuberculosis, increased preparedness regarding highly pathogenic disease outbreaks, and implementation of the International Health Regulations (“b”), and quality and safety of substances of human origin, such as blood, tissues and cells (“d”) [7]. It is clear that now Ukraine has an international regulatory basis to be followed during the development of the national public health system; and it seems that the key task of the state is prevention and control of infectious diseases, including HCV.

A draft of the Concept of Public Health System Development in Ukraine (hereinafter – draft of the Concept) has been developed. Among the tasks of the Ministry of Health of Ukraine, the draft of the Concept includes the following: determination of the preferable directions of providing sanitary and epidemiological welfare of the population, combating HIV-infection/AIDS, tuberculosis and other infectious and non-infectious diseases.

Nowadays in our country there was adopted a Concept of the Development of the Public Health System in Ukraine (2016) (hereinafter – Concept), which includes to the sphere of public health the establishment of priorities of securing sanitary and epidemiological welfare of the population, fighting infectious and non-infectious diseases as well as securing the development of state programs and plans of activities in the sphere of public health.

Epidemiologically, viral hepatitis, in particular hepatitis C, is one of the national infectious threats. Therefore in the State Social Program on Prophylactics, Diagnostics and Treatment of Viral Hepatitis for the period lasting by 2016, approved in 2013 (hereinafter State program), it is stated that by its level of negative influence on the population's health and the sickness rate, viral hepatitis is dominating among other infectious diseases.

According to the research conducted by the International HIV/AIDS Alliance in Ukraine and International Treatment Preparedness in Eastern Europe and Central Asia, "Hepatitis C in Eastern Europe and Central Asia. Civil Society Response to Epidemic" (Jun 2016) (hereinafter Report) [8], the number of people of Ukraine is 42 708 647 (2016), among whom 2 135 400 people are living with the HCV. Among the vulnerable group of people who inject drugs, the amount of those living with HCV is 55%. The group at risk includes the following: people who inject drugs, people suffering from hemophilia, patients receiving hemodialysis, men who have sex with men and mother-to-child transmission of the virus.

In the State program, 17,60,462,2 Ukrainian hryvnias were allocated for treatment of HCV. It should be noted that during 2013 – 2016 the sum of money was allocated in a limited amount only for purchasing of medical drugs while other measures included in the State Budget were not financed. The insufficient funding of measures included in the State program is 79% of the amount of funds provided in the budget for 2013. According to the Report [2, p. 43], based on the data provided by the Regional Departments of Health, 1575 people received treatment paid for with money from the State Budget and 83 people with the money paid from local budgets [9]. Additionally, 157 people living with HIV received treatment paid for with public money.

In Ukraine there are functioning donor programs aimed at HCV [2]. Since 2015 a program of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria has been implemented by the International HIV/AIDS Alliance in Ukraine. This program provides free diagnostics and treatment of vulnerable groups of the population. For instance participants of the first stage of the treatment program were: a) 93% of people living with HIV, 94 % of whom receive antiretroviral therapy; and b) 80% of people who inject drugs, among whom 8% receive substitution maintenance therapy. Within the first stage (April 2015 – January 2016), 450 patients received treatment. HCV treatment was integrated into the above-mentioned harm reduction programs with a general coverage of 270 000 people.

In 2012 the International HIV/AIDS Alliance in Ukraine (hereinafter – Alliance) initiated a national campaign "Demand Treatment", which is realized together with partner organization in all regions of Ukraine. The main objective of the campaign is to widen access to diagnostics and treatment of viral hepatitis C in Ukraine. Since 2015 the Center of best practices on HIV/AIDS issues, drug addiction and hepatitis of the Alliance has been implementing a global campaign "Unite in order to fight hepatitis C: get to know, test and treat". Within Alliance programs during the first half-year of

2017 51 688 tests for hepatitis C were made and 8 925 positive results were determined, but hepatitis C is a curable disease, since more than 94% of patients, who received treatment using modern medicines provided within programs of the Alliance to health care facilities were cured from hepatitis C.

There is also experience of providing free treatment on the regional level, based on the local budgets. Besides the State program, some of the regions adopted local programs on prophylactics, diagnostics and treatment of viral hepatitis or incorporated such a component into wider programs such as in Lviv region. On February 2, 2016 the Lviv Regional Council passed a decision by which a "Comprehensive Program on Providing Medical Care to the People Living in the Lviv Region for the year of 2016" was adopted. For the first time, in such a program the money for treatment of people living with hepatitis B or C was envisaged within the line "Diagnostics, Treatment and Rehabilitation of People who Suffered during the Revolution of Dignity and Anti-terrorist Operation" in the amount of 3,300,000 Ukrainian hryvnias; 22 patients will receive treatment by the medical drug "Sovaldi" (brand name)".

Article 14 of the UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (2005) states that progress in science and technology should advance access to quality health care and essential medicines, especially for the health of women and children, because health is essential to life itself and must be considered to be a social and human good. On the level of the Main Law of Ukraine, it is envisaged that an individual, his life and health, honor and dignity, inviolability and security shall be recognized as the highest social value (Article 3 of the Constitution) [10]. Hence the content and the direction of the State activities is human rights oriented.

According to the Law of Ukraine on Infectious Diseases, people suffering from infectious diseases, including viral hepatitis, shall be entitled to free treatment, medical observations and screenings in state and communal health care facilities [11]. But this right has a declarative character, since the State does not fulfill its duties in terms of providing free access to medical care, which, in conjunction with the high price of medical drugs, creates real threats to life and health of the people.

Consequently, in Ukraine there is a synergy of different sources of financing aimed at treating hepatitis C on a free basis, but the real amount of financial resources is too small in comparison with the needs. Currently there are nearly 90,000 people who need treatment. Hence, the problem of access to treatment for hepatitis C remains acute, which necessitates a wide-spectrum approach to resolving. It can be done by combining financial resources of the State Budget and of the local budgets, by prolonging the national program on fighting viral hepatitis.

Another human rights problem in the sphere of protection from infectious disease, in particular hepatitis C, was highlighted by the State bodies. In the opinion of the Minister of Health of Ukraine [12] "In Ukraine there is an epidemic of HCV, and in spite of spending huge sums of money for treatment of HCV, we can more effectively monitor the quality of

donated blood. Now this is not like that and the majority of children suffering from cancer and who receive donated blood are infected with HCV. We need to implement such system of blood control that can allow us to be sure that the donated blood is clean and that such blood is free from HIV and hepatitis and it can be freely used for transfusion. Such system was developed last year, but it hasn't been implemented yet”.

Unfortunately, during blood donation there are real problems and threats and many examples of human rights violations, first of all the right to safety and the right to high-quality medical care [13]. For instance in regional hospital X., babies were infected with HCV because of the obsolete equipment used at the blood transfusion station, which could not establish the viability of a virus in donated blood. Blood donors are supposed to undergo complex blood screenings - immunochemiluminometric assay (ICMA) and polymerase chain reaction (screening which enables identification of viruses in blood). However, ICMA medical equipment is planned but not yet purchased for the blood transfusion stations; and in the city of X., only private laboratories can conduct ICMA. Hence, it became necessary to allocate money from the budget to screen donors in private laboratories. In our opinion the sticking point here the lack of financing necessary to buy the equipment, which could become an effective prophylactic measure to prevent the infection.

According to Article 9 of the European Charter of Patients' Rights (2002), each individual has the right to safety: to be free from harm caused by the poor functioning of health services, medical malpractice and errors, and the right of access to health services and treatments that meet high safety standards [9]. Safety of donated blood and observing human rights in this respect are properly regulated by the national laws but in reality many practical problems occur. Due to Article 16 of the Law of Ukraine “On Donation of Blood and its Components” [14], taking of blood from a donor is conducted after a donor undergoes medical screening; and Article 18 provides the responsibility to monitor the observance of the relevant safety and quality indicators of blood, its components and drugs. According to the Procedure of Medical Examination of Donors of Blood or its Components (2005) [15], further screening of blood taken from a donor shall be conducted in the laboratories of the blood transfusion stations, in particular by using the HCV marker. An absolute contraindication for donation of blood, notwithstanding the disease duration and results of treatment, is viral hepatitis, positive results of screening using the viral hepatitis marker.

To conclude, it should be noted that bodies of state power should act as a system in order to provide funds not only for prophylactics of HCV. Within the structure of the public budgets there shall be allocated funds for prophylactics, treatment and diagnostics. Nowadays public organizations along with the Center of Public Health of the Ministry of Health work on creation of a Strategy of the elimination of viral hepatitis in Ukraine, which is very topical taking into consideration that in 2016 the national program in this sphere ended. It is clear that the deficit of financing creates numerous challenges for the state and its citizens, among which is the impossibility to influence the epidemic situation in Ukraine, which favors

HCV turning into a real threat to national security of Ukraine.

EXPERIENCE OF GEORGIA WITH REGARD TO HCV TREATMENT

After Egypt and Mongolia, Georgia ranks as 3rd globally in HCV prevalence [16] Under the study conducted by the National Center for Disease Control and Public Health, more than 200,000 persons (7.1% of the population) carry the virus [17]. The prevalence of HCV is especially high amongst (HIV) (47%) patients, [18] injecting drug users (70%), [19] and prisoners (50%) [17]. Due to the high price of lifesaving medicine, for years only 1% of persons infected with HCV could afford treatment.

The stark situation of the lack of access to treatment for HCV started to change with the decision of the European Court of Human Rights in the case of Poghosyan v. Georgia in 2009 (application N9870/07). In this case, applicant Khvicha Poghosyan, from Bodbiskhevi, Georgia, argued that his right to protection from inhumane and degrading treatment had been violated under Article 3 of the European Convention on Human Rights. After receiving post-operative care in the prison hospital for acystectomy, the plaintiff was transferred to Prison No. 6 in Rustavi, Georgia, where blood tests revealed that Poghosyan had contracted HCV.

Upon learning of his condition, the prison staff failed to transfer Poghosyan to the prison hospital to access the necessary care. In response, Poghosyan's attorney filed a complaint with the Governor of the prison. This request was repeatedly denied. The applicant argued that his right to be protected from inhuman treatment, under Article 3 of the European Convention on Human Rights, was violated because of the absence of treatment for HCV.

At the time of the application, over forty other applications against Georgia were pending before the Court concerning the lack of medical care in Georgian prisons, eighteen of which concerned applicants suffering from HCV. The numbers of these applications were an indication to the Court that the absence of medical care for prisoners suffering from HCV was a structural one. This, under the Court's assessment, not only aggravated the responsibility of the Georgian Government under the Convention, but also posed a threat to the future effectiveness of the Convention machinery.

Based on the above, the Court considered that general measures were necessary at the national level for the enforcement of the judgment in the case. The Court, therefore, considered that necessary legislative and administrative measures should be taken without delay in order to prevent the spread of viral HCV in Georgian prisons. In particular, the Court stated that the government should introduce a screening system for HCV and guarantee the prompt and effective treatment of the disease [20]. As a result of the Court's decision, coupled with civil society activism and the pressure from internal and international actors, the Government of Georgia started to recognize the problem and take action to ensure treatment for HCV not only in prisons, but also for the civilian sector in Georgia:

In 2013-2014, in the framework of the Government program for prevention, diagnostic and treatment of HCV, the

Government started to provide diagnostics and treatment for prisoners infected by HCV. In 2013 access to treatment for patients in the civilian sector also increased, as the Ministry of Labor, Health and Social Affairs negotiated with private companies. As a result, HCV medication (Ribavirin and Interferon) began to be sold to patients involved in the State program with 60% reduction of price [15].

In 2014 the Government created a working group to set up a strategic action plan for the elimination of HCV and started to negotiate with Gilead for this purpose. On 21 April 2015 a memorandum was signed between Gilead and the Georgian government to ensure access to prevention, diagnostics and treatment of HCV in Georgia for the purposes of reducing morbidity and mortality associated with the disease and spreading of the disease. Currently the beneficiaries of the program are the citizens of Georgia, prisoners and persons involved in the Government's HIV/AIDS program [21].

In the framework of the Government program the treatment is administered with Sofosbuvir and Harvon – the newest generation of medicines for HCV. Under the date of the Ministry of Health, the HCV elimination program has brought about significant change in the lives of patients – from April 2015 up until today, 21500 patients have been registered in the database of the Social Service Agency, of which 18000 were involved in the treatment. In 90% of the cases the treatment resulted in the recovery of patients [17].

Diagnostics of the disease also proved to be a financial obstacle for the patients who could be involved in the Government program and receive the treatment for free. To remove this obstacle, the Government started to cover 70% of the costs of diagnostics for the socially vulnerable population and 30% of the costs are covered for the general public [21].

Initially the patients were given priority for the enrolment in the program based on the state of their disease. However, starting from 10 June, any Georgian citizen who carries HCV can be enrolled in the program without having to comply with any other criteria.¹⁵ The Ministry of Health indicates that the removal of the criteria for the entry into the program has contributed to the significant increase in the number of patients involved in the program. According to the information of the Ministry of Health, during the months of June-August more than 9000 patients were registered in the program. The Government plans to provide treatment to 20 000 - 30 000 patients annually until the virus is completely eradicated [17].

The landmark decision of the Court in the case of Poghosyan v. Georgia, together with the series of cases brought to the Court, demonstrates how strategic litigation can influence the actions of the Government to ensure access to treatment and remove price barriers in access to medicine. The actions taken by the Government ultimately went beyond what was required to implement the decision of the Court – legislative and policy changes were made and HCV treatment programs started not only in prisons, but also in the civilian sector. This effectively removed the barriers for thousands of Georgian HCV patients who otherwise would not have had any chances for accessing life-saving medicine.

Political commitment to start the treatment program for HCV did not only result from the obligation to enforce the

Court decision, but also from a great amount of internal and external pressure stemming from the civil society, patient organizations and lobby groups. This also was the result of the openness of the pharmaceutical companies to cooperate with the Georgian government and reduce prices of the medicine. Therefore, the biggest barrier towards treatment – the price of the medicine – was removed as a result of strategic litigation, advocacy and the Government's subsequent commitment to implement change.

Recommendations

As a result of the research, taking into account the Ukrainian and Georgian experience, international standards in this sphere in order to follow the human rights in patient care concept in the sphere of public health, it is necessary to take certain measures, which will be useful in order to fight viral hepatitis and will be an effective instruments for the state bodies and civil society organizations, including

1. Advocacy of the formation of public policy in line with the principle "health in all policies approach" and social responsibility before a person.
2. Paying special attention to combating viral hepatitis when developing national public health concepts.
3. Implementation of the human rights in patient care concept when creating a state policy in the sphere of public health.
4. Implementation of the WHO guidelines into the national plan of actions, which are necessary to combat viral hepatitis and which define the sphere that need wide spectrum investment resource in order to secure positive results of combating viral hepatitis.
5. Approval and implementation, first of all in terms of financial provision, of the national programs for the elimination of viral HCV.
6. Providing mandatory insurance of medical professionals by the owner of the health care facility in case of harm caused to their health while performing professional duties.
7. Carrying out legal educational activity, which is directed at increasing the level of awareness with the regard to viral hepatitis issues of the population in general (general prevention) and medical professionals in particular (special prevention).
8. Providing equal access to HCV treatment, in particular for the marginalized groups of the population.
9. Strengthening the role of civil society and improvement of the methods of its activity, which is aimed at human rights protection through the prism of strategic litigation cases, involving the civil society organizations, first of all patients organizations, to the decision making process with regard to combating viral hepatitis.

CONCLUSIONS

In this article two main human rights in patient care were elucidated: right to access, in particular the right to access treatment, and the right to safety, first of all safety of donated blood. Taking as a basis these two rights, a set of problems which exist in these two countries were analyzed

in detail as well as the measures taken by the countries to combat viral hepatitis. Ukrainian experience demonstrated an effective algorithm of raising and allocating financial resources on combating HCV through the long-term fruitful collaboration of the state authorities and the civil society sector. At the same time it is clear from the Georgian experience that strategic litigation is an effective tool of protecting human rights in the ECtHR, with a result of national and international impact.

A list of measures which should be taken by the international community was suggested based on the national experience of both states and the international instruments. Owing to the synergy of state and civil society efforts these measures will impact the dynamics of the epidemics, spread and optimization of human rights in this sphere.

REFERENCES

- Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>.
- Pashkov V. European Experience of Regulating Distance Selling of Medicines for Ukraine / V. Pashkov, Y. Hrekov, M. Hrekova. // *Wiadomości Lekarskie*. – 2017. – №1. – C. 96 – 100.
- Gałęska-Śliwka A. Odpowiedzialność cywilna za szkody wynikające z upadków szpitalnych / A. Gałęska-Śliwka, M. Śliwka. // *Wiadomości Lekarskie*. – 2017. – №1. – C. 128 – 132.
- Public health services [cited 4 October 2016] Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services>
- Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development | UNFPA - United Nations Population Fund [Internet]. Unfpa.org. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://www.unfpa.org/resources/transforming-our-world-2030-agenda-sustainable-development>.
- J. Cohen and T. Ezer, “Human rights in patient care: A theoretical and practical framework,” *Health and Human Rights Journal* 15/2 (2013)
- Association Agreement between the European Union and its Member States, of the one part, and Ukraine, of the other part [Internet]. <http://eeas.europa.eu>. 2016 [cited 2 October 2016]. Available from: http://eeas.europa.eu/ukraine/docs/association_agreement_ukraine_2014_en.pdf.
- Hepatitis C in Eastern Europe and Central Asia. Civil Society Response to Epidemic. June 2016. [Internet]. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://static1.squarespace.com/static/5656db36e4b0c6e18e30f700/t/5790d447f7e0ab400e87f437/1469109330>.
- Health and Human Rights Resource Guide / under scientific editing of Iryna Y. Senyuta (Ukrainian version). – 5th edition. - Lviv: Publishing House Lviv Regional Charity House “Medicine and Law”, 2015. - 989 p. [Internet]. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: http://medicallaw.org.ua/fileadmin/user_upload/PDF/%D1%80%D0%B5%D1%81%D0%BE%D1%80%D1%81%.
- Constitution of Ukraine of 28 June 1996 p. [Internet]. zakon5.rada.gov.ua. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>.
- On Protection of the Population From Infectious Diseases: Law of Ukraine of 6 April 2000 [Internet]. zakon5.rada.gov.ua. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1645-14>.
- Ulyana Suprun: “We are ready to do something, not merely draft a concept and speak about strategy” [Internet]. [LB.ua](http://ukr.lb.ua). 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: http://ukr.lb.ua/news/2016/08/02/341677_ulyana_suprun_mi_gotovi_vzhe_shchos.html.
- Byrne I, Ezer T, Cohen J, Overall J, Senyuta I. *Human Rights in Patient Care: A Practitioner Guide (Ukraine)* / Under scientific editing of Senyuta I. Lviv: Publishing House “Medicine and Law”; 2012.
- On Donation of Blood and Its Components: Law of Ukraine of 23 June 1995 [Internet]. zakon5.rada.gov.ua. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/239/95-%D0%B2%D1%80>.
- Procedure of Medical Screenings of Donors of Blood and its: Order of the Ministry of Health of Ukraine of 1 August 2005 No. 385 [Internet]. zakon3.rada.gov.ua. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0896-05>.
- Gilead uses Georgia as free-drug testbed for hepatitis C elimination [Internet]. Reuters. 2016 [cited 4 October 2016]. Available from: <http://www.reuters.com/article/us-health-hepatitis-gilead-georgia-idUSKBNOND1XU20150422>
- Letter of the Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia N01/68546, dated 8 September 2016.
- Chkhartishvili N, Sharvadze L, Chokoshvili O, et al. Mortality and causes of death among HIV-infected individuals in the country of Georgia: 1989–2012. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014;30:560–6 in Center for Disease Control (CDC), “Launch of a Nationwide Hepatitis C Elimination Program — Georgia, April 2015,”
- Letter of the Ministry of Labour, Health and Social Affairs of Georgia N01/68546, dated 8 September 2016.
- Poghosyan v. Georgia, Application N9870/07, decision of the European Court of Human Rights
- Ministry of Labor, Health and Social Affairs, Social Service Agency webpage: http://ssa.gov.ge/index.php?lang_id=GEO&sec_id=804

Acronyms List:

EctHR = European Court of Human Rights

HCV = Hepatitis C virus

HIV = Human immunodeficiency virus

WHO = World Health Organization

HIV/AIDS = Human immunodeficiency virus infection and acquired immune deficiency syndrome

Conflicts of Interest: None declared.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Iryna Senyuta

Department of Medical Law

Danylo Halatskyi Lviv National medical University

Lviv, Ukraine

tel: +380676707033

e-mail: prlawlab@ukr.net

Received: 25.11.2017

Accepted: 09.02.2018

PACJENT Z ZESPOŁEM BÓLOWYM KRĘGOSŁUPA A WYNIK BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO

PATIENT WITH SPINE PAIN AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING RESULT

**Anna Babińska¹, Wojciech Wawrzynek¹, Jarosław Skupiński¹, Sabina Kasprowska¹, Małgorzata Piechota¹,
Beata Łabuz-Roszak²**

¹ ZAKŁAD DIAGNOSTYKI OBRAZOWEJ, SZPITAL CHIRURGII URAZOWEJ W PIEKARACH ŚLĄSKICH, PIEKARY ŚLĄSKIE, POLSKA

² KATEDRA I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA

STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa jest poważnym problemem społecznym. W znacznej części przypadków powoduje zespoły bólowe i objawy neurologiczne. Większość pacjentów kierowana jest z tego powodu na badanie rezonansu magnetycznego. Znaczenie niektórych zmian radiologicznych opisywanych w badaniach obrazowych nadal pozostaje kontrowersyjne. Niektóre są markerami ostrego bólu, inne natomiast mogą wynikać z przemian zachodzących z wiekiem i być nieistotne klinicznie. W artykule przedstawiono wybrane zmiany radiologiczne pojawiające się w wynikach badań rezonansu magnetycznego kręgosłupa i na podstawie aktualnego piśmiennictwa omówiono ich znaczenie kliniczne. Również poruszono kwestie wykonywania rutynowych, kontrolnych badań rezonansu magnetycznego u pacjentów z przewlekłym zespołem bólowym kręgosłupa i najczęściej pojawiających się nowych objawów radiologicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół bólowy kręgosłupa, spondyloza, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, choroba zwyrodnieniowa krążków międzykręgowych

ABSTRACT

Degenerative spine disease is a serious social problem. In most cases, it causes pain and neurological symptoms. Most patients are therefore referred for magnetic resonance imaging (MRI). The article discusses the relationship between back pain and magnetic resonance changes. The signification of some of the radiological symptoms remains controversial. Some of them are markers of acute pain, others may be clinically insignificant, occurring with age. Authors presents some of the magnetic resonance alterations and based on the latest articles discusses their clinical significance. The issues of performing routine, control MRI examination due to chronic back pain and the incidence of new radiological findings were also discussed.

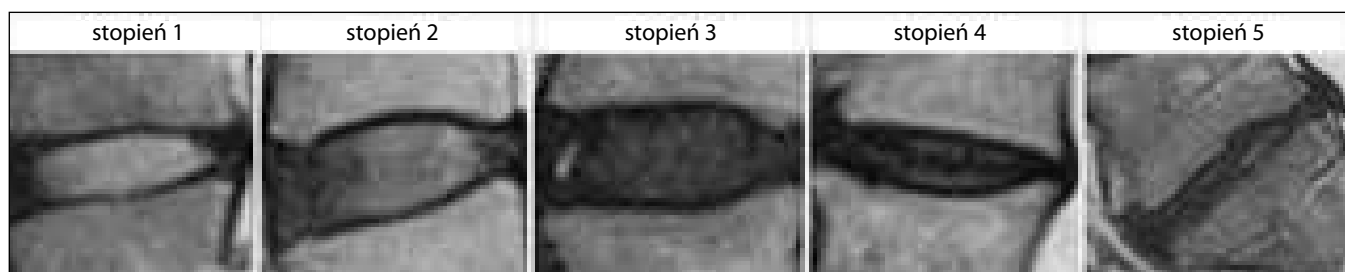
KEY WORDS: back pain, spondylosis, magnetic resonance imaging, intervertebral disc degeneration

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 389-397

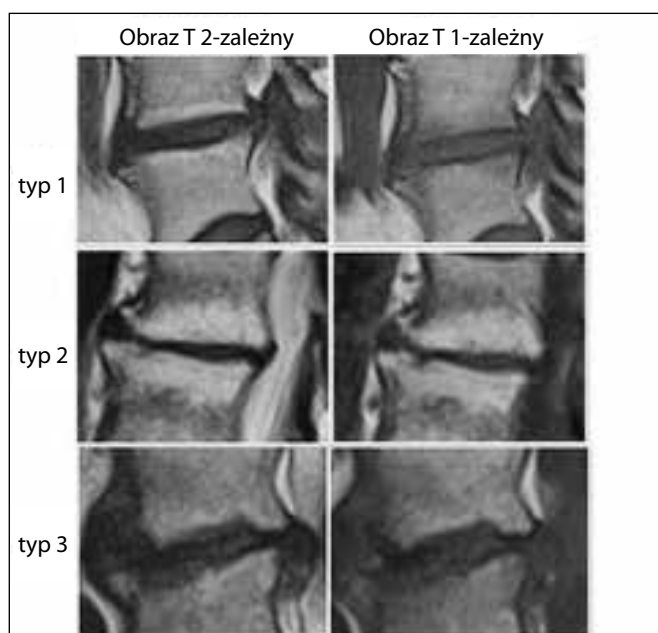
WSTĘP

Bóle kręgosłupa należą do jednych z najczęstszych dolegliwości, z którymi pacjenci zgłaszają się do lekarza pierwszego kontaktu, co sprawia, że stanowią istotny problem społeczny i medyczny. Ze względu na różnorodną etiologię objawy bólowe pleców są dużym wyzwaniem dla lekarza i wymagają interdyscyplinarnego podejścia. W Polsce ból kręgosłupa odczuwa przynajmniej raz w życiu około 70% populacji, a ból w dolnym odcinku pleców zgłasza blisko 44% pacjentów [1]. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych 59–84% osób dorosłych doświadcza w którymś momencie swojego życia bólu odcinka lędźwiowo-krzyżowego (odcinka L-S) kręgosłupa, a bóle te często mają charakter nawrotowy lub przewlekły [2]. Pomimo licznych badań naukowych, nasza wiedza na temat etiologii bólów dolnego odcinka pleców jest nadal bardzo ograniczona, co skutkuje brakiem skutecznych metod leczenia [3].

Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa obejmuje zazwyczaj całą jednostkę ruchową i najczęściej ma charakter wielopostaciowy. Dotyczy zarówno krążków międzykręgowych, jak i trzonów kręgow, stawów międzykręgowych i więzadeł kręgosłupa. Spondyloza objawia się niespecyficznym bólem kręgosłupa o różnym stopniu nasilenia, czasie trwania i nierzadko z promieniowaniem, z drugiej jednak strony może również przebiegać bezobjawowo. W procesie zwyrodnieniowym może dochodzić do ucisku na korzenie nerwowe poprzez przepuklinę krążka międzykręgowego lub osteofity w stawach międzykręgowych, co manifestuje się objawami korzeniowymi, zaburzeniami czucia i siły mięśniowej. W zaawansowanym stadium może dochodzić do ucisku centralnej części kanału kręgowego i struktur nerwowych, w tym rdzenia kręgowego, co prowadzi do powikłań neurologicznych. Ucisk korzeni nerwowych oraz stenoza kanału kręgowego są najważniejszymi markerami ostrego bólu kręgosłupa [4–6].



Ryc. 1. Skala Pfirrmanna do oceny zmian degeneracyjnych krążków międzykręgowych w obrazach T2- zależnych MR.



Ryc. 2. Zmiany intensywności sygnałów trzonów kręgowych według skali Modica.

Współczesna diagnostyka obrazowa pozwala dokładnie uwidocznąć zmiany patologiczne kręgosłupa oraz stopień ich nasilenia, ale nie zawsze ułatwia określenie przyczyn dolegliwości. W większości schorzeń kanału kręgowego metodą obrazową z wyboru pozostaje rezonans magnetyczny (MR). Pozwala dokładnie ocenić krążki międzykręgowy, rdzeń kręgowy i pozostałe struktury wewnątrzkanałowe [7]. Znaczenie kliniczne poszczególnych zmian radiologicznych stwierdzanych w obrazach MR w zespołach bólowych kręgosłupa pozostaje kontrowersyjne.

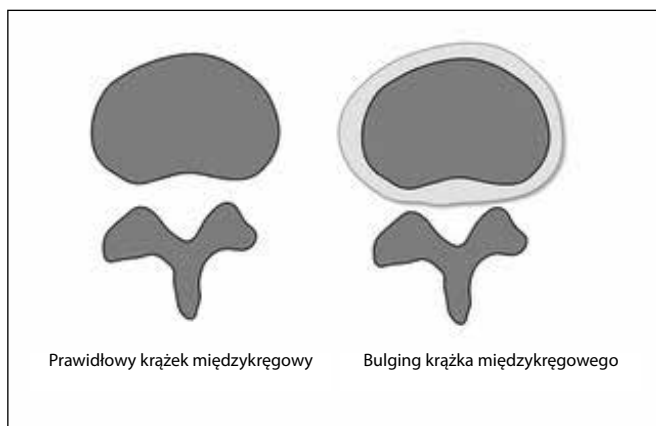
Badania naukowe wykazały, że w grupie pacjentów bez objawów klinicznych występuje znaczna ilość nieprawidłowości stwierdzanych w obrazach MR kręgosłupa [4–6, 8]. Przepukliny krążka międzykręgowego, zmiany zwyrodnieniowe stawów międzykręgowych, zmiany degeneracyjne trzonów kręgowych i krążków międzykręgowych czy pęknięcia pierścienia włóknistego są zmianami powstającymi również na skutek procesu starzenia się organizmu [8, 9]. W konsekwencji trudno jest ocenić, które zmiany w kręgosłupie, uwidocznione w badaniach obrazowych, odpowiadają za wywoływanie dolegliwości bólowych, a które wynikają jedynie z przemian związanych z wiekiem [3]. Zmiany patologiczne uwidocznione w rezonansie magnetycznym wśród pacjentów bezobjawowych nie są jednak bez znaczenia, mogą być zwiastunem przyszłych epizodów bólowych [10].



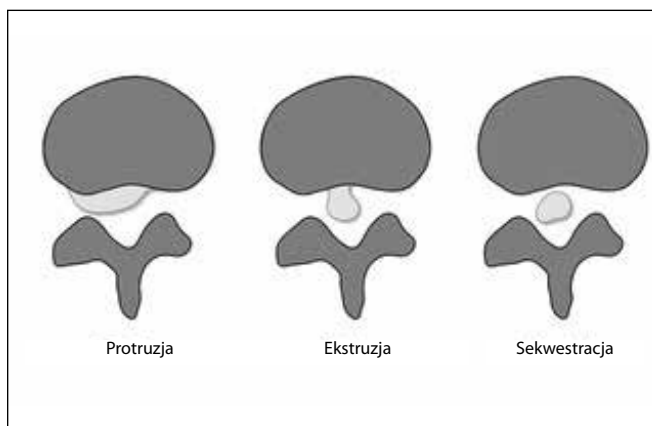
Ryc. 3. Pęknięcie pierścienia włóknistego widoczne jako hiperintensywny, liniowy sygnał w obrazach T2-zależnych.

ZMIANY DEGENERACYJNE KRĄŻKA MIĘDZYKRĘGOWEGO

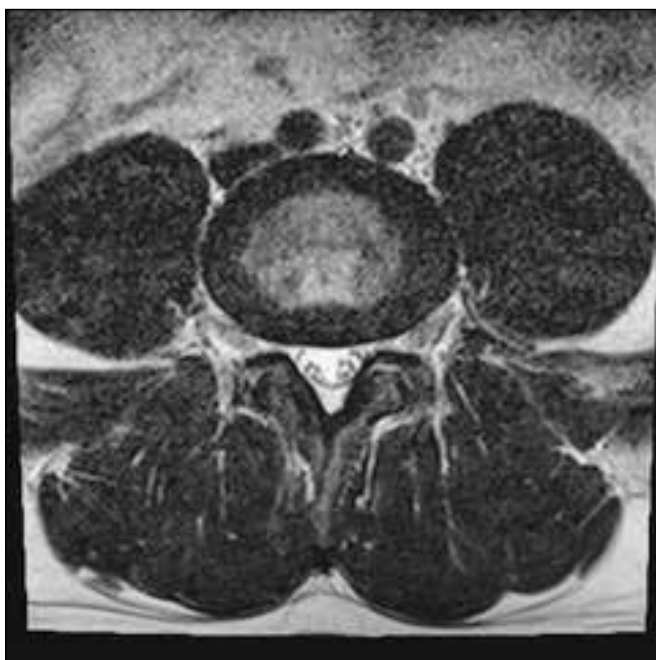
Z reguły zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa rozpoczynają się od krążka międzykręgowego, a następnie obejmują pozostałe elementy segmentu ruchowego kręgosłupa. Proces zmian dyskopatycznych zapoczątkowany zostaje przez stopniową utratę wody w jądrze miazdzystym (dehydratację), jego postępujący proces włóknienia oraz zmniejszenia liczby elementów sprężystych krążka międzykręgowego, przez co traci swoją właściwość amortyzacyjną i obniża swoją wysokość. Wynikiem tych przemian



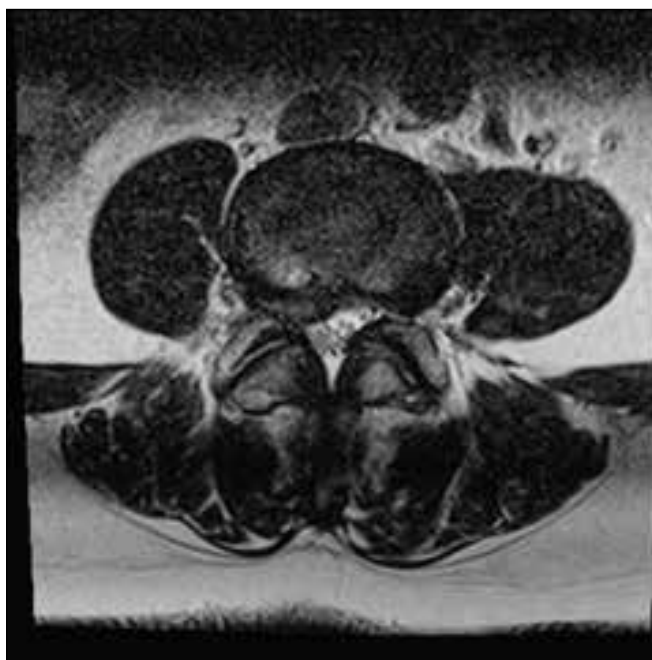
Ryc. 4. Na rycinie przedstawiony został schemat symetrycznego wypuklenie materiału krążka międzykręgowego - bulging.



Ryc. 5. Schematy kolejnych przepuklin krążka międzykręgowego: protruzji, ekstruzji i sekwestracji.



Ryc. 6. Bulging krążka międzykręgowego zobrazowany w projekcji poprzecznej w obrazach T2-zależnych.



Ryc. 7. Protruzja krążka międzykręgowego zobrazowana w projekcji poprzecznej w obrazach T2-zależnych.

jest obniżenie wysokości przestrzeni międzykręgowej oraz w kolejnym etapie pojawienie się zmian degeneracyjnych sąsiadujących płytek granicznych trzonów kręgow, na skutek powtarzających się mikrourazów i przewlekłego przeciążenia powierzchni stawowych. Jednocześnie może dochodzić do powstawania pęknięć pierścienia włóknistego i tworzenia się przepukliny krążka międzykręgowego.

