



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr5

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 miesięcznika 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 dwunastu kolejnych numerów: 240 zł/rok (w tym 5% VAT)

**Cena prenumeraty zagranicznej: 120 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	Wrocław, 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 Smilianov	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 PRZYJMIOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Miesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz poglądowe 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 członek Rady Naukowej czasopisma lub zespołu recenzentów – za druk nie 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 poglądowych – 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 poglądowych 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 bezpośrednim 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 (zaporą 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 określonymi 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 zawartymi 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.

SPIS TREŚCI

ARTYKUŁ REDAKCYJNY / EDITORIAL ARTICLE

Igor Alexander Harsch, Peter Christopher Konturek

ACUTE-ONSET DIABETES MELLITUS WITH KETOACIDOSIS IN A NIVOLUMAB-TREATED PATIENT WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

CUKRYCA O NAGŁYM POZĄTKU PRZEBIEGAJĄCA Z KWASICĄ KETONOWĄ U CHOROJ Z RAKIEM WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM LECZONYM NIWOLUMABEM

945

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Magdalena Pawelec-Winiarz, Anna Korzeniewska, Anna Brzecka

COEXISTENCE OF ASTHMA AND THE OBESITY-HYPOVENTILATION SYNDROME

WSPÓŁISTNIENIE ASTMY I ZESPOŁU HIPOWENTYLACJI OTYŁYCH

949

Tatyana O. Petrushanko, Ivan Y. Popovych, Olga M. Bojchenko

THE SPECIAL FEATURES OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PARODONTITIS IN THE BACKGROUND OF CORONARY HEART DISEASE

ODMIENNOŚCI KOMPLEKSOWEGO LECZENIA PACJENTÓW Z UOGÓLNIĄ PARODONTOZĄ I CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA

954

Вера А. Вуколова, Елена В. Енькова, Надежда К. Полякова, Юрий С. Рыжиков

УЛУЧШЕНИЕ ПЕРИ- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ГИПОТОНИЧЕСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

PREVENTION OF HYPOTONIC HEMORRHAGE IN HIGH RISK GROUP OF MATERNITY PATIENTS DURING PERIOPERATIVE AND POSTSURGICAL PERIODS

960

Monika Pietrzyk, Dariusz Timler, Paweł Frąckowiak, Karol Pietrzyk

ANALIZA FUNKCJONOWANIA DWUOSOBOWEGO ZESPOŁU RATOWNICTWA MEDYCZNEGO TYPU P – BADANIE JEDNOOŚRODKOWE

ANALYSIS OF FUNCTIONING OF TWO-PERSON PRIMARY CARE EMERGENCY MEDICAL TEAM – SINGLE-CENTRE STUDY

966

Anna Jarosz, Paweł Podsiadło, Tomasz Darocha, Tomasz Sanak, Sylwester Kosiński, Robert Gałązkowski, Rafał Drwiła

HIPOTERMIA – SZKOLENIE E-LEARNINGOWE DLA RATOWNIKÓW WODNEGO OCHOTNICZEGO POGOTOWIA RATUNKOWEGO, FUNKCJONARIUSZY STRAŻY GRANICZNEJ ORAZ POLICJI

HYPOTHERMIA – E-LEARNING COURSE DEDICATED TO LIFEGUARDS, BORDER GUARDS AND POLICEMEN

974

Nataliia G. Pshuk, Liudmila V. Stukan, Anna O. Kaminska

INTRODUCING SYSTEM OF PSYCHOTHERAPEUTIC INTERVENTIONS FOR FAMILY CAREGIVERS OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS MENTAL DISORDERS

WPROWADZENIE SYSTEMU INTERWENCJI PSYCHOTERAPEUTYCZNYCH DLA OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z ENDOGENNYMI ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI

980

Тетяна М. Соломенчук, Василь В. Процько, Наталя А. Слаба, Віктор М. Сало

ДЕСТРУКТИВНІ ЗМІНИ ЕПІКАРДІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ТА ПОРУШЕННЯ КОРОНАРНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ГОСТРИМ

КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ ST, ЗАЛЕЖНО ВІД ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ

DESTRUCTIVE CHANGES IN EPICARDIAL ARTERIES AND CORONARY MICROCIRCULATION IN WOMEN WITH NON ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME, DEPENDING ON HORMONAL STATUS

986

Volodymyr H. Hryn, Roman L. Ustenko, Andrii V. Pilyugin, Yaroslav V. Sarychev, Dmitro O. Lavrenko

STEREOMORPHOLOGY OF THE PERIPHERAL ZONE OF THE HUMAN PROSTATE

STEREOMORFOLOGIA STREFY OBWODOWEJ GRUCZOŁU KROKOWEGO U CZŁOWIEKA

992

Oleg Y. Kanikovskiy, Yaroslav V. Karyi, Yura V. Babiichuk, Yevhen V. Shaprynskiy

SELECTION OF BILIARY DECOMPRESSION METHOD FOR TREATMENT OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

WYBÓR METODY ODBARCZENIA DRÓG ŻOŁĆIOWYCH W LECZENIU ŻÓŁTACZKI MECHANICZNEJ U PACJENTÓW W STARSZYM WIEKU

996

Ирина М. Ткаченко, Наталья Н. Браилко, Виктор В. Коваленко, Зоряна Ю. Назаренко, Ольга В. Шешукова

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМАЛИ И ДЕНТИНА ЗУБОВ С КАРИОЗНЫМ ПРОЦЕССОМ И НЕКАРИОЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

MORPHOLOGICAL STUDY OF ENAMEL AND DENTIN TEETH WITH CARIOUS PROCESS AND NON-CARIOUS LESIONS

1002

Oleksandr V. Shaparenko, Pavlo G. Kravchun, Pavlo P. Kravchun, Olga I. Kadykova

NESFATIN-1 ROLE IN REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

ROLA NESFATYNY-1 W REMODELINGU LEWEJ KOMORY SERCA U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I OTYŁOŚCIĄ

1006

Natalia V. Gorach

EFFECTS OF CIMICIFUGA RACEMOSA ON THE HEMODYNAMICS PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

WPŁYW PLUSKWCY GRONIASTEJ (CIMICIFUGA RACEMOSA) NA PARAMETRY HEMODYNAMICZNE I JAKOŚĆ ŻYCIA KOBIEC W OKRESIE OKOŁOMENOPAUZALNYM Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

1010

Daria O. Lahoda, Valentyna I. Velychko, Victoria E. Nakhashova

PECULIARITIES OF THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN PATIENTS WITH EXCESSIVE BODY WEIGHT OR OBESITY

ODMIENNOŚCI W PRZEBIEGU ASTMY OSKRZELOWEJ U PACJENTÓW Z NADWAGĄ LUB OTYŁOŚCIĄ

1015

Леонід П. Горальський, Оксана Ф. Дунаєвська, Наталія Л. Колеснік, Людмила О. Стеченко, Наталія Є. Гриневич, Ростислав Ф. Камінський, Людмила М. Сокурченко

УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИН ТА СУДИН СЕЛЕЗІНКИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

ULTRAMICROSCOPIC FEATURES OF CELLS AND VESSELS OF THE SPLEEN (EXPERIMENTAL STUDY)