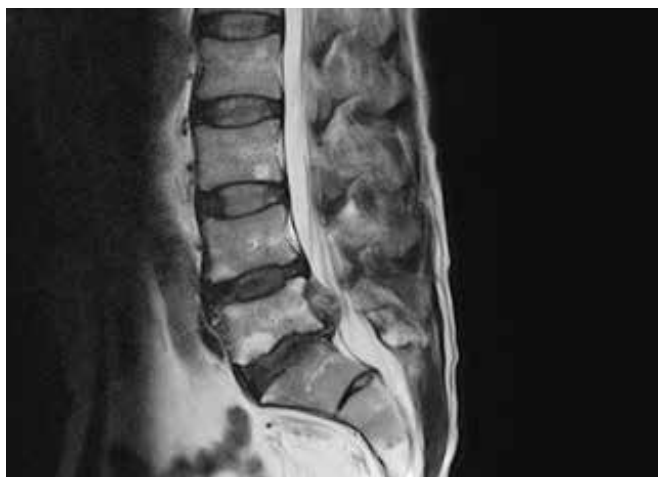
Rezonans magnetyczny jest najlepszą metodą do obrazowania zmian degeneracyjnych krążka międzykręgowego. Obecny podział zaproponowany został przez Pfirrmanna i obejmuje ocenę zmian intensywności sygnału krążka w obrazach T2- zależnych MR, ocenę obniżenia jego wysokości i ocenę struktury wewnętrznej (Ryc. 1) [11]. W procesie degeneracji jądro miazdzyste ulega stopniowemu odwodnieniu, co widoczne jest w obrazach T2- zależnych jako konwersja z wysokiej intensywności

sygnału do jednolicie niskiej intensywności sygnału krążka na etapie końcowym. Jednocześnie dochodzi do zatarcia granicy pomiędzy jądrem miazdzystym a pierścieniem włóknistym. Poza tym krążek staje się mniej elastyczny z powodu zmniejszania się liczby elementów sprężystych i traci swoją wysokość.

Etiologia zmian degeneracyjnych krążka międzykręgowego jest wieloczynnikowa, a na jej rozwój i dynamikę mają wpływ m.in. czynniki genetyczne, rozwojowe, biochemiczne, przeciążenia mechaniczne i urazowe. Zmiany w krążku międzykręgowym związane jedynie z naturalnym procesem starzenia się organizmu przebiegają nieco odmiennie i możliwe jest rozróżnienie tych dwóch procesów w badaniach MR [12]. Pfirrmann i wsp. wykazali, że u osób starszych, u których brak jest innych objawów choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa,



Ryc. 8. Ekstruzja krążka międzykręgowego zobrazowana w projekcji strzałkowej w obrazach T2-zależnych.



Ryc. 9. Oddzielenie fragmentu krążka międzykręgowego (sekwestracja) zobrazowane w projekcji strzałkowej w obrazach T2-zależnych.

wraz z wiekiem zwiększa się wysokość i objętość krążków, a ich kształt staje się bardziej dwuwypukły. Natomiast wysokość przestrzeni międzykręgowej pozostaje bez zmian [13]. Krążek jedynie pozornie zwiększa swoją objętość, gdyż wraz z wiekiem dochodzi do nieznacznej deformacji blaszek granicznych i obniżenia wysokości trzonów w częściach centralnych na skutek przebudowy osteoporotycznej kości [14]. Proces dehydratacji krążków zachodzi zarówno w procesie degeneracji, jak i w przypadku naturalnego procesu starzenia się, dlatego w obu przypadkach obserwuje się objaw „czarnych krążków” w obrazach T2- zależnych MR [13]. Zmniejszenie wysokości i objętości krążka międzykręgowego oraz zmia-

na kształtu (na bardziej płaski) są charakterystyczne dla zmian degeneracyjnych i pociągają za sobą dalsze procesy zwyrodnieniowe w pozostałych elementach segmentu ruchowego kręgosłupa.

W dwóch niezależnie przeprowadzonych badaniach przedstawiono istotny statystycznie związek pomiędzy występowaniem aktualnie dolegliwości klinicznych ze strony odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa a zmianami degeneracyjnymi krążków międzykręgowych ocenianych według skali Pfirrmanna [15, 16]. Udowodniono również, że wraz ze wzrostem stopnia degeneracji krążka międzykręgowego wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia bólu kręgosłupa [17, 18, 19]. Hancock i wsp. wykazali, że przy degeneracji krążka ≥ 3 stopnia według skali Pfirrmanna ryzyko dolegliwości bólowych wzrasta 5,2 raza [10]. Z drugiej jednak strony autorzy innych badań [20, 21] sugerują brak istotnego statystycznie związku pomiędzy zmianami tego typu a dolegliwościami klinicznymi pacjentów, swoje wnioski opierając na badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów bezobjawowych, u których zobrazowano zmiany degeneracyjne krążków. Jednakże wydaje się być prawdopodobne, iż część z tych pacjentów prezentowała początkowy etap zmian zwyrodnieniowych krążka i dopiero w przyszłości rozwinie zespół dolegliwości bólowych kręgosłupa.

ZMIANY DEGENERACYJNE TRZONÓW KRĘGÓW

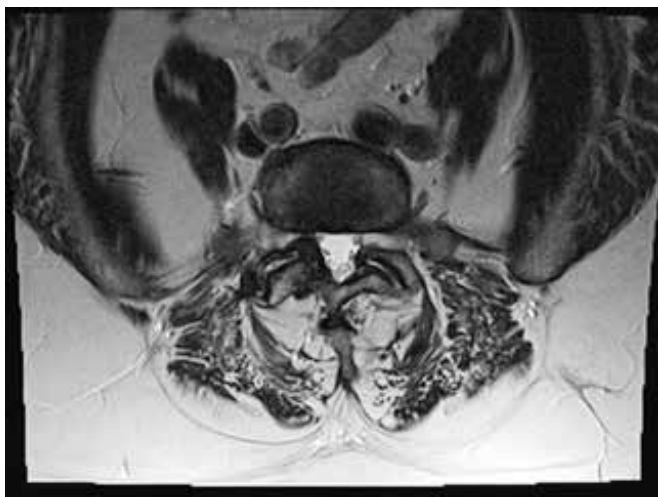
Równoległe do zmian dyskopatycznych rozwijają się zmiany zwyrodnieniowe w trzonach kręgów na skutek przeciążeń i urazów mechanicznych. Jest to dynamiczny proces postępujących po sobie przemian, jakie zachodzą w obrębie blaszek granicznych trzonów kręgów w wyniku procesów degeneracyjnych. Modic jako pierwszy dokonał opisu tych zmian na podstawie obrazów MR (Tab. I) [22]. Skala składa się z 3 typów ocenianych na podstawie zmian w intensywnościach sygnałów w czasach T1 i T2-zależnych (Ryc. 2).

Pierwszy okres według klasyfikacji Modica to pierwsze stadium przemian, inaczej nazywane aseptycznym zapaleniem części trzonów kręgów przylegających do blaszek granicznych. W wyniku tego procesu dochodzi do zwiększenia liczby naczyń kapilarnych i szczelin w ich obrębie, co powoduje gromadzenie wody i rozwinięcie się obrzęku szpiku kostnego. Po dożylnym podaniu środka kontrastowego obserwuje się wzmocnienie zmian. Drugi, kolejny typ zmian reprezentuje konwersję i zastępowanie prawidłowego szpiku czerwonego trzonów kręgów żółtym, bogatotłuszczowym (zwyrodnienie tłuszczowe). Końcowym etapem przemian w przebiegu przewlekłych zmian zwyrodnieniowych jest sklerotyzacja podchrzęstna blaszek granicznych trzonów kręgów, co odpowiada zanikowi szpiku kostnego w ich obrębie i zobrazowane jest jako niski sygnał we wszystkich sekwencjach MR [12].

Znaczenie kliniczne tych zmian jest szeroko dyskutowane w piśmiennictwie. Wykazano, że zmiany degeneracyjne trzonów kręgów są częstsze w grupie pacjentów



Ryc. 10. Przepuklina dotrzonowa (guzek Schmorla) ze zmianami intensywności sygnałów sąsiadujących trzonów kręgów (zmiany degeneracyjne typ 2 według Modica).



Ryc. 11. Widoczne są zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze w prawym stawie międzykręgowym i przerost więzadeł żółtych, powodujące zwężenie prawego zachyłka bocznego.

z ostrym bólem pleców niż w grupie kontrolnej bez tych dolegliwości [10]. Przyjmuje się, że typy od 1 do 3 obrazują dynamiczny proces starzenia się organizmu i mogą się przekształcać swobodnie w kolejne typy [23]. Badania naukowe dowiodły istnienia mocnego powiązania pomiędzy zmianami degeneracyjnymi trzonów kręgów a występowaniem dolegliwości bólowych oraz wykazały istotny związek zmian typu 1 z dolegliwościami bólowymi pleców. Udowodniono, że zmiany typu 1 według klasyfikacji Modica silnie korelują z aktywnym bólem dolnego odcinka kręgosłupa, szczególnie w odcinku L5- S1 [24–26]. Związane jest to z toczącym się aseptycznym procesem zapalnym w obrębie trzonu kręgu w typie 1. Konwersja z typu 1 do typu 2 trzonu

kręgu wiązała się z poprawą dolegliwości klinicznych. W powyższych badaniach nie udowodniono związku pomiędzy zmianami typu 2 i 3 a nasileniem dolegliwości bólowych [24].

PĘKNIĘCIA PIĘRSZCIEŃIA WŁÓKNISTEGO (HIZ - HIGH INTENSITY ZONE)

Pęknięcie pierścienia włóknistego definiowane jest jako linijny, hiperintensywny sygnał w obrazach T2- zależnych, jaśniejszy od jądra miazdystego, zlokalizowany w tylnej części pierścienia włóknistego, który może obejmować część lub całą jego grubość (Ryc. 3). W literaturze zagranicznej dominuje określenie HIZ lub *annular tear*, które również często używane jest w polskiej nomenklaturze. W obrębie szczeliny pęknięcia pierścienia włóknistego dochodzi do gromadzenia się płynu, rozpoczęcia procesu neowaskularyzacji i wnikania naprawczych naczyń krwionośnych, dlatego HIZ widoczny jest jako wysoki sygnał w obrazach T2- zależnych.

Do niedawna uważano, że zmiany typu HIZ są markerem ostrego, nagłego wystąpienia dolegliwości bólowych. Celem wielu badań naukowych w ostatnim czasie była ocena ich znaczenia klinicznego. Jednakże wyniki tych badań pozostają rozbieżne. Patofizjologia zmian tego typu nie została do końca wyjaśniona i nie da się jednoznacznie określić, czy pęknięcie pierścienia włóknistego jest odpowiedzialne za wywoływanie objawów bólowych [27].

Pande i wsp. ocenili obecność pęknięć pierścienia włóknistego w grupie 200 osób z objawami klinicznymi [28]. Częstość występowania HIZ wynosiła 13–17% (w zależności od lekarza oceniającego) i nie korelowała ze stopniem nasilenia dolegliwości bólowych. Z kolei w innych badaniach [29] wykazano znamiennej korelację pomiędzy zmianami tego typu a obecnością bólu odcinka L-S kręgosłupa. W grupie 52 pacjentów z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa 17 osób prezentowało zmiany tego typu [27]. Autorzy sugerują, że mogą one być wiarygodnym wskaźnikiem bolesnych pęknięć pierścienia włóknistego, jednakże grupa badana w tym przypadku nie była zbyt liczna. Z drugiej strony pęknięcia pierścienia włóknistego obserwowane są również wśród pacjentów bez objawów klinicznych (u 25% osób), co według badaczy wskazuje na ich małą wartość diagnostyczną [30]. W innych badaniach nie wykazano związku pomiędzy obecnością szczelin pęknięcia pierścienia włóknistego a stopniem nasilenia dolegliwości bólowych [9, 10, 28].

Uważa się, że przyczyną rozbieżnych wyników badań może być analogicznie wyglądający w obrazach MR proces przemian, jaki zachodzi w obrębie krążka międzykręgowego w przebiegu jego naturalnego procesu starzenia się [27]. Zaobserwowano, że w grupie pacjentów powyżej 40. r.ż. dochodzi do wnikania naczyń kapilarnych w tylną część pierścienia włóknistego, co zobrazowane jest w obrazach T2- zależnych analogicznie do szczeliny pęknięcia, jako linijne hiperintensywne sygnały w tylnej części pierścienia włóknistego [31].

U niektórych pacjentów bez dolegliwości bólowych kręgosłupa zmiany typu HIZ mogą być wynikiem procesu starzenia się krążka międzykręgowego. Należy je odróżnić od zmian odpowiadających bolesnej szczelinie pęknięcia pierścienia włóknistego, co w badaniu obrazowym na ten moment nie jest możliwe.

PRZEPUKLINA KRĄŻKA MIĘDZYKRĘGOWEGO

Termin ten może być użyty do opisu szerokiego spektrum zmian związanych z uwypukleniem krążka międzykręgowego (jądra miazdzystego i fragmentu pierścienia włóknistego) poza obrysy trzonu kręgu (Tab. II). Proces ten najczęściej zostaje zapoczątkowany przez zmiany zwyrodnieniowe krążka międzykręgowego i pęknięcia promieniste pierścienia włóknistego. Obecnie wyróżnia się cztery stadia przepukliny krążka międzykręgowego: bulging, protruzja, ekstruzja, sekwestracja (Ryc 4–5) [23, 32].

Według niektórych autorów bulging traktowany jest jako odrębna zmiana patologiczna krążka, jeden z rodzajów jej zmian zwyrodnieniowych. Bulging to symetryczne uwypuklenie krążka międzykręgowego o ponad 180 stopni lub powyżej 50% powierzchni krawędzi trzonu kręgu (Ryc. 6). Przepukliny krążka międzykręgowego zostały podzielone na: protruzję oraz ekstruzję (Ryc. 7–8). Mają one mniej niż 180 stopni obwodu krążka. Sekwestracja to rodzaj ekstruzji, w której doszło do oddzielenia uwypuklonego fragmentu przepukliny (sekwestru) od reszty krążka (Ryc. 9). Różnicowanie pomiędzy protruzją i ekstruzją polega na ocenie szerokości podstawy i kopuły przepukliny. W przypadku protruzji podstawa jest szersza niż kopuła, natomiast w przypadku ekstruzji na odwrót, szerokość kopuły jest większa niż podstawy [12, 23].

W badaniach MR odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa częstość występowania zmian dyskopatycznych w grupie pacjentów bez dolegliwości bólowych jest duża. W badaniach Jensena i wsp. jedynie 36% bezobjawowych pacjentów prezentowało prawidłowe krążki międzykręgowe na wszystkich poziomach [6]. Jak wykazało wiele badań „bulging” oraz protruzja krążka międzykręgowego są powszechnie występującymi zmianami wśród pacjentów bezobjawowych, natomiast ekstruzja i sekwestracja krążka międzykręgowego występują najrzadziej, dlatego przypuszcza się, że są odpowiedzialne za wywoływanie nasilonych dolegliwości bólowych [4–6, 9]. „Bulging” oraz protruzja w grupie pacjentów bezobjawowych najczęściej dotyczą przestrzeni międzykręgowej L4-L5 i L5-S1. Wraz z wiekiem istotnie zwiększa się ilość zmian symetrycznych uwypukleń krążka typu „bulging”, natomiast dla przepuklin nie zaobserwowano takiej zależności [6]. Jak wykazano ekstruzja wiąże się najczęściej z „nagłym początkiem bólu pleców” [9]. Wielu badaczy doszło do wniosku, że ekstruzja, sekwestracja i ucisk korzenia nerwowego mogą być najważniejszymi czynnikami etiologicznymi bólów krzyża [4–6].

W badaniach przeprowadzonych wśród dzieci i młodych dorosłych wykazano w dwóch niezależnych bada-

niach istotny związek pomiędzy bólem pleców a obecnością przepuklin krążków międzykręgowych [9, 33]. W dużej populacji (554 osoby w wieku 18–21 lat) poddanej badaniu MR odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa u 20% stwierdzono obecność zmian dyskopatycznych. Niezależnie od stopnia i rodzaju, przepukliny krążków były statystycznie częściej obserwowane w przypadkach z nagłym wystąpieniem bólu pleców oraz z przewlekłym charakterem bólu (okres 3-letni obserwacji). Nie mniej jednak bulging, protruzja i ekstruzja występowały również w grupie osób bez objawów klinicznych. Stąd wniosek, że wśród dzieci i młodych dorosłych należy zwracać szczególną uwagę na obecność zmian dyskopatycznych jako czynników etiologicznych dolegliwości bólowych jednak ostatecznej oceny należy dokonać w kontekście objawów klinicznych [9].

GUZKI SCHMORLA

Guzki Schmorla to protruzja krążka międzykręgowego wpuklająca się w sąsiadujący trzon kręgu przez chrzęstną blaszkę graniczną trzonu (inaczej przepuklina dotrzonowa) (Ryc. 10). Przepuklina może dochodzić w głąb trzonu, do szpiku i powodować jego obrzęk. Często zmianom tym towarzyszą zmiany degeneracyjne trzonów kręgow.

Guzki Schmorla są dosyć powszechne i często obserwowane u pacjentów bez objawów bólowych kręgosłupa. Były one drugimi najczęściej obserwowanymi zmianami (u 19% osób), po przepuklinach krążka międzykręgowego, w grupie ochotników bez dolegliwości klinicznych poddanych badaniu MR odcinka L-S kręgosłupa [6]. Takatao i wsp. w bezobjawowej grupie badanej opisali u 17% pacjentów protruzje dotrzonowe, statystycznie częściej wśród mężczyzn niż kobiet [9].

W dwóch niezależnych badaniach wysunięto wnioski, że same guzki Schmorla nie są związane z wywoływaniem reakcji bólowej, natomiast często są one obserwowane w obrazach MR pacjentów z zaawansowanym procesem degeneracyjnym odcinka L-S kręgosłupa i w skojarzeniu z pozostałymi zmianami, w tym głównie ze zmianami degeneracyjnymi krążka międzykręgowego i trzonów kręgow typ 1 według Modica, mogą być przyczyną dolegliwości klinicznych. Dlatego częściej są opisywane w grupie pacjentów z dolegliwościami bólowymi kręgosłupa aniżeli w grupie kontrolnej [34, 35]. Co więcej udowodniono związek pomiędzy obrzękiem szpiku kostnego w obrębie trzonu kręgu (zmiany typu 1 według Modica), spowodowanym przez wpuklający się guzek Schmorla, a objawami bólowymi kręgosłupa [34]. Ponadto kontrolne badanie MR kręgosłupa po leczeniu zachowawczym pacjentów z objawami bólowymi wykazało, że ustąpienie dolegliwości klinicznych związane było z wycofaniem się zmian obrzękowych szpiku kostnego wokół guzka. W grupie pacjentów bezobjawowych wokół wpuklającej się przepukliny krążka w obrębie trzonu kręgu nie uwidoczniło się zmian w intensywnościach sygnałów [34].

Tabela I. Klasyfikacja zmian degeneracyjnych w trzonach kręgów według Modica ocenianych w obrazach MR.

Typ 1	Typ 2	Typ 3
Obrzęk szpiku kostnego i aseptyczne zapalenie	Zwyrodnienie tłuszczowe	Sklerotyzacja podchrzęstna

Tabela II. Klasyfikacja przepuklin krążka międzykręgowego.

Nazwa przepukliny	Uwypuklenie krążka międzykręgowego
Bulging	>180 stopni lub >50% powierzchni
Protruzja	<180 stopni powierzchni, podstawa > kopuły
Ekstruzja	<180 stopni powierzchni, podstawa < kopuły
Sekwestracja	Oddzielenie fragmentu uwypuklonego krążka, rodzaj ekstruzji

PRZEROST WIĘZADEŁ ŻÓŁTYCH I ARTROZA STAWÓW MIĘDZYKRĘGOWYCH

Zmiany zwyrodnieniowe krążka międzykręgowego, trzonów kręgów i stawów międzykręgowych zdają się być ściśle powiązane ze sobą i tworzyć związek przyczynowo-skutkowy następujących po sobie przemian degeneracyjnych w obrębie kręgosłupa. Te zmiany z kolei powodują przeciążenia i zmiany mechaniczne w więzadłach kręgosłupa, niszcząc jednocześnie ich integralność. Dochodzi do przerostu więzadeł żółtych i więzadła podłużnego tylnego, co w konsekwencji pociąga za sobą niestabilność i degenerację całego segmentu ruchowego kręgosłupa.

Stenoza kanału kręgowego, zachyłków bocznych czy otworów międzykręgowych są częstymi zmianami opisywanymi w grupie pacjentów z nasilonymi objawami lędźwiowej radikulopatii, często z towarzyszącymi zaburzeniami neurologicznymi. Zmiana w ułożeniu anatomicznym struktur wewnątrzkanalowych, spowodowana przerostem więzadeł żółtych lub osteofitami stawów międzykręgowych, powoduje zwężenie kanału kręgowego, co może skutkować uciskiem na struktury nerwowe (Ryc. 11). Opisane procesy są wynikiem najczęściej zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, jak również przemian związanych z wiekiem [36].

Zmiany zwyrodnieniowe w stawach międzykręgowych występowały jedynie u 8% pacjentów bez objawów bólowych pleców, poddanych badaniu MR odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa [6]. Autorzy badania podkreślają, że artroza stawów międzykręgowych jest bardzo ważną, ale często pomijaną przyczyną reakcji bólowej w obrębie kręgosłupa. Ponadto wykazano, że grubość więzadeł żółtych wyraźnie wzrasta wraz z nasileniem przewlekłych dolegliwości bólowych dolnego odcinka kręgosłupa oraz z niższym poziomem odcinka kręgosłupa, na którym występują [37]. W grupie pacjentów z objawami bólowymi występowała większa średnia grubość więzadeł żółtych niż w grupie kontrolnej. Jednocześnie zmiany zwyrodnieniowe stawów międzykręgowych i przerost więzadeł żółtych nasilają się wraz z wiekiem pacjentów [36, 37].

KONTROLNE BADANIE MR A „NOWE ZMIANY” RADIOLOGICZNE

Carragee i wsp. [38] wykazali, że ponowne badanie MR odcinka L-S kręgosłupa w przypadku pojawienia się u pacjentów nowego, długo trwającego (powyżej dwunastu tygodni) epizodu bólowego kręgosłupa, nie uwidocznilo żadnych istotnych, nowych zmian strukturalnych. Zobrazowane „nowe zmiany” miały charakter zwyrodnieniowy, raczej związany z wiekiem aniżeli odpowiadający za ostre objawy bólowe. Najczęściej obserwowane było w obrazach MR, w tej grupie pacjentów, obniżenie intensywności sygnału krążków międzykręgowych oraz progresja zmian zwyrodnieniowych stawów międzykręgowych. Do podobnych wniosków doszli również Jeffrey i wsp., poddając początkowo bezobjawowych pacjentów kontrolnemu badaniu MR kręgosłupa w przypadku wystąpienia przewlekłych dolegliwości bólowych odcinka L-S [4]. Autorzy dodatkowo podkreślili, iż centralna stenoza kanału kręgowego i ucisk korzeni nerwowych wykazują najwyższy współczynnik ryzyka dla zespołu bólowego spośród wszystkich ocenianych zmian radiologicznych.

Jednocześnie Jeffrey i wsp. wykazali, że depresja jest silnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia nowych dolegliwości bólowych odcinka lędźwiowego kręgosłupa [4]. Wyniki badania wskazują, iż u pacjentów chorujących na depresję, bez dolegliwości klinicznych ze strony kręgosłupa, jest 2,3 raza bardziej prawdopodobne rozwinięcie się zespołu bólowego krzyża aniżeli w grupie kontrolnej bez objawów depresji. Autorzy podkreślają, że wyniki badań obrazowych są mniej istotne w przewidywaniu przyszłych dolegliwości bólowych u pacjentów aniżeli czynniki psychologiczne, w tym głównie depresja [4].

Przewlekły zespół bólowy kręgosłupa jest złożonym problemem medycznym, na który nakładają się nie tylko zmiany zwyrodnieniowe i związane z nimi anatomiczne zaburzenia, ale również czynniki psychologiczne i społeczne. Mechaniczna patologia w obrębie kanału kręgowego lub trzonów kręgów może być jedynie częścią problemu chorego, na który nakładają się również kwestie obniżonej jakości życia, problemy emocjonalne, nadużywanie leków i używek, depresja i lęk, potęgowane przez przewlekłe dolegliwości bólowe [39].

PODSUMOWANIE

Badanie rezonansu magnetycznego jest badaniem z wyboru w przypadku zespołu bólowego kręgosłupa. MR jest niezwykle dokładne i pozwala szczegółowo ocenić badany odcinek, obrazując wiele zmian radiologicznych. Niektóre z nich są nieistotne klinicznie i wynikają z procesu starzenia się organizmu. Najważniejszymi czynnikami etiologicznymi ostrej reakcji bólowej pleców, najczęściej z towarzyszącymi objawami korzeniowymi i zaburzeniami neurologicznymi, są stenoza kanału kręgowego oraz ucisk korzeni nerwowych. Wykazano istotny związek pomiędzy dolegliwościami bólowymi kręgosłupa a zmianami degeneracyjnymi krążków międzykręgowych (≥ 3 stopień według skali Pfirrmanna), typem 1 zmian degeneracyjnych trzonów kręgów według Modica, ekstreuzją, sekwestracją oraz artrozą stawów międzykręgowych i przerostem więzadeł żółtych. Często jednak nie da się określić pojedynczej przyczyny, gdyż zespół bólowy kręgosłupa jest złożonym problemem, za który odpowiada wiele zmian w obrębie badanego segmentu.

Rutynowe, kontrolne badania MR w diagnostyce przewlekłych dolegliwości bólowych kręgosłupa, bez pojawienia się nowych objawów, wydają się nie być zasadne, gdyż jak wykazano nie wnoszą dodatkowych informacji klinicznych. Nie wykazano żadnych istotnych „nowych zmian” radiologicznych w kontrolnych badaniach MR. Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia ponownych objawów klinicznych są stenoza kanału kręgowego i ucisk korzeni nerwowych. Czynniki psychologiczne, w tym głównie depresja są istotnymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia nowych i przewlekłych dolegliwości bólowych kręgosłupa.

Badania obrazowe stanowią jedynie narzędzie pomocnicze dla lekarzy w całościowej ocenie stanu klinicznego pacjenta. Poszukiwanie pojedynczej przyczyny odpowiedzialnej za objawy nie jest uzasadnionym podejściem. Aby wiarygodnie i w pełni określić problem chorego, konieczne jest zrozumienie problemów i sytuacji życiowej pacjenta, na równi z oceną wyników badań obrazowych.

PIŚMIENNICTWO

- Koszewski W. Bóle kręgosłupa i ich leczenie. Poznań: Termedia; 2010.
- Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eur Med Phys.* 2004;40:9-13.
- Steffens D, Hancock MJ, Maher CG, Williams C, Jensen TS, Latimer J. Does magnetic resonance imaging predict future low back pain? A systemic review. *Eur J Pain.* 2014;18:755-765.
- Jarvik J, Hollingworth W, Heagerty P, Haynor D, Boyko E, Deyo R. Three-year incidence of low back pain in an initially asymptomatic cohort. *Spine.* 2005;30(13):1541-1548.
- Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology.* 1998;209:661-666.
- Jensen M, Brant-Zawadzki M, Obuchowski N, Modic M, Malkasian D, Ross J. Magnetic Resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med.* 1994;331:69-73.
- Sąsiadek M, Hendrich B. Diagnostyka obrazowa kręgosłupa z uwzględnieniem nowych technik obrazowania. *Pol Przegl Neurol.* 2010;5(1):38-45.
- Chung Ch, Vande Berg B, Tavernier Th, Cotten A, Laredo JD, Vallee Ch, Malghem J. End plate marrow changes in the asymptomatic lumbosacral spine: frequency, distribution and correlation with age and degenerative changes. *Skeletal Radiol.* 2004;33:399-404.
- Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Mutanen P, Sequeiros R et al. Association of Modic changes, Schmorl's nodes, spondylolytic defects, high-intensity zone lesions, disc herniations and radial tears with low back symptom severity among young Finnish adults. *Spine.* 2012;37(14):1231-1239.
- Hancock M, Maher Ch, Macaskill P, Latimer J, Kos W, Pik J. MRI findings are more common in selected patients with acute low back pain than controls? *Eur Spine J.* 2012;21(2):240-246.
- Pfirrmann Ch, Metzendorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration. *Spine.* 2001;26(17):1873-1878.
- Heuck A, Glaser Ch. Basic Aspects in MR Imaging of Degenerative Lumbar Disk Disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2014;18:228-239.
- Pfirrmann Ch, Metzendorf A, Elfering A, Hodler J, Boos N. Effect of aging and degeneration on disc volume and shape: a quantitative study in asymptomatic volunteers. *J Orthop Res.* 2006;24:1087-1094.
- Dai L. The relationship between vertebral body deformity and disc degeneration in lumbar spine of the senile. *Eur Spine J.* 1998;7:40-44.
- Kleinstuck F, Dvorak J, Mannion AF. Are „structural abnormalities” on magnetic resonance imaging a contraindication to the successful conservative treatment of chronic nonspecific low back pain? *Spine.* 2006;31:2250-2257.
- Mc Nee P, Shambrook J, Harris EC, Kim M, Sampson M, Palmer KT, Coggon D. Predictors of long-term pain and disability in patients with low back pain investigated by magnetic resonance imaging: A longitudinal study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):234.
- Luoma K, Riihimäki H, Luukkonen R et al. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine.* 2000;25:487-492.
- DeSchepper EI, Damen J, van Meurs JB et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: The influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine.* 2010;35:531-536.
- Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J et al. Does lumbar disc degeneration on MRI associate with low back symptom severity in young Finnish adults? *Spine.* 2011;36:2180-2189
- Boos N, Semmer N, Elfering A, Schade V, Gal I et al. Natural history of individuals with asymptomatic disc abnormalities in magnetic resonance imaging: Predictors of low back pain-related medical consultation and work incapacity. *Spine.* 2000;24:1484-1492.
- Elfering A, Semmer N, Birkhofer D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Risk factors for lumbar disc degeneration: A 5-year prospective MRI study in asymptomatic individuals. *Spine.* 2002;27:125-134.
- Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology.* 1988;168(1):177-186.
- Waldt S, Gersing A, Brugel M. Measurements and classifications in spine imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2014;18:219-227.
- Rahme R, Moussa R. The Modic vertebral endplate and marrow changes: pathologic significance and relation to low back pain and segmental instability of the lumbar spine. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):838-842.
- Albert HB, Manniche C. Modic changes following lumbar disc herniation. *Eur Spine J.* 2007;16:977-82.
- Kuisma M, Karppinen J, Niinimäki J et al. Modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies: prevalence and association with low back and sciatic pain among middle-aged male workers. *Spine.* 2007;32:1116-22.

27. Peng B, Hou S, Wu W, Zhang Ch, Yang Y. The pathogenesis and clinical significance of a high-intensity zone (HIZ) of lumbar intervertebral disc on MR imaging in the patient with discogenic low back pain. *Eur Spine J.* 2006;15 (5):583-587.
28. Pande K, Khurjekar K, Kanikdaley V. Correlation of low back pain to a high-intensity zone of the lumbar discing indian patients. *J Orthop Surg.* 2009;17(2):190-193.
29. Lam KS, Carlin D, Mulholland RC. Lumbar disc high-intensity zone: the value and significance of provocative discography in the determination of the discogenic pain source. *Eur Spine J.* 2000;9:36-41.
30. Carragee E, Paragioudakis SJ, Khurana S. Lumbar high-intensity zone and discography in subjects without low back problems. *Spine.* 2000;25:2987-2992.
31. Yasuma T, Arai K, Yamauchi Y. The histology of lumbar intervertebral disc herniation: the significance of small blood vessels in the extruded tissue. *Spine.* 1993;18:1761-1765.
32. Fardon DF, Milette PC. Combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine.* 2001;26(5):93-113.
33. Terti MO, Salminen JJ, Paajanen HE, Terho PH, Korman MJ. Low back pain and disc degeneration in children: a case- control MR imaging study. *Radiology.* 1991;180(2):503-507.
34. Takahashi K, Miyazaki T, Ohnari K, Takino T, Tomita K. Schmorl's nodes and low back pain. *Eur Spine J.* 1995;4:56-59.
35. Williams FM, Manek NJ, Sambrook PN et al. Schmorl's nodes: common, highly heritable, and related to lumbar disc disease. *Arthritis Rheum.* 2007;57:855-860.
36. Okuda T, Baba I, Fujimoto Y, Tanaka N, Sumida T, Manabe H et al. The pathology of ligamentum flavum in degenerative lumbar disease. *Spine.* 2004;29(15):1689-1697.
37. Munns J, Lee J, Orias A. Ligamentum flavum hypertrophy in asymptomatic and chronic low back pain subjects. *PLoS One.* 2015;10(5). doi:10.1371/journal.pone.0128321.
38. Carragee EJ, Hannibal M. Diagnostic evaluation of low back pain. *Orthop Clin North Am.* 2004;35(1):7-16.
39. Carragee E, Alamin T, Cheng I, Franklin T, Van den Haak E, Hurwitz E. Are first-time episodes of serious LBP associated with new MRI findings? *Spine J.* 2006;6(6):624-635.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Babińska

Zakład Diagnostyki Obrazowej,
Szpital Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich
ul. Bytomska 62, 41-940 Piekary Śląskie, Polska
tel. 721 406 062
e-mail: annababinska88@gmail.com

Nadesłano: 19.02.2018

Zaakceptowano: 18.03.2018

OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL CARE BY FAMILY DOCTORS IN UKRAINE: LITERATURE REVIEW

OPIEKA GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZA W WARUNKACH PRAKTYKI LEKARZA RODZINNEGO NA UKRAINIE: PRZEGLĄD LITERATURY

Oksana V. Bakun, Svitlana Y. Karatieieva, Svitlana B. Semenenko, Oksana I. Yurkiv, Ksenia V. Slobodian
HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The analysis of literature on the questions of obstetrical and gynecologic care by general practitioners – family doctors in Ukraine has been presented in the article. Special attention has been paid to the actual problems of primary health care implementation on the basis of family medicine.

The aim of the study is to find out the depth of the problem "A female doctor as an obstetrician-gynecologist" by analyzing scientific relevant literature data.

Materials and methods: An analysis of international and national scientific literature on the problem of obstetrical and gynecologic care by general practitioners – family doctors.

Conclusions: It is evident from the review of negative demographic situation that at present topical are the issues of extension of primary care professionals' functions concerning sexual upbringing, family planning, reproductive health promotion of the population, improvement of the qualification level of doctors on obstetric-gynecological assistance issues and creation of a motivation system for primary care physicians, which requires a decision at the national level.

KEY WORDS: obstetrical and gynecological care, primary health care, family doctor

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 398-402

INTRODUCTION

The general social and economic situation in Ukraine continue to affect negatively the demographic situation. Negative processes dominate in the sphere of the reproduction of population. Mainly this is a consequence of the social instability and fall of the living standard. The main reason of the natural decrease of population is the low birth rate compared to the high mortality rate.

The reasons of the growth of deaths and diseases lie in the changes of social and economic relations and of social stratification. These changes influence the behavior of people and their attitude to their own health. The health of children and capable-of-work adults is especially alarming. The level of professional illnesses and traumas is grows steadily. In spite of the mentioned improvement in the children mortality rate, the medical studies witness that there is a steady worsening in their physical, psychical and intellectual health. The number of inherited diseases and hereditary defects become more and more frequent.

THE AIM

The aim of the study is to find out the depth of the problem "A female doctor as an obstetrician-gynecologist" by analyzing scientific relevant literature data.

MATERIALS AND METHODS

An analysis of international and national scientific literature on the problem of obstetrical and gynecologic care by general practitioners – family doctors.

REVIEW AND DISCUSSION

Modern stage of socio-economic development of Ukraine is accompanied by difficult conditions for formation of population health. Crisis phenomena in the economy, stratification of the society by standard of living, social instability, unfavorable environmental situation have led to the deterioration of public health [1]. The deterioration of the general state of health of the population has led to the deterioration of its reproductive component. Thus, obvious manifestations of negative trends in women's reproductive health care have been the increasing proportion of complications at labor, high maternal mortality rates (in comparison with developed countries), growth of gynecological diseases, including teenage girls [2, 3, 4].

Particular concern is caused by the growth of congenital anomalies of development, genetic diseases, chronic pathologies, that is considerably connected with the impact of adverse environmental factors and may negatively affect the reproduction of new generations [5].