1019

Olexandr S. Barylo, Tetiana M. Kanishyna, Liudmila I. Shkilniak THE EFFECTS OF DIABETES MELLITUS ON PATIENTS' ORAL HEALTH WPŁYW CUKRZYCY NA ZDROWIE JAMY USTNEJ	1026
Ірина А. Голованова, Оксана І. Краснова, Світлана М. Танянська, Ірина О. Коленко, Марія О. Мельник ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ РЕСУРСІВ СІЛЬСЬКОЇ МЕДИЦИНИ ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF USE OF RESOURCES OF RURAL MEDICINE	1032
Beata Łabuz-Roszak, Anna Babińska, Jarosław Skupiński, Elżbieta Czech, Jarosław Szczygiel, Wojciech Wawrzynek JAKOŚĆ ŻYCIA SEKSUALNEGO PACJENTÓW Z ZESPOŁEM BÓLOWYM DOLNEGO ODCINKA KRĘGOSŁUPA A NASILENIE ZMIAN RADIOLOGICZNYCH OCENIANYCH W BADANIU REZONANSU MAGNETYCZNEGO SEXUAL QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LOW BACK PAIN AND THE RADIOLOGICAL CHANGES EVALUATED IN MAGNETIC RESONANCE	1039
PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES	
Katarzyna Białoszewska, Krzysztof Owczarek, Dorota Olczak-Kowalczyk ANALIZA EMOCJI ZWIĄZANYCH Z LECZENIEM STOMATOLOGICZNYM ANALYSIS OF EMOTIONS RELATED TO DENTAL TREATMENT	1046
Василь В. Скрип, Іван С. Миронюк, Геннадій О. Слабкий ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ПОШИРНОСТІ СЕРЕД НЬОГО ХВОРОБ CHARACTERISTIC OF MORBIDITY INDICES AND PREVALENCE OF DISEASES AMONG THE POPULATION OF TRANS-CARPATIAN REGION	1051
Magdalena Gontarz, Ewa Papuś, Konrad Rejdak DYSKINEZY NAPADOWE – TYPY ZABURZEŃ, ICH PRZYCZYNY I LECZENIE PAROXYSMAL DYSKINESIAS – DISORDER CATEGORIES, THEIR CAUSES AND TREATMENT	1056
Katarzyna Kolarz, Bożena Targońska-Stępnik, Maria Majdan WCZESNE REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS	1061
Vitalii Pashkov, Anna Lyfar ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES: THE PROBLEMS OF LEGAL ENFORCEMENT TECHNIKI WSPOMAGANEGO ROZRODU: TRUDNOŚCI PRAWNE Z WDROŻENIEM W ŻYCIE	1066
Vera D. Kuroyedova, Yuliya K. Sokolohorska-Nykina THE PROBLEM OF ORTHODONTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH HEARING DIFFICULTY (LITERATURE REVIEW) PROBLEMY LECZENIA ORTODONTYCZNEGO U CHORYCH Z KŁOPOTAMI ZE SŁUCHEM (PRZEGŁĄD LITERATURY)	1071
Svitlana Y. Karatieieva, Svitlana B. Semenenko, Oksana V. Bakun, Oksana I. Yurkiv, Ksenia V. Slobodian APPLICATION OF OZONE THERAPY IN SURGICAL PRACTICE ZASTOSOWANIE OZONOTERAPII W PRAKTYCE CHIRURGICZNEJ	1076
Maryna P. Melaschenko, Olena M. Bieliaieva, Yuliia V. Lysanets LEXICAL BORROWINGS FROM CLASSICAL LANGUAGES IN THE ENGLISH AND FRENCH MEDICAL TERMINOLOGIES: A COMPARATIVE STUDY ZAPOŻYCZENIA LEKSYKALNE Z JĘZYKÓW KLASYCZNYCH W ANGIELSKICH I FRANCUSKICH TERMINACH MEDYCZNYCH: ANALIZA PORÓWNAWCZA	1080
Natalia A. Lyakhova ANALYSIS OF RISK FACTORS OF ORTHODONTIC PATHOLOGY: LITERATURE REVIEW ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA ZABURZEŃ ORTODONTYCZNYCH: PRZEGŁĄD LITERATURY	1084
Patrycja Piętak, Natalia Pietrzyk, Anna Pawłowska, Dorota Suszczyk, Wiesława Bednarek, Jan Kotarski, Iwona Wertel ZNACZENIE SZLAKU PD-1/PD-L1 W PATOGENEZIE RAKA JAJNIKA THE MEANING OF PD-1/PD-L1 PATHWAY IN OVARIAN CANCER PATHOGENESIS	1089
Michał Kwiatek, Łukasz Pruchniewski, Joanna Kwiatek, Maciej Kaźmierczak, Krzysztof Lewandowski INHIBITORY EZH2 NOWĄ OPCJĄ TERAPEUTYCZNĄ W LECZENIU NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO CHŁONIAKA GRUDKOWEGO EZH2 INHIBITORS AS A NEW THERAPEUTIC OPTION FOR THE TREATMENT OF RELAPSED OR RECURRENT FOLLICULAR LYMPHOMA	1095
Андрей В. Зайцев, Нина А. Передерий, Анжела В. Ваценко, Наталья А. Улановская-Цыба, Сергей И. Дубинин, Валентин А. Пилюгин, Елена В. Силкова, Елена Б. Рябушко, Оксана В. Овчаренко ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В БИОЛОГИИ USE OF STOMATOLOGICAL INDEXES IN BIOLOGY	1099
Ivanna V. Sakhandia, Kostyantyn L. Kosyachenko ASSORTMENT OF HERBAL MEDICINES OF THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES ASORTYMENT PREPARATÓW ZIOŁOWYCH W LECZENIU CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO	1104
OPISY PRZYPADKÓW / CASE REPORTS	
Михаил М. Падруль, Анна А. Олина, Гульнара К. Садыкова БЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) A FAVORABLE OUTCOME OF PREGNANCY WITH WILSON-KONOVALOV DISEASE (A CLINICAL CASE)	1109
RAPORT / REPORT	
Andrzej M. Fał, Dorota M. Fał, Dorota Kiedik, Barbara Gad-Karpierz PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN THE ADULT POPULATION IN POLAND – THE UP-TO-DATE ANALYSIS SZCZEPIENIA PRZECIW PNEUMOKOKOM W POPULACJI OSÓB DOROSŁYCH W POLSCE – BIEŻĄCA ANALIZA	1117

ARTYKUŁ REDAKCYJNY
EDITORIAL ARTICLE**ACUTE-ONSET DIABETES MELLITUS WITH KETOACIDOSIS
IN A NIVOLUMAB-TREATED PATIENT WITH HEPATOCELLULAR
CARCINOMA****CUKRZYCA O NAGŁYM POZĄTKU PRZEBIEGAJĄCA Z KWASICĄ
KETONOWĄ U CHOROJ Z RAKIEM WĄTROBOWOKOMÓRKOWYM
LECZONYM NIWOLUMABEM****Igor Alexander Harsch¹, Peter Christopher Konturek²**¹DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE II, DIVISION OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, SAALFELD/SAALE, GERMANY²DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE II, DIVISION OF GASTROENTEROLOGY, SAALFELD/SAALE, GERMANY**ABSTRACT**

The therapy with immune checkpoint inhibitors (Programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand-1 inhibitors) is a novel and promising approach in cancer treatment. The mode of action can cause serious adverse events, mainly immune-related ones. The case of a 65 year old caucasian female is reported. She suffers from hepatocellular carcinoma since 2012. She underwent several surgeries, was treated with sorafenib and had transcatheter arterial chemoembolizations. As part of an individual healing trial, the patient was treated with nivolumab every 2 or 3 weeks since September 2017 and has no recurrence of the tumor ever since. Eight months after onset of the therapy she rapidly developed an insulin-dependent diabetes with ketoacidosis. She had no previous history of diabetes. She had no type 1 diabetes-related autoantibodies or a common HLA-genotype associated with a higher risk to develop type 1 diabetes mellitus. This adverse event during therapy with an immune checkpoint inhibitor is yet reported to be rare. Cases with a rapid-onset diabetes with ketoacidosis have also been reported under treatment with other immune checkpoint inhibitors. The pathomechanism is not clear yet and which patients are at an elevated risk. An increasing use of immune checkpoint inhibitor therapy can be expected. This may cause a concurrent increase of the side effect diabetes. Glucose monitoring and sensitizing the patients for this adverse event seems reasonable.