So, questions of preservation and strengthening of reproductive health have remained an actual problem which requires a solution at the national level [6].

The present health care system of Ukraine is known not to meet the requirements of a modern effective health care system; it has been extensive, characterized by constant increase in the number of stationary beds and doctors [7].

Namely, this disproportion in the development of out-patient polyclinic and stationary, primary, secondary and tertiary care is one of the main reasons which causes reorganization of health care system [8].

According to the data from literary sources, the most effective form of primary health care organization is a system with general medical practice playing the lead role – that is family medicine [9]. Today the introduction of this system into practice has already given an opportunity to put emphasis in medical provision on disease prevention and strengthening health of the population, which will enable to reduce the cost of external consultation and draw narrow specialists' attention to complex diagnostic situations and dispensary groups of patients [8, 10, 11, 12, 13].

Leading specialists have proved that the most effective form of primary health care is general medical practice with the central figure of a general practitioner (family doctor) [14]. Such a specialist appeared economically profitable, as he brings significantly bigger economic effect to the state by his activity [15]. According to the qualification characteristic the range of services provided by a general practitioner (family doctor) includes preventive measures, diagnosis, treatment of most common diseases and rehabilitation of patients, emergency care, medical manipulations as well as that kind of activity which unites organizational measures [16, 17]. So, a family doctor by the essence of his professional knowledge and duties harmoniously combines preventive and therapeutic work.

Special attention in a general practitioner's activity (family doctor's) is focused on the provision of advisory assistance on matters of family planning, ethics, psychology of family relations, hygiene, social and medical-sexual aspects of family life, nutrition and upbringing of children [18]. At the same time, he can't replace completely a surgeon, an obstetrician-gynecologist, a neurologist, an ophthalmologist, and other narrow specialists [19].

Thus, a study of the situation related to the family support, its vitality and health status is an extraordinary important and extremely necessary stage in the optimization of a family doctor's work and family medicine in general [20].

In addition, during his practical activity a family doctor has to solve not only medical, but also social problems of the family, as in the sphere of his professional work there are patients of different age and social groups. A family doctor is to come across different pathology, including genetic, extragenital and reproductive system diseases. Due to all that, specialists are required to have general medical practice and nurses with appropriate training at the undergraduate and postgraduate levels [21].

At present the system of training doctors in specialty "General practice – family medicine" requires extensive training for highly qualified staff at the undergraduate and postgraduate levels, using both traditional forms of

teaching and innovative technologies as well as considering European recommendations [22, 23, 24].

Effective training of doctors-interns by specialty "general practice – family medicine" by profile "obstetrics and gynecology" is possible with multidisciplinary approach at the level of Family Medicine Department and Obstetrics and Gynecology Department, which enables to unify educational process at training of family doctors. In internship at training of family doctors special attention is paid to the prevention of obstetrical and gynecological pathology occurrence, early diagnosis of extragenital diseases and their peculiarities, provision of the first emergency care and questions of family planning. A knowledgeable family doctor will be able to get the most information about every patient and create a good relationship on the basis of confidence, which is important at the family doctor's practice [3, 5, 25, 26, 27].

Nowadays a system of distance training is being introduced, a network of family medicine centers at the First Aid Center is being created, which will enable to improve practical medical skills of already working family doctors and nursing staff [28, 29].

Thus, an integral part of the improvement of family doctors' qualification is their high-grade training at the Family Medicine Departments and Faculties. That's exactly why very high standards should be also placed upon professorial-teaching staff of Family Medicine Faculties [30].

By order of the Ministry of Health from 15.07.2011 №417 "About the Organization of Outpatient Obstetrical and Gynecological Care" the family doctor's main functions on issues providing obstetrical-gynecological care, including preventive, diagnostic and therapeutic measures within the framework of primary health care were defined [31].

In conformity with the defined functions ambulatory obstetric and gynecologic care at the primary level is provided in dispensaries of general practice for family medicine and includes: measures for reproductive health preservation, preventive care for pregnant women, antenatal fetal protection, prevention and treatment of obstetric-gynecological pathology, family planning. [3, 32, 33, 34]

Taking into account the foregoing, it should be said that the experience of providing obstetric-gynecological assistance to the female population of Ukraine hasn't been illuminated sufficiently in literary sources. In single publications authors chiefly justify the expediency of providing certain types of medical services of this profile, mainly preventive, by the family doctor [4, 25, 32, 35, 36,].

The basic perspective form of primary health care organization in Ukraine has been determined as an outpatient clinic of general family medicine practice, which is a subsection of the therapeutic and preventive service at the First Aid Centre and can work on the basis of individual or group practice. Dispensaries of that kind have been organized for the first time in Lviv and Zhitomir Regions.

The experience of family doctors' work at the family medicine outpatient clinics in Lviv Region has shown that they achieved an early stage of putting pregnant women on record, their timely examination, which resulted in maternal, perinatal and infant mortality reduction, home birth reduction, increase in the percentage of fertile women coverage by modern contraception methods. Family doctors

actively carry out sanitary and educational work on safe sexual behavior and family planning with teenagers [37].

Family doctors of Zhitomir Region actively work on the issues of extragenital diseases prevention and family planning. A family doctor conducts dispensary registration of women himself. The doctor explains possible complications of extragenital and fetus pathology and introduces different types of contraception [38, 39].

Thus, not including the issues of sex education, family planning, prevention of sexually transmitted infections in the work of the first medical care doctors, that's family doctors, it is impossible to achieve significant improvement in reproductive health, reduction in unwanted pregnancy, maternal and perinatal mortality [6,25].

So, L. F. Matyukha, N. G. Goyda believe that a family doctor has to contribute to the preservation of reproductive health by providing services while he is conducting physical pregnancy. The doctor's role is to correct future parents' hygienic behaviour, promote genetic counseling, prenatal care including psychoprophylaxis help and advisory assistance to pregnant women, provision of timely obstetric care, prevention of postpartum infection and also advisory services [40].

Deserves attention is the algorithm suggested by D. Ye. Moskvyyak-Lesnyack for managing risk factors by a family doctor in the preventive activity related to the occurrence of breast cancer among females. The main content of this algorithm is the introduction to practical health care of a functional model of the risk factors management system at the level of general practitioner-family doctor related to the prevention of occurrence and further development of breast cancer among females as the main preventive technology in the family doctors' practice [41]. This algorithm is scientifically sound, but a presented by the author model of breast cancer prevention in women is only a part of the volume of medical assistance that is to be transferred to the family doctor.

V. M. Yenikeyeva proposed to expand functions of a family doctor providing rural women with medical care, namely: conducting information and education work at the family level on the issues of safe behavior and raising the culture of sexual life, training for the appearance of a newborn, preparation of a married couple to partner childbirth, carrying out work on family planning and provision of contraceptive methods, organization of advisory assistance by an obstetrician-gynecologist for women which are treated in day-care and home hospitals [42].

Thus, Ukraine can be stated to have a family medicine institution, its own approaches to the scope of medical care of obstetric-gynecological profile, that can be provided by family doctors and, first of all, which depends on the level of the doctor's training, his qualification and material and technical facilities of the institution [1,43,44,45,46,47,48].

In Ukraine medical and organizational technologies for the provision of obstetric-gynecological assistance by family doctors have been illuminated insufficiently [49,50,51,52].

In addition, the authors P. G. Zhuchenko, P. G. Mazurchuk and others have proposed main regulations for general practitioners (family doctors), which determine the tactics of conducting pregnant women with extragenital diseases, at emergence of urgent states in obstetrics [51].

Taking into account the experience of general practitioners' work in Ukraine, it is expedient to transfer preventive functions related to unwanted pregnancy, family planning, saving women's health and promoting the birth of healthy children to the family doctor [52,53,54, 55]. The activities of family medicine specialists should be aimed at close cooperation with specialists and social services and basically focused on prophylaxis by evaluating the state of health [52, 56].

CONCLUSIONS

It is evident from the review of negative demographic situation that at present topical are the issues of extension of primary care professionals' functions concerning sexual upbringing, family planning, reproductive health promotion of the population, improvement of the qualification level of doctors on obstetric-gynecological assistance issues and creation of a motivation system for primary care physicians, which requires a decision at the national level.

REFERENCES

1. Sivash T. D. Perspektyvy reformuvannya okhorony zdorov'ia v Ukraini. *Prometei*. 2012. 1(37):218–220.
2. Levenets S. O., Perevozchikov V. B. Rol likaria zahalnoi praktyky – simeinoi medytsyny u vyjavlenni rozladiv funktsii statevoi systemy ta yikh profilaktyka v divchatok i divchat-pidlitkiv. *Simeina medytsyna*. 2011. 2:97–99.
3. Matiukha L. F., Silina T. M., Bukhanovska T. M., Tarash V. A. Rol milydytsyplinarnoho pidkhodu pry navchanni likariv na tsyklakh spetsializatsii za fakhom «Zahalna praktyka-simeina medytsyna». *Simeina medytsyna*. 2014. 5 (55):127–128.
4. Podolskyi V. V. Stan reproduktyvnoho zdorov'ia molodykh zhinok ta shliakhy yoho polipshennia. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 2013. 4 (28):7–14.
5. N. H. Hoida, O. V. Protsiuk, O. B. Yashchenko et al. Mozhlyvosti pervynnoi profilaktyky vrodzhenoj patolohii v ramkakh obov'iazkiv derzhavy ta simeinoho likaria. *Widomosci Lekarskie (Medline, EBSCO, MniSW, Index Copernicus. PBL)*. 2014. 2:176–179.
6. N. H. Hoida, Yu. Bisiaryn. Rol simeinoho likaria u zberezheni reproduktyvnoho zdorov'ia natsii. *Simeina medytsyna*. 2011.3:119–122.
7. Korniiuchuk O. P. Stan pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy na zasadakh simeinoi medytsyny v Ukraini. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2012. 2:146–150.
8. V. M. Lekhan, H. O. Slabkyi, M. V. Shevchenko. Stratehiia rozvytku systemy okhorony zdorov'ia: ukrainskyi vymir. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 2010. 1(13):5–23.
9. Latyshev Ye. Ye. Avhustynovych Ya. I. *Simeina medytsyna – priorytetnyi napriam rozvytku okhorony zdorov'ia (ohliad literatury)*. *Simeina medytsyna*. 2016.1(63):157–159.
10. M. M. Bilynska, Ya. F. Radysh, O. V. Khudoba. *Profilaktychne spriamuvannya systemy okhorony zdorov'ia: stan ta perspektyvy rozvytku. Derzhavna polityka u sferi okhorony zdorov'ia. Chastyna 2. Za red. M. M. Bilynskoj, Ya. F. Radysha. – K.: NADU, 2013. s. 221–271.*
11. Ya. I. Zhalilo, O. I. Martyniuk, I. V. Rozhkova. *Zdorovyi sposib zhyttia naselennia: aspekty derzhavnogo upravlinnia. v kn.: Derzhavna polityka u sferi okhorony zdorov'ia. Chastyna 2. – K.: NADU, 2013. s. 382–419.*
12. Lemishko B. B. *Dosvid upravlinnia yakistiu profilaktychnoi dopomohy u zakladi simeinoi medytsyny. Upravlinnia zakladamy okhorony zdorov'ia. 2015:60–66.*

13. Siryk V. O. Dotsilnist reformuvannya ambulatorno-poliklinichnoi systemy nadання medychnoi dopomohy ta perekhodu do praktyky simeinoho obsluhovuvannya naseleńnia. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2012.2:128–130.
14. Model nadання pervynnoi medychnoi dopomohy miskomu naseleńniu: metod. rekomendatsii. uklad. : H. O. Slabkyi, V. M. Lekhan, N. H. Hoida ta in. Kyiv.2012. – 18 s.
15. Korniiichuk O. P. Udoskonalennia ekonomichnoho mekhanizmu rozvytku pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy v Ukraini. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2012. 3:128–133.
16. Naukovo obgruntovani pidkhody do kvalifikatsiinoi kharakterystyky likaria zahalnoi praktyky – simeinoho likaria z pozytsii kompetentisnoho pidkhodu : metod. rekomendatsii / L. F. Matiukha, N. H. Hoida, V. H. Slabkyi ta in. – Kyiv : NMAPO im. P. L. Shupyka, DU «UISD MOZ Ukrainy» 2010. – 27 s.
17. Tolstanov O. K. Kharakterystyka diahnostychnykh mozhlyvostei likaria zahalnoi praktyky simeinoy medytsyny ta perspektyvy yikh pokrashchennia. *Visn. sots. hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2011. 4:98–102.
18. Cheban V. I. Profilaktyka porushen reproduktyvnoho formuvannia na etapi nadання pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2003. 1:110–112.
19. Denysov Y. N. Semeinyyi vrach – kliuchevaia fyhura otriasly. *Voprosy ekonomyky u upravleniya dlia rukovodytelei zdravookhraneniya*. 2004. 6 (42):14–15.
20. Mazhak I. M. Simeina medytsyna yak optymalna forma pidtrymky sim'i u zdorov'i ta khvorobi. *Hlavnyi vrach*. 2008. 12:48–50.
21. Zhuravleva T. A., Shemetova H. N. Podhotovka spetsyalystov po semeinoy medytsyne. *Problemy sotsialnoi hyhyeny, zdravookhraneniya y ystoryy medytsyny*. 2004. 3:26–28.
22. Hlushko L. V., Kulaiets V. M. Suchasni problemy ta perspektyvy pidhotovky simeinykh likariv na pislidyplomnomu etapi navchannia. *Simeina medytsyna*. 2014. 5 (55):141–143.
23. Kolesnyk Yu. M., Syvolap V. D., Mykhailovska N. S., Kulinich T. O. Problemy ta perspektyvy pidhotovky simeinykh likariv na dodyplomnomu etapi. *Patolohiia*. 2013. 1 (27):7–9.
24. Orhanizatsiia pidhotovky likariv za fakhom «Zahalna praktyka-simeina medytsyna» na bazakh stazhuvannia protiahom zaochnoho etapu navchannia, za redaktsiieiu Hoidy N. H., Matiukhy L. F., Khimion L. V., Shekery O. H. ta in. – Kyiv : Nasha rodyna plius, 2014. 152 s.
25. Vorontsov O. O., Babinets L. S., Matiukha L. F. ta in. Simeinyi likar-akusher-hinekolog. *Hotovnist do spivpratsi*. Simeina medytsyna. 2013. 3:5–7.
26. Krut Yu. Ya., Izbytska N. H., Siusiuka V. H. ta in. Dosvid pidhotovky likariv-interniv na kafedri akusherstva i hinekolohii ZDMU z fakhu «Zahalna praktyka-simeina medytsyna. Simeina medytsyna. 2014. 5 (55):155–156.
27. Patolohiia vnutrennykh orhanov y beremennost: ucheb. posobyie dlia vrachei-terapevtov y vrachei obshchei praktyky, pod red. B. A. Rebrova. – Donetsk : Zaslavskiy A. Yu., 2010. 321s.
28. H. I. Lysenko, O. P. Mintser, L. Yu. Babintseva ta in. Navchannia na robochomu misti yak naivazhlyvishi element bezperervnoho profesiinoho navchannia, Simeina medytsyna. – 2011. 3:59–60.
29. Shekera O. H. Kadrova polityka v konteksti rozvytku simeinoy medytsyny v Ukraini Simeina medytsyna. 2013. 3:13–16.
30. Voronenko Yu. V. Problemy zabezpechennia kadrovyykh resursiv systemy okhorony zdorov'ia Ukrainy. IV z'їzd spetsialistiv z sotsialnoi medytsyny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia. Prohramni dopovidi. – Zhytomyr, 2008. s. 36–41.
31. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.07.2011 № 417. Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi ta neonatologichnoi dopomohy v Ukraini.
32. Boichuk L. H. Osoblyvosti dyspansernoho sposterezhenia za perebihom fiziologichnoi vahitnosti likarem zahalnoi praktyky. *Liky Ukrainy*. 2011. 3–4 (16–17): 4–7.
33. Mazorchuk B. F., Zhuchenko P. H., Poltorak A. V., Chaika H. V. Simeina medytsyna ta yii problemy v akusherstvi i hinekolohii. *Zb. nauk. pr. Asots. akush-hinek. Ukrainy*. Kyiv, Feniks. 2001. s. 392–394.
34. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29.11.2013 № 1030/102 «Pro udoskonalennia systemy planuvannia sim'i ta okhorony reproduktyvnoho zdorov'ia v Ukraini».
35. Hoida N. H., Bisiaryn Yu. Rol simeinoho likaria u zberezheni reproduktyvnoho zdorov'ia natsii. *Simeina medytsyna*. 2011. 3:119–122.
36. Levenets S. O., Perevozchikov V. B. Rol likaria zahalnoi praktyky – simeinoy medytsyny u vyjavleni rozladiv funktsii statevoi systemy ta yikh profilaktyka v divchatok i divchat-pidlitkiv. *Simeina medytsyna*. 2011. 2: 97–99.
37. Korpan R. B. Rol simeinykh likariv u formuvanni, zberezheni ta zmitsnenni reproduktyvnoho zdorov'ia. *Praktychna medytsyna*. 2008. 4:24–27.
38. Khrenov V. I., Bibikov I. L., Sharandak L. M. Rol i mistse simeinoho likaria u formuvanni reproduktyvnoho zdorov'ia zhinky. II Mizhrehionalna nauk.-prak. konf. «Aktualni pytannia simeinoy medytsyny». Zhytomyr: Polissia, s. 49–54.
39. Shatylo V. Y., Parii V. D., Khrenov V. I. Dosvid roboty simeinykh likariv OLPTs «Zdorov'ia» m. Zhytomyr. *Ukrainski medychni visti*. 2000. 3:139–141.
40. Matiukha L. F., Hoida N. H. Reproduktyvna medytsyna – odyz z priorytetiv pidhotovky likariv zahalnoi praktyky – simeinykh likariv. *Zdorove zhenshchyny*. 2011. 6 (62): 163–165.
41. D. Ye. Moskv'iak-Lesniak, V. V. Ruden. Pro dotsilnist upravlinnia faktoramy ryzyku na rivni likaria zahalnoi praktyky, simeinoho likaria shchodo poperedzhennia vynyknennia, podalshoho rozvytku raku molochnoi zalozy (S50) sered osib zhinochoi stati v Ukraini (za rezultatamy ekspertnoi otsinky). *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. 2014. 4:57–66.
42. Yenikeieva V. M. Naukove obgruntuvannia funktsionalno-orhanizatsiinoi modeli zberezhenia reproduktyvnoho zdorov'ia silskykh zhinok na rehionalnomu rivni: Avtoref. dys. kand. med. nauk. : 14.02.03. Kyiv, 2007. 20 s.
43. Mazorchuk B. F., Zhuchenko P. H., Poltorak A. V., Chaika H. V. Simeina medytsyna ta yii problemy v akusherstvi i hinekolohii. *Zb. nauk. pr. Asots. akush-hinek. Ukrainy*. Kyiv, Feniks. 2001. s. 392–394.
44. Okhrana zdorovia matery y rebenka v praktyke semeinoho vracha, pod red. Zaporozhana V. M. – Kyiv, Zdorov'ia. 2002. s. 87.
45. Basystiuk I. I. Optyimizatsiia dyspanseryzatsii khirurhichnykh khvorykh na zasadakh simeinoy medytsyny. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy*. 2002. 2:77–80.
46. Voronenko Yu. V., Shekera O. H. Normatyvno-pravovoe obespechenye semeinoy medytsyny v svete reformy zdravookhraneniya Ukrainy. *Zdorov'ia suspilstva*. 2013.1:15–22.
47. Zakon Ukrainy vid 07.07.2011 r. № 3611-VI «Pro vnesennia zmin do Osnov zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorov'ia shchodo vdoskonalennia nadання medychnoi dopomohy».
48. V. M. Lekhan, V. H. Hinzburh, L. V. Kriachkova, M. V. Shevchenko. Nova model nadання pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy – dosvid pilotnykh rehioniv. *Widomosci Lekarskie (Medline, EBSCO, MniSW, Index Copernicus. PBL)*. 2014. 2:210–214.

49. Pro zatverdzhennia Polozhennia pro tseentr pervynnoi medychnoi (medyko-sanitarnoi dopomohy) ta polozhen pro yoho pidrozdily : (iz zminamy, vnesenymy zghidno z Nakazom MOZ Ukrainy № 813 vid 17.10.2012) : Nakaz MOZ Ukrainy № 755 vid 04.11.2011. Zbirnyk normatyvno-dyrektyvnykh dokumentiv z okhorony zdorovia. –Pro zatverdzhennia Prymirnykh shtatnykh normatyviv tseentru pervynnoi medychnoi (medyko-sanitarnoi) dopomohy : Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.02.2013 № 129. Upravlinnia zakladom okhorony zdorovia. – 2012. – № 4. – S. 83–86.
50. Pro zatverdzhennia Prymirnykh shtatnykh normatyviv tseentru pervynnoi medychnoi (medyko-sanitarnoi) dopomohy : Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.02.2013 № 129. Upravlinnia zakladom okhorony zdorovia. 2012. 4:83–86.
51. Rekomendatsii robochoi hrupy Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy za pidsumkamy inspektsiino-metodychnykh vidviduvan-perevirok orhanizatsii nadannia medychnoi dopomohy u tseentrakh pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy u Vinnytskii, Dnipropetrovskii, Donetskii oblastiakh ta m. Kyievi. MOZ, Kyiv, 2012.
52. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy №1164-R vid 31.10.2011 r. «Pro zatverdzhennia Zahalnodержavnoi prohramy «Zdorovia-2020: ukrainskyi vymir».
53. Strilchuk L. M., Shumlianskyi I. V., Ilnytska L. A. Yakisna pidhotovka likaria zahalnoi praktyky-simeinoi medytsyny – zaporuka uspishnosti medychnoi reformy (ohliad). Praktykuiuchy likar. 2015. 2:75–77.
54. Chaika V. K., Orda A. N., Aikashev S. A. Системный подход к охране здоровья населения по семейному прынтыпу. Medyko-sotsialni problemy sim'i. 2001. 2:27.
55. Shekera O. H. Normatyvno-pravovye aspekty formirovaniya semeinoi medytsyny. Simeina medytsyna. 2013. 2:10–12.
56. Lesovska S.H. Pro stan nadannia akushersko-hinekologichnoi dopomohy simeinymy likariamy v Ukraini: ohliad literatury. Mizhdystyplinarni problemy.2016.6.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Oksana V. Bakun

Higher State Educational Institution of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine
e-mail: dochmm@gmail.com

Received: 02.12.2017

Accepted: 09.04.2018

REPRODUCTIVE FUNCTION: THE PROTECTION OF THE RIGHTS OF THE PEOPLE WHICH ARE SENT TO THE AREA OF THE FIGHTING

FUNKCJA REPRODUKCYJNA: OCHRONA PRAW OSÓB WYSYŁANYCH NA OBSZARY OBJĘTE DZIAŁANAMI ZBROJNYMI

Vitalii Pashkov, Nataliya Gutorova, Petro Noha

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRIY NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The issues of problems of the legal regulation of posthumous reproduction in Ukraine and foreign countries are analyzed in the article. The author substantiates the necessity in the creation and acceptance of the State Program of the retrieval of reproductive cells in people who are sent to the area of the fighting.

The aim: the purpose of our work is a comprehensive study of post-mortem (post-mortem) reproduction and substantiation of the possibility and necessity of adopting a state program for the selection of reproductive cells of individuals who are sent to a combat zone to ensure their full social protection and assistance in the realization of the right to fatherhood or motherhood.

Materials and methods: the experience of certain countries is analyzed in the research. Additionally, we used statistical data of international organizations, conclusions of experts and foreign legal acts dealing with posthumous reproduction and auxiliary reproductive technologies, judicial practice, doctrinal ideas and views on this issue.

Review: there are medical (practical) preconditions for the introduction of posthumous reproduction programs. Among them is the technology of obtaining reproductive cells (post-mortem too), their preservation and successful subsequent use. In addition, foreign experience shows the success of the application of these technologies and the real guarantee of full implementation of the range of rights to the family, fatherhood or maternity.

Conclusions: we note the urgent need to develop and adopt a state reproductive cell selection program for individuals who are sent to the combat zones (according to a model that exists in such countries as the USA and Israel).

KEY WORDS: the right to parenthood, the right to motherhood, posthumous reproduction, program from the retrieval of reproductive cells

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 403-407

INTRODUCTION

The protection of the right to motherhood and fatherhood is regulated by the following international instruments: International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights dated December 16, 1966

In Ukraine, the right to motherhood and fatherhood is guaranteed by Part 3 of Art. 51 of the Constitution of Ukraine and Art. 49, 50 of the Family Code of Ukraine. It is the personal non-property right of every person, which provides the ability to perform the reproductive function at any time, if there is a physiological possibility.

But how to be in the case, when personally or with the help of another person, this right can not be realized because of performance of the official duty? It is about performing a military duty. Because during its realization in the so-called "hot spots" there is a significant risk of the death of one of the spouses or loss of reproductive functions. In such cases, the person loses the ability to realize the right provided for in art. 49, 50 of the Family Code of Ukraine. In addition, according to Part 2 of Art. 49 and Part 2 of Art. 50 of the Family Code of Ukraine, the inability of one of the spouses to give birth to a child may be the reason for the dissolution of the marriage.

On April 13, 2014, an anti-terrorist operation was formally launched in eastern Ukraine on the basis of the Presidential

Decree "On Counterterrorist Operation" and "On Urgent Measures to Overcome the Terrorist Threat and Maintain the Territorial Integrity of Ukraine". The feature of such an operation is the permanent and long-term military operations (military conflicts), as a result of which every day we get information about the loss and injury of military personnel.

From 2014 to 2017, according to the Presidential Decree in Ukraine, seven partial mobilizations were carried out and about 250 thousand people were mobilized. According to Order of the Minister of Defense of Ukraine dated September 14, 2008 No. 402 "On Approval of the Regulation on Military Medical Examination in the Armed Forces in Ukraine", persons who are fit for health reasons can be mobilized. These are mostly young men under the age of 35 and volunteers.

According to various data, by 2017 in the east of Ukraine during a counterterrorist operation about 10 thousand mobilized people died. The age of most of the dead is 25-45 years old. Aged from 18 to 25 years old - about 1 thousand dead [1]. In addition, accurate data about injuries is totally absent.

In view of the above, the issue of developing and adopting a program for the selection of reproductive cells of individuals who are sent to a combat zone (the territory of the anti-terrorist operation), that is, the possibility of posthumous reproduction, is relevant at the state level.

Also, the relevance of the topic is determined by the lack of a comprehensive scientific and theoretical study of posthumous reproduction and legal regulation of this issue in Ukraine, as well as the lack of a state program for the selection of reproductive tissues of persons who are sent to the zone of combat operations.

THE AIM

The purpose of our work is a comprehensive study of post-mortem (post-mortem) reproduction and substantiation of the possibility and necessity of adopting a state program for the selection of reproductive cells of individuals who are sent to a combat zone to ensure their full social protection and assistance in the realization of the right to fatherhood or motherhood.

MATERIALS AND METHODS

The experience of certain countries has been analyzed in the research. Especially we analyzed the experience of the United States, Israel, EU countries. Additionally, we used statistical data of international organizations, conclusions of experts and foreign legal acts dealing with posthumous reproduction and auxiliary reproductive technologies, judicial practice, doctrinal ideas and views on this issue.

In general, the theoretical bases of our research are the following researches: Pashkov V. [2, 3] Hrekov Y., Hrekova M. [4], Olefir A. [5,6], Harkusha A. [7, 8], Gutorova N. [9, 10, 11] and other.

REVIEW

From ancient times, there are known situations when a person died from an illness, an accident or a battlefield after the child was conceived, but before his birth. Such children were called "posthumous". In most cases, these children were recognized as being born from their father only if they were born before the expiration of a certain period of time after his death. In the literature we can also find cases where the birth of a child occurred after the physical death of the mother: at birth or as a result of an accident [12].

Nowadays, the latest high-tech scientific technologies make it possible in a new way consider the issue of children born after the death of their parents. The use of auxiliary reproductive technologies and methods of treatment of infertility, leads to situations when not only the birth of a child, but even his conception may occur after the death of biological parents. To put it more precisely, it is about posthumously conceived children. Frozen gametes can be stored under appropriate conditions for quite a long time. Therefore, determining the origin of the child born with the help of their use is not connected with the moment of death of parents or one of them. Although the first case of posthumous reproduction of reproductive material was described in 1980, the proper legal settlement of this procedure and its consequences does not exist in virtually any state in the world [13].

Post-mortem reproduction means such a method of birth of children, in which operations with reproductive tissues are carried out after the death of the donor (in addition, part of such operations is carried out *in vitro*), which during his life left the order with intention to exercise his right to fatherhood or maternity, and transferred the reproductive material to cryobank

The problem of posthumous reproduction has become urgent for modern society in the last two decades. This is not only due to the development of medicine and new reproductive technologies, but also because of natural disasters, man-made disasters, the spread of oncological diseases and presence of numerous areas of hostilities. All this leads to a large number of deaths of people of reproductive age. In many states there is an increase in the number of appeals from citizens who would like to give birth to children from already dead persons. Some time ago this seemed impossible and fantastic, now it became quite real [14]. Examples we can find in the court practice of the United States (Hall v. Fertility Institute of New Orleans [15]), France (Parlaix vs. CECOS sperm bank [16]), and others. Possibility and practice of posthumous auxiliary reproductive technologies is a vivid example of a situation when social relations and needs evolve faster than their legal regulation.

Working with cryopreserved reproductive cells and embryos, their extraction has become common, sometimes routine job for specialised health care facilities.

In May 2010, in Virginia (USA) was set a world record for the duration of the storage of frozen human embryos - 20 years [17], followed by its successful use in reproductive technologies.

Of course, the interest of the professional associations of reproductive scientists in the phenomenon of posthumous auxiliary reproduction is based more in the area of jurisprudence and medical ethics, than in the field of medical technology [18]. Posthumous selection of reproductive cells is especially relevant when parents or other relatives of the deceased have expressed their desire to use the services of surrogate motherhood.

DISCUSSION

However, the fact of the post-mortem application, and the birth of children as a result of the application of such technologies puts a number of moral, ethical, medical, religious, philosophical and legal issues in front of modern society.

Maybe that's why it is forbidden in Germany, Australia, Sweden and Canada. At the same time, posthumous reproduction of the reproductive cells of individuals who are sent to the combat zone, taking into account the risks they bear due to the military duty, is a pressing, objectively-conditioned problem that needs to be solved.

In Ukraine there is no legal regulation of posthumous reproduction in general, if the general rules of the legislation regulating the issues of auxiliary reproductive technologies are not taken into account.

An analysis of foreign experience suggests that most developed countries can be divided into three groups de-

pending on the degree of legal regulation of posthumous auxiliary reproductive technologies:

- 1) countries, in which they are permitted (Israel, USA, United Kingdom);
- 2) countries, in which they are forbidden (Germany, Australia, Sweden, Canada);
- 3) countries, in which there is no legal regulation of this issue (Ukraine, Russian Federation).

The last group of countries can be divided into:

- 1) those in which posthumous reproductive technologies are not used (Ukraine);
- 2) those in which, despite the lack of legal regulation, these technologies are applied (in the Russian Federation - the case of A. Klimov [18]).

It should be noted that today only in the United States and Israel has become the norm for military to hand over reproductive material before the trip to the "hot spots" [19]. This happened with Sergeant Sutherland before leaving for Iraq. He intended to conceive a child with his wife Mary after the war, but was killed in 2005. After six months his wife participated in the reproductive program and soon gave birth to a boy [19].

In Israel, all servicemen have a duty to hand over the reproductive material before traveling to combat zones. All related expenses and organization of this process are covered by state funds. However, further disposal of reproductive material takes place in accordance with the will of the person who delivered them, and in the case of death, this right is granted to the parents and the other spouse, but without the involvement of public funds.

The judicial system of Israel has formed a practice in which the soldier's parents can use the reproductive material of their son in order to use the services of a surrogate mother, in addition, before the passage of chemotherapy, all patients are required to hand over the genetic material [19].

It is clear that such prudent steps was introduced also for the case when a person who physiologically can not have children in the future will have a desire to take advantage of the right to fatherhood or maternity.

Posthumous reproductive programs became possible even in orthodox Iran. In 2006, there were two cases of appeal to the Iranian court on posthumous reproduction. Both lawsuits were satisfied [19].

In the United States, France, Britain, the question of the possibility of conception of a child after the death of a person depends on establishing the existence of the intention to do so [20]. However, the logical question arises, what exactly to consider as a statement of intention. Can the written order in case of death or the fact of giving reproduction material for storage serve as indicator of the intention to exercise the right to fatherhood or maternity? Is it necessary to take into account the will of another spouse or other persons in the selection of reproductive material, if this is a state program?

Let's consider several situations. The first one - when the person left his will about the disposal of cryopreserved reproductive tissues in the event of death, and the second - when there is no such will. If the person leaves the will to

dispose her reproductive material after death, the situation does not cause particular difficulties [20].

Written instruction or its cancellation is sufficient evidence of the presence or absence of intent to exercise their right to fatherhood or maternity.

In the UK in 2002, the widow demanded a frozen gamet of a deceased man, but received a refusal, because before death he withdrew his permission to the disposal of gametes after death by his wife. The plaintiff argued that her husband's consent had been withdrawn under the pressure of the employees of one of the medical institutions, but the court refused her, because was convinced that her husband's intention was completely understandable [15]. So, in each case, the will of the dead person was decisive.

Some experts say that if the person has already deposited their gametes, then this should be considered as confirmation of the desire to become a father or mother. On the other hand, how to determine if a person intended to acquire this status in life and only for the purpose of raising his or her own child, or preferred the birth of a genetically native child in any conditions, even in the case of death. Such categorical approach is not justified in this category of cases. Different variants should be considered as possible. For example, if a partner, other close relatives of the deceased insist on the conception of the baby from his gametes and confirm such a desire of the deceased, it is obvious that denying the birth of another desirable human life only because of formal inconsistencies would be, at least, not humane. On the other hand, testimony of the deceased's successors not in favor of the birth of a child may be due to personal interest and not correspond to reality [20].

We agree with the conclusion given above. We believe that in this case should be used the principle of reproductive autonomy of a person, and the refusal to give birth to the child should be clearly expressed (in writing). In all other cases, auxiliary reproductive technologies for the birth of a child must be used. The non-application of these technologies without expressed refusal is an obstacle to the realization of reproductive freedom and autonomy. Those who leave their reproductive material must realize this (in particular, that it can be used after their death, because it is the subject of civil-law relations).

In Ukraine, the state program on the selection of reproductive tissues from individuals who are sent to the combat zone will perform several tasks. Firstly, it will guarantee the realization of rights, defined by Art. 49, 50 of the Family Code of Ukraine, for the persons who are in military service on the territory of the antiterrorist operation (military operations), and secondly, the preservation of a healthy gene pool of the nation.

However, we are confronted with the main problem of posthumous reproduction in Ukraine - the lack of any normative basis for the state reproductive cell selection program for individuals who are sent to the combat zones. That's why we insist on the development of such state program, and to make changes to the existing system of normative acts regulating the issues of auxiliary reproductive technologies.

In order for the child to be conceived after the death of parents, first of all, it is necessary for a potential father to leave his reproductive material in cryobank together with the order [21]. Cryobank system in Ukraine is represented by accredited private health care facilities that are not located in all administrative-territorial units. In view of this, in case of acceptance of state reproductive cell selection program for people who are sent to the zone of hostilities, it is necessary to conclude medical care contracts with private institutions or to expand the network of state cryobanks.

However, we should not forget that with the implementation of the program of posthumous reproduction, we can face a lot of ethical and legal issues.

For example, if close relatives of the deceased ask for permission to use his gametes for conception, perhaps this opportunity should be given. But what if these people can not reach agreement on this issue? For example, individuals with whom this child will be competing in inheritance, can be “against”. In this case, the court may find more arguments against its conception and birth. The question arises whether these individuals would be against birth, if their interests were not affected? Perhaps in such a situation it is necessary to refuse a child in legal relationship with the deceased parent in order not to refuse to give birth [20]?