KEY WORDS: diabetes mellitus, ketoacidosis, nivolumab, immune checkpoint inhibitors, programmed cell death-1 immunoreceptor, hepatocellular carcinoma**STRESZCZENIE**

Terapia inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego (inhibitory receptora programowanej śmierci komórki 1 i jego ligandów, ang. programmed cell death-1 and programmed cell death-ligand-1 inhibitors) stanowi nowatorskie i obiecujące podejście w leczeniu chorób nowotworowych. Jednakże taki mechanizm działania może być przyczyną poważnych zdarzeń niepożądanych, głównie na podłożu immunologicznym. W artykule przedstawiono opis przypadku 65-letniej kobiety rasy kaukaskiej, u której w 2012 roku rozpoznano raka wątrobowokomórkowego. Pacjentkę dotychczas poddano kilku operacjom, leczeniu sorafenibem, a także przezcewnikowej dotętnicznej chemoembolizacji. Jako część indywidualizacji terapii, u pacjentki zastosowano nivolumabem, który jest podawany co 2-3 tygodnie od września 2017 roku. Od tamtej pory nie stwierdzono wznowy nowotworu. Jednakże osiem miesięcy po rozpoczęciu terapii u pacjentki szybko rozwinęła się insulinozależna postać cukrzycy przebiegająca z kwasicą ketonową. Wcześniej pacjentka nie chorowała na cukrzycę. Nie stwierdzono także u niej obecności autoprzeciwciał związanych z cukrzycą typu 1 ani genotypu powszechnych alleli HLA związanych z wyższym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1. To działanie niepożądane związane z terapią inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego jest rzadko opisywane. Jednakże przypadki nagłego rozwoju cukrzycy z kwasicą ketonową zaobserwowano także w przypadku leczenia innymi inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego. Patomechanizm obserwowanego zjawiska nie jest jasny, jak też nie wiadomo, którzy pacjenci należą do grupy podwyższonego ryzyka. W najbliższej przyszłości można spodziewać się rozpowszechnienia terapii z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego. Może to spowodować wzrost występowania cukrzycy jako działania niepożądanego takiej terapii. Tym samym wydaje się rozsądne zalecenie monitorowania stężenia glukozy we krwi oraz uczulenie pacjentów na ryzyko wystąpienia takiego działania niepożądanego.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca, kwasica ketonowa, nivolumab, inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego, immunoreceptory programowanej śmierci komórki 1, rak wątrobowokomórkowy

Wiad Lek 2018, 71, 5, 945-948

INTRODUCTION

Localized on T cells and pro-B cells is the programmed cell death-1 (PD-1) immunoreceptor. Its blockade is a promising approach for a restoration of immune re-

sponses against cancer. One of these blocking antibodies is Nivolumab.

Nivolumab is a human IgG4 antibody. This class of antibodies is also referred as immune checkpoint inhibitors

[1]. In many countries, Nivolumab is approved for the adjuvant treatment of patients with metastatic melanoma, advanced renal cell carcinoma, relapsed or progressive classical Hodgkin Lymphoma, metastatic non-small cell lung cancer, squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) and urothelial cancer [2].

Given the principle of action, autoimmune side effects can be expected as adverse events [3].

The main reported side effects in humans are immune-related adverse events, these include rash, vitiligo, thyroiditis, diarrhoea, hepatitis and pneumonitis (4). In 2015 Martin-Liberal et al. (5) described for the first time the case of an adult patient who developed autoimmune diabetes as a consequence of PD-1 inhibition with pembrolizumab.

In the same year, Huges et al. (6) reported the development of new-onset insulin-dependent diabetes in five patients after receiving anti-PD-1 antibodies. Four patients had received ipilimumab, one patient had received pembrolizumab. The time from drug administration to diabetes onset spanned 1 week to 5 months, when patients presented with severe hyperglycemia or diabetic ketoacidosis and with elevated HbA_{1c}.

To date, the incidence of this autoimmune diabetes is still reported to be low [7].

THE AIM

To sensitize physicians for the risk of acute-onset diabetes mellitus presenting as a medical emergency under an increasingly frequent therapy with immune checkpoint inhibitors. This adverse event is reported to be rare yet, but the growing number of case reports raise doubts about the sheer rareness of the phenomenon. With an increasing therapy with anti-PD-1 antibodies, it might become an emerging challenge not only for the diabetologist.

CASE REPORT

A 65 yr old female, caucasian patient underwent surgical resection of the hepatic segment V and IV B, as well as cholecystectomy due to hepatocellular carcinoma in September 2012. Due to recurrency in the Douglas space, she underwent relaparotomy with R0 resection in the excavatio rectouterina and the septum rectovaginale in May 2015 and furthermore was treated with sorafenib from May 2015 until June 2016. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) was performed due to hepatic recurrency four times from June 2016 to November 2016. With again rising alpha fetoprotein (AFP) levels, the patient was treated with Nivolumab. Nivolumab is not approved for the treatment of HCC. However, as part of an individual healing trial, and after permission of the health care provider the patient was treated with nivolumab every 2 or 3 weeks since September 2017. The therapy was tolerated excellently and the computed tomographies of thorax and abdomen showed no evidence for tumorous tissue, AFP was within the normal range. On 30.5.2018 she had received nivolumab again. A few days later, she developed polyuria, headache, loss of

vision, weight loss, paresthesia of the legs, fatigue and later on nausea and emesis. Upon admission in our emergency department, the patient could hardly be addressed; her blood glucose level was 23 mmol/l and she had ketonuria.

As for the further laboratory parameters, she had leucocytosis with 17.000 Gpt/l, a serum kreatinine of 103 µmol/l (normal Range 44-80) and normal values for sodium, potassium, calcium, CRP, bilirubin, ammonia and the serum transaminases.

The further laboratory workup revealed a HbA_{1c} of 11,3% (100 mmol/molH [29-42]) and normal cortisone levels. Fasting C-peptide: 0,67 µg/l (1,1-4,4); AFP: 3,27 µg/l (<8,6). Autoantibodies: No antibodies against Glutamyldecarboxylase, Insulin, islet cells or tyrosine phosphatase-like protein (IA-2) autoantibodies. Furthermore, she had no antithyroid antibodies. HLA-Class Antigens: HLA-DR3DQB1*02:01 and DR4DQB1*03:02, suggestive of a predisposition to develop diabetes, as well as the rather protective DQB1*06:02 were negative.

In her medical record it is mentionable that she had no previous history of diabetes or relatives with diabetes mellitus. She underwent subtotal thyroidectomy due to multinodular goitre in 2007 and is under a stable supplementation regimen with 100 µg L-thyroxine.

In an attempt to rule out other possible factors for the onset of diabetes, such as metastatic growth in the pancreas, pancreatic endosonography was performed. It showed the intra- and extrahepatic bile ducts not extended. Furthermore, a normal sized pancreas was visible, the main pancreatic duct not dilated. In the corpus and tail we observed several hypoechoic inhomogeneities of unclear origin. For further diagnostic workup, we performed magnetic resonance tomography of the pancreas: Here, the pancreatic parenchyma was somewhat atrophic, appeared less dense and loose without evidence of focal lesions or necrosis-suspicious areas compared to previous imaging in 1/18.

Further laboratory and clinical investigations raised no suspicion for other side-effects of the nivolumab therapy. In the further course, the patient was treated with an intensified insulin therapy (ICT) regimen. She received insulin glargine and regular insulin preprandially, requiring about 44 IE insulin altogether. The treatment regimen was unproblematic to handle by the patient and is continued to date.

DISCUSSION

The therapy with immune checkpoint inhibitors offers a cost-intensive, but also effective novel approach in the therapy of malignancies. This also applies for tumours where this therapy is not yet approved, as can be seen in this very case. However, side effects must be taken into account.