In view of this, it is necessary to regulate in detail the use of posthumous reproductive programs with all the consequences for children, parents and other interested subjects (for example, recognize the child as not originated from the father or vice versa).

The main provisions of our proposed program should be as follows: 1) definition of concepts and terms; 2) establishing a compulsory written form for contracts for the storage of reproductive material and for the consent to participate in posthumous reproductive programs, indicate the will of the person to dispose of her reproductive material in case of death (to determine whether or not a person agrees to use reproductive material after death, or another state that does not allow expressing the will). 3) approving a model contract with its mandatory conditions for the storage of reproductive material and consent to participate in posthumous reproductive programs; 4) determination of who has the right to use the reproductive material of the person who has deposited it in case of death or other condition that does not allow expressing his or her will; 5) establishing a list of subjects who have the right to free participation in the state reproductive program (these are the persons whose list is contained in Article 19 and 6 of the Law of Ukraine “On the Status of War Veterans, Guarantees of Their Social Protection”); 6) clearly identifying the origin of the child conceived as a result of the implementation of a posthumous reproductive program (in the presence of the written expression of the deceased father’s or mother’s will during the lifetime, such child will origin from parents); 7) determining the range of state bodies responsible for the implementation of the state program; 8) determining the financial sources of the state program; 9) determining the system of authorized health care institutions that will provide medical services in the field of reproductive technologies, etc.

It should be noted separately that it is not necessary to allow the disposal of reproductive material for other relatives of the deceased, because it leads to the appearance of a number of complex issues, such as inheritance or the use of surrogate mothers without the consent of the widow. In addition, the parents of dead person don’t have a constitutional right to fatherhood or maternity, and also do not bear any responsibilities regarding the child (there is no legal representation, the guardianship is required). In this case, the person who participates in the state reproductive program should be provided with the opportunity to identify those who have the right to use reproductive material after the death of the donor.

If the person who gave his reproductive material to the storage did not leave an instruction on its use in case of death or did not indicate the persons authorized to make such a decision, the question of the possibility of such use is decided by the court, on the basis of the determination of the life-time intentions of the person [20].

CONCLUSIONS

Thus, we rely on the court to resolve any legally complex issues arising from the use of posthumous reproductive technologies. Such a positive practice we can observe in foreign countries, although it is not characteristic of continental countries.

Consequently, we note the urgent need to develop and adopt a state reproductive cell selection program for individuals who are sent to the combat zones (according to a model that exists in such countries as the USA and Israel).

Beyond doubt aspects of posthumous reproduction are today among the most unregulated and controversial both from legal and ethical point of view.

We have proved that there are medical (practical) preconditions for the introduction of posthumous reproduction programs. Among them is the technology of obtaining reproductive cells (post-mortem too), their preservation and successful subsequent use. In addition, foreign experience shows the success of the application of these technologies and the real guarantee of full implementation of the range of rights to the family, fatherhood or maternity.

REFERENCES

1. Generalization of data on the dead [Uzahalnennia danykh po zahyblim]. URL: <http://memorybook.org.ua/indexfile/statage.htm>.
2. Pashkov V., Golovanova I., Noha P.: Principle of serviceability and gratuitousness in transplantation? *Wiadomości lekarskie*. 2016, 3:565-569.
3. Pashkov V., Kotvitska A., Noha P. Protecting the rights of producers original medicines. *Wiadomości lekarskie*. 2017, 4:834-838.
4. Pashkov V., Hrekov Y., Hrekova M.: European experience of regulating distance selling of medicines for Ukraine. *Wiadomości lekarskie*. 2017, 1:96-101.
5. Olefir A.A., Pashkov V.M., Bytyak O.Y.: Legal features of the drug advertising. *Wiadomości lekarskie*. 2017, 1:133-139.
6. Olefir A.A., Pashkov V.M. Problems of Rehabilitation of mentally ill persons: the International Legal Aspect (Ukrainian Experience). *Acta Balneologica*. 2017, 4:341-354.
7. Harkusha A., Pashkov V.: Certain aspects on medical devices software law regulation. *Wiadomości lekarskie*. 2016, 6:765-768.

8. Pashkov V., Hutorova N., Harkusha A. Vat rates on medical devices: foreign experience and Ukrainian practice. *Wiadomości lekarskie*. 2017, 2:345-348.
9. Gutorova N., Harkusha A., Pashkov V.: Medical devices software: defining key terms. *Wiadomości lekarskie*. 2016, 6:813-818.
10. Tatsiy V., Gutorova N., Pashkov V.: Legal aspects of cancer diseases prophylactics: patients rights context. *Wiadomości lekarskie*. 2017, 6:1108-1114.
11. Pashkov V., Kotvitska A., Harkusha A.: Legal regulation of the production and trade of medical devices and medical equipment in the eu and us: experience for Ukraine. *Wiadomości lekarskie*. 2017, 3:614-619.
12. Svitnev. K.N. Life after death. Legal and ethical aspects of posthumous reproduction [Zhizn posle smerti. Yuridicheskie i eticheskie aspekty posmertnoy reproduktsii]. URL: <http://www.jurconsult.ru>.
13. Grothaus-Day C. From pipette to cradle, from immortality to extinction. URL: <http://org.law.rutgers.edu/publications>.
14. Filimonova I.V. Problems of legal regulation of postmortal reproduction in the family legislation of Russia [Problemyi pravovogo regulirovaniya postmortalnoy reproduktsii v semeynom zakonodatelstve Rossii]. *Politics, state and law*. 2015. № 2. URL: <http://politika.snauka.ru/2015/02/2333>.
15. Cheri L. The Impact of Modern Reproductive Technology on the Law of Probate: «Frozen Pops» and Inheritance. URL: <http://www.actec.org/public/WenigCompetition/Winners/2004/>.
16. Katz A. G. Parlaix c. CECOS: Protecting Intent in Reproductive Technology. *Harvard Journal of Law & Technology*. 1998. № 1. URL: <http://jolt.law.harvard.edu/articles/v11.php>.
17. Oehninger S., Dowling-Lacey D., Mayer J.F. Live birth from a frozen-thawed pronuclear stage embryo almost 20 years after its cryopreservation. URL: <http://embryology.researchtoday.net/archive/6/10/2688.Htm>.
18. Svitnev K. N. Posthumous reproduction enables to realize the inalienable right of a person to continue the genus even after death [Posmertnaya reproduktsiya daet vozmozhnost osuschestvit neot'emlemoe pravo cheloveka na prodolzhenie roda dazhe posle smerti]. *Legal issues in health care*. 2011. 6:30-43.
19. Smagina L. New reproductive technologies: myths and reality [Novyie reproduktyvnyie tehnologii: mifyi i realnost]. URL: <http://www.the-medical-practice.com/survey/technologies/eko1>.
20. Rubets I. Problems of legal regulation of posthumous reproductive programs [Problemyi pravovogo reguluyuvannya posmertnih reproduktyvnyih program]. Publishing House of Lviv National University. I. Frank. URL: <http://nbuviap.gov.ua/images/justice/Ap/07.pdf>.
21. Ruth Z. Dying to be a Father: Legal Paternity in Cases of posthumous conception. URL: <http://www.law.uh.edu/hjhlp>.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Vitalii Pashkov**

Department of Civil, Commercial and Environmental Law,
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine
tel: +380532560148
e-mail: poltava_inst@nulu.edu.ua

Received: 02.12.2017**Accepted:** 05.03.2018

MÓZGOWE MIKROKRWAWIENIA – DEFINICJA, PATOFIZJOLOGIA ORAZ NASTĘPSTWA

BRAIN MICROBLEEDS – DEFINITION, PATHOPHYSIOLOGY AND THE CONSEQUENCES

Marek Mazurek, Ewa Papuć, Konrad Rejdak

KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Mikrokrwawienia mózgowe definiowane są jako małe, okrągławe zmiany hipointensywne w obrazach T2 badania rezonansu magnetycznego mózgu, dobrze odgraniczone od otaczającej tkanki. Stanowią one odzwierciedlenie sfagocytowanych produktów rozpadu krwi wynaczynionej z patologicznie zmienionych naczyń. Do ich uwidocznienia stosuje się zwykle sekwencje gradient echo-T2-zależne (GRE) oraz badanie podatności magnetycznej (SWI). Mikrokrwawienia cechują się złożoną patogenezą, w której szczególną rolę pełni angiopatia związana z nadciśnieniem tętniczym oraz mózgową angiopatia amyloidowa. Znaczenie mają także zmiany miażdżycowe i procesy zapalne. Możemy je spotkać u ludzi całkowicie zdrowych, a także w wielu jednostkach chorobowych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, choroba Alzheimera czy też inne zespoły otępienne. Ich rozpowszechnienie rośnie wraz z wiekiem. Powodują one wielowymiarowy wpływ na otaczającą je tkankę mózgową. Sugeruje się, że zaburzają one zarówno strukturę mózgu jak i funkcję elektryczną neuronów. W niniejszym artykule autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat mikrokrwotoków mózgowych.

SŁOWA KLUCZOWE: mikrokrwawienia mózgowe, angiopatia amyloidowa, angiopatia nadciśnieniowa, otępienie, choroba Alzheimera

ABSTRACT

Brain microbleeds are defined as small, circular hypointense changes in T2-sequences of brain MRI, well demarcated from the surrounding tissue. They represent the phagocytized products of blood distribution extravasated from pathologically altered vessels. The echo-T2-dependent gradient (GRE) and magnetic susceptibility testing (SWI) sequences are usually used to visualize them. The pathogenesis of microbleeds very complex but angiopathy associated with arterial hypertension and cerebral amyloid angiopathy play a special role. Atherosclerotic lesions and inflammatory processes are also important. Microbleeds can be found in healthy people as well as in many disorders such as hypertension, Alzheimer's disease or other types of dementia. Their prevalence increases with age. Microbleeds may have a multidimensional effect on the surrounding brain tissue. It is suggested that they disrupt both the brain structure and the electrical function of neurons. In this review article we present current knowledge on the cerebral microbleeds.

KEY WORDS: cerebral microbleeds, amyloid angiopathy, hypertensive angiopathy, dementia, Alzheimer's disease

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 408-412

WSTĘP

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa mikrokrwawienia mózgowe (CMBs – *Cerebral Microbleeds*) stanowią coraz częściej wykrywaną zmianę w badaniach neuroobrazujących. Pomimo ciągłego udoskonalania technik radiologicznych, CMB pozostają nadal problemem o niejasnym podłożu. Możemy się z nimi spotkać zarówno w chorobie małych naczyń, min. angiopatii amyloidowej czy waskulopatii nadciśnieniowej, jak i w schorzeniach związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych takich jak choroba Alzheimera czy innych jednostkach przebiegających z otępieniem. Występują one także u ludzi całkowicie zdrowych, szczególnie w starszym wieku, pozwalając w niektórych przypadkach przewidzieć późniejsze wystąpienie choroby i podjąć stosowne działania prewencyjne. Niniejsza praca jest próbą usystematyzowania najnowszej wiedzy w tej dziedzinie.

Mikrokrwawienia mózgowe są to niewielkie, okrągłe lub owalne hypointensywne ogniska widoczne w sekwencjach gradient echo T2-zależnych (GRE-T2*, gradient-recalled echo T2*-weighted MRI) badania MRI mózgu. Zwykle dobrze ograniczają się od otaczającej je tkanki mózgowej, a ich średnica mieści się w przedziale od 2 do 5 mm [1]. Pod względem neuropatologicznym są one położonymi okołonaczyniowo złogami produktów degradacji krwi (głównie hemosyderyny), zawartych w makrofagach. Przyczyną ich powstawania jest wynaczynienie się krwi w wyniku zmian strukturalnych małych naczyń mózgowia i następujący skutek tego rozpad hemoglobiny uwolnionej z erytrocytów.

Historia obecności pojęcia mikrokrwawień w medycynie nie jest długa. Pierwszy ich opis został zgłoszony w związku z krwotokiem śródmózgowym przedstawionym w pracy Scharfa i wsp. w 1994 roku [2]. Po tym wydarzeniu, w latach

dziewięćdziesiątych, znacząco wzrosła częstość pojawiania się podobnych relacji w związku z krwotokiem śródmózgowym, ale także innymi jednostkami chorobowymi. Stało się to pośrednio dzięki stopniowo rosnącej dostępności do badań metodą rezonansu magnetycznego. Pierwsza histopatologiczna analiza zmian radiologicznych odpowiadających obrazowi mikrokrwawień została przeprowadzona przez Fazekasa i wsp. [3]. Ostatnie lata przyniosły znaczący wzrost wykrywalności mikrokrwawień w ogólnej populacji pacjentów. Jest to efekt szybkiego rozwoju technik neuroobrazowania, który umożliwił zwiększenie czułości badań oraz opracowanie lepszych kryteriów identyfikacji krwawień. Inną przyczyną jest objęcie szerszą diagnostyką ludzi starszych. Badania wskazują, że częstość występowania CMB rośnie wraz ze starzeniem się organizmu.

Mikrokrwawienia są obecne u 17,8% osób w wieku 60–69 lat i aż 38,3% pacjentów po 80. roku życia [4], podczas gdy ich rozpowszechnienie w populacji ogólnej określa się na 5% [5]. Odpowiadające im zmiany w badaniach obrazowych widoczne są w wielu schorzeniach, jednak ciężko jest wskazać dokładnie ich rozpowszechnienie w poszczególnych jednostkach chorobowych. Opisuje się, że w przypadku krwotoków śródmózgowych występują one w 47–80% przypadków. Przy udarze niedokrwiennym wartość ta waha się od 18 do 71%, natomiast w zaburzeniach funkcji poznawczych i demencji mieści się w zakresie od 17 do 46% [6]. Mikrokrwawienia mogą również występować w populacji osób niedotkniętych tymi schorzeniami. Szacuje się, że ich rozpowszechnienie u zdrowych ludzi w starszym wieku sięga 23,5% [4].

PATOFIZJOLOGIA I RODZAJE MIKROKRWAWIEŃ

Patogeneza mikrokrwawień mózgowych jest bardzo złożona i wieloczynnikowa, ponieważ często na ich powstawanie składa się kilka niezależnych czynników działających jednocześnie. Przeprowadzono wiele badań, w których analizowano histopatologiczną naturę tego procesu. Obecnie uważa się, że za obecność CMB odpowiada głównie angiopatia w przebiegu nadciśnienia tętniczego oraz angiopatia amyloidowa [3].

ANGIOPATIA ZWIĄZANA Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Występowanie nadciśnienia ma znaczący wpływ na obecność mikrokrwawień. W badaniach przeprowadzonych na 720 pacjentach, którzy przeszli udar niedokrwienny w 500 przypadkach stwierdzono obecność CMB za pomocą badań obrazowych [7]. Zauważono, że pacjenci wykazujący mikrokrwawienia cechują się znacząco wyższym, zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym ciśnieniem krwi, w porównaniu do pacjentów bez CMB [7]. Zależność ta jest ściśle związana z patogenezą powstawania tego typu zmian. Konsekwencją długo trwającego nadciśnienia jest waskulopatia nadciśnieniowa [8]. Cechuje się ona przede wszystkim utratą komórek mięśni gładkich środkowej warstwy naczyń. Charakterystyczne jest także powstawanie

zmian o charakterze lipidowo-szklistym oraz odkładanie się złogów włóknisto-szklistych. Skutkuje to pogrubieniem ścian naczyń oraz zwężeniem ich światła, czego efektem jest utrata integralności ściany mogąca doprowadzić do powstawania mniejszych i większych krwawień, uwiadcznianych w badaniach obrazowych jako CMB [9]. Zmiany o charakterze tłuszczowo-szklistym pojawiają się najczęściej w głęboko położonych naczyniach mózgu. Konsekwencją tego jest charakterystyczna lokalizacja mikrokrwawień wywołanych waskulopatią nadciśnieniową, które zwykle pojawiają się w głębszych partiach mózgowia, takich jak: głęboko położona istota biała, jądra podstawne, podwzgórze, pień mózgu czy mózdzek [8]. Znajduje to potwierdzenie w badaniach wskazujących, że duża zmienność ciśnienia krwi stanowi niezależny czynnik ryzyka dla rozwoju mikrokrwawień w głębokich regionach mózgu [7].

MÓZGOWA ANGIOPATIA AMYLOIDOWA

Mózgowa angiopatia amyloidowa (CAA – *cerebral amyloid angiopathy*) odpowiada za około 30% krwotoków samoistnych i 5–20% wszystkich krwotoków mózgowych u osób w starszym wieku [10]. W przypadku mikrokrwawień uwarunkowanych CAA wynacznienie krwi jest spowodowane zaburzeniem funkcji ściany naczyń mózgowych na skutek odkładania się złogów amyloidu β ($A\beta$) w ich środkowej i zewnętrznej warstwie. Efektem tego jest powstawanie mikrotętniaków i czasowe zablokowanie światła naczynia [9]. Dotyczy to przede wszystkim naczyń korowych i tych zasilających opony mózgu, determinując lokalizację powstających wylewów. W CAA mikrokrwawienia zwykle znajdują się w płatach mózgu i mózdzku, obejmując ich korowe i podkorowe obszary [8]. Szczególnie częsta jest lokalizacja w płacie potylicznym [2]. Charakterystyczny jest także obraz radiologiczny krwawienia mózgowego pochodzenia amyloidowego. Są to zwykle mnogie, różnoczasowe, ogniska krwotoczne cechujące się zróżnicowaną wielkością. Często współistnieją z nimi obszary o charakterze niedokrwiennym. Hipodensyjne zmiany istoty białej stwierdza się u 78% pacjentów z prawdopodobną angiopatią amyloidową. Badanie MR u osób z CAA wykazuje niewidoczne w klasycznym badaniu zmiany w istocie białej płatów skroniowych i trzonie ciała modzelowatego, a w pojedynczych przypadkach nawet obrzęk mózgu, efekt masy lub wzmocnienia opon [11]. Przyczyna odkładania się złogów amyloidu w CAA nie została do końca poznana. Część badaczy sugeruje, że β -amyloid przechodzi z krwi na skutek uszkodzenia bariery krew mózg [12, 13]. Inni twierdzą że produkowany jest w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń na skutek ich uszkodzenia [13, 14] lub ma pochodzenie neuronalne, po czym jest transportowany do krwi wzdłuż przestrzeni płynowych, obecnych wokół tętnic korowych i oponowych [12–14]. Obecność CMB w mózgowej angiopatii amyloidowej często związana jest z obecnością określonego genotypu apolipoproteiny E (APOE). Do powstawania krwawień wewnątrzczaszkowych skłania występowanie izoformy APOE $\epsilon 4$, które powoduje zwiększenie stosun-

ku β -amyloidu 40 do β -amyloidu 42 [10]. Potwierdzają to wyniki badań mówiące, że u zdrowej populacji ludzi w starszym wieku z typowo płatową lokalizacją CMB częściej obecny jest allel apolipoproteiny E- ϵ 4 w porównaniu z pozostałymi pacjentami [4]. Zauważono także, że izoforma APOE wpływa na umiejscowienie zmian. U osób z genotypem ϵ 2 ϵ 4 mikrokrwawienia w większej liczbie obecne były w płacie potylicznym w porównaniu z osobami o genotypie ϵ 3 ϵ 3 [15]. Podobne rezultaty uzyskano podczas obserwacji pacjentów z CAA za pomocą MRI oraz pozytronowej tomografii emisyjnej (PET – *positron emission tomography*) z użyciem PiB (*Pittsburgh compound B*). PiB jest to radioaktywny analog tioflawiny T używany do obrazowania złożeń B-amyloidu w tkance nerwowej w badaniu PET. Wyniki potwierdziły przestrzenną relację pomiędzy obecnością CMB a obciążeniem angiopatią amyloidową oraz wykazały, że retencja PiB gwałtownie maleje wraz z wzrostem odległości od CMB [16]. Charakterystyczna lokalizacja mikrokrwawień współistniejących z CAA odzwierciedla rozmieszczenie patologii naczyń mózgowych spowodowanych złożami amyloidu i służy jako podstawa do radiologicznej diagnostyki prawdopodobnych CAA przy udarze krwotocznym zgodnie z kryteriami bostońskimi [11]. Na ich podstawie możemy wykluczyć prawdopodobieństwo CAA, gdy CMB zlokalizowane są w jądrach podstawy, podwzgórzu lub pniu mózgu, czyli regionach specyficznych dla CMB związanych z waskulopatią nadciśnieniową [17]. Greenberg podaje, że obecność u ludzi powyżej 60. roku życia licznych CMB w typowo płatowych lokalizacjach, po wykluczeniu innych przyczyn krwawienia jest wystarczającym dowodem potwierdzającym kliniczną diagnozę „prawdopodobnego CAA” [18]. Zarówno podłoże amyloidowe, jak i nadciśnieniowe związane są z wiekiem, dlatego obie drogi powstania CMB mogą współistnieć u jednego pacjenta w różnym stopniu ciężkości dając zróżnicowany obraz choroby. Utrudnia to diagnostykę mikrokrwawień, ponieważ lokalizacja w przypadkach o mieszanej patogenezie może być bardzo różna [8]. W patogenezie mikrokrwawień mogą brać udział również inne czynniki. Jedną z potencjalnych przyczyn są zmiany miażdżycowe, szczególnie te położone w głębokich i podnamiotowych regionach mózgu, które mogą uszkadzać śródbłonek naczyń [19]. Prawdopodobną rolę w powstawaniu CMB ma także mechanizm zapalny. Badania Miwy i wsp. przeprowadzone na grupie 65 pacjentów z mikrokrwawieniami umiejscowionymi zarówno w głębokich partiach, jak i w płatach mózgu wykazały podwyższone poziomy: hsCRP, IL-6, IL-18 u pacjentów z CMB w jakiegokolwiek lokalizacji w porównaniu z osobami bez podobnych zmian w badaniach obrazowych [20]. Analogiczne rezultaty otrzymano w pracy Shoamanesh i wsp. Uczestnicy, u których obecne były mikrokrwawienia wykazywali podwyższony poziom mieloperoksydazy (MPO) oraz zwiększoną ekspresję receptora dla czynnika martwicy nowotworu TNF2 (TNFR2) stanowiących biomarkery stanu zapalnego [21]. Wyniki te sugerują znaczącą rolę mechanizmu zapalnego zarówno w patogenezie angiopatii nadciśnieniowej jak i amyloidowej.

DIAGNOSTYKA

Podstawową metodą diagnostyczną służącą do wykrywania CMB są badania neuroobrazowe. Wykorzystuje się do tego patofizjologiczny aspekt powstawania mikrokrwotoków stanowiących złoże hemosyderyny sfagocytowanej przez makrofagi. Hemosyderyna jest materiałem silnie paramagnetycznym wykazującym tak zwany „efekt podatności”. Ulega ona wewnętrznej magnetyzacji, gdy znajduje się w polu magnetycznym, powodując zakłócenia pola otaczającego CMB. Dzięki temu może być wykryta za pomocą rezonansu magnetycznego. Ważną cechą hemosyderyny jest fakt, że po sfagocytowaniu utrzymuje się ona w makrofagach przez bardzo długi czas wynoszący nawet wiele lat. Umożliwia to obrazowanie zarówno świeżych CMB, jak również tych bardziej odległych w czasie [22].

Radiologicznie mikrokrwawienia są definiowane jako małe obszary ubytku sygnału z współistniejącym „rozświetleniem”, niespowodowane przyczynami krwotocznymi [11]. Problem stanowi jednak wyznaczenie granicy pomiędzy mikro- i makrokrwawieniami. W celu rozróżnienia tych pojęć używanych jest wiele różnych punktów odcięcia. Zwykle wartości te mieszczą się w granicach od 2 do 10 mm średnicy zmiany [1, 11]. Trudność w określeniu precyzyjnych kryteriów spowodowana jest złożonością metody ich obrazowania (badania z różnych ośrodków korzystają z innych ustawień rezonansu), a także naturalnym, bimodalnym rozkładem wielkości krwawień. W niedawno przeprowadzonych badaniach oceniono za pomocą sekwencji T2-zależnych rezonansu magnetycznego, 163 krwotoki pod kątem ich rozmiaru [23]. Pośród 46 przypadków związanych prawdopodobnie z CAA nie stwierdzono ciągłego rozkładu wielkości mikrokrwawień, ale wyraźną dystrybucję w dwóch oddzielnych szczytach reprezentujących mikro- i makrokrwawienia. Punkt odcięcia, który najlepiej je odróżnia został wyznaczony na 5,7mm, co dobrze koresponduje z tradycyjnymi ustaleniami [23].

Mikrokrwawienia często uwidaczniane są w sekwencjach gradient echo-T2-zależnych (GRE – *T2- gradient recalled echo*) rezonansu magnetycznego [8]. Najdokładniejszą metodą diagnostyki CMB jest jednak badanie podatności magnetycznej (SWI – *susceptibility weighted imaging*) [11]. SWI jest trójwymiarową sekwencją o wysokiej rozdzielczości przestrzennej z uwzględnieniem poprawki prędkości. Jest ona szczególnie pomocna przy identyfikacji małych ilości wapnia oraz produktów degradacji krwi. Związki posiadające własności paramagnetyczne wchodzi w reakcję z lokalnym polem magnetycznym zniekształcając je, a tym samym zmieniając fazę lokalnych tkanek co z kolei powoduje utratę sygnału. Następnie dochodzi do obróbki zebranych danych tworząc mapę faz podkreślającą bezpośrednio obserwowaną utratę sygnału [24]. Metoda ta ma zastosowanie w ocenie występowania krwawień podpajęczynówkowych, śródmózgowych, wewnątrzkomorowych, mikrokrwawień i żelazicy powierzchniowej [11].

Wadą powyższych metod badawczych jest wykazywanie przez hemosyderynę tak zwanego efektu kwitnienia (*blooming effect*), z uwagi na który ogniska hypointensywne widoczne na skanach rezonansu magnetycznego są większych

rozmiarów niż odpowiadające im złogi [25]. Problemem zwiększania czułości badań jest także różnicowanie ze zmianami naśladującymi mikrokrwotoki, zwanymi „MB mimics” [11]. Zaliczamy do nich:

- złogi wapnia i żelaza – znajdowane zwykle obustronnie w jądrach podstawy mózgu;
- ubytki sygnału związane z przepływem (flow voids) w naczyniach opony miękkiej;
- artefakty pochodzące z kości;
- jamiste malformacje naczyniowe;
- przerzuty czerniaka złośliwego;
- rozlane uszkodzenie aksonalne.

Przeszkody te mogą wpłynąć na nadmierną wykrywalność mikrokrwawień u pacjentów, którzy ich nie posiadają.

Tradycyjne metody analizy danych radiologicznych cechują się ograniczoną wiarygodnością i pochłaniają dużo czasu. Z tego powodu podjęto próby automatyzacji tego procesu. Jedną z nich jest system MIDAS (*microbleed detection using automated segmentation*) opracowany przez Seghiera i wsp. [26]. Specjalny algorytm analizuje wprowadzone skany pacjentów poszukując cech różniących w porównaniu do znormalizowanego modelu, umożliwiając wykrycie CMB.

Możliwości badawcze nie kończą się jednak tylko na diagnostyce obrazowej. W pracy Shams i wsp. została opisana zależność pomiędzy parametrami biochemicznymi płynu mózgowo rdzeniowego a występowaniem mikrokrwotoków u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych. Badania przeprowadzone na grupie 1039 pacjentów wykazały, że zwiększenie liczby CMB było niezależnie powiązane z niskim poziomem amyloidu $\beta 42$ zarówno w całej grupie badanych, jak i u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [9]. Sugeruje to, że występowanie mikrokrwotoków powiązane jest głównie z występowaniem złogów AB42 w mózgu i naczyniach, bez znaczącego powiązania z neurodegeneracją. Wyniki badań wykazały również, że stosunek poziomu albumin w płynie mózgowo rdzeniowym do poziomu w osoczu był wyższy w przypadku mnogich CMB. Może to wskazywać na uszkodzenie bariery krew mózg, biorące udział w patofizjologii chorób małych naczyń. Poziomy białek T-tau i P-tau były obniżone u pacjentów z chorobą Alzheimera współistniejącą z mnogimi mikrokrwotokami w porównaniu z pacjentami bez takich zmian w mózgu. Nie zauważono jednak podobnej zależności w pozostałej grupie badanych [9]. Wyniki te są zgodne z badaniami przeprowadzonymi w latach poprzednich. Kester i wsp. w swojej pracy ustalili, że niższy poziom amyloidu B42 u pacjentów z mikrokrwawieniami występuje zarówno w chorobie Alzheimera, jak i w otępieniu o charakterze naczyniowym. Także w jego badaniu nie zauważono zaznaczonej tendencji pomiędzy liczbą CMB a poziomami białek P-tau i T-tau [27]. Podobne wyniki otrzymali Goos i wsp. w swojej pierwszej pracy, badając 21 pacjentów chorujących na chorobę Alzheimera, u części z nich współistniejącą z obecnością mikrokrwotoków. Zauważyli niższy poziom AB42 u pacjentów CMB, a także wyższy poziom białek P-tau i T-tau [28]. W kolejnym badaniu nie wykazano jednak zależności pomiędzy liczbą mikrokrwotoków a stężeniem białek P-tau i T-tau oraz poziomem amyloidu AB40 [29].

NASTĘPSTWA OBECNOŚCI MIKROKRWAWIEŃ W MÓZGU

Obecność mikrokrwawień w znacznym stopniu oddziałuje na tkankę mózgową, powodując zaburzenia jej funkcji. Patogeneza tych zaburzeń jest złożona. Liczne obserwacje wskazują na bezpośrednie niszczenie tkanki mózgowej w sąsiedztwie CMB [4, 30]. W badaniach przeprowadzonych w ramach Rotterdam Scan Study, w grupie osób z mikrokrwawieniami, sprawdzono stan pozornie normalnie wyglądającej istoty białej mózgu. Wykazano, że obecność CMB wpływa na spadek integralności istoty białej w obrębie jej mikrostruktury. Zależność ta była obecna nawet przy występowaniu tylko jednego ogniska mikrokrwawienia [31]. Zakłócenia funkcji mózgu nie muszą jednak wynikać tylko z fizycznego uszkodzenia tkanki, ale także z zaburzeń elektrycznych związanych z obecnością produktów rozpadu wynaczynionej krwi. Prace przeprowadzone przez Cianhetti i wsp. sugerują, że w obszarach sąsiadujących z mikrokrwawieniami dochodzi do przejściowej utraty funkcji neuronów i astrocytów. Prawidłowy stan powraca zwykle w ciągu jednej doby od epizodu krwawienia [32]. Następstwem tych zmian może być występowanie neurologicznych epizodów ogniskowych (TFNEs) często przypominających TIA lub drgawki [8].

PODSUMOWANIE

Dzięki rozwojowi technik obrazowych mikrokrwawienia mózgowie stanowią coraz częściej wykrywany objaw radiologiczny. Dotyczą one głównie ludzi starszych jednak obecne są w wielu jednostkach chorobowych, które często znacznie odbiegają od siebie patogenezą i obrazem klinicznym. Możemy jednak spotkać je także w populacji ludzi całkowicie zdrowych. Z tego powodu pozostają one zjawiskiem nadal nie w pełni poznany. Ich obecność niesie ze sobą bardzo poważne konsekwencje dla stanu organizmu. Wiąże się zarówno z zaburzeniami funkcji poznawczych, jak i zwiększonym ryzykiem wystąpienia udarów mogących bezpośrednio zagrażać życiu pacjentów. Mikrokrwawienia mogą wpływać także na jakość życia oraz stan emocjonalny osób, u których są obecne. Niesie to za sobą konieczność przeprowadzenia kolejnych badań, dzięki którym możliwe będzie pełne zrozumienie ich natury. Umożliwi to wykorzystanie CMB jako czynnika predykcyjnego rozwoju wielu stanów chorobowych oraz pozwoli zapobiec ewentualnym powikłaniom procesu leczniczego, doprowadzając do zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów.

PIŚMIENICTWO

1. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *Am J Neuroradiol.* 1996;17:573-578.
2. Scharf J, Brauherr E, Forsting M et al. Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage. *Neuroradiology.* 1994;36:504-508.
3. Fazekas F, Kleinert R, Roob G et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:637-642.

4. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1208–1214.
5. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130:1988–2003.
6. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer J.D et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006;66:1356–1360.
7. Del Brutto O, Mera R, Ha J et al. Oily fish consumption is inversely correlated with cerebral microbleeds in community-dwelling older adults: results from the Atahualpa Project. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(4):737–743.
8. Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(3):33.
9. Shams S, Granberg T, Martola J et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):621–628.
10. Mendel TA. Sporadyczna mózgowia angiopatia amyloidowa — patofizjologia, objawy, diagnostyka i leczenie. *Pol Przegl Neurol*. 2015;11(4):163–172.
11. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165–174.
12. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:124–137.
13. Rensink AAM, De Wall RMW, Kremem B et al. Pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy. *Brain Res Rev*. 2003;43:207–223.
14. Attems J, Jellinger K, Thal DR et al. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:75–93.
15. Loehrer E, Ikram MA, Akoudad S et al. Apolipoprotein E genotype influences spatial distribution of cerebral microbleeds. *Neurobiol Aging*. 2014;35:899–905.
16. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2010;68(4):545–548.
17. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology*. 2001;56:537–539.
18. Greenberg S. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology*. 1998;51:690–694.
19. Kim BJ, Yoon Y, Sohn H et al. Difference in the Location and Risk Factors of Cerebral Microbleeds According to Ischemic Stroke Subtypes. *J Stroke*. 2016;18(3):297–303.
20. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S et al. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds. *Stroke*. 2011;42:3202–3206.
21. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology*. 2015;84:825–832.
22. Roob G, Fazekas F. Magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:69–73.
23. Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke*. 2009;40:2382–2386.
24. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A et al. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):9–17.
25. Lawrence TP, Pretorius PM, Ezra M et al. Early detection of cerebral microbleeds following traumatic brain injury using MRI in the hyperacute phase. *Neurosci Lett*. 2017;655:143–150.
26. Seghier ML, Kolanko MA, Leff AP et al. Microbleed Detection Using Automated Segmentation (MIDAS): A New Method Applicable to Standard Clinical MR Images. *PLoS One*. 2011;6(3):e17547.
27. Kester MI, Goos JDC, Teunissen CE et al. Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA Neurol*. 2014;71:855–862.
28. Goos JDC, Kester MI, Barkhof F et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke J Cereb Circ*. 2009;40:3455–3460.
29. Goos JDC, Teunissen CE, Veerhuis R et al. Microbleeds relate to altered amyloid-beta metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1011.e1–9.
30. Brundel M, Heringa SM, de Bresser J et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:259–263.
31. Akoudad S, de Groot M, Koudstaal PJ et al. Cerebral microbleeds are related to loss of white matter structural integrity. *Neurology*. 2013;81:1930–1937.
32. Cianchetti FA, Kim DH, Dimiduk S et al. Stimulus-evoked calcium transients in somatosensory cortex are temporarily inhibited by a nearby microhemorrhage. *PLoS One*. 2013;8:e65663.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Mazurek Marek

Ewa Papuć

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin

tel: 731 433 212

e-mail: marekmazurek@hotmail.com

Nadesłano: 28.02.2018

Zaakceptowano: 03.04.2018

GENETYCZNIE UWARUNKOWANE ZABURZENIA CZYNNOŚCI ELEKTRYCZNEJ MÓZGU I SERCA

GENETICALLY DETERMINED ABNORMAL ELECTRICAL ACTIVITY OF THE BRAIN AND THE HEART

Iwona Mańka-Gaca¹, Beata Łabuz-Roszak², Agnieszka Machowska-Majchrzak³

¹ODDZIAŁ NEUROLOGICZNY, SZPITAL MIEJSKI W ZABRZU, ZABRZE, POLSKA

²KATEDRA I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZYNY, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA

³KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM W ZABRZU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, ZABRZE, POLSKA

STRESZCZENIE

Mutacje prowadzące do zaburzeń w obrębie kanałów jonowych, głównie potasowych i sodowych, wykazują ekspresję w mózgu i w sercu, co może powodować jednoczesowe występowanie zaburzeń w obydwu narządach. Objawia się to wystąpieniem wyładowań padaczkowych i zaburzeniami czynności elektrycznej serca, dodatkowo nasilonej przez pobudzenie struktur autonomicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. U wszystkich chorych z niejasnymi zaburzeniami napadowymi, a szczególnie u osób, u których doszło do nagłego zgonu z niewyjaśnionych przyczyn, należy brać pod uwagę możliwość występowania genetycznie uwarunkowanych zaburzeń w zakresie kanałów jonowych. W artykule dokonano przeglądu najczęściej występujących genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych i genetycznie uwarunkowanych chorób serca.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół padaczkowy, kanały potasowe, kanały sodowe, zaburzenia rytmu serca, nagły zgon sercowy

ABSTRACT

Mutations leading to disorders within ion (mainly potassium and sodium) channels, have different degrees of expression in the brain and in the heart, which can cause simultaneous occurrence of disorders in both organs. This is manifested by the occurrence of epileptic seizures and cardiac electrical disturbances, further exacerbated by stimulation of autonomic structures within the central nervous system. In all patients with unclear paroxysmal disorders, and in those with unexplained sudden cardiac death, consideration should be given to the possibility of occurrence of genetically determined disorders in the ion channels. This article concerns the most common genetically determined epilepsy syndromes and genetically determined cardiac diseases.

KEY WORDS: epilepsy syndrome, potassium channels, sodium channels, cardiac arrhythmias, sudden cardiac death

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 413-416

WSTĘP

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie budzą mutacje prowadzące do zaburzeń w obrębie kanałów jonowych, głównie potasowych i sodowych, co wywołuje zmiany pobudliwości komórek. Mutacje te mają w różnym stopniu swoją ekspresję w mózgu i w sercu, co może powodować jednoczesowe występowanie zaburzeń w obydwu strukturach. Objawia się to wystąpieniem wyładowań padaczkowych i zaburzeniami czynności elektrycznej serca, dodatkowo nasilonej przez pobudzenie struktur autonomicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Kanały jonowe dzielimy na dwie główne grupy: bramkowane potencjałem (K, Na, Ca, Cl) i bramkowane ligandem (czyli odpowiadające na neurotransmitery – acetylocholinę, glutaminian GABA lub glicynę) [1–3].

WŁAŚCIWOŚCI ELEKTRYCZNE KOMÓRKI NERWOWEJ

Błona komórkowa neuronu posiada spoczynkowy potencjał około -70 mV, który jest wypadkową ujemnego potencjału wnętrza i dodatniego środowiska pozakomórkowego. Wewnątrz komórki wyższe jest stężenie jonów potasowych, natomiast w środowisku zewnątrzkomórkowym jonów sodowych oraz chlorkowych. Utrzymanie równowagi gradientu jonów, a tym samym potencjału spoczynkowego, jest możliwe dzięki pompie sodowo-potasowej zależnej od ATP.

Powstanie potencjału czynnościowego w komórce nerwowej jest wynikiem nagłej, krótkotrwałej zmiany przepuszczalności błony komórkowej początkowo głównie dla jonów Na⁺, następnie K⁺ [1]. Pobudzenie prawidłowej komórki powoduje jej depolaryzację, a następnie odpowiedź w postaci krótkiej serii wyładowań, po której nastę-

puje przerwę. W komórce „padaczkorodnej” pojedynczy bodziec wywołuje serię wyładowań znacznie dłuższych, które są następstwem przedłużonej depolaryzacji wskutek niewystarczającej siły mechanizmów hamujących.

WŁAŚCIWOŚCI ELEKTRYCZNE KOMÓRKI MIĘŚNIA SERCOWEGO I UKŁADU BODŹCOPRZEWODZĄCEGO

Czynność elektryczna serca rozpoczyna się w sposób spontaniczny i rytmiczny w węźle zatokowym, skąd pobudzenie przechodzi na komórki przedsionka, a następnie przez węzeł przedsionkowo-komorowy i układ His-Purkinje dociera do mięśnia komór. Tam w wyniku sprzężenia elektryczno-mechanicznego dochodzi do skurczu komórki w odpowiedzi na pobudzenie, przez wzrost stężenia wapnia w cytoplazmie i aktywację połączeń aktyna-miozyna.

W komórkach układu bodźcoprzewodzącego następuje powolna, spoczynkowa depolaryzacja wskutek braku równowagi między prądami tła, z przewagą na korzyść prądów dokomórkowych. Najniższy potencjał w komórkach węzła zatokowego i przedsionkowo-komorowego wynosi -60 mV.

Komórki „robocze” mięśnia sercowego w warunkach prawidłowych nie posiadają właściwości automatyzmu, czyli do wytworzenia potencjału czynnościowego konieczny jest bodziec zewnętrzny, tak jak w komórce nerwowej. Potencjał spoczynkowy utrzymywany jest tu na poziomie około -85 mV i również zależy od równowagi dokomórkowego wolnego prądu sodowego, dokomórkowego potasowego i działania ATP-zależnej pompy sodowo-potasowej [4]. Automatyzm węzła zatokowego w sercu, będąc pod ciągłym wpływem bodźców nerwowych i humoralnych jest zjawiskiem autonomicznym. Bodźce nerwowe są zależne od napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego, a te wpływają przeciwnie na otwarcie kanałów tła i kanałów wapniowych, a przez to na zwolnienie lub przyspieszenie rytmu zatokowego.

Zaburzenia funkcji kanałów jonowych często są wynikiem mutacji genów kodujących tworzące je białka. Mogą one prowadzić do zaburzeń czynności bioelektrycznej komórek nerwowych, a także układu bodźcoprzewodzącego i komórek „roboczych” mięśnia sercowego [5].

GENETYCZNIE UWARUNKOWANE ZESPOŁY PADACZKOWE

Dotychczas określono podłoże genetyczne kilku niżej wymienionych zespołów padaczkowych, a przypuszcza się, że w większości pozostałych mamy do czynienia z dziedziczeniem wielogenowym. Autosomalna dominująca nocna padaczka płata czołowego (ADNFLE) jest spowodowana mutacją neuronalnego nikotynowego receptora acetylocholinowego (nAChR). Receptor ten reguluje m.in. uwalnianie kwasu glutaminowego [6].

Łagodne rodzinne drgawki noworodków (BFNS) wynikają z mutacji kanałów potasowych KCNQ2 i KCNQ3. Podobna mutacja może występować w niektórych przypadkach łagodnej padaczki dziecięcej z iglicami w okolicach centralno-skroniowych [7–9].

Uogólniona padaczka z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+) może mieć różne postacie fenotypowe z występowaniem drgawek gorączkowych powyżej 6 rż., różnych typów napadów uogólnionych lub częściowych z wtórnym uogólnieniem. Przyczynę stanowią mutacje kanałów sodowych (SCN1A, SCN2A, SCN1B) i receptora GABA_A [10,11].

W autosomalnie dominującej młodzieńczej padaczce mioklonicznej (ADJME) występuje mutacja podjednostki receptora GABA, natomiast ciężka padaczka miokloniczna niemowląt (SMEI – *severe myoclonic epilepsy of infancy*; – zespół Dravet) jest wywołana mutacją w obrębie kanałów sodowych (SCN1A) [12, 13].

Do zaburzeń drgawkowych o wielogenowym sposobie dziedziczenia należy większość przypadków idiopatycznych padaczek uogólnionych (IGE – *idiopathic generalized epilepsy*), dziecięcych padaczek nieświadomości (CAE – *child absence epilepsy*), padaczek z płata skroniowego (TLE – *temporal lobe epilepsy*) oraz drgawek gorączkowych (FS – *febrile seizures*). IGE i CAE mogą wynikać z mutacji kanałów chlorkowych (CLCN2) [9].

Poza tym padaczka może występować jako jeden z objawów w genetycznie uwarunkowanych zaburzeniach jak zespoły nerwowo-skróne (np. choroba Recklinghausena; nerwiakowłókniakowatość), choroby metaboliczne czy choroby mitochondrialne, np. padaczka miokloniczna z włóknami szmatowatymi (MERRF – *myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*) czy encefalopatia mitochondrialna z kwasicą mleczanową i epizodami udaropodobnymi (MELAS – *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*).

GENETYCZNIE UWARUNKOWANE CHOROBY SERCA

Do chorób o udokumentowanym podłożu genetycznym mogących wywołać groźne zaburzenia rytmu serca należą: zespół wydłużonego QT, skróconego QT, zespół Brugadów, wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (CPVT – *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), zaburzenia przewodzenia i choroby węzła zatokowego, migotanie przedsionków, niektóre kardiomiopatie oraz dziedziczna w sposób wielogenowy choroba niedokrwienna mięśnia sercowego. Ostatnio zwraca się również uwagę na prawdopodobny wpływ czynników genetycznych na akcję serca [14–16].

Wrodzony zespół wydłużonego QT (LQTS – *long QT syndrom*) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną arytmogenną kanałopatią, polegającą na osłabieniu funkcji kanałów potasowych lub wzmocnieniu funkcji kanałów sodowych czy wapniowych. Objawowa jego postać występuje u około 1/5000 urodzeń. Charakteryzuje się występowaniem omdleń, drgawek oraz zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu w przebiegu komorowych zaburzeń rytmu. Dotyczy osób młodych, z reguły przed 30. rż. z prawidłowym strukturalnie sercem [17–19].

Dotąd zidentyfikowano mutacje w obrębie 10 genów o różnym stopniu penetracji, dlatego zaburzenia mogą występować niestale i mieć nieco różny obraz kliniczny:

- LQT1 – najczęstsza postać (około 50%) wywołana przez mutację genu *KCNQ1*, kodującego podjednostkę alfa kanału przewodzącego wolny prąd potasowy. Objawy występują podczas stresu lub wysiłku fizycznego i poprzedzone są stopniowym wydłużaniem odstępu QT;
 - LQT2 – (około 45%) wywołana mutacją w genie *KCNH2*, kodującym podjednostkę alfa kanału przewodzącego szybki prąd potasowy. Zaburzenia występują w czasie wysiłku i w spoczynku, szczególnie po nagłych bodźcach dźwiękowych;
 - LQT3 – związany z mutacją genu *SCN5A* kodującego podjednostkę alfa kanału przewodzącego wolny prąd sodowy. Objawy występują w czasie spoczynku lub snu.
- Zespół LQT może mieć kilka postaci fenotypowych, z których najczęstszą jest autosomalnie dominujący zespół Romano-Warda.

Wydłużenie odstępu QT mogą też prowokować inne stany chorobowe lub leki nasilając objawy kliniczne u pacjentów z wrodzonym LQTS lub wywołując je u osób bez mutacji (nabyty zespół wydłużonego QT):

- leki (min. pochodne fenotiazyny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, haloperidol, makrolidy), które powodują wydłużenie QT głównie u kobiet;
- zaburzenia elektrolitowe ($\downarrow K$, Ca i Mg);
- zapalenie i niedokrwienie mięśnia sercowego;
- świeży udar mózgu, szczególnie krwotok podpajęczynówkowy;
- niedoczynność tarczycy.

Odstęp QT mierzony w milisekundach koryguje się względem akcji serca. Prawidłowe górne wartości normy skorygowanego QT wynoszą dla kobiet 460 ms, a dla mężczyzn 450 ms [20]. Wartości dla dolnej granicy, poniżej której rozpoznawane jest skrócenie QTc są różnie podawane od 300 ms [21], 350 ms [22] do 390 ms [20]. W zespole skróconego QT (SQTS – *short QT syndrome*), najczęściej dochodzi do mutacji powodującej zwiększoną aktywność kanałów potasowych (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) i zmniejszoną wapniowych.

Zespół Brugada (ZB) opisany przez hiszpańskich elektrofizjologów jest dziedziczny autosomalnie dominująco, jednak często mutacje występują sporadycznie. Mechanizm polega głównie na zaburzeniach w obrębie kanału sodowego w wyniku zmian w genie *SCN5A*. Wykazuje on niepełną penetrację, dlatego zmiany w EKG pod postacią bloku prawej odnogi pęczka Hisa z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach V1–V3 mogą ulegać okresowej normalizacji. W celu wywołania zaburzeń elektrokardiograficznych stosuje się test z dożylnym podaniem ajmaliny, który wypada dodatnio u chorych z ZB. Zespół ten predysponuje do występowania omdleń oraz nagłych zgonów sercowych przy prawidłowym strukturalnie sercu w mechanizmie szybkiego wielokształtnego częstoskurczu komorowego poprzedzonego dodatkowymi pobudzeniami pochodzenia komorowego. Pierwsze objawy pojawiają się najczęściej między 30 a 40 rż. Występuje u około 0,4% populacji w Stanach Zjednoczonych [23–27].

Wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin (CPVT), czyli częstoskurcz komorowy w odpowie-

dzi na stres, wynika z mutacji w genie kodującym receptor rianodynowy powodującej zaburzenia przepływu wapnia wewnątrzkomórkowego.

W badaniach populacyjnych około 14–25% osób jest nosicielem jakiejś mutacji w zakresie kanałów potasowych, a prawie 5% kanałów sodowych. Są one predysponowane do wystąpienia zaburzeń w niekorzystnych sytuacjach – np. po zastosowaniu leków wydłużających odstę QT [28–30].

PODSUMOWANIE

U wszystkich chorych z niejasnymi zaburzeniami napadowymi, a szczególnie u osób, u których doszło do nagłego zgonu z niewyjaśnionych przyczyn, należy brać pod uwagę możliwość występowania genetycznie uwarunkowanych zaburzeń w zakresie kanałów jonowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Lenz RA, Ptáček LJ. Kanałopatie: epizodyczne i elektryczne zaburzenia In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurologia w praktyce klinicznej. Tom II. Lublin: Czelej, 2006: 2194–2217.
2. Abriel H, Rougier JS, Jalife J. Ion channel macromolecular complexes in cardiomyocytes: roles in sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):1971–1988.
3. Martin CA, Matthews GD, Huang CL. Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart*. 2012;98(7):536–543.
4. Dłużniewski M, Kucha M, Grzywanowska-Łaniewska I, Pikto-Pietkiewicz W. Nagła śmierć sercowa. Co lekarz praktyk wiedzieć powinien. vol I; II. Lublin: Czelej, 2009.
5. Simard JM, Tarasov KV, Gerzanich V. Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1772(8):947–957.
6. Nichols WA, Henderson BJ, Marotta CB et al. Mutation linked to autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy reduces low-sensitivity $\alpha 4\beta 2$, and increases $\alpha 5\alpha 4\beta 2$, nicotinic receptor surface expression. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158032.
7. Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H. Nervous system KV7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol*. 2008;586:1791–1801.
8. Galasso F, Soldovieri MV, Anzalone L et al. A novel *KCNQ2* K+ channel mutation in benign neonatal convulsions and centrotemporal spikes. *Neurology* 2003;61:131–134.
9. Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Dibbens LM, Mulley JC. Channelopathies in idiopathic epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2007;4:295–304.
10. Binini N, Sancini G, Villa C et al. Identification of two mutations in cis in the *SCN1A* gene in a family showing genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) and idiopathic generalized epilepsy (IGE). *Brain Res*. 2017;1677:26–32.
11. Zhang YH, Burgess R, Malone JP et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–1219.
12. Ding L, Feng HJ, Macdonald RL et al. GABA(A) receptor alpha1 subunit mutation A322D associated with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy reduces the expression and alters the composition of wild type GABA(A) receptors. *J Biol Chem*. 2010;285(34):26390–26405.
13. Connolly MB. Dravet Syndrome: diagnosis and long-term course. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(Suppl 3):S3–S8.

14. Zentner D, Thompson T, Taylor J et al. A rapid scoring tool to assess mutation probability in patients with inherited cardiac disorders. *Eur J Med Genet.* 2017; Nov 2. pii: S1769-7212(17)30624-9.
15. Ingles J, Sarina T, Yeates L, i wsp. Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet Med.* 2013; 15(12): 972-977.
16. Yu S, Li G, Huang CL, Lei M, Wu L. Late sodium current associated cardiac electrophysiological and mechanical dysfunction. *Pflugers Arch.* 2017; Nov 10. doi: 10.1007/s00424-017-2079-7.
17. Auerbach DS, Biton Y, Polonsky B et al.. Risk of cardiac events in Long QT syndrome patients when taking antiseizure medications. *Transl Res.* 2017; Oct 20. pii: S1931-5244(17)30284-0.
18. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(3):329-337.
19. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(24):2291-2300.
20. Dąbrowska B. Zasady standaryzacji i interpretacji elektrokardiogramu według American Heart Association, American College of Cardiology i Heart Rhythm Society 2007 i 2009 - omówienie nowych zaleceń. *Kardiol Pol.* 2009;67(10):1128-1132.
21. Dąbrowski A. Elektrokardiografia. In Szczeklik A (ed). *Choroby Wewnętrzne.* 1st edn. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005: voll I, 77-95.
22. Houghton AR, Gray D. EKG jasno i zrozumiale. Bielsko-Biała: α-medica Press; 1999, 195-204.
23. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396.
24. Brugada J, Brugada P, Brugada R. Ajmaline unmasks right bundle branch block-like and ST segment elevation in V1-V3 in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *PACE.* 1996;19:599.
25. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation.* 1998;97:457-460.
26. Brugada P. Brugada syndrome: More than 20 years of scientific excitement. *J Cardiol.* 2016;67(3):215-220.
27. Zumhagen S, Zeidler EM, Stallmeyer B et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. *Europace.* 2016;18(12):1866-1872.
28. Kaufenstein S, Kiehne N, Peigneur S et al. Cardiac channelopathy causing sudden death as revealed by molecular autopsy. *Int J Legal Med.* 2013;127(1):145-151.
29. Kaufenstein S, Kiehne N, Jenewein T et al. Genetic analysis of sudden unexplained death: a multidisciplinary approach. *Forensic Sci Int.* 2013;229:122-127.
30. Wang D, Shah KR et al. Cardiac channelopathy testing in 274 ethnically diverse sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int.* 2014;237:90-99.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Beata Łabuz-Roszak

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych,
Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny,
ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, Polska
tel. +48 605097110;
e-mail: broszak@sum.edu.pl

Nadesłano: 22.11.2017

Zaakceptowano: 21.01.2018

WSPÓLISTNIENIE ASTMY I ZESPOŁU OBTURACYJNEGO BEZDECHU ŚRÓDSENNEGO – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

COEXISTENCE OF ASTHMA AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME – REVIEW OF THE LITERATURE

Magdalena Pawelec-Winiarz¹, Anna Brzecka²

¹IZERSKIE CENTRUM PULMONOLOGII I CHEMIOTERAPII W SZKLARSKIEJ PORĘBIE, SZKLARSKA PORĘBA, POLSKA

²KATEDRA I KLINIKA PULMONOLOGII I NOWOTWORÓW PŁUC UNIwersYTETU MEDYCZNEGO WE WROCŁAWIU, WROCŁAW, POLSKA

STRESZCZENIE

Zarówno astma, jak i zespół obturacyjnego bezdechu śródseennego (OBS) są częstymi schorzeniami, dlatego coraz częściej zwraca się uwagę na następstwa związane z ich współistnieniem. Częstość występowania zespołu OBS wśród chorych na astmę jest większa niż w ogólnej populacji, zwłaszcza u chorych, u których mimo prawidłowego leczenia utrzymują się objawy nocne, u chorych wymagających częstych pobytów na oddziałach ratunkowych z powodu zaostrzeń astmy oraz u chorych otyłych. Przyczyny częstego współistnienia astmy i zespołu OBS nie są w pełni poznane. Wspólnymi zaburzeniami, często występującymi i w astmie, i w zespole OBS są otyłość, refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzona drożność nosa i utrzymujący się stan zapalny. U niektórych chorych na astmę uzasadnione jest poszukiwanie współistniejącego zespołu OBS, ponieważ bezdechy i okresy spłyconego oddechu w czasie snu mogą przyczynić się do nasilania objawów astmy. W szczególności zespół OBS należy podejrzewać u tych chorych na astmę, u których występują objawy zaburzeń wentylacyjnych w czasie snu. Metodą z wyboru leczenia chorych z zespołem OBS jest zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) przez maskę nosową lub twarżową w czasie snu, prowadzące do wyeliminowania śródseennych bezdechów i okresów spłyconego oddechu. Zastosowanie CPAP u chorych na astmę ze współistniejącym zespołem OBS może korzystnie wpłynąć także na przebieg astmy.

SŁOWA KLUCZOWE: astma, obturacyjny bezdech śródseenny, polisomnografia, choroby współistniejące

ABSTRACT

Both asthma and obstructive sleep apnea (OSA) syndrome are frequent diseases and their coexistence may implicate important consequences. The incidence of OSA syndrome among the patients with asthma is higher than in the general population, especially in the patients with nocturnal symptoms persisting despite treatment, in patients frequently admitted to hospital because of the exacerbations of asthma, and in obese patients. The causes of frequent coexistence of asthma and OSA syndrome are not fully elucidated. The common abnormalities possibly linking asthma and OSA syndrome include obesity, gastro-esophageal reflux, nasal obstruction, and inflammation. In some patients with asthma it would be advised to search for OSA syndrome, as obstructive sleep apneas and hypopneas may influence asthma exacerbations. Especially, OSA should be suspected in the asthma patients with the signs of ventilatory disturbances during sleep. The method of choice of treatment of the patients with OSA syndrome is continuous positive airway pressure (CPAP) applied through the nasal or full-face mask, that leads to elimination of the obstructive sleep apneas and hypopneas during sleep. CPAP treatment may also positively influence the course of asthma.

KEY WORDS: asthma, obstructive sleep apnea, polysomnography, comorbidities

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 417-420

WSTĘP

Zespół obturacyjnego bezdechu śródseennego (OBS) rozwija się w następstwie powtarzających się wielokrotnie w czasie snu okresów niedrożności lub ograniczonej drożności górnych dróg oddechowych w czasie snu [1]. Okresy bezdechu/spłyconego oddechu w czasie snu powodują spadek wysycenia krwi tętniczej tlenem – niekiedy do bardzo niskich wartości, zmiany częstości czynności serca i zaburzenia rytmu serca, przebudzenia i inne bezpośrednie i odległe następstwa patofizjologiczne [2–4]. Do typowych objawów zespołu OBS występujących w czasie snu należą chrapanie i nieregularny, przerywany oddech. Chorzy niekiedy budzą się w nocy z uczuciem krótkotrwałej duszności. W ciągu dnia zazwyczaj występuje wzmożona skłonność

do zasypiania. Podstawową metodą rozpoznania jest badanie polisomnograficzne (PSG) [1].

Zarówno astma, jak i zespół OBS są powszechnymi schorzeniami, dlatego coraz częściej zwraca się uwagę na następstwa związane z ich współistnieniem. Pierwszy opis przypadku współistnienia astmy i zespołu OBS przedstawiono w 1979 roku [5]. W późniejszych latach wielokrotnie opisywano duże grupy chorych na astmę, u których występowały albo objawy sugerujące rozpoznanie zespołu OBS [6–8], albo polisomnograficzne cechy pozwalające na pewne rozpoznanie tego zespołu [9–11].

Częstość występowania zespołu OBS wśród chorych na astmę jest zróżnicowana, zależna od zastosowanej metody

rozpoznawania zespołu OŜS i cech badanej populacji. Duże badanie epidemiologiczne, obejmujące populację azjatycką wykazało, że częstość występowania zespołu OŜS u chorych na astmę wynosi 12,1/1000 osobolat i jest 2,51 raza większa niż u pozostałych osób, u których wynosi 4,84/1000 osobolat [12]. W badaniu obejmującym 328 chorych na astmę w średnim wieku, u których poszukiwano objawów zespołu OŜS, stosując przeznaczony do tego celu kwestionariusz berliński, stwierdzono, że duże prawdopodobieństwo współwystępowania zespołu OŜS istnieje u 18,25% chorych na astmę [8]. W innym badaniu, w którym wśród chorych na astmę hospitalizowanych na oddziałach wewnętrznych poszukiwano osób z objawami zespołu OŜS na podstawie danych uzyskanych z kwestionariusza berlińskiego, stwierdzono, że zespół OŜS można podejrzewać u 39,5% chorych na astmę, tj. znacznie częściej niż u pozostałych chorych [13]. W badaniu, w którym oceniano ryzyko wystąpienia zespołu OŜS na podstawie wyników badania ankiety *Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire* (SA-SDQ), przeprowadzonej u chorych na astmę stwierdzono, że wysokie ryzyko występuje u 40% badanych i jest ponad dwukrotnie (2,1x) większe u kobiet niż u mężczyzn [7]. W niedawno przeprowadzonym badaniu populacji niemieckiej stwierdzono, że iloraz szans występowania bezdechu śródseńskiego u chorych na astmę wynosi 2,55 (95% przedział ufności: 2,03-3,19) [14].

Częstość występowania zespołu OŜS wzrasta wraz z nasileniem ciężkości astmy. Stwierdzono, że wśród chorych na astmę, którzy co najmniej dwukrotnie w ciągu roku wymagają leczenia na szpitalnym oddziale ratunkowym ryzyko względne (*hazard ratio*) występowania zespołu OŜS wynosi aż 23,8 w porównaniu z osobami niechorującymi na astmę [12]. Badanie przeprowadzone na podstawie ankiety SA-SDQ wykazało, że iloraz szans wystąpienia zespołu OŜS u chorych na astmę stosujących wziewne kortykosteroidy wynosi aż 4,05 (95% CI, 1,56 -10,53) [7]. Badania PSG przeprowadzone u chorych, którzy mimo prawidłowego leczenia nadal mieli nocne objawy astmy wykazały, że częstość występowania zespołu OŜS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu wynosi 44,2% [11]. Zespół OŜS jest jednym z ośmiu najczęściej występujących schorzeń u chorych na astmę trudną [15]. Według danych *British Thoracic Society Difficult Asthma Registry* zespół OŜS występuje u 11% chorych na astmę trudną [16]. W badaniu przeprowadzonym u chorych na astmę trudną, u których występowały nocne zaburzenia oddechowe, zmęczenie i zła jakość snu, nocna poligrafia oddechowa pozwoliła na rozpoznanie zespołu OŜS u 49% chorych [17]. Współistnienie bezdechów śródseńskich u chorych na astmę należy podejrzewać przede wszystkim u osób z podwyższonym BMI [18]. W badaniu obejmującym 47 chorych na astmę trudną, u których wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*) wynosił średnio 31,7±6 kg/m², badanie PSG wykazało cechy zespołu OŜS u 74,5% chorych, w tym cechy umiarkowanej lub ciężkiej postaci tego zespołu – u 51% chorych [10]. Ryzyko współistnienia astmy i zespołu OŜS występuje nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci [19].

Przyczyny częstego współistnienia astmy i zespołu OŜS

nie są w pełni poznane. Wspólnymi zaburzeniami, często występującymi i w astmie, i w zespole OŜS są otyłość, refluks żołądkowo-przełykowy i upośledzona drożność nosa [20]. Otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka zespołu OŜS. Wykazano związek występowania astmy i otyłości, zarówno u dzieci i młodzieży [21], jak i u dorosłych [22]. W szczególności u kobiet, zarówno nadwaga, jak i otyłość wiążą się z większą częstością występowania astmy; jak wykazały badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce iloraz szans wystąpienia astmy u kobiet z nadwagą wzrasta do 1,5, a u kobiet otyłych – do 2,01 [23].

Do wystąpienia refluksu żołądkowo-przełykowego u chorych z zespołem OŜS przyczyniają się prawdopodobnie zmiany ciśnienia w klatce piersiowej podczas epizodów obturacji górnych dróg oddechowych w czasie snu powodujące cofanie się zawartości żołądka pod wpływem ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej [24]. Refluks żołądkowo-przełykowy, zazwyczaj o bezobjawowym przebiegu, występuje u większości (71,4%) chorych z zespołem OŜS [25]. U chorych na astmę częstość występowania refluksu żołądkowo-przełykowego jest również duża i wynosi od 36% [26] do 84% [27, 28]. Przypuszcza się, że refluks żołądkowo-przełykowy wywołany przez bezdechy śródseńskie może przyczyniać się do wystąpienia astmy [29].

Upośledzona drożność nosa, w tym także wywołana przez zapalenie błony śluzowej nosa, jest jednym z czynników ryzyka zespołu OŜS [30]. U większości chorych na astmę występują objawy zapalenia błony śluzowej nosa [31]. Można więc brać pod uwagę możliwość, że upośledzona drożność nosa może być jednym z czynników sprzyjających częstszemu współistnieniu astmy i zespołu OŜS. Czynniki łączącymi astmę i zespół OŜS mogą być także: wzmożone napięcie układu przywspółczulnego w czasie bezdechów śródseńskich, skurcz oskrzeli związany odruchem na hipoksemię, podrażnienie receptorów w górnych drogach oddechowych, zaburzenia neurohormonalne w czasie snu i wzrost mediatorów zapalnych [29].

Z zagadnieniem współistnienia astmy i zespołu OŜS łączą się ważne aspekty praktyczne. Bezdechy śródseńskie mogą być bowiem przyczyną nocnych dolegliwości zgłaszanych przez chorych na astmę, co może prowadzić do niepotrzebnego i nieskutecznego zwiększania dawek leków przeciwastmatycznych [32]. U chorych na astmę ze współistniejącym ciężkim zespołem OŜS roczny spadek FEV₁ jest trzykrotnie większy niż u chorych bez współistnienia bezdechów śródseńskich [33]. Z kolei u chorych z zespołem OŜS współistnienie astmy powoduje większe nasilenie hipoksemii w następstwie bezdechów śródseńskich [34].

Metodą z wyboru leczenia chorych na ciężką postać zespołu OŜS jest zastosowanie aparatu utrzymującego ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*). Zastosowanie CPAP nie tylko eliminuje bezdechy śródseńskie, zwiększa utlenowanie krwi tętniczej w czasie snu i poprawia architekturę snu, ale także ma korzystne działania związane z wpływem na układ wegetatywny i ze zmniejszeniem nasilenia ogólnoustrojowego zapalenia [35]. Może to mieć korzystny wpływ na przebieg astmy.

Pierwsze doniesienie dokumentujące ustępowanie objawów astmy nocnej u chorego ze współistniejącym zespołem OBS, u którego zastosowano CPAP opublikował Guilleminault 30 lat temu [36]. W kolejnych latach wykazano, że jeśli u chorych na astmę występują także nasilone objawy zespołu OBS, to zastosowanie CPAP może korzystnie wpłynąć także na przebieg astmy [11, 35, 37–39]. Zastosowanie CPAP może zmniejszać nasilenie nie tylko nocnych, ale także dziennych objawów astmy [38], powodować zmniejszenie częstości stosowania leków bronchodylatacyjnych i ograniczać spadek FEV₁ [37]. Dlatego w wypadku współistnienia astmy z zespołem OBS uzasadnione może być zastosowanie CPAP u chorych nie tylko z ciężką, ale także umiarkowaną, a niekiedy także łagodną postacią zespołu OBS. Obecnie jednak w Polsce zalecenia dotyczące refundacji aparatów do leczenia bezdechów śródseńnych u chorych z zespołem OBS w stopniu nasilenia innym niż ciężka nie uwzględniają współistnienia astmy [40].

Przedstawione dane wskazują, że u niektórych chorych na astmę uzasadnione jest poszukiwanie współistniejącego zespołu OBS, ponieważ bezdechy i okresy sypconego oddechu w czasie snu mogą przyczyniać się do nasilania objawów astmy. W szczególności zespół OBS należy podejrzewać u tych chorych na astmę, u których występują objawy zaburzeń wentylacyjnych w czasie snu. Zastosowanie CPAP w czasie snu może mieć korzystny wpływ zarówno na przebieg zespołu OBS, jak i astmy.

PIŚMIENICTWO

- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
- Brzecka A, Davies SF. Profound sleep hypoxia in morbidly obese hypercapnic patients with obstructive sleep apnea. *Mater Med Pol*. 1993;25(2):63-71.
- Szulakowski P, Pierzchała W. [The consequences of sleep structure disturbances in sleep apnea syndrome]. *Wiad Lek*. 2000;53(5-6):326-340.
- Drager LF, McEvoy RD, Barbe F et al. INCOSACT Initiative. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017;136(19):1840-1850. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.
- Hudgel DW, Shucard DW. Coexistence of sleep apnea and asthma resulting in severe sleep hypoxemia. *JAMA*. 1979;242(25):2789-2790.
- Teodorescu M, Consens FB, Bria WF et al. Correlates of daytime sleepiness in patients with asthma. *Sleep Med*. 2006;7(8):607-613.
- Teodorescu M, Consens FB, Bria WF et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest*. 2009;135(5):1125-1132.
- Kumar R, Nagar D, Mallick A, et al. Obstructive sleep apnoea and atopy among middle aged chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma patients. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(9):615-618.
- Julien JY, Martin JG, Ernst P et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):371-376.
- Guven SF, Dursun AB, Ciftci B et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with difficult-to-treat asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(2):153-159. doi: 10.12932/AP0360.32.2.2013.
- Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2005;99(5):529-534.
- Shen TC, Lin CL, Wei CC et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients with Asthma: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(6): e0128461. doi: 10.1371/journal.pone.0128461.
- Auckley D, Moallem M, Shaman Z et al. Findings of a Berlin Questionnaire survey: comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic. *Sleep Med*. 2008;9(5):494-499.
- Heck S, Al-Shobash S, Rapp D et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):28. doi: 10.1038/s41533-017-0026-x.
- Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016;21(8):1384-1390. doi: 10.1111/resp.12838.
- Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A et al. British Thoracic Society Difficult Asthma Network. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71(4):339-346. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207630
- Taillé C, Rouvel-Talleg A, Stoica M et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLoS One*. 2016;11(3): e0150042. doi: 10.1371/journal.pone.0150042..
- Kong DL, Qin Z, Shen H et al. Association of obstructive sleep apnea with asthma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):4088. doi: 10.1038/s41598-017-04446-6.
- Trivedi M, ElMallah M, Bailey E et al. Pediatric obstructive sleep apnea and asthma: clinical implications. *Pediatr Ann*. 2017;46(9):e332-e335. doi: 10.3928/19382359-20170815-03.
- Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A et al. Obstructive sleep apnea and asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2013;39(5):604-612. doi: 10.1590/S1806-37132013000500011.
- Papoutsakis C, Chondronikola M, Antonogeorgos G et al. Associations between central obesity and asthma in children and adolescents: a case-control study. *J Asthma*. 2015;52(2):128-134. doi: 10.3109/02770903.2014.954291
- Dixon AE, Holguin F, Sood A et al. American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(5):325-335. doi: 10.1513/pats.200903-013ST.
- Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A et al. Obesity - a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutr*. 2015;18(3): 530-536. doi: 10.1017/S1368980014000676.
- Orr WC, Robert JJ, Houck JR et al. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(4):330-334.
- Samelson CF. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1989;12(5):475-476.
- Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest*. 2004;126(5):1490-1494.
- Harding SM, Richter JE, Guzzo MR et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med*. 1996;100(4):395-405.

28. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):987-999.
29. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):71-78.
30. Berry RB. Sleep and obstructive lung diseases. In: Berry RB, ed.: *Fundamentals of Sleep Medicine.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012, p. 409-428.
31. Provost D, Iwatsubo Y, Riviere S et al. The impact of allergic rhinitis on the management of asthma in a working population. *BMC Pulm Med.* 2015;15(142). doi: 10.1186/s12890-015-0136-6.
32. Owens RL, Macrea MM, Teodorescu M. The overlaps of asthma or COPD with OSA: A focused review. *Respirology.* 2017;22(6):1073-1083. doi: 10.1111/resp.13107.
33. Wang TY, Lo YL, Lin SM et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):55. doi: 10.1186/s12890-017-0398-2.
34. Sundbom F, Janson C, Malinovschi A, Lindberg E. Effects of coexisting asthma and obstructive sleep apnea on sleep architecture, oxygen saturation, and systemic inflammation in women. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(2):253-259. doi: 10.5664/jcsm.6946.
35. Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(4):350-357.
36. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J.* 1988;1(10):902-907.
37. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(6):1502-1504.
38. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma.* 2012; 49(6):620-628. doi: 10.3109/02770903.2012.689408.
39. Brzecka A, Pawelec-Winiarz M, Piesiak P et al. Ustąpienie przewlekłego nocnego kaszlu po zastosowaniu leczenia ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) u chorego z astmą i zespołem obturacyjnego bezdechu śródśennego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011;79(2):121-126.
40. Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCs) u dorosłych. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(3):221-258.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Brzecka

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław, Polska
tel.: 71 3349559,
e-mail: anna.brzecka@umed.wroc.pl

Nadesłano: 17.03.2018

Zaakceptowano: 03.04.2018

SEKSUALNOŚĆ KOBIETY W POŁOGU

THE SEXUALITY OF WOMAN IN PUERPERIUM

Barbara Kalbarczyk¹, Marcin Bobiński², Mieczysław Szatanek¹, Bartłomiej Kalbarczyk³, Robert Rojewski³, Jan Kotarski²

¹ RADOMSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR TYTUSA CHAŁUBIŃSKIEGO, ODDZIAŁ GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY Z ODCINKIEM CHIRURGII GINEKOLOGICZNEJ JEDNEGO DNIA, RADOM, POLSKA

² I KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ I GINEKOLOGII, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

³ RADOMSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR TYTUSA CHAŁUBIŃSKIEGO, ODDZIAŁ CHIRURGII OGÓLNEJ Z ODCINKIEM ZABIEGOWYM JEDNEGO DNIA, RADOM, POLSKA

STRESZCZENIE

Po porodzie zachodzą u organizmie kobiety zmiany fizyczne, hormonalne, psychiczne oddziałujące na stan emocjonalny. Mają one istotny wpływ na funkcjonowanie w rodzinie, w tym na jakość życia seksualnego. Wśród najważniejszych czynników wpływających na relacje z partnerem należy wymienić sposób ukończenia ciąży, zmiany hormonalne, karmienie piersią, oraz często występującą depresję poporodową. Niestety problem seksualności w tym szczególnym okresie życia kobiety jest często pomijany i bagatelizowany zarówno przez kobiety, jak i przez lekarzy.

SŁOWA KLUCZOWE: połów, seksualność, satysfakcja seksualna

ABSTRACT

After the birth various physical, hormonal and psychological changes affect women's emotional status. These significantly impact their family life including the quality of sexual relationships. Among these factors the method of birth, hormonal changes, breast feeding and incidence of postpartal depression are considered to affect relations with the partner. Unfortunately the sexuality in this special time in women's life is commonly avoided or underestimated both by woman and doctors.

KEY WORDS: puerperium, sexuality, sexual satisfaction

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 421-424

WSTĘP

Seksualność jest integralną częścią osobowości każdego człowieka. Niezależnie od warunków społeczno-ekonomicznych oraz czasów, w których żyjemy, odgrywa istotną rolę w naszym życiu. Determinuje bowiem potrzeby sfery intymnej oraz decyduje o przedłużeniu gatunku. Nie ma jednej słusznej definicji seksualności człowieka. Za najbardziej wszechstronną uważa się tę z 2005 roku: „seksualność jest podstawowym elementem bycia człowiekiem przez całe życie, obejmującym płciową identyfikację i rolę, orientację seksualną, seks, erotyzm, pożądanie, intymność i reprodukcję, jest doświadczana w zachowaniach i wyrażana w myślach, fantazjach, przeżyciach, przekonaniach, wartościach, rolach i związkach.

Seksualność powstaje na skutek skomplikowanych interakcji czynników: biologicznych, psychologicznych, społecznych, ekonomicznych, politycznych, kulturowych, etycznych, prawnych, historycznych, religijnych i duchowych” [1]. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) deklaruje, że seksualność jest podstawową potrzebą i atrybutem człowieczeństwa i nie może być oddzielana od innych aspektów życia [2].

Niezależnie od zakresu definicji, istnieje wiele aspektów wpływających na seksualność kobiet. Według Basson czynniki, które bezpośrednio warunkują podejmowanie aktywności seksualnej przez kobietę, to potrzeba czułości i uznania dla partnera, potrzeba potwierdzenia kobiecości i własnej atrakcyjności, pragnienie wzmocnienia więzi partnerskiej, poprawienie poczucia dobrostanu psychicznego oraz zmniejszenie poczucia winy i lęku z powodu zbyt rzadkich kontaktów seksualnych [3].

Poród jest jednym z najważniejszych i najbardziej przełomowych momentów w życiu każdej pary. Okres połogu charakteryzuje się zmianą priorytetów oraz dotychczasowego stylu życia. Wpływa także na seksualność kobiety. Zmiany zachodzące w okresie poporodowym, zarówno w sferze somatycznej, psychologicznej, jak i społeczno-kulturowej oraz specyficzne problemy tego okresu mają wpływ na odczucie satysfakcji z życia seksualnego [4]. Jakość życia seksualnego kobiety na tym etapie życia różni się wyraźnie w porównaniu z czasem przed ciążą. Za najważniejsze determinanty tych różnic uważa się: postawę wobec seksu, zachowania i potrzeby seksualne, reaktywność seksualną, integrację zachowań seksualnych z osobowością, miłością, osobą partnera [5].

W badaniach wielu społeczeństw stwierdzono, że około połowa kobiet rozpoczyna współżycie w ciągu 6 tygodni po porodzie bez względu na drogę porodu i karmienie piersią [6]. Natomiast w badaniach Skrzypulec 70% kobiet podejmuje współżycie płciowe w ciągu 3 miesięcy od porodu, a 14% jeszcze w okresie połogu [7]. Robson zwraca uwagę, że co prawda 1/3 kobiet rozpoczyna współżycie do 6. tygodnia po porodzie, a prawie wszystkie do 12., jednakże częstotliwość współżycia jest mniejsza niż przed ciążą z powodu zmęczenia [8].

Pierwszy stosunek po porodzie zazwyczaj budzi lęk wśród kobiet, wywołany obrażeniami fizycznymi związanymi z porodem, jak również stanem emocjonalnym oraz ogólnym przemęczeniem. Kobiety skarżą się na spadek popędu płciowego, bolesne stosunki, zmniejszenie ilości wydzieliny pochwowej, uczucie niedopasowania narządów płciowych, bolesność piersi oraz słabsze i krótsze orgazmy, występowanie nietrzymania moczu [9, 10]. Niewątpliwie powrót do współżycia po ciąży jest kwestią indywidualną. Bardzo ważnym aspektem jest sposób ukończenia ciąży. Od lat obserwujemy tendencję wzrostową, jeśli chodzi o rozwiązanie ciąży sposobem cięcia cesarskiego. Na taki stan rzeczy w sposób znaczący wpływają media, a szczególnie programy telewizyjne, przedstawiając poród siłami natury jako czynnik negatywnie wpływający na późniejsze życie seksualne w przeciwieństwie do cięcia cesarskiego [11]. W badaniach Pukall i Cappell, okazało się, iż 21% ankietowanych kobiet uznało, że poród przez cięcie cesarskie uchroni je przed problemami seksualnymi w przyszłości. Jednocześnie przyznały, że media były dla nich głównym źródłem informacji [11].

Jak pokazują badania, kobiety, które rodziły cięciem cesarskim nie miały obaw związanych z ponownym rozpoczęciem współżycia oraz częściej wyrażały zadowolenie z kontaktów intymnych zarówno przed ciążą, jak i po porodzie [5]. Jednakże ból w okolicy rany po cięciu cesarskim odczuwało aż 34,7% kobiet [12].

Natomiast poród naturalny, prowadzi do uszkodzeń struktur powięziowo-mięśniowo-nerwowych. Może to powodować takie nieprawidłowości, jak nietrzymanie moczu i stolca oraz dyspareunię. Według danych epidemiologicznych zwiększa się 4–11-krotnie ryzyko wystąpienia zaburzeń statyki dna miednicy po porodzie drogą pochwową [4]. Dlatego też coraz więcej kobiet, bojąc się powikłań oraz pogorszenia jakości życia seksualnego po porodzie siłami natury, oczekuje rozwiązania ciąży cięciem cesarskim.

Wpływ na późniejsze życie seksualne po porodzie siłami natury ma procedura nacięcia krocza. W Polsce często przeprowadza się ją rutynowo szczególnie podczas pierwszego porodu, w celu zapobieżeniu pęknięciu tkanek wewnętrznych oraz uszkodzeniu mięśni przepony moczowo-płciowej i mięśnia zwieracza zewnętrznego odbytu [9]. U kobiet z nieuszkodzonym kroczem lub pęknięciem pierwszego stopnia stwierdzono bardziej satysfakcjonujące życie seksualne, mniejszy ból przy współżyciu i występowanie intensywniejszych orgazmów w porównaniu z kobietami, które doznały poważnych uszkodzeń krocza lub miały wykonaną episiotomię [9, 12]. Kobiety po porodach

zabiegowych: kleszczowych lub z wykorzystaniem próżniociągu częściej doświadczają dyspareunii niż kobiety, które przeszły porody niezabiegowe lub drogą cięcia cesarskiego [9, 12]. Należyta staranność przy zeszytciu krocza po porodzie z odtworzeniem prawidłowej anatomii tej okolicy posiada ogromne znaczenie nie tylko w zachowaniu statyki narządu, lecz także w jakości życia seksualnego. Niestety uszkodzenia struktur dna miednicy a co za tym idzie nieprawidłowości czynnościowe, dotyczą aż 85% kobiet po porodach siłami natury [4]. Oprócz następstw atrofii połogowej mniejsza satysfakcja seksualna kobiet może być związana z tzw. zespołem luźnej pochwy lub dolegliwościami bólowymi w trakcie stosunku.

Innym problemem mogącym wystąpić po porodzie naturalnym, jest wysiłkowe nietrzymanie moczu. Pojawiać się ono może na skutek zmian hormonalnych związanych z ciążą lub/i uszkodzenia mięśni dna miednicy. Wiele kobiet gubiących mocz unika kontaktów seksualnych w obawie przed odrzuceniem ze strony partnera lub dyspareunią [13]. Opisano szczególną postać nietrzymania moczu występującą wyłącznie w czasie stosunku płciowego. W okresie połogu częstość występowania tej postaci nietrzymania moczu jest wysoka. W trakcie przedłużonego drugiego okresu porodu może dojść do niedokrwienia z ucisku lub uszkodzenia gałązek nerwu sromowego [4]. Chociaż dotychczas nie uzyskano mocnych dowodów klinicznych, neuropatia nerwu sromowego również może mieć wpływ na jakość życia seksualnego po porodzie.

Biorąc pod uwagę wszystkie uszkodzenia anatomiczne, jakie może nieść za sobą poród, a tym samym ich wpływ na późniejsze życie seksualne kobiety, bardzo ważne jest podjęcie przez lekarza położnika postępowania zmniejszającego ryzyko tychże powikłań. Dla jakości życia seksualnego po narodzinach dziecka ma znaczenie także kwestia relacji z partnerem. Bliska więź małżeńska, wzajemna czułość i serdeczność ułatwiają uzyskanie satysfakcji seksualnej. Składa się na nią częstość zbliżeń, osiągnięcie orgazmu, zaspokojenie potrzeb seksualnych i szczęście małżeńskie [9].

Większość kobiet odczuwa mniejsze potrzeby seksualne w połogu. Spowodowane jest to zmęczeniem, lękiem przed kolejną ciążą czy utratą wrażliwości zmysłowej piersi [14]. Częściej współżyją seksualnie kobiety, które twierdzą, że życie seksualne jest dla nich istotne lub bardzo istotne [12]. Niemniej jednak, jak pokazują badania, najczęściej to mężczyzna dąży pierwszy do zbliżenia po urodzeniu dziecka. Natomiast kobiety w porównaniu z mężczyznami prawie dwukrotnie częściej odczuwają niższy poziom satysfakcji ze współżycia po porodzie [15].

Wpływ na seksualność kobiet ma też obraz własnego ciała. Kobiety postrzegające siebie jako atrakcyjne miały wyższy poziom libido i mniej dyspareunii [16]. Innym problemem jest stan emocjonalny kobiety. Wahania nastroju, a nawet depresja poporodowa, występująca u 15% matek są przyczyną spadku libido [16]. Z tego względu, partner powinien się wykazać szczególnym wsparciem i wyrozumiałością w tym okresie, także w sferze aktywności seksualnej. Na relacje interpersonalne w związku mają wpływ coraz

powszechniejsze obecnie porody rodzinne. Ocenia się, że mężczyźni obecni przy porodzie odczuwają niższy poziom satysfakcji seksualnej w późniejszym czasie [15]. Dlatego tak ważne jest, aby mężczyzna świadomie i dobrowolnie uczestniczył w porodzie, bez nacisków ze strony partnerki.

W okresie poporodowym dochodzi do dynamicznie przebiegających zmian w stężeniu sterydów płciowych i hormonów gonadotropowych. Za zachowania seksualne kobiet odpowiadają estrogeny i hormony androgenne. Estrogeny pozytywnie wpływają na pożądanie, przyjemność, lubrykację czy częstość orgazmów. Natomiast niski poziom tych hormonów po ciąży, szczególnie w okresie karmienia piersią, powoduje spadek libido [14]. Również poziom prolaktyny podlega zmianom. W okresie karmienia piersią, podstawowy poziom prolaktyny będzie utrzymywał się na poziomie 2–4-krotnie wyższym niż u kobiety niebędącej w ciąży, i będzie on wzrastał 10–20-krotnie w czasie karmienia. Natomiast u kobiet niekarmiących piersią prolaktyna spadnie do poziomu sprzed ciąży około 7 dni po porodzie [6].

W następstwie niskiego stężenia estrogenów i wysokiego stężenia prolaktyny błona śluzowa pochwy staje się cieńsza, a wydzielanie śluzu skąpe, przez co nabłonek pochwy łatwo ulega ocieraniu i uszkodzeniu [14]. Wpływa to w istotny sposób na obniżenie jakości życia seksualnego. Również osiągnięcie orgazmu przez kobietę staje się trudniejsze. Oprócz wyżej wymienionych powodów jako przyczynę można wymienić zespół luźnej pochwy lub dolegliwości bólowe w trakcie stosunku. Zmęczenie czy lęk przed kolejną ciążą stanowią barierę w odczuwaniu przyjemności seksualnej.

Wiele kobiet po raz pierwszy doświadcza orgazmu po porodzie lub jest pobudzana erotycznie podczas karmienia. Jednak ze względu na uwarunkowania kulturowe, odczucia orgazmu podczas porodu czy karmienia piersią były zupełnie negowane przez kobiety, które ich doświadczały lub nawet wywoływały poczucie winy [15]. W przeprowadzonych badaniach, kobiety uznały też, że po zakończeniu karmienia piersią występujące orgazmy są bardziej intensywne niż przed ciążą [2].

Niewątpliwie sposób karmienia wybrany przez kobietę, ma związek z życiem seksualnym po ciąży. W trakcie laktacji bowiem zmniejsza się pobudliwość seksualna oraz następuje zmniejszenie zainteresowania seksem [14, 17]. Mają na to wpływ zmiany hormonalne, ale również tkliwość oraz obrzmienie piersi. Dlatego tak ważne jest unikanie ucisku na piersi oraz dobranie odpowiedniej pozycji podczas współżycia [18].

W przeszłości powszechne było przekonanie, iż kobieta, która karmi nie miesiączkuje i nie zachodzi w ciążę [14]. Jednak aby metoda LAM (*lactational amenorrhea method* – metoda laktacyjnego braku miesiączki) była skuteczna, należy spełnić kilka warunków. Kobieta musi być w okresie krótszym niż 6 miesięcy po porodzie, nie miesiączkuje, karmi wyłącznie piersią bez suplementacji przynajmniej co 4 godziny [6]. Ze względu na trudność w spełnieniu wszystkich warunków, LAM nie może być uznawana za pewną metodę antykoncepcji.

Natomiast u kobiet, które nie karmią piersią owulacja powraca około 4–6 tygodni po porodzie często przed wy-

stąpieniem pierwszej miesiączki, co zwiększa ryzyko zajścia w ciążę bezpośrednio po porodzie [6]. Stwierdzono, że 66% kobiet nie prowadzi obserwacji cyklu miesięczkowego w kierunku powrotu objawów płodności oraz nie orientuje się w zmianach hormonalnych związanych z płodnością. Aby zapobiec kolejnemu zajściu w ciążę, pary stosują zazwyczaj prezerwatywę lub stosunek przerywany [14]. Brak elementarnej wiedzy na temat procesów zachodzących w organizmie po porodzie uniemożliwia świadomy wybór odpowiedniej antykoncepcji i może prowadzić do niechcianej ciąży w krótkim czasie.

Trudno jednoznacznie stwierdzić, że hormonalne środki antykoncepcyjne zupełnie nie wpływają na laktację. Uważa się, że antykoncepcja zawierająca tylko progestageny jest bezpieczna w tym okresie zarówno dla matki, jak i dla dziecka [8, 9]. Pod tym kątem przebadano m.in. octan medroksyprogesteronu oraz podskórny implant z etonogestrellem.

Ze względu na zwiększone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zatorowości płucnej szczególnie do 6 tygodni po porodzie, odradza się stosowanie przez ten czas dwuskładnikowej tabletki antykoncepcyjnej nawet u kobiet, które nie karmią piersią. Dlatego też za metodę przejściową u tych pacjentek uważa się progestageny. Po tym okresie można bezpiecznie włączyć złożoną antykoncepcję hormonalną [6].

U pacjentek po porodzie przyjmujących „mini tabletki” progestagenne, szczególnie często obserwuje się zmniejszoną produkcję śluzu szyjkowego i wydzieliny pochwowej, a tym samym uczucie suchości w pochwie, co może negatywnie wpłynąć na jakość życia seksualnego. W celu rozwiązania tego problemu można stosować klasyczne lubrykanty lub miejscowo preparaty zawierające niewielką dawkę estrogenu [17]. Jeśli chodzi o antykoncepcję wewnątrzmaciczną, nie wykazano jej negatywnego wpływu na pokarm oraz większego odsetka wypadania wkładek niż ryzyko populacyjne. Dlatego też zakładanie IUD zaraz po porodzie staje się coraz powszechniejszą metodą antykoncepcyjną [6].

Okres po narodzinach dziecka jest równie ważnym, co trudnym momentem dla każdej kobiety. Zmiany zachodzące w jej życiu wpływają również na seksualność, która nadal pozostaje nieodłącznym aspektem życia oraz relacji w związku również po ciąży. Należy pamiętać, iż bycie matką nie może czynić z seksualności tematu tabu. Dlatego tak ważne jest niepomijanie tej sfery w rozmowach z pacjentką na wizytach kontrolnych oraz edukacja dotycząca zmian hormonalnych i antykoncepcji poporodowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Lew-Starowicz Z. Psychospołeczne podstawy seksualności. In: Lew-Starowicz Z, Skrzypulec V (eds). *Podstawy Seksuologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010, 25–26.
2. World Health Organization. *Education and treatment in human sexuality: the training of health professional*. Geneva, 1975 (WHO Technical Report Series No572) [download 29.01.2018] [pps.who.int/iris/bitstream/10665/.../1/WHO_TRS_572_eng.pdf](https://www.who.int/iris/bitstream/10665/.../1/WHO_TRS_572_eng.pdf).
3. Nowosielski K. Fiziologia reakcji seksualnej kobiet. In: Lew-Starowicz Z, Skrzypulec V (eds). *Podstawy Seksuologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010, 101–104.

4. Leeman LM, Rogers RG. Sex after childbirth. Postpartum sexual function. *Obst Gynecol.* 2012;119(3):647-655.
5. Gałązka I, Poremska K, Kobiółka A et al. Porównanie zachowań intymnych kobiet w okresie przed ciążą i po porodzie. *Zdr Dobrost.* 2013;3:53-67.
6. Teal SB. Antykoncepcja po porodzie. In: Dębski R (ed.). *Ginekologia w praktyce klinicznej.* Wrocław: Edra, Urban & Partner, 2013, 1st edn, vol 3, ch. 15, 159-164.
7. Filipek K, Marcyniak ME, Kuran-Ohde J. Jakość współżycia płciowego kobiet 6 miesięcy po porodach drogami natury a samoocena stanu sromu i krocza. *Seksuol Pol.* 2014;12(2):58-63.
8. Robson K. Maternal sexuality during first pregnancy and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88:882-889.
9. Matusiak-Kita M, Zdrojewicz Z. Seksualność kobiet w ciąży, w okresie poporodowym i karmienia piersią. *Prz Seksuol.* 2010;6(1):12-16.
10. Dębski R. Antykoncepcja i seksualność. In: Lew-Starowicz Z, Lew-Starowicz M, Skrzypulec V (eds). *Seksuologia.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017, 439-444.
11. Reuters Health Information, Women Get Mixed Messages About Sexuality After Chidbirth – Medscape 2017 [download 29-01-2018] <http://www.medscape.com/viewarticle/889626?src=rss>.
12. Zysk N, Durka P. Wpływ macierzyństwa na seksualność kobiet. *Pol Prz Nauk Zdr* 2015;1(42):5-12.
13. Stadnicka G, Łepecka-Klusek C, Pilewska-Kozak AB et al. Satisfakcja seksualna kobiet po porodzie cz II. *Probl Pielęg.* 2015;23(3):362-366.
14. Sipiński A, Kazmierczak M, Ciesielska B. Ocena zachowań seksualnych kobiet karmiących. *Seksuol Pol.* 2005;3(2):52-59
15. Marcinkowska U, Kulig M, Lichoń M et al. Ocena współżycia seksualnego kobiet i mężczyzn w świetle porodów tradycyjnych i rodzinnych. *Ann Acad Med. Siles.* 2013;67(3):179-183
16. Lew-Starowicz Z, Skrzypulec V. Seksualność kobiet w okresie ciąży i połogu. In: Lew-Starowicz Z, Lew-Starowicz M, Skrzypulec V (eds). *Seksuologia.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017, 147-154
17. Dębski R. Antykoncepcja i seksualność. In: Lew-Starowicz Z, Lew-Starowicz M, Skrzypulec V (eds). *Seksuologia.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017; 439-444
18. Wiśłocka M. *Sztuka kochania. Witamina „M”* Warszawa: Iskry, 1991

ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Kotarski

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin, Polska
tel.: 81 53 27 847,
e-mail.: ginoklol@umlub.pl

Nadesłano: 04.02.2018

Zaakceptowano: 27.03.2018

ОПИСЫ ПРИПАДКОВ
CASE REPORTS**ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ:
АНАЛИЗ СЛУЧАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ СМЕРТИ И
ОБОСНОВАНИЕ СТАНДАРТОВ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА В
НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ****HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: AN INTRAOPERATIVE DEATH
CASE ANALYSIS AND SUBSTANTIATION OF THE STANDARDS
OF PERIOPERATIVE ANESTHETIC MANAGEMENT IN A NON-
CARDIOSURGERY CLINIC****Роман Н. Федосюк¹, Лилия О. Щупачинская²**¹ УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ, КИЕВ, УКРАИНА² ИНСТИТУТ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ НАМН УКРАИНЫ, КИЕВ, УКРАИНА**Roman N. Fedosiuk¹, Liliia O. Shchupachynska²**¹ UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES OF THE MINISTRY OF HEALTH, KYIV, UKRAINE² INSTITUTE OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, KYIV, UKRAINE**РЕЗЮМЕ**

Статья основана на анализе случая внезапной и неожиданной интраоперационной смерти 51-летней пациентки с гипертрофической кардиомиопатией во время некардиохирургической операции, проводившейся в некардиохирургической клинике, от острой преципитации обструкции выносящего тракта левого желудочка, спровоцированной операцией и анестезией. В статье подчёркивается важность повышения уровня осведомлённости некардиохирургических анестезиологов в данном вопросе и наличия чётких стандартов предоперационной оценки и периоперационного менеджмента пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с целью предупреждения фатальных медицинских ошибок. Приведен обзор литературы по данному заболеванию с акцентом на вопросах, касающихся анестезиологического обеспечения. Разработаны и предложены четыре стандарта периоперационного анестезиологического менеджмента пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, планируемых на некардиохирургические операции в условиях больниц общего профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная смерть, некардиохирургическая операция, периоперационный менеджмент, стандарты.

ABSTRACT

The article is based on the case analysis of a sudden and unexpected intraoperative death of a 51-year-old female patient with hypertrophic cardiomyopathy, who was undergoing a non-cardiac operation in a non-cardiosurgery clinic, from acute precipitation of left ventricular outflow tract obstruction provoked by surgery and anesthesia. It emphasizes the importance of raising non-cardiac anesthesiologists' awareness of the issue and having clear standards of pre-operative evaluation and perioperative management of patients with hypertrophic cardiomyopathy in order to avoid fatal medical errors. A literature review on the disease with an accent on anesthesia-related issues is also given, and four standards of perioperative anesthetic management of patients with hypertrophic cardiomyopathy presenting for non-cardiac surgery in general hospital settings are developed and offered.

KEY WORDS: hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, non-cardiac surgery, perioperative management, standards

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 425-435

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, характеризующееся гипертрофией стенок левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) и

интермиттирующей или постоянной динамической обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) с угрозой внезапной смерти.

В обычной некардиохирургической анестезиологической практике ГКМП встречается значительно чаще,

чем можно ожидать, иногда – в недиагностированной форме во время рутинного предоперационного осмотра. Но даже у бессимптомного пациента хирургический стресс и анестезия могут спровоцировать внезапную манифестацию или эскалацию обструкции ВТЛЖ, способной фатально повлиять на конечный результат лечения, если надлежащие меры по ее предупреждению не будут предприняты. Для надежного интраоперационного менеджмента пациентов с ГКМП жизненно важной является их адекватная предоперационная клиническая и эхокардиоскопическая оценка с точки зрения выраженности основных патофизиологических феноменов и угрозы острой обструкции ВТЛЖ и внезапной смерти на операционном столе.

В Украине нет единого общенационального клинического протокола или других утвержденных на отраслевом уровне рекомендаций по периоперационному менеджменту пациентов с ГКМП при некардиохирургических операциях. В этой работе мы:

- приводим краткий систематический обзор литературы по ГКМП с акцентом на основных патоморфологических и патофизиологических феноменах этого специфического заболевания, а также современных методах его диагностики и лечения;
- представляем случай внезапной интраоперационной смерти пациентки с ГКМП во время некардиохирургической операции с анализом диагностических и лечебных недостатков в её периоперационном медицинском обслуживании кардиологами и анестезиологами;
- предлагаем стандарты периоперационного менеджмента пациентов с ГКМП при проведении им некардиохирургических операций в некардиохирургических клиниках, разработанные нами на основе обзора научной медицинской литературы и анализа данного случая.

ОБЗОР

Эпидемиология. ГКМП – самое распространенное генетическое заболевание сердечно-сосудистой системы, встречающееся примерно у одного человека из 500 [1]. ГКМП является основной причиной внезапной, неожиданной смерти у внешне здоровых людей, особенно у бессимптомных лиц и атлетов молодого возраста. По данным американских Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США между 1989 и 1996 годами количество летальных случаев от внезапной остановки сердца среди лиц 15-34 лет увеличилось на 10%, один на 200 000 атлетов-старшекласников средних школ внезапно умирает без предварительных кардиологических симптомов [2, 3].

Этиология. ГКМП наследуется по аутосомно-доминантному типу, обуславливая «50/50» вероятность болезни у членов семьи первой линии родства – родителей, братьев-сестёр, детей. Для этого заболевания характерна высокая генная гетерогенность (11 генов, более 1440 мутаций) [4, 5, 6], отсутствие «дискриминации» (встречается среди мужчин и женщин и людей разных рас), значительная вариабельность экспрессии ответственных генов (развивается не у всех лиц с патологическим геном), наличие случаев мутации сразу двух генов (ожидается более тяжелая форма ГКМП), манифестация в любом возрасте. Клинический скрининг в семье больного рекомендуется проводить 1 раз в 12-18 месяцев среди детей и подростков и 1 раз в 5 лет среди взрослых.

Патоморфология. Микроскопически при ГКМП находят [7, 8, 9]:

- 1) хаотичное расположение волокон кардиомиоцитов в пораженных участках миокарда, особенно миокарде МЖП, вместо их нормальной, параллельной организации;
- 2) увеличение толщины стенок сосудов коронарного микроциркуляторного русла с увеличением соотношения «толщина стенки/диаметр просвета» до 2-х раз, являющееся причиной развития коронарной дисфункцией дистального типа (постоянная «немая» ишемия и повреждение миокарда);
- 3) фиброз миокарда, вызывающий увеличение жесткости и развитие диастолической дисфункции ЛЖ со склонностью к желудочковым и наджелудочковым дизритмиям.

Макроскопически при ГКМП обнаруживают ремоделирование ЛЖ – гипертрофию стенок, уменьшение размера и изменение формы камеры, создающие анатомические предпосылки к обструкции кровотока в ВТЛШ. Любой сегмент миокарда может поражаться, но в 90% случаев вовлекается МЖП. Типичная находка при ЭХО-КС – толщина перегородки >13 мм и ее отношение к толщине задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) >1,3. [10, 11]. Толщина МЖП при ГКМП имеет прогностическое значение в отношении рисков внезапной смерти:

- <15 мм – риск внезапной смерти составляет 0,0 случаев на 1000 пациент-лет;
- >30 мм – риск внезапной смерти составляет 18,2 случаев на 1000 пациент-лет (из 100 пациентов в течение 10 лет внезапно умрет почти каждый пятый) [12].

Различают симметричную (концентрическую) и асимметричную ГКМП, а в структуре последней – четыре основные морфологические фенотипы в зависимости от сегмента МЖП, больше всего подвергнувшегося гипертрофии: базальную, катеноидную, апикальную и сплошную [13].

Патофизиология. Выделяют четыре основные патофизиологические феномены ГКМП: систолическая гиперфункция ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, динамическая обструкция ВТЛЖ и функциональная недостаточность митрального клапана (МК).

Патофизиологический феномен-1: систолическая гиперфункция ЛЖ. Как при необструктивной, так и при обструктивной форме ГКМП фракция выброса (ФВ) ЛЖ оказывается нормальной или супранормальной (до 80%). Однако, несмотря на нормальную ФВ, уменьшенные размеры камеры ЛЖ и, соответственно, конечного диасто-

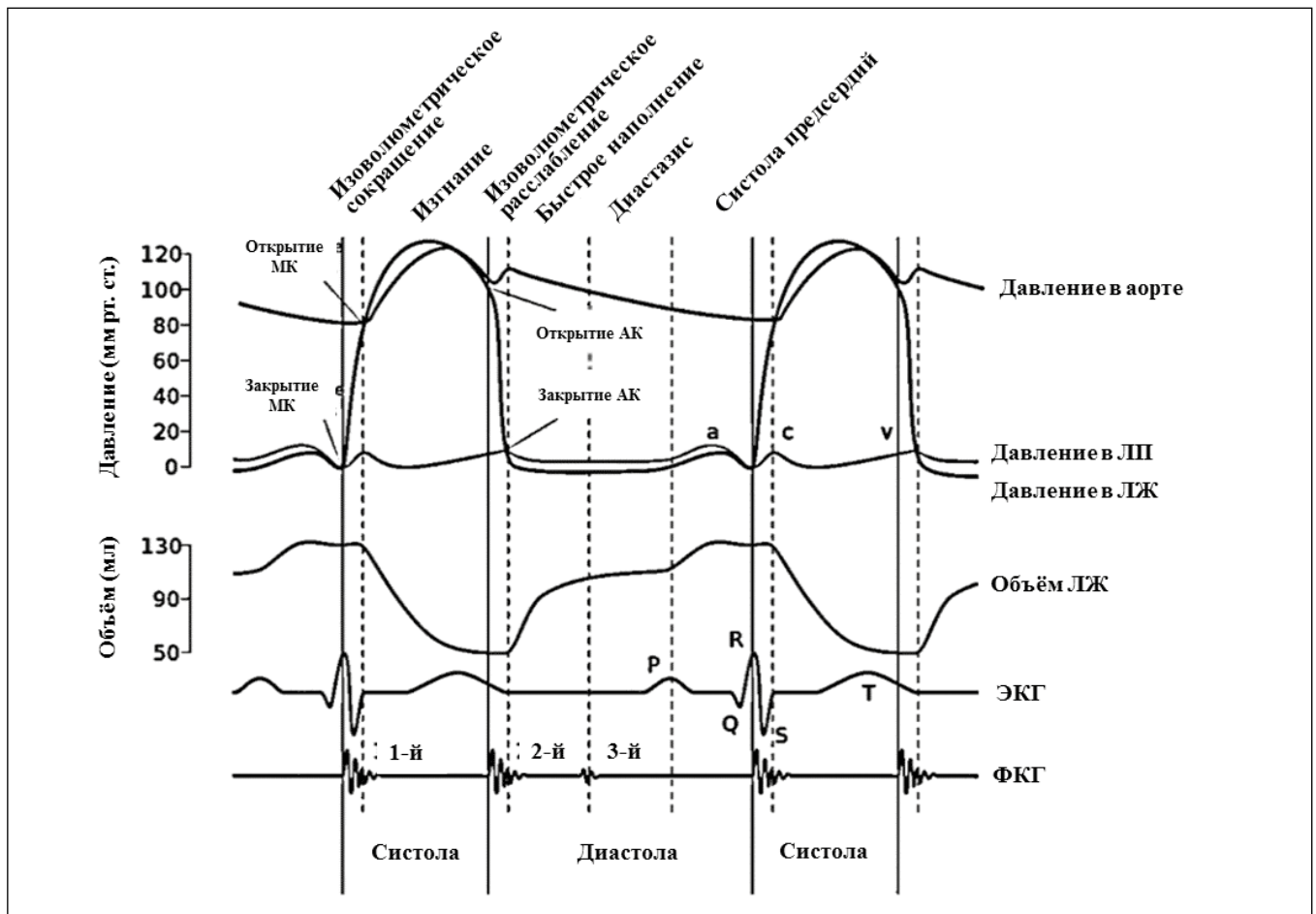


Рис. 1. Фазы нормального сердечного цикла.

лического объема (КДО) ЛЖ обуславливают низкий ударный объем и низкий сердечный выброс. У 2-5% пациентов систолическая функция ЛЖ по мере прогрессирования болезни снижается из-за миокардиодистрофии и фиброза. Фракция выброса менее 50% в состоянии покоя является признаком конечной стадии заболевания и ассоциируется с высокой летальностью (11% пациентов в год), включая риск внезапной смерти [14].

Патофизиологический феномен-2: диастолическая дисфункция ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ заключается в неспособности ЛЖ адекватно наполниться кровью, то есть принять объем крови, достаточный для поддержания адекватного сердечного выброса в условиях нормального среднего давления в легочных венах (<12 мм рт. ст.). В норме наполнение ЛЖ в диастолу происходит в три этапа или фазы: фазу быстрого раннего наполнения (обеспечивает до 70% последующего ударного объема ЛЖ), фазу медленного наполнения или диастазиса (увеличение объема ЛЖ незначительное) и фазу быстрого позднего наполнения или фазу систолы левого предсердия (обеспечивает до 30% последующего ударного объема ЛЖ) (рис. 1).

Основными детерминантами диастолической функции/дисфункции ЛЖ являются:

1) расслабление / релаксация миокарда ЛЖ – активный процесс, определяемый:

- скоростью диссоциации актин-миозинового комплекса (энерго-зависимый процесс);
- растяжением сжатых во время систолы эластических структур миокарда (энерго-независимый процесс);
- 2) податливость / комплаинс стенок ЛЖ (степень изменения объема желудочка при заданном изменении давления) – пассивный процесс, определяемый:
 - механическими свойствами (жесткостью) структур миокарда – кардиомиоцитов, соединительно-тканной стромы, сосудистого русла;
 - геометрией ЛЖ (соотношение объема стенок и объема камеры);
 - перикардальными ограничениями.

Причинами диастолической дисфункции ЛЖ при ГКМП является нарушение (замедление) активной релаксации миокарда ЛЖ и нарушение (уменьшение) пассивной податливости стенок ЛЖ. Оценить степень диастолической дисфункции ЛЖ неинвазивно можно путем анализа характеристик спектра так называемого трансмитрального диастолического потока (ТМДП) с помощью ЭХО-КС в импульсно-волновом доплеровском режиме (табл. 1).