Our paper adds some new aspects to a growing body of reports about acute-onset diabetes with ketoacidosis under therapy with nivolumab [6-13]. The onset of autoimmune diabetes has been reported to be rare with less than 1% of the patients [7], but the increasing use of immune check-

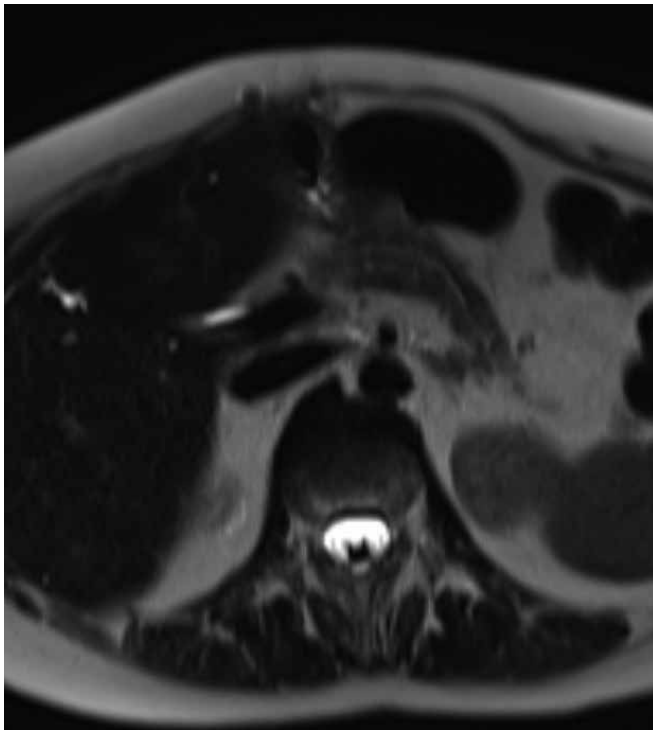


Fig. 1. Pancreatic parenchyma somewhat atrophic, less dense and loose without evidence of focal lesions or necrosis-suspicious areas compared to previous imaging in 1/18.

point inhibitors in clinical practice can be expected to cause also increasing numbers of patients with autoimmune diabetes as an adverse event. Although the pathomechanisms are different, the clinical manifestation of immune checkpoint inhibitor-induced diabetes is comparable with the “classical” type 1 diabetes with rapid onset and ketoacidosis and thus, a situation that requires immediate medical therapy. Autoimmune diabetes as an adverse event has not only been reported during therapy with nivolumab, but also for pembrolizumab and atezolizumab [6, 8]

The detection of diabetes-related autoantibodies is reported in some case reports, whereas other authors did not report such a detection. There is no relation between the time of onset of diabetes and the presence of autoantibodies [8]. For further assessment of the susceptibility to develop a type 1 diabetic situation, some authors had HLA-typing performed. Several HLA-genotypes are associated with a higher risk to develop type 1 diabetes mellitus, however, HLA-DR3-DQ2 and HLA-DR4-DQ8 occur in about 90% of the patients with type 1 diabetes mellitus [14]. These were not detected in our very case and yet, the findings from other case reports are inconclusive [8].

We also checked the literature for possible sex differences in the incidence of diabetes under immune checkpoint inhibitors with special regard to nivolumab and could not detect differences as were also not reported by Cheema et al. [13] for pembrolizumab. The rationale to do this was because of the observation that males seem to benefit more from the therapy with checkpoint inhibitors: In a meta-analysis of 11 351 patients with advanced or metastatic cancers treated

with immune checkpoint inhibitors, the authors reported the difference in efficacy between men and women treated with immune checkpoint inhibitors as significant ($p=0.0019$) [15]. However, the case numbers for the side effect “diabetes” are yet too small to allow statistical analysis.

As for the morphological aspect of the pancreas, there are no previous published reports about pancreatic imaging in nivolumab-induced diabetes, thus, the significance of our finding needs further observations.