Различают четыре степени диастолической дисфункции ЛЖ (рис. 2 и 3):

1) «замедленная релаксация ЛЖ» – медленное расслабление миокарда приводит к замедлению раннего

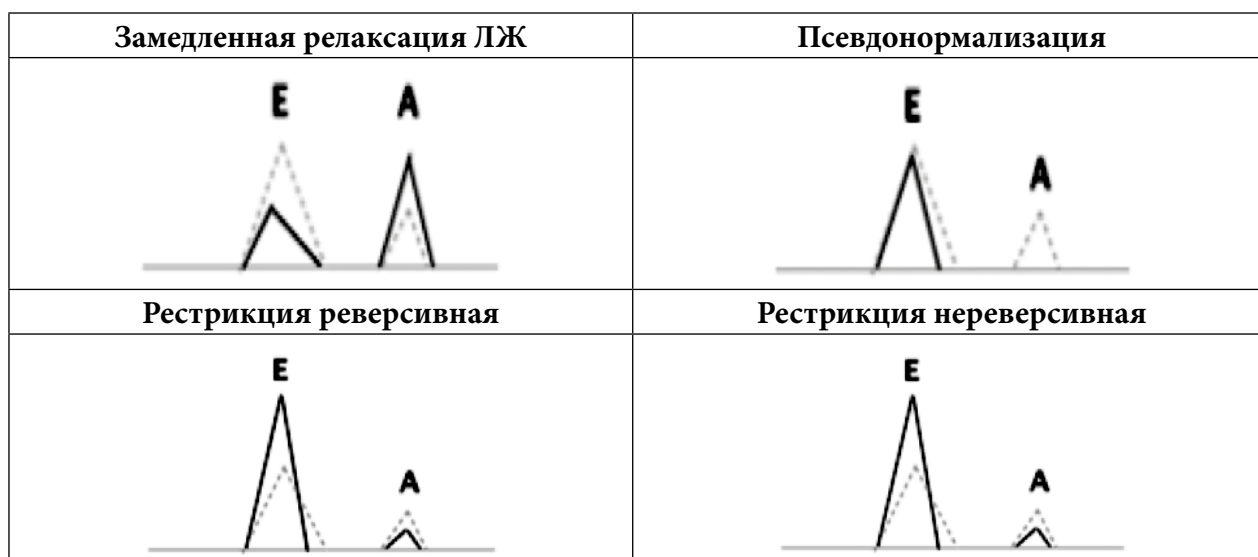


Рис. 2. Четыре степени диастолической дисфункции ЛЖ.

диастолического наполнения ЛЖ (уменьшение амплитуды волны E), которое полностью компенсируется поздним диастолическим наполнением ЛЖ за счет систолы ЛП (увеличение амплитуды волны A): $E/A < 1$, $DT > 240$ мс, $IVRT > 100$ мс;

2) «псевдонормализация» – растущее сопротивление ЛЖ преодолевается ростом давления в ЛП, то есть ростом градиента давления между ЛП и ЛЖ (увеличение амплитуды волны E и возвращение пропорции E/A к норме), но продолжительность фаз изоволюметрического расслабления и раннего диастолического наполнения ЛЖ сокращается: $E/A > 1$ (1,0-1,5), $DT > 160$ мс, $IVRT < 90$ мс;

3) «рестрикция реверсивная» – градиент давления между ЛП и ЛЖ продолжает расти, ЛП выведено из строя (амплитуда волны E растет, а волны A снижается вплоть до полного исчезновения); наполнение ЛЖ начинается рано, но быстро прекращается; приток крови к ЛЖ снижен критически; застой в легких; манёвр Вальсальвы превращает рестриктивную эхокардиоскопическую картину в псевдонормализационную: $E/A > 1,7$ (часто – до > 2-5), $DT < 160$ мс, $IVRT < 80$ мс;

4) «рестрикция неревверсивная» – отличается от реверсивной только тем, что манёвр Вальсальвы не способен перевести рестриктивную эхокардиоскопическую картину в псевдонормализационную; чем выше соотношение E/A и короче время DT, тем меньше шансов на возможность реверсии.

Патофизиологический феномен-3: обструкция ВТЛЖ. Суть этой аномалии – возникновение препятствия потоку крови из полости ЛЖ в аорту во время его систолы. Два свойства характеризуют обструкцию ВТЛЖ при ГКМП (табл. II):

1) мультифакторность (имеет несколько патоморфологических и патофизиологических причинных факторов);

2) динамичность (количественно меняется во времени и зависит от текущих параметров гемодинамики, некоторые отклонения которых способны спровоцировать резкое её усиление и даже внезапную смерть больного).

Ситуативная эскалация данной аномалии является непосредственной причиной внезапной, часто абсолютно неожиданной смерти больных, в особенности – молодых атлетов во время спортивных соревнований.

По степени обструкции ВТЛЖ пациентов разделяют на три группы: тех, у кого нет обструкции; тех, у кого отмечается лабильная обструкция (только при нагрузке); тех, у кого обструкция определяется даже в состоянии покоя [15, 16, 17,18] (табл. III).

Патофизиологический феномен-4: функциональная недостаточность митрального клапана (МК). Специфической внутрисердечной гемодинамической поломкой при ГКМП является упомянутое выше (см. табл. II) переднее движение (смещение) передней створки МК в систолу или SAM (от англ. Systolic Anterior Motion), возникновению которого способствует аномально близкое к аортальному клапану размещение митрального клапанного аппарата. Возникновение SAM обусловлено двумя факторами:

1) гидродинамической силой тяги быстрого аортального потока крови из ЛЖ (притяжение створки перпендикулярно направлению потока по механизму эффекта Вентури);

2) толкающей силой аортального потока крови из ЛЖ (лобовое, параллельное потоку крови сопротивление аномально расположенной створки).

Митральная регургитация (МР), вызванная SAM, по своим гидродинамическим и акустическим характеристикам отличается от МР при независимой от ГКМП недостаточности МК [19]. При первичной митральной недостаточности (патология створок) поток регургитационной крови при эхокардиоскопической визуализации

Таблица I. Основные параметры спектра ТМДП в норме

- E** – максимальная скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (норма – 70-100 см / с).
A – максимальная скорость кровотока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ или в фазу систолы предсердий (норма – 40-70 см / с).
E/A – соотношение максимальных скоростей кровотока в ранней и поздней быстрых фазах диастолического наполнения ЛЖ (норма – 1,0-1,5).
DT (deceleration time) – время замедления кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (от вершины до основания нисходящего колена волны E) (норма – 160-220 мс).
IVRT (isovolumic relaxation time) – время изоволюметрического расслабления ЛЖ или время между окончанием кровотока в выносящем (аортальном) тракте и началом кровотока в приносящем (трансмитральном) тракте (норма – 70-90 мс).
Диастолическая функция в норме: E/A > 1 (1,0-1,5), DT=160-220 мс, IVRT=70-90 мс.

**Таблица II.** Причины возникновения и провокаторы внезапной преципитации или эскалации обструкции ВТЛЖ

Причины	Провокаторы
<ul style="list-style-type: none"> • Гипертрофия базальных отделов миокарда ЛЖ. • Аномальное размещение митрального клапанного аппарата с возникновением лобового сопротивления кровотоку. • Так называемое переднее систолическое движение (смещение) передней створки МК (англ. SAM – Systolic Anterior Motion) и динамическое перекрытие ВТЛЖ по механизму эффекта Вентури. • Облитерация полости (резкое сближение стенок) ЛЖ. 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение КДО (преднагрузки): <ul style="list-style-type: none"> - гиповолемия - кровотечение. • Снижение общего периферического сосудистого сопротивления – ОПСС (постнагрузки): <ul style="list-style-type: none"> - вазодилатация (α-блокаторы, нитраты). • Усиление инотропизма миокарда: <ul style="list-style-type: none"> - симпатoadреналовая активация (страх, стресс, боль) - медикаменты (сердечные гликозиды, β-миметики). • Повышение хронотропизма миокарда: <ul style="list-style-type: none"> - симпатoadреналовая активация (страх, стресс, боль) - медикаменты (β-адреномиметики) - тахикардии.

Таблица III. Градация пациентов с ГКМП по степени обструкции ВТЛЖ

Гемодинамический статус	Условия	Градиенты давления
Обструкции нет	Состояние покоя	<30 мм рт. ст.
	Физиологическая провокация	<30 мм рт. ст.
Обструкция лабильная	Состояние покоя	<30 мм рт. ст.
	Физиологическая провокация	≥30 мм рт. ст.
Обструкция в состоянии покоя	Состояние покоя	≥30 мм рт. ст.

зации направляется передне-медиально и центрально и продолжается в течение всей систолы [20]; при МН от SAM поток регургитационной крови направляется задне-латерально и имеет пик в середине-конце систолы [21]. Любые факторы, увеличивающие скорость аортального потока крови из ЛЖ (уменьшение КДО ЛЖ или снижение ОПСС), усиливают интенсивность акустического шума и наоборот.

Клиника. Клиническая картина заболевания варьирует в широком диапазоне – от отсутствия каких-либо клинических проявлений у бессимптомных пациентов к постепенно инвалидизирующей сердечной дисфункции, которая проявляется уменьшением толерантности к физическим нагрузкам (одышка и т. п.), атипичной стенокардией (часто – в покое, а не при нагрузке), приступами головокружения и синкопами,

особенно после физических нагрузок (у 15% пациентов) [9, 20]. Характерным аускультативным феноменом ГКМП является шум МР от SAM, отличием которого от систолического шума истинной митральной недостаточности является его ослабление при приседании и рукопожатии (увеличивают ОПСС, уменьшая, таким образом, градиент давления и скорость кровотока в ВТЛЖ) и усиление в положении стоя и при маневре Вальсальвы (уменьшают КДО ЛЖ, увеличивая, таким образом, скорость кровотока в ВТЛЖ).

Диагностика. Диагностика заболевания основывается на семейном анамнезе, клинической оценке пациента и адекватном ЭХО-КС исследовании [22]. Изучение семейного анамнеза предполагает установление фактов верификации диагноза ГКМП или случаев внезапной смерти среди близких родствен-

Таблица IV. Предоперационные эхокардиоскопические параметры пациентки

Показатель	Май 2017 г.	Август 2017 г.
Толщина миокарда МЖП (мм)	16	21
Толщина миокарда задней стенки ЛЖ (мм)	15	22
КДО ЛЖ (мл)	83	55
ФВ ЛЖ (%)	45	46
Е/А	Е>А	Не указано
DT (мсек)	Не указано	Не указано
IVRT (мсек)	Не указано	Не указано
Градиент давления в ВТЛЖ (в покое)	Не указано	Не указано
Градиент давления в ВТЛЖ (при провокации)	Не указано	Не указано
Митральная регургитация	Незначительная	I ст.
Лёгочная гипертензия (мм рт. ст.)	Умеренная (40)	Умеренная
Гидроперикард (мм)	До 11 мм	До 8
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Систолическая дисфункция. ГМКП необструктивная. Диастолическая дисфункция, рестриктивный тип.	Систолическая дисфункция. ГМКП необструктивная (концентрическая). Диастолическая дисфункция, рестриктивный тип.

ников пациента. При клиническом обследовании акцентируется внимание на специфических для ГМКП жалобах, оценке сердечных шумов в состоянии покоя и при провокациях, определении функционального класса пациента по классификации NYHA – New York Heart Association (степень тяжести застойной сердечной недостаточности). ЭХО-КС должна установить и оценить количественно все патоморфологические и патофизиологические аномалии, описанные выше, с особым акцентом на выявлении так называемых «красных флажков» – параметров, указывающих на высокую угрозу внезапной смерти и требующих немедленного направления пациента к кардиохирургу (см. «Стандарт-3»).

Лечение. Лечебными опциями при ГМКП являются лекарственная терапия, эндоваскулярное вмешательство, открытая хирургия и имплантационные технологии.

1. Медикаментозное лечение направлено на уменьшение или элиминацию градиента давления в ВТЛЖ путем отрицательной фармакологической ино- и хронотропии. Применяют три группы препаратов: β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, дигопирамид [23, 15, 24, 25-29].
2. Алкогольная септальная абляция применяется с целью снижения инотропизма миокарда путем индукции септального инфаркта миокарда. Впервые этот метод описан недавно – в 1994 году [30]. Этанол вводят в септальные ветви левой передней нисходящей коронарной артерии [31]. Потенциальными осложнениями указанной манипуляции являются блокада правой ножки пучка Гиса (у 50% пациентов), атрио-вентрикулярная блокада, диссекция коронарной артерии, инфаркт миокарда отдаленной

локализации из-за некорректного выбора артерии, разрыв МЖП, сердечная недостаточность [31].

3. Хирургическое лечение состоит в хирургической коррекции МЖП, папиллярных мышц, передней створки МК. Первые успешные попытки хирургической коррекции ГМКП предприняты в 1958 в Великобритании [32, 33, 34]. Показаниями являются [16]: у бессимптомных пациентов – обструкция в ВТЛЖ с пиковым градиентом давления >30 в состоянии покоя и >50 при физической нагрузке или провокации; у симптомных пациентов – рефрактерная к медикаментозному лечению сердечная недостаточность II-III-IV класса по NYHA. Потенциальные осложнения – дефект МЖП, атрио-вентрикулярная блокада и аортальная недостаточность [24].
4. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора предпринимается для контроля вентрикулярных и суправентрикулярных дизритмий. Показаниями являются внезапная смерть родственника с ГМКП в семейном анамнезе, задокументированный пароксизм желудочковой тахикардии, синкопы (в состоянии покоя и при нагрузке) и толщина стенки ЛЖ >30 мм.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

внезапной смерти пациента с ГМКП на операционном столе

Женщина 54 лет, рост – 167 см, вес – 90 кг, индекс массы тела – 32,27, жительница г. Киева, по профессии – госслужащая. В течение 2017 г. дважды – 12-25 мая (13 койко-дней) и 8-19 августа (11 койко-дней) – лечилась в кардиологическом отделении одной из Киевских городских клинических больниц, где ей был установ-

лен диагноз «Ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения и покоя, ФК-III, кардиосклероз. ГКМП (необструктивная). Атеросклероз аорты и коронарных сосудов. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 4. Сердечная недостаточность II-A ст. со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ – 46%)». Как видно из формулировки, диагноз ГКМП оказался «завуалированным» в структуре диагноза ИБС.

Проведенные в кардиологическом отделении с разницей в три месяца двумя разными специалистами эхокардиоскопические исследования закончились заключениями о наличии у больной необструктивной ГКМП с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ = 45-46%) и диастолической дисфункцией ЛЖ рестриктивного типа (табл. IV). В протоколе ЭХО-КС исследования, однако, не оказалось крайне важных для понимания степени выраженности основных патофизиологических феноменов параметров, а именно:

- градиентов давления в ВТЛЖ в состоянии покоя и при провокации, без которых невозможна достоверная классификация ГКМП как обструктивной или необструктивной (следовательно, вывод о необструктивной форме ГКМП у данной пациентки был недостаточно обоснованным);
- количественных параметров диастолического наполнения ЛЖ (Е, А, Е/А, DT, IVRT) в покое и при провокации, без которых невозможно точно оценить степень диастолической дисфункции и её реверсивность;
- структурно-функциональной характеристики МК и особенностей митрального регургитационного потока в разные фазы систолы в контексте наличия или отсутствия SAM.

При изучении историй болезни пациентки не обнаружено данных о попытках клиницистов оценить упоминавшийся ими систолический шум на предмет SAM путём исследования его динамических акустических характеристик при физических провокациях.

В начале сентября 2017 г. пациентка была госпитализирована в отделение эндокринной хирургии для предоперационной подготовки и оперативного лечения (тиреоидэктомия) по жизненным показаниям в связи с диагностированной у неё папиллярной карциномой щитовидной железы (Ст. III. T₃ N_x M_x). Перед операцией она продолжила приём ранее назначенных ей кардиотропных препаратов: бисопролола – 5 мг x 1 р., кардикета (изосорбида динитрата) – 40 мг x 2 р., верошпирона – 50 мг x 1 р., розувастатина – 20 мг x 1 р., цибора (бемипарина натрия) – 2500 од. x 1 р. Накануне операции больная была осмотрена анестезиологом и дала письменное информированное согласие на операцию под тотальной внутривенной анестезией с интубацией трахеи, миорелаксантами и искусственной вентиляцией легких. Утром в день операции получила премедикацию в составе атропина сульфата 0,1% – 0,5 мл подкожно и клофелина 0,01% – 1 мл внутримышечно. В 9 ч. 50 мин. была начата анестезия (гипнотик – пропофол, наркотик

– фентанил, миорелаксанты – суксаметония йодид и пипекурония бромид), в 10 ч. 00 мин – операция. Пациентке проводился стандартный интраоперационный мониторинг в объёме неинвазивного АД, ЭКГ, SpO₂, капнометрии. Через 40 мин. после начала операции у больной зафиксирован кратковременный эпизод суправентрикулярной тахикардии с частотой до 150/мин., а затем – внезапная остановка кровообращения по механизму электромеханической диссоциации. Двухчасовые реанимационные мероприятия, во время которых использовались адреналин, мезатон, кордарон, оказались безуспешными.

На аутопсии обнаружена концентрическая ГКМП с толщиной стенок ЛЖ 30 мм и МЖП 22 мм, резко уменьшенной в объёме камерой ЛЖ, гипертрофией папиллярных мышц. Признаков митрального или аортального порока и атеросклеротического поражения коронарных артерий не обнаружено. При гистологическом исследовании обнаружено характерное для ГКМП хаотичное расположение волокон кардиомиоцитов.

Из анализа выше изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Несмотря на правильно распознанный кардиологами диагноз ГКМП, степень ее тяжести была недостаточно точно и полно квантифицирована специфическими для ГКМП параметрами клинического и эхокардиоскопического исследования, особенно в связи с непроведением провокационных проб, и, как следствие, недооценена с точки зрения стадии ее развития (конечная) и угрозы внезапной смерти от острой динамической обструкции ВТЛЖ, в том числе во время операции под общей анестезией, что стало также причиной принятия ошибочного решения о возможности проведения операции в условиях некардиохирургической клиники с её ограниченными лечебно-диагностическими и мониторинговыми возможностями.
2. В периоперационном медикаментозном менеджменте пациентки допущен ряд мелких недостатков, которые в совокупности могли сыграть негативную роль в конечном исходе лечения, а именно:
 - недостаточно высокая доза β-адреноблокатора (5 мг бисопролола) и неиспользование антагонистов кальция в базовом лечении на предоперационном этапе;
 - сомнительная целесообразность назначения нитратов (кардикета), которые увеличивают градиент давления между ЛЖ и аортой из-за снижения преднагрузки и постнагрузки, повышая тем самым риск острой обструкции;
 - ошибочное назначение атропина и клофелина в премедикацию (повышение ЧСС и снижение ОПСС – факторы риска возникновения острой обструкции ВТЛЖ);
 - неиспользование внутривенных β-адреноблокаторов интраоперационно, в том числе при возникновении эпизода тахикардии.

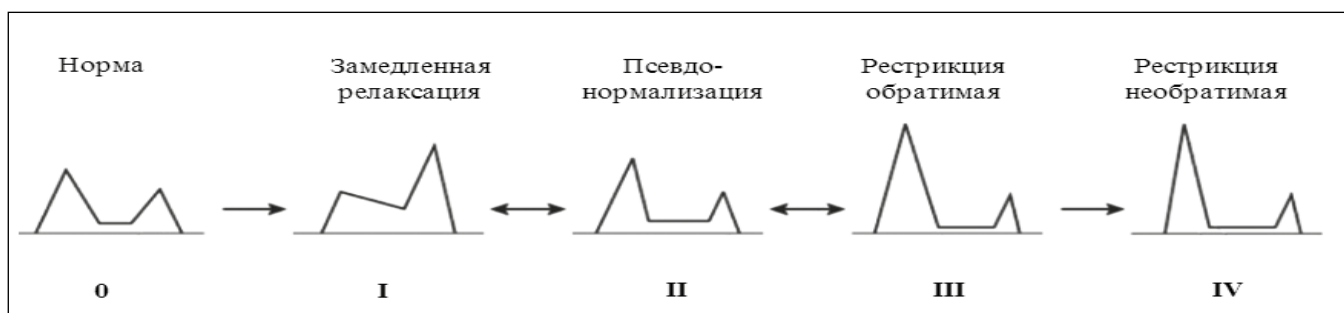


Рис. 3. Сравнение спектров ТМДП при четырех степенях (типах) диастолической дисфункции ЛЖ.

3. Механизм смерти (рефрактерная к реанимационным мероприятиям остановка сердца) и особенно результаты аутопсии свидетельствуют о том, что причиной смерти, с наибольшей вероятностью, стала острая динамическая обструкция ВТЛЖ, спровоцированная интраоперационным эпизодом суправентрикулярной тахикардии.
4. Смерть пациентки на данной (конечной) стадии ГКМП в стрессовых условиях операции и анестезии можно признать закономерной, хотя потенциальные возможности для оптимизации периоперационного менеджмента и улучшения прогноза у данной пациентки были.
5. Для улучшения конечных результатов лечения пациентов с ГКМП, которым планируется некардиохирургическая операция в некардиохирургическом лечебном заведении, необходимо наличие четких стандартов диагностики, лечения и анестезиологического обеспечения.

ВЫВОДЫ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Исходя из проведенного обзора медицинской литературы и анализа смерти нашей пациентки, мы определили основной круг требований к периоперационному анестезиологическому менеджменту больных, готовящихся к плановым некардиохирургическим операциям на фоне ГКМП, и на их основании разработали и предлагаем коллегам-анестезиологам четыре соответствующие стандарта.

Требования к периоперационному менеджменту пациентов с ГКМП

I. Предоперационный период.

Требование-1. Адекватная клиническая оценка пациента в контексте ГКМП.

Требование-2. Адекватная ЭХО-КС оценка сердца пациента в контексте ГКМП.

Требование-3. Продолжение приема ино- и хронотропно отрицательных препаратов.

Требование-4. Соблюдение режима адекватной гидратации.

Требование-5. Направление планового хирургического пациента с «красными ЭХО-КС флажками» в кардиохирургическую клинику.

II. Интраоперационный период.

Требование-1. Адекватный мониторинг.

Требование-2. Поддержка: а) преднагрузки; б) постнагрузки; в) отрицательного инотропизма; г) синусового ритма и нормокардии.

Требование-3. Избегание: а) симпатoadренальной стимуляции; б) быстрых изменений преднагрузки, постнагрузки и инотропизма, обусловленных фармакологическими эффектами средств для наркоза; в) неконтролируемого кровотечения; г) введения препаратов с положительным ино- и хронотропизмом.

Стандарт-1. Стандарт клинического обследования пациента с ГКМП / с подозрением на ГКМП

Оценка семейного анамнеза (верифицированный диагноз ГКМП или случаи внезапной смерти среди близких родственников пациента).

Опрос на предмет специфических для ГКМП жалоб (одышка, атипичная стенокардия, приступы головокружения, синкопы при физических нагрузках).

Оценка сердечных шумов (динамические характеристики систолического шума МР в состоянии покоя и при провокациях – приседании/вставании и манёвре Вальсальвы).

Определение функционального класса пациента по классификации NYHA (степень тяжести застойной сердечной недостаточности).

Стандарт-2. Стандарт ЭХО-КС исследования пациента с ГКМП / с подозрением на ГКМП

Оценка морфологии миокарда:

- толщина миокарда МЖП и свободных стенок ЛЖ (мм);
- соотношение толщины миокарда МЖП и ЗСЛШ (МЖП / ЗСЛШ);
- характеристика отдельных сегментов МЖП.

Оценка систолической функции ЛЖ:

- КДО ЛЖ (мл);
- ФВ ЛЖ (%).

Оценка диастолической функции ЛЖ (не применяется у пациентов с фибрилляцией предсердий ввиду отсутствия их систолы):

- максимальные скорости (см/сек) раннего (Е) и позднего (А) диастолических потоков и соотношение Е/А в состоянии покоя и с манёвром Вальсальвы;
- DT (мсек);
- IVRT (мсек).

Оценка степени обструкции ВТЛЖ:

- пиковые градиенты давления в ВТЛЖ в состоянии покоя и с манёвром Вальсальвы (мм рт. ст.);
- степень облитерации (расстояние между стенками) ЛЖ в систолу в состоянии покоя и с манёвром Вальсальвы (мм).

Оценка митрального клапанного аппарата:

- наличие / отсутствие SAM передней створки МК;
- характеристика интенсивности регургитационного потока в разные фазы систолы в состоянии покоя и с манёвром Вальсальвы;
- диаметр перешейка регургитации (vena contracta) (мм).

Оценка дополнительных находок, влияющих на интерпретацию параметров ЭХО-КС (аортальный стеноз, лёгочная гипертензия, гидрперикард).

Интерпретация в ЭХО-КС заключениях полученных данных с указанием:

- морфологического типа ГКМП (концентрическая / асимметрическая; базальная / катеноидная / апикальная / сплошная);
- состояния систолической функции ЛЖ (нормальная / супранормальная / сниженная);
- степени (типа) диастолической дисфункции (гипорелаксационный / псевдонормализационный / рестриктивный);
- степени обструкции кровотока в ВТЛЖ (отсутствует / лабильная [только при провокации] / имеется [и в покое, и при провокации]);
- причины МР (SAM или истинная недостаточность МК);
- степени влияния дополнительных находок на оценку аномалий, связанных непосредственно с ГКМП.

Стандарт-3. ЭХО-КС критерии отказа пациенту с ГКМП в плановой операции в условиях некардиохирургической клиники и направления к кардиохирургу
Сниженная систолическая функция ЛЖ (ФВ) до уровня <45-50%.

Высокие пиковые градиенты давления в ВТЛЖ (>30 мм рт. ст. в состоянии покоя и >50 мм рт. ст. при провокации).

SAM-зависимая МР средней или тяжелой степени:

- диаметр vena contracta 3,0-6,9 мм – МР средней тяжести;
- диаметр vena contracta ≥ 7 мм – МР тяжелой степени.

Диастолическая дисфункция ЛЖ рестриктивного типа (III-IV степени) с $E/A > 1,7$, $DT < 160$ мс, $IVRT < 80$ мс.

Стандарт-4. Стандарт периоперационного менеджмента пациента с ГКМП в условиях некардиохирургической клиники

I. Предоперационный период.

Адекватная клиническая оценка пациента (согласно Стандарту-1).

Адекватная ЭХО-КС оценка сердца пациента (согласно Стандарту-2).

Назначение (или продолжение приёма) инотропно-отрицательных препаратов в высоких дозировках, в том числе в день операции:

- β -адреноблокаторов;
- антагонистов кальция;
- дизопирамида.

Соблюдение режима адекватной гидратации:

- устранение предоперационной гиповолемии у дегидратированных пациентов;
- отказ от практики длительного предоперационного воздержания от употребления жидкости.

Направление пациента с высоким риском острой обструкции ВТЛЖ по данным ЭХО-КС (наличие «красных ЭХО-КС флажков») в кардиохирургическую клинику (согласно Стандарту-3).

II. Интраоперационный период.

Обеспечение адекватного уровня мониторинга:

- обязательно – НИАД (не-инвазивное АД) + ЧСС + ЭКГ + SpO_2 + t° ;
- дополнительно: инвазивный мониторинг АД через артериальную канюлю;

неинвазивный мониторинг вариабельности пульсового давления (PPV) как надежный индикатор колебаний преднагрузки и гемодинамического ответа на волевые болюсы;

мониторинг центрального венозного давления (не очень надежный показатель);

трансэзофагеальная ЭХО-КС (самый надежный вариант мониторинга для пациентов высокого риска и / или пациентов, которым планируются операции высокого риска).

Поддержание оптимальных уровней пред- и постнагрузки, отрицательного инотропизма, синусового ритма и нормокардии:

- в/в болюс кристаллоидов перед началом анестезии;
- адекватная интранаркозная инфузия с тщательным мониторингом и своевременной коррекцией интраоперационной кровопотери;
- положение Тренделенбурга (при внезапной гипотензии);
- микродозы мезатона как селективного α -адреномиметика без ино- и хронотропного эффектов – при снижении АД, не корригируемом инфузией (в/в болюсы или шприцевым насосом);
- β -адреноблокаторы во в/в форме (беталок, эсмолол) – у пациентов, не получивших β -адреноблокатор внутрь перед операцией (постоянная в/в инфузия), а также в случае тахикардии, экстрасистолии (в/в болюсы);
- верапамил – при срыве синусового ритма в фибрилляцию предсердий (при его неэффективности – кардиоверсия);
- осторожный режим анестезиологической медикации с учетом опасных для ГКМП фармакологических эффектов средств для наркоза.

Избегание:

- симпатoadрeналовой стимуляции:
 - стресса (премедикация бензодиазепинами);
 - боли (надлежащая анальгезия, взаимодействие хирурга с анестезиологом);

- возбуждения в период индукции и выхода из наркоза (дезинтубация в наркозе);
- неконтролируемого кровотечения (тщательный клинический мониторинг зоны хирургического вмешательства);
- интраоперационной гипотермии;
- введения препаратов с положительным инотропным и / или хронотропным эффектами (сердечных гликозидов, β -адреномиметиков, α_1 -адреноблокаторов и других вазодилататоров, холинолитиков, кетамина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Towbin J.A.: Hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009, 32(2):23–31.
2. Centers for Disease Control. State-Specific Mortality from Sudden Cardiac Death. – United States, 1999. *MMWR™ Weekly.* 2002, 51(06):123–126. [Electronic resource]. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5106a3.htm>
3. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. [et al.]: Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009, 119:21–181.
4. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W. G.: Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation.* 1995, 92:1680–1692.
5. Maron B.J., Maron M.S.: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013, 381:242–255.
6. Song P.S., Seol S.H., Kim D.I., Jang J.S.: Apical aneurysm in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and midventricular obstruction. *Intern Med.* 2013, 52:1653–1655.
7. Poliac L.C., Barron M.E., Maron B.J.: Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 2006, 104:183–192.
8. Camici P.G., Olivetto I., Rimoldi O.E.: The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2012, 52:857–864.
9. Mathew J.P., Swaminathan M., Ayoub C. M.: *Clinical Manual and Review of Transesophageal Echocardiography*, 2nd ed. New York. McGraw-Hill. 2010.
10. Henry W.L., Clark C.E., Epstein S.E.: Asymmetric septal hypertrophy. Echocardiographic identification of the pathognomonic anatomic abnormality of IHSS. *Circulation.* 1973, 47:225–233.
11. Maron B.J., Epstein S.E.: Hypertrophic cardiomyopathy. Recent observations regarding the specificity of three hallmarks of the disease: asymmetric septal hypertrophy, septal disorganization and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet. *Am J Cardiol.* 1980, 45:141–154.
12. Spirito P., Bellone P., Harris K.M. [et al.]: Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000, 342:1778–1785.
13. Turer A.T., Samad Z., Valente A.M. [et al.]: Anatomic and clinical correlates of septal morphology in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* 2011, 12:131–139.
14. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S. [et al.]: Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006, 114:216–225.
15. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. [et al.]: 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011, 124:2761–2796.
16. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. [et al.]: American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003, 42(9):1687–1713.
17. C. Y. Ho.: Hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Clin.* 2010, 6:141–159.
18. Maron M.S., Olivetto I., Zenovich A.G. [et al.]: Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006, 114:2232–2239.
19. Wigle E.D., Sasson Z., Henderson M.A. [et al.]: Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985, 28:1–83.
20. Grigg L.E., Wigle E.D., Williams W.G. [et al.]: Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol.* 1992, 20:42–52.
21. Yu E.H., Omran A.S., Wigle E.D. [et al.]: Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2000, 36:2219–2225.
22. Hensley N., Dietrich J., Nyhan D. [et al.]: Hypertrophic Cardiomyopathy: A Review. *Anesthesia & Analgesia.* 2015, 120(3):554–569.
23. Pollick C., Morgan C.D., Gilbert B.W. [et al.]: Muscular subaortic stenosis: the temporal relationship between systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet and the pressure gradient. *Circulation.* 1982, 66:1087–1094.
24. Sherrid M.V., Gunsburg D.Z., Moldenhauer S., Pearle G.: Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000, 36:1344–1354.
25. Gilligan D.M., Chan W.L., Joshi J. [et al.]: A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1993, 21:1672–1679.
26. Spoladore R., Maron M.S., D'Amato R. [et al.]: Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J.* 2012, 33:1724–1733.
27. Udelson J.E., Bonow R.O., O'Gara P.T. [et al.]: Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1989, 79:1052–1060.
28. Kajimoto K., Imai T., Minami Y., Kasanuki H.: Comparison of acute reduction in left ventricular outflow tract pressure gradient in obstructive hypertrophic cardiomyopathy by disopyramide versus pilsicainide versus cibenzoline. *Am J Cardiol.* 2010, 106:1307–1312.
29. Kimball B.P., Bui S., Wigle E. D.: Acute dose-response effects of intravenous disopyramide in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1993, 125:1691–1697.
30. Sorajja P., Ommen S.R., Holmes Jr. D.R. [et al.]: Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2012, 126:2374–2380.
31. Fifer M.A., Vlahakes G. J.: Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2008, 117:429–439.
32. Morrow A.G., Brockenbrough E.C.: Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann Surg.* 1961, 154:181–189.
33. Swistel D.G., Balaram S.K.: Surgical myectomy for hypertrophic cardiomyopathy in the 21st century, the evolution of the «RPR» repair: resection, plication, and release. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012, 54:498–502.
34. Dearani J.A., Danielson G.K.: Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004, 9:278–292.

Работа является фрагментом НИР ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины» «Изучение состояния здоровья взрослого населения Украины, деятельности и ресурсного обеспечения учреждений здравоохранения в региональном аспекте».

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Роман Федосюк

ул. Миропольская 39 кв 91, Киев, Украина

тел: +380504136403

e-mail: anest.moz.1@gmail.com

Прислана: 01.12.2017

Утверждена: 10.04.2018

СКЛАДНИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВУЗЛИКОВОГО ПОЛІАРТЕРІІТУ КРІЗЬ ПРИЗМУ УРАЖЕННЯ НИРОК

A COMPLEX CLINICAL CASE OF POLYARTERITIS NODOSA THROUGH THE PRISM OF KIDNEYS

Тетяна І. Ярмола¹, Тетяна Б. Бевзенко², Лідія А. Ткаченко¹, Вікторія В. Талаш¹, Ганна Л. Пустовойт¹

¹ ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ», ПОЛТАВА, УКРАЇНА

² ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ, КИЇВ, УКРАЇНА

Tetyana I. Yarmola¹, Tetyana B. Bevzenko², Lydia A. Tkachenko¹, Victoria V. Talas¹, Anna L. Pustovoyt¹

¹ HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE «UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY», POLTAVA, UKRAINE

² STATE SCIENTIFIC INSTITUTION «SCIENTIFIC-PRACTICAL CENTER FOR PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE», STATE ADMINISTRATION OF AFFAIRS, KYIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вузликовий поліартеріїт (ВП) є хронічним системним васкулітом, що характеризується імунозапальним, некротизуючим ураженням стінок вісцеральних і периферичних артерій середнього та дрібного калібру, з утворенням аневризм судин і вторинним ураженням органів і систем. Пошкоджуватися можуть всі судини (артерії, вени та капіляри) або процес може обмежитись переважно судинами однієї системи, при цьому клінічна симптоматика залежить від калібру та локалізації уражених судин. Різний ступінь ураження, різні комбінації і послідовність, компенсаторні можливості судинних розладів тривалий час можуть маскувати клінічну картину, хоча ранні патоморфологічні зміни мають достатньо виражений характер.

У статті ми наводимо клінічне спостереження за пацієнтом з пізньою стадією вузликового поліартеріїту, яке демонструє поліморфізм клінічних синдромів та необхідність застосування сучасних методів діагностики і проведення своєчасного лікування для зменшення частоти летальних наслідків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вузликовий поліартеріїт, системний васкуліт, аневризми, нефрит.