Another interesting finding is the difference between onset of nivolumab therapy and diabetes, that ranges from one week up to 12 months. Our case with 8 months from onset of the therapy and the manifestation of insulin-dependent diabetes belongs to the late manifested diabetes cases. The reasons for this wide time span are not clear yet. Given the paucity of case reports, the most patients seem to develop the autoimmune diabetes 2-3 months after onset of treatment. Due to the nature of autoimmune diabetes, the only therapeutic approach is insulin therapy and all reported patients remained insulin-dependent after the initial presentation [8].

It has been speculated that due to increasing TNF- α , IL-2 and IFN- γ production under immunotherapy, this treatment could furthermore affect pancreatic beta cell function and insulin sensitivity [11]. This could also establish a rather type 2 diabetes prone situation [11]. This prompted the authors to perform a retrospective observational analysis from patients under immunotherapy registered in the French Pharmacovigilance Database (FPVD). The mean follow-up was 7 months. Among the 132 patients included, 3 cases of type 1 diabetes occurred. Interestingly, 6 new cases of prediabetes occurred in the course of treatment follow-up among 58 subjects who were tested for HbA1c. One patient was newly diagnosed with type 2 diabetes and was treated with metformin. Given the short observational period, the issue of type 2 diabetes warrants further investigation, too.

CONCLUSION

The therapy with immune checkpoint inhibitors is a promising approach in the therapy of several malignancies. An increasing use of these antibodies can be expected. However, these therapies can have considerable side-effects. Although still reported as rare, a rapid-onset and insulin-dependent diabetes mellitus is among these potential adverse events. It requires immediate therapy. Regular measurements of serum glucose are eligible and the patients should be informed about symptoms of the disorder. Physicians need to be aware about this potential side-effect of a therapy with checkpoint inhibitors.

REFERENCES

1. Adachi K, Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy. *Cancer Sci.* 2015;106:945-950.
2. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:36-49. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.05.003.

3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev. Cancer.* 2012;12:252-264.
4. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455–2465.
5. Martin-Liberal J, Furness AJ, Joshi K, Peggs KS, Quezada SA, Larkin J. Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes: a case report. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64:765-767. doi: 10.1007/s00262-015-1689-1
6. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, Herold KC. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care.* 2015;38:e55-7. doi: 10.2337/dc14-2349.
7. Godwin JL, Jaggi S, Sirisena I, Sharda P, Rao AD, Mehra R, Veloski C. Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2017;5:40. doi: 10.1186/s40425-017-0245-2. eCollection 2017
8. Kapke J, Shaheen Z, Kilari D, Knudson P, Wong S. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Type 1 Diabetes Mellitus: Case Series, Review of the Literature, and Optimal Management. *Case Rep Oncol.* 2017;10: 897-909. doi: 10.1159/000480634. eCollection 2017 Sep-Dec.
9. Kumagai R, Muramatsu A, Nakajima R et al. Acute-onset type 1 diabetes mellitus caused by nivolumab in a patient with advanced pulmonary adenocarcinoma. *J Diabetes Investig.* 2017;8:798-799. doi: 10.1111/jdi.12627.
10. Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y. Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2016; 239: 155-158. doi: 10.1620/tjem.239.155.
11. Gauci ML, Laly P, Vidal-Trecan T et al. Autoimmune diabetes induced by PD-1 inhibitor-retrospective analysis and pathogenesis: a case report and literature review. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:1399-1410. doi: 10.1007/s00262-017-2033-8.
12. Gaudy C, Clévy C, Monestier S et al. Anti-PD1 pembrolizumab can induce exceptional fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:e182-e183.
13. Cheema A, Makadia B, Karwadia T, Bajwa R, Hossain M. Autoimmune Diabetes Associated With Pembrolizumab: A Review of Published Case Reports. *World J Oncol.* 2018;9:1-4. doi: 10.14740/wjon1085w.
14. Nguyen C, MD, LC, Morahan G. Definition of High-Risk Type 1 Diabetes HLA-DR and HLA-DQ Types Using Only