ABSTRACT

Polyarteritis nodosa is a chronic systemic vasculitis, characterized by the autoimmune, necrotising lesion of the walls of the small- and medium-bore visceral and peripheral arteries, resulting in vessel aneurysms and the secondary degeneration of organs and systems. All types of vessels (arteries, veins, capillaries) can be affected or, alternatively, the process can be limited predominantly to the vessels of one system, the clinical symptoms depending on the bore and location of the affected vessels. Varying degrees of the lesion, varying combinations and sequencing, the compensation abilities of the vessel disorders can blur the clinical picture, even though early pathomorphological changes are quite pronounced.

The article presents the clinical case of a later stage of polyarteritis nodosa, which demonstrates the polymorphism of clinical symptoms and the necessity of applying modern diagnostic methods and a timely treatment with a view to reducing the frequency of fatal outcomes.

KEY WORDS: polyarteritis nodosa, systemic vasculitis, aneurysms, nephritis

Wiad Lek 2018, 71, 2 cz. II, 436-442

ВСТУП

Поліетиологічність, складність патогенетичних механізмів, різноманітність клінічних проявів, швидке прогресування та несприятливий прогноз перебігу захворювання, рання інвалідизація хворих та зменшення тривалості життя – все це характеризує системні васкуліти (СВ) як складну багатогранну складову не тільки сучасної ревматології, а всієї медицини в цілому. Тому кожен клінічний випадок потребує деталь-

ного розгляду з метою, в першу чергу, більш ранньої діагностики виявлених проявів СВ, особливостей перебігу захворювання для своєчасного початку патогенетичного лікування.

Вузликовий поліартеріїт (ВП) – найбільш вивчений СВ за останні 100 років. Загальна щорічна захворюваність у світі на СВ становить 42-56 вперше виявлених випадків на 1 млн. населення на рік та їхня поширеність щорічно збільшується [1]. За даними більшості

дослідників, на ВП частіше хворіють чоловіки, середній вік хворих 38-45 років [2].

В 1866 році Кусмаулем і Мейером на основі помертвого гістологічного дослідження була описана морфологія уражених судин при некротизуючих васкулітах, відмежувавши її від сифілітичних. Виявлені вузлики та запальні зміни стінок судин дали підстави назвати це захворювання вузликовим периартеріотом. І, хоча в подальших дослідженнях було встановлено, що вузлики не обов'язково утворюються при даній патології, запропоновані назви: некротизуючий артеріїт (Зербино Д.Д., 1977 р.), лентогранульоматоз (Мельников-Разведенков М.Ф., 1930 р.), розсіяний ангиїт (Куршаков Н.А., Королевич Е.М., 1951 р.) та інші, так і не прижилися.

В 1926 році Тареев Є.М. прижиттєво діагностував ВП за даними біопсії шкірно-м'язового лоскуту, а в 1965 р. разом з Виноградовою О.М. детально описали клінічну картину, методи діагностики та лікування ВП [3]. В 40-х роках ХХ ст. з початком широкого застосування сульфаніламідних препаратів повідомлялось про значну кількість випадків так званого медикаментозного ВП. В подальшому було чітко доведена роль і інших медикаментозних препаратів (препаратів йоду, антибіотиків, аміназину тощо), амфетаміну, несприятливих професійних факторів (отрутохімікатів). Активно набирає обертів вірусна теорія розвитку захворювання. За результатами проведених досліджень біоптатів печінки у 95 % обстежених хворих на ВП виявляється картина вірусного гепатиту чи цирозу [4]. Досліджена роль і інших вірусів, наприклад, вірусу герпесу, цитомегаловірусу, вірусу СНІДу.

ОГЛЯД ТА ОБГОВОРЕННЯ

За сучасною класифікацією системних васкулітів (номенклатура Чеппел-Хілл, 2012р.) вузликовий поліартеріїт разом з хворобою Кавасакі віднесені до васкулітів судин середнього калібру. В основі даного захворювання лежить дистрофічне та інфільтративно-продуктивне ураження всіх оболонок стінок артерій переважно дрібного та середнього розміру з сегментарними некрозами, мікроаневризмами. Патологоанатомічні механізми, що приводять до системного ураження різняться. В патологічний процес залучаються всі стінки судини, де проходять всі фази розвитку ушкодження сполучної тканини. При ВП патологічний процес охоплює судину не на всьому протязі, частіше страждають місця біфуркацій. Так як процес сегментарний, тому між мікроаневризмами мають місце ділянки неуражених судин, що і має вигляд по типу вузлика.

Різний ступінь ураження у судинній системі, різні комбінації і послідовність, компенсаторні можливості судинних розладів тривалий час можуть маскувати клінічну картину, хоча ранні патоморфологічні зміни мають достатньо виражений характер. Все це надає клініці атиповості і особливого перебігу в кожному

випадку. І як це не парадоксально звучить, типова риса клінічної картини ВП полягає в його атиповості [5].

Найчастіше хвороба розвивається поступово — з появи загальних симптомів: лихоманки, частіше постійної фебрильної, що не зникає після прийому антибіотиків; швидкого схуднення; ураження шкіри; артралгій, міальгій; наростаючої слабкості. Характерним в клініці ВП є одночасне або послідовне ураження різних органів в алогічному поєднанні. Вісцеральна симптоматика відзначається п'ятьма провідними синдромами: нирковим з артеріальною гіпертензією; абдомінальним; коронарним із розвитком стенокардії або інфаркту міокарда, нерідко безболісним; легеневим, що виявляється своєрідним пневмонітом або бронхіальною астмою та поліневритичним [6, 7]. Ці ознаки відображені в 10 діагностичних критеріях, запропонованих Американською колегією ревматологів в 1990 році (цит. за: Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2002).

Ураження нирок у хворих на ВП виникає в 60-90% випадків, а ниркова недостатність, яка хоча і може мати різні темпи розвитку, але все рівно прогресує, — найбільш часта причина летальності [8, 9]. Клінічні зміни ураження нирок з'являються лише через 3-6 місяців від початку захворювання частіше у вигляді артеріальної гіпертензії і сечового синдрому.

Для ураження нирок при ВП характерні наступні клінічні варіанти [10]: ізольований сечовий синдром; сечовий синдром з нестійкою артеріальною гіпертензією; стійка артеріальна гіпертензія; злаякісна артеріальна гіпертензія; нефротичний синдром; рідкісні форми ураження нирок.

При ізольованому сечовому синдромі відзначаються помірна протеїнурія до 1 г на добу, мікрогематурія і циліндрурія. Це найбільш сприятливий в прогностичному плані перебіг ВП.

Сечовий синдром при ВП може проявлятися у вигляді: гематурії, яка іноді може досягнути ступеня масивної ниркової кровотечі (в окремих випадках кровотеча з нирки може бути обумовлена розривом аневризми ниркової артерії та привести до смерті хворого); циліндрурії, піурії (не пов'язана з інфекцією); частіше - помірно вираженої протеїнурії, яка нерідко може бути відсутня. Висока протеїнурія свідчить про високу активність процесу.

Артеріальна гіпертензія зустрічається в 54-80 % хворих і є стійкою. У 30-50% з них має злаякісний характер [11]. Початок гіпертензії на ранніх етапах хвороби розцінюють як важкий нирковий васкуліт, ускладнений інфарктами. Пізня артеріальна гіпертензія (після появи сечового синдрому), навпаки, вказує на помірний артеріїт та переважне ураження клубочків нирок.

Нефротичний синдром при ВП зустрічається порівняно рідко і характеризується значною протеїнурією, гіпопротеїнемією, помірною ліпідемією (незначною гіперхолестеринемією), нерізко вираженими набряками. Разом зі злаякісною артеріальною гіпертензією висока протеїнурія призводить до швидкого

зниження функції нирок та наростання ниркової недостатності.

При ВП спостерігаються й рідкісні форми ураження нирок. Перша форма - обумовлена судинними катастрофами (розриви аневризми, некроз кори нирок та ін.) - перебігає блискавично, з розвитком гострої ниркової недостатності. Друга - пов'язана з утворенням навколониркової гематоми в результаті розриву аневризми і характеризується раптовою гематурією та сильним болем в попереку, іноді перебігає під маскою різної патології сечовидільної системи. Третя - злаякісна тубулопатія - виникає внаслідок некрозу проксимальних відділів каналців і характеризується поліурією (до 10 л на добу), порушенням балансу електrolітів, алкалозом.

Складними для діагностики є випадки, коли ураження нирок передують іншим системним проявам ВП, стерті форми хвороби, що перебігають з ізольованою протеїнурією або гематурією.

Таким чином, актуальним є накопичення та узагальнення досвіду спостереження та лікування хворих на ВП. Враховуючи особливості діагностики, різноманітність клінічної картини даного захворювання в якості прикладу представляємо клінічний випадок ВП.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хворий Г., 47 років (№ історії хвороби 19726), поступив в центр нефрології та діалізу Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського 19.10.2015р. зі скаргами на нудоту, виражений головний біль, головокружіння, запаморочення, біль в суглобах, хребті, порушення ходи, набряки ніг, судомні гомілок, задишка, відчуття прискороного серцебиття, періодично колючий біль в серці, ніктурію, олігоурію, виражену загальну слабкість. З анамнезу відомо, що діагноз гломерулонефрит встановлений у 2014р., перебував на «Д» обліку у нефролога за місцем проживання, періодично лікувався стаціонарно. Погіршення стану відмічає з січня 2015р., коли з приводу вираженого сильного болю в хребті та суглобах (що хворий пов'язував з отриманою в 1998 році травмою поперекового відділу хребта), почав приймати в неконтрольованих великих дозах нестероїдні протизапальні препарати. Місяць тому у хворого росли набряки, поступово зменшився діурез. Лікувався стаціонарно з 07.09.15р. по 02.10.15р. у терапевтичному відділенні за місцем проживання. Обстежений всебічно, звертають на себе увагу дані рентгенографії (10.09.15р.): справа в нижній долі в синусі інфільтрація легеневої тканини з наявністю випоту та потовщенням паракостальної плеври. У зв'язку з термінальною уремією (креатинін 608 мкмоль/л, сечовина 44,5 ммоль/л.), анасаркою, неефективність проведеної терапії хворий направлений до центру нефрології та діалізу для подальшого обстеження та лікування.

З анамнезу життя відомо, що професійна діяльність хворого пов'язана з токсичними сполуками (що саме хворий так і не зміг уточнити). Зі шкідливих звичок

відмічає куріння (1 пачка цигарок на день). Підвищення артеріального тиску (періодично приймав еналозид). Постійні артралгії, біль в хребті в останні роки, встановлений діагноз розповсюджений остеохондроз.

При поступленні загальний стан хворого середньої важкості. Свідомість ясна. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-жовтого відтінку. Анасарка. Уремічний запах на відстані. Периферичні лімфовузли не збільшені. Перкуторно над легеньями ясний легеневий звук з притупленням в нижніх відділах зліва. Аускультативно везикулярне дихання, в нижніх відділах зліва дещо ослаблене. Пульс 98-104 уд/хв., аритмічний, задовільного наповнення та напруження. АТ 110/80 мм рт.ст. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,5 см від середньо-ключичної лінії в V міжребер'ї. Аускультативно серцева діяльність аритмічна, тони злегка приглушені, систолічний шум на верхівці, т. Боткіна, акцент II тону над аортою. Живіт збільшений в розмірах за рахунок вільної рідини, при пальпації безболісний. Нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 4 см, чутливий при пальпації. Селезінка та нирки не пальпуються. Симптом постукування негативний з обох сторін. Добовий діурез 500 мл.

Хворий обстежений (19.10.15р.): в загальному аналізі крові анемія (Hb 67г/л, еритроцити $2,33 \times 10^{12}/л$), ШОЕ 30 мм/год, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів (7%). В біохімічному аналізі крові: АЛТ 275 ОД/л, АСТ 93 ОД/л, загальний білок - 52 г/л, білірубін - 30,7-20,1-10,6 мкмоль/л, креатинін - 977,7 мкмоль/л, сечовина 44,4 ммоль/л, кальцій 1,37 ммоль/л, калій 4,39 ммоль/л, натрій - 124,4 ммоль/л. Глюкоза крові - 4,2 ммоль/л. Коагулограма: фібриноген - 4,88 г/л, ПТЧ 13,2 сек., ПТІ 83%, АЧТЧ - 31,6 сек., МНВ - 1,19. В загальному аналізі сечі: питома вага 1018, білок 0,625 г/л, цукор не виявлений, еритроцити 4-6 в полі зору, лейкоцити 10-12 в полі зору, циліндри, солі, бактерії, слиз не виявлені, поодинокі епітеліальні клітини.

ЕКГ (19.10.15р.): Синусова тахікардія, ЧСС 122 уд/хв. Вертикальне положення ЕВС. Знижений вольтаж QRS у стандартних і посиленних відведеннях. Гіпертрофія лівого шлуночку із дистрофією та ішемією задньо-бокової ділянки. Часті поодинокі шлуночкові екстрасистоли.

ЕхоКС (20.10.15р.): мітральний клапан - форма "М" подібна, рух стулок різнонаправлений. Трьохстулковий клапан - форма "М" подібна, рух стулок різнонаправлений. Аорта діаметр на рівні синусів 29 мм, рухливість не знижена. Аортальний клапан - без змін, розкриття стулок 18 мм. Лівий шлуночок КДР 58 мм, КСР 44 мм, КДО 167 мл, КСО 88 мл, УО 73 мл, ФВ 47% - знижена помірно. Порожнина збільшена помірно. Міжшлуночкова перетинка - 9-10 мм, не потовщена. Задня стінка лівого шлуночка 9-10 мм, не потовщена. Ліве передсердя 40 мм, розширено помірно. Правий шлуночок КДР 30 мм, порожнина не розширена. Рідини в перикарді немає. Висновок:

Збільшені ліві відділи серця. Помірно знижена скоротлива здатність міокарду.

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини (20.10.15р.): Печінка права доля 14,0 см, ліва 4,7 см, не збільшена, структура посилена. В правій плевральній порожнині вільна рідина у великій кількості. Жовчний міхур подовженої форми, стінка 0,3см, осад жовчі у великій кількості, холедох 0,4см. Підшлункова залоза не збільшена, однорідна, контури чіткі. Права нирка в типовому місці 9,2x4,2см, паренхіма 1,5см, ЧМК ущільнений, паренхіма посиленої ехогенності. Ліва нирка в типовому місці 9,8x5,1 см, паренхіма 1,7 см, ЧМК ущільнений, паренхіма посиленої ехогенності. В лівій плевральній порожнині вільна рідина. Селезінка товщина 3,5 см. Висновок: Нефрит. Двосторонній плеврит. Застійний жовчний міхур. Посилення структури печінки.

Хворий консультований на *cito* кардіологом, невропатологом.

На підставі отриманих даних був встановлений попередній діагноз: ХХН V стадія: гломерулонефрит, сечовий синдром в поєднанні з хронічним тубулоінтерстиціальним нефритом. ХНН IV ступеня. Олігурія. Артеріальна гіпертензія II ступеня, 3 стадії, високого ризику. Вторинна (нефрогенна) нормохромна анемія тяжкого ступеню. Вторинна кардіоміопатія, часті екстрасистоли. СН ІІБ. ФНІІІ. Вторинна дисциркуляторан-дисметаболична-токсична енцефалопатія ІІст. з розсіяною органічною симптоматикою, венозно-дистензійним синдромом. Вторинна дисметаболично-токсична полінейропатія з сенсорно-рефлекторними розладами.

Враховуючи проведене попереднє лікування (тардиферон, нітросорбіт, кетостерил, суфер, відмиті еритроцити, метамакс, корвітін, левофлоксацин), було призначено інфузійну, дезінтоксикаційну, антиаритмічну, антигіпертензивну, метаболічну мембрано стабілізуючу, діуретичну, протианемічну терапію та ентеросорбенти.

При ФГДС (20.10.2015р.) виявлена ерозивна гастродуоденопатія. Консультований гастроентерологом, виставлений діагноз: Хронічний гепатит з вираженою активністю в стадії загострення. Ерозивний гастрит в стадії загострення.

Консультований офтальмологом (20.10.15р.): Ангіопатія сітківки по гіпертонічному типу обох очей. Консультований ревматологом (21.10.15р.): Остеоартроз з ураженням суглобів кистей, стоп, скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС). СФН ІІ.

Хворий знаходився під щоденним клініко-лабораторним контролем. В загальному аналізі крові мали місце: стійка важка анемія: Нв 80-75-73-72-62-69-66 г/л, прискорення ШОЕ до 50 мм/год, лейкоцитоз до $23,9 \times 10^9$ /л, рівень тромбоцитів збільшився $112-134-152-181-257-243-229-213 \times 10^9$ /л. В біохімічному аналізі крові: креатинін 805-664-734 мкмоль/л, сечовина 65,9-57,9-44,4-50,5 ммоль/л, сечова кислота 1101-839 мкмоль/л, альбумін – 36-27,2-32 г/л. Рівень білірубіна

і трансаміназ знизився до нормальних значень. В загальному аналізі сечі змін суттєвих, порівняно з поступленням, не відбулося. Добова протеїнурія (21.10.15р.) – діурез - 0,750 л, білок 0,294 г/добу. В аналізі сечі за Нечипоренком (21.10.15р.): лейкоцити 1500 в 1 мл, еритроцити 750 в 1 мл, циліндри 15. Постійна бактеріурія. Посів сечі на мікрофлору (21.10.15р.): 10^6 гемолітичний ентерококкус фекаліс, чутливий до ампіциліну, фосфоміцину, фурамагу. Призначена відповідна антимікробна терапія. Отримані додаткові дані обстежень: RW (22.10.15р.) – негативна. Антитіла до ВІЛ (22.10.15р.): не виявлено. Антитіла до HCV, HBs-Ag (22.10.15р.): не виявлено.

З наростанням клінічної симптоматики гідроторакса 22.10.15р. була проведена плевральна пункція. Аналіз плевральної рідини: доставлено з фіброзним згустком 10,0 мл, с/ж п/ц с/ж, мутна п/ц прозора, білок 7,26 г/л, реакція Рівальта позитивна. Мікроскопія: мезотелій багато, лейкоцитурія все п/з, нейтрофілія. БК - не виявлено. Дослідження плевральної рідини на атипіві клітини: виявлені клітини проліферуючого мезотелію, детрит.

Враховуючи поліорганність уражень, швидке прогресування хронічної хвороби нирок (швидкість клубочкової фільтрації (25.09.15р.) – 5,54мл/хв.) та розвиток ниркової недостатності, анурію (20.10.15р. добовий діурез 100 мл сечі при адекватній інфузійній та вираженій діуретичній терапії), стабільно важкий стан хворого диференціальна діагностика проводилась між системними ураженнями сполучної тканини, системними васкулітами (перевагу віддавали вузликовому поліартеріїту) та неопластичним процесом. Для постановки клінічного діагнозу було недостатньо даних.

22.10.15р. за рішенням консилиуму хворому показано проведення сеансів гострого гемодіалізу (ГГД) та в подальшому лікування методом перитонеального діалізу (ПД). Отримана згода хворого. Проведена імплантація перитонеального катетера і хворий з 28.10 знаходився на ПД.

З 25.10.2015р. під час проведення сеансів ГГД починає знижуватись артеріальний тиск (115/60-105/70 мм рт.ст.). Відновлюється діурез до 1000 мл/добу.

30.10.15р. та 04.11.15р. важкий стан хворого, неможливість та неефективність процедури ПД, зумовив проведення сеансу ГГД. 12.11.15р. – стан хворого важкий, проведений сеанс гемодіалізу – ізольована ультрафільтрація. Наростають набряки. Падає артеріальний тиск - 90/60 мм рт.ст. Добовий діурез не перевищує 300 мл. Перелита свіже заморожена плазма.

Посилення болю в суглобах нижньої щелепи, плечовому поясі, поява скутості дала підстави ревматологу (12.11.2015р.) запідозрити у хворого ревматоїдний артрит. При додатковому обстеженні (13.11.15р.): СРБ, АСЛО, маркери ANCA, ревмофактор – показники негативні. На рентгенограмі кистей дані за ревматоїдний артрит відсутні.

У зв'язку з вираженим головним болем, появою афонії, ознак бульбарного синдрому при повторній консультації невропатолога 16.11.2015р., нейрохірурга

17.11.2015р. рекомендовано МРТ головного мозку, електроміографію кінцівок. Додати до лікування L-лізіна есцинат, нейралгін, цераксон.

На МРТ головного мозку: різко виражена внутрішня гідроцефалія, можливо, з деякою внутрічерепною гіпертензією. Виражена атрофія внаслідок гідроцефалії мозолистого тіла. Початкові ознаки дисциркуляторної енцефалопатії. Деяке розширення борозд мозку. Вірогідно, не різко виражений артрит скронево-нижньощелепних суглобів. Остеохондроз в С₂-С₇, 2 ст. Протрузія міжхребцевих дисків С₃-С₄, С₅-С₆.

17.11.2015р. раптово у хворого посилюється задишка, з'являється кашель з виділенням незначної кількості мокротиння. На рентгенограмі органів грудної клітки ознаки правобічного гідротораксу. Виконана плевральна пункція з аналізом плевральної рідини: жовта п/ц жовта, злегка мутна п/ц прозора, білок 1,1 г/л, реакція Рівальта негативна. Мікроскопія: епітелій мало, лейкоцити 12-18 в п/з, переважно лімфоцити, еритроцити незмінені на ¼ поля зору.

18.11., 19.11., 22.11.2015р. проведення ГГД, перелита свіжа заморожена плазма. З 24.11.15р. хворий на плановому чотирьохгодинному гемодіалізі три рази на тиждень.

Враховуючи наявність у хворого постійного больового синдрому без чіткої локалізації (щелепи, іррадіація в шийну ділянку) та неможливості ковтати 23.11.15р. викликаний щелепно-лицевий хірург, який встановив діагноз: Артрит СНЩС. Больова дисфункція СНЩС. Консультований стоматологом, встановлено діагноз: Афтозний стоматит, рекомендовано додати до лікування артрити СНЩС електрофорез з новокаїном на уражену ділянку. Консультований ЛОРом, діагноз: Хронічний субатрофічний риніт, фарингіт.

Для виключення системної патології сполучної тканини визначені 30.11.15р. антитіла до нативної ДНК індекс реакції – 1,6 негативні, денатурованої індекс реакції – 1,87 негативний, формалізованої індекс реакції – 1,6 негативна.

Протягом всього періоду лікування у хворого спостерігали важку анемію, резистентну до мальтоферу, гінотардіферону, внутривенного введення веноферу, комплексів вітамінів групи В, переливання еритроцитарної маси, свіже замороженої плазми ефекту не дало, хворий відмічав погіршення стану. Від введення еритропоетину хворий відмовився.

07.12.15р. вкотре провели за показаннями плевральну пункцію, аналіз плевральної рідини тотожній попередньому.

09.12.2015р. у хворого відмічаємо різко виражений абдомінальний синдром, болючість в ділянці установленого перитонеального катетера. При КТ – дослідженні виявлено: ознаки підвищення щільності та збільшення в об'ємі великого сальника (не можна виключити неопластичний процес); правобічний гідроторакс. Двобічна пневмонія (не виключено інфаркт-пневмонія); гепатомегалія; неоднорідне підвищення щільності підшкірної жирової клітковини живота та тазу.

Рішенням консилиума у складі всіх суміжних спеціалістів встановлений діагноз вузликосий поліартеріїт хронічний перебіг, активна фаза, активність III ступеню, з ураженням нирок: ХХН V стадії пролонгована перитонеальним діалізом (з 28.10.15р): гломерулонефрит, ХНН IV ступеня; суглобів: поліартрит, поліартралгія з ураженням суглобів кистей, стоп, СНЩС. СФН II.; легень: пульмоніт, гідроторакс, ЛН II; серця: кардіоміопатія, часта шлуночкова екстрасистоля з періодами бігеменії. СНПБ, ФК IV, систолічний варіант. Артеріальна гіпертензія III стадії, 3 ступеня, ризик дуже високий; травного тракту: ерозивний гастродуоденіт, гепатит, гепатоцелюлярна недостатність II, ентероколіт; периферичної нервової системи: полінейропатія, мозку: дисциркуляторно-дисметаболічно-токсична енцефалопатія. Вторинна нефрогенна нормохромна анемія тяжкого ступеню. Афтозний стоматит. Ангіопатія сітківки по гіпертонічному типу обох очей. Призначена пульс-терапія глюкокортикостероїдами.

10.12.2015р. у хворого наростає задишка, посилюється серцебиття, гіпотонія, з'являється кров в калі. При огляді проктолога на перчатці сліди чорного калу (що можливо пов'язано з прийомом залізовмісних препаратів), рекомендовано при стабілізації стану проведення ірігоскопії, фіброколоноскопії.

Стан хворого не покращувався, наростає гіпотонія, кардіологом запідозрена тромбоемболія легеневої артерії. ЕКГ (10.12.15р.): Синусова тахікардія з ЧСС 118 уд/хв., шлуночкові часті екстрасистоли по типу бігеменії. У порівнянні з ЕКГ від 21.10.15р. збільшилася кількість екстрасистол, зменшилася елевація ST в V2-V3, реєструється елевація ST в III відведенні, зменшилася депресія в AVF. Коагулограма (11.12.15р.): фібриноген - 6,3 г/л, ПТЧ 22,7 сек., ПТІ 35%, АЧТЧ - 34 сек., МНВ - 1,87. Д-дімер 2,30м/мл. ЕКГ (13.12.15р.): Синусова тахікардія з ЧСС 110 уд/хв.. Нормальне положення ЕВС. У порівнянні з ЕКГ від 10.12.15р. зберігається тахікардія, реєструється з. R у III відв., зберігається субендокардіальна ішемія в боковій стінці лівого шлуночку, шлуночкові екстрасистоли не реєструються. Тропонін T (13.12.15р.): 0,272 нг/мл.

Встановлений діагноз: ІХС: гострий (13.12.2015р.) без зубця Q передній розповсюджений інфаркт міокарду лівого шлуночка. Дифузний кардіосклероз, СН ПБ, ФК IV, систолічний варіант. Немасивна ТЕЛА (від 10.12.2015р.). Двобічна нижньодольова вогнищева інфаркт-пневмонія. Правобічний гідроторакс. Легенева недостатність II-III ст.

Не зважаючи на всебічно проведене лікування, загальний стан хворого прогресивно погіршувався, знижувались показники гемодинаміки, ефективність реанімаційних заходів ефекту не принесла і 14.12.2015р. була констатована біологічна смерть.

При морфологічному дослідженні виявлено, що у хворого Г. було системне ураження судин артеріального типу середнього та малого калібру – вузликосий поліартеріїт, яке проявилось проліферацією зовнішніх оболонок зі звуженням та облітерацією просвітів

артерій та артеріол нирок, серця, печінки, головного мозку, шлунку, легень, підшлункової залози, великого сальника. Захворювання ускладнилося розвитком двобічного вторинного фібропластичного гломерулонефриту з переходом у нефросклероз та розвитком уремії (уремічний полісерозит: гідроторакс 2050мл, асцит 500мл, ерозивний гастрит, уремічний набряк легень, креатинін 977,7мкмоль/л), з приводу чого хворий отримував лікування нирково-замісну терапію (гемодіаліз, перитоніальний діаліз), а також – вогнищового некрозу міокарду передньої стінки лівого шлуночка серця, дифузних вогнищ звапніння в міокарді. Ателектази нижніх долей правої та лівої легені. Венозне повнокрів'я та паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. Внаслідок переважного ураження нирок, у хворого виникла інтоксикація, яку і слід вважати безпосередньою причиною смерті.

При гістологічному дослідженні: нирки – дистрофія і некроз каналцевого епітелія, вогнищово-каналці з розширеними просвітами, заповнені колоїдоподібною речовиною, місцями з явищами склерозу, основна маса клубочків у стані тотального склерозу та гіалінозу з розростанням фіброзної тканини парагломерулярно, окремі поодинокі клубочки з явищами вогнищового склерозу, в інтерстиції дифузне розростання фіброзної тканини і вогнищева лімфоцитарна інфільтрація, будова світло клітинної аденоми з крововиливами, повнокрів'я судин венозного типу, стінки артерій середнього калібру та артеріол в усіх полях зору значно, дифузно потовщені за рахунок розростання фіброзної тканини переважно зовнішньої оболонки, їх просвіти звужені, місцями тотально.

В легенях вогнищове потоншення стінок альвеол та подекуди розриви, в альвеолах набрякова рідина, злущений альвеолярний епітелій, гемосидерофаги, в інших полях зору – дифузне потовщення міжальвеолярних перетинок, вогнища ателектазів зі злущенням альвеолярного епітелію, повнокрів'я судин венозного типу, плевра потовщена, набрякла, з дифузною помірно лімфоцитарною інфільтрацією, перибронхіально незначне розростання фіброзної тканини, стінки артерій середнього калібру та артеріол значно дифузно потовщені, за рахунок розростання фіброзної тканини зовнішньої оболонки, просвіт їх різко звужений, мікроаневризми. В серці дистрофія кардіоміоцитів, та такі ж судинні зміни, як ми спостерігаємо в легенях, нирках, печінці, головному мозку, шлунку, підшлунковій залозі та великому сальнику.

ВИСНОВКИ

Представлений клінічний випадок наглядно демонструє всю складність та багатогранність даного захворювання. Рекомендовані діагностичні маркери, наприклад, серопозитивні по ревматоїдному фактору, позитивні ANCA до мієлопероксидази, в деяких випадках поєднані з позитивною по антитілам до протеїнази-3; носійство антигену вірусного гепатиту

В, кореляція з рівнем С-реактивного протеїну [12] – були не показовими у даного хворого.

Ангіографічне дослідження, яке дало б змогу виявити аневризматичні розширення судин (мікроаневризми), оклюзії і стенози дрібних і середніх судин черевної порожнини, а також відсутність контрастування дистальних сегментів внутрішньоорганних артерій і артеріол (симптом «обгорілого дерева»), було протипоказане наявністю у хворого термінальної ниркової недостатності.

Найінформативнішим інструментальним методом у діагностиці ВП залишається проведення біопсії з морфологічним дослідженням препаратів. Найбільш доступними для гістологічного дослідження є шкіра, стегновий нерв, м'язи, печінка, пряма кишка і яєчки. Біопсія нирки, при даному захворюванні, застосовується рідко, в зв'язку з можливою кровотечею, внаслідок травм аневризми, і, як пишуть, деякі автори, не є специфічною для ВП.

Рідко можна побачити дві однакові клінічні картини ВП, тому накопичення клінічного досвіду дає можливість своєчасно розпізнати, діагностувати і, відповідно, призначити адекватне лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Zerbino D.D., Bahrii M.M., Diadyk O.O. та in. Sudynna patolohiia nyrok :monohrafiia [Vascular kidney disease: monograph]. Vinnytsia: Nova Knyha; FOP Kashtelianov O.I. 2015; 456.
- Zhdan V.M., Katerenchuk I.P., Tkachenko L.A. Revmatychni zakhvoriuvannia (diahnostyka, dyferentsiinyi diahnoz, likuvannia) [Rheumatic diseases (diagnosis, differential diagnosis, treatment)]. Poltava: poltavskiy literator. 2004; 140.
- Svintsitskiy A.S., Yaremenko O.B., Puzanova O.H. та in. Revmatychni khvoroby ta syndromy [Rheumatic diseases and syndromes]. Kyiv: Knyha plus. 2006; 680.
- Semenkova E.N. Systemnye nekrotizyruyushchye vaskulyty [Systemic necrotizing vasculitis]. Moskva: Yzdatelskiy dom «Russkiy vrach». 2001; 96.
- Zerbyno D.D. Vaskulyty y anhyopatyy [Vasculitis and angiopathy]. Kyev: Zdorovia. 1977; 104.
- Kazymyrko V.K., Kovalenko V.N. Revmatolohiya. Uchebnoe posobye dlia vrachei v voprosakh y otvetakh [Rheumatology. A manual for doctors in questions and answers]. Donetsk: Yzdatel Zaslavskiy A.Iu. 2009; 626.
- Moroz H.Z. Revmatychni khvoroby [Rheumatic Diseases]. Kyiv.: MVTs «Medinform». 2006; 124.
- Yaremenko O.B., Mudruk I.B. Kharakterystyka klinichnykh proiaviv vuzlykovoho poliarteriitu na chas vstanovlennia diahnozu [Characteristics of clinical manifestations of node polyarthritis at the time of diagnosis]. Materialy IV Natsionalnoho konhresu revmatolohiv Ukrainy. Poltava 2005; 204–205.
- Mazurov V.Y., Zotkyn E.H. Systemnye vaskulyty [Systemic vasculitis]. Klynycheskaia revmatolohiya: pod. redaktsiyei V.Y. Mazurova.- Sankt-Peterburh: Folyant. 2005; 310-353.
- Semenkova E.N. Systemnye vaskulyty [Системные васкулиты]. Moskva: Medytsyna. 1998; 240.
- Klymenko S.V., Semenkova E.N., Kryvosheev O.H. Osobennosty porazheniya pochek pry uzelkovom polyarteryite [Features of kidney damage with nodular polyarthritis]. Klynycheskaia medytsyna. 2006; 2:44 - 50.

12. Bevzenko T.B. Porazhenye pochek pry uzelkovom polyarteryyte [Renal lesions in nodular polyarteritis]. Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2017; 23(1): 45 - 49.

Робота є фрагментом НДР «Розробка стратегії використання епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб, пов'язаних із системним запаленням» № держреєстрації 0114U000784

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Тетяна І. Ярмола

Кафедра внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»
вул. Шевченко 23, 36024, Полтава, Україна
тел: +380505667005
e-mail: tyarmola@gmail.com

Надіслано: 10.12.2017

Затверджено: 15.03.2018



**KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
THE RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HYGIENE AND
OCCUPATIONAL DISEASES**

Trinkler str. 6, 61058, Kharkiv, Ukraine, phone +380 57 705-07-61, e-mail: gt1923@ukr.net ; http://knmu.kharkov.ua

**SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
“MEDICINE OF BORDERLINE CONDITIONS: THEORY AND PRACTICE OF PRENOLOGICAL DIAGNOSTICS, TREATMENT
AND PREVENTION OF OCCUPATIONAL DISEASES”**

DEAR COLLEAGES!

We inform you about the holding, and invite you to take part in the scientific and practical conference with international participation “**Medicine of borderline conditions: Theory and Practice of Prenological Diagnostics, Treatment and Prevention of Occupational Diseases**” which will be held on **September 25-26, 2018** in Kharkiv, Ukraine with the participation of the scientists and doctors on occupational hygiene, occupational pathologists and other specialists in the field of preventive and clinical medical organizations, organizers and heads of health care institutions, representatives of public organizations, industrial enterprises of Ukraine, Armenia, Poland, Germany and other countries. This conference is included in the “Register of congresses, symposiums and scientific-practical conferences, 2018” which is published by Ministry of Public Health and National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

BASIC THEMATIC DIRECTIONS OF THE CONFERENCE:

- Creative heritage of the founders of world and native occupational medicine.
- Prospects for the further development of occupational hygiene and occupational pathology.
- Theoretical foundations and practice of medicine of borderline conditions.
- Review the existing health paradigm.
- Reforming the medical sector based on its prophylactic orientation.
- Prenological diagnostics of occupational diseases.
- Correction of pre-pathological conditions in the prevention of occupational diseases.
- Modern methods of health research and technology for its preservation.
- Medical aspects of vocational education, vocational guidance and vocational guidance.
- Psycho-hygiene of labor, upbringing, education, daily life, extraordinary situations.
- Actual problems of higher medical education in the field of medicine.

Languages of the conference: Ukrainian, English, Russian

Materials of the conference will be published:

like abstracts in the digest “Medicine of Borderline Conditions: Theory and Practice of Prenological Diagnostics, Treatment and Prevention of Occupational Diseases”;

like articles in the magazines “Experimental and Clinical Medicine”, “Wiadomości Lekarskie” (Poland).

On the questions related to the organization and conducting the Conference call

Volodymyr Korobchanskiy +38067-735-42-24

Olena Drokina +38050-303-34-94

Ivan Bezsmertniy +38050)93-80-99

Oleg Melnik +38067-771-78-96

Tetyana Saikova +38099-623-07-55

gt1923@ukr.net; sanlabemindi@ukr.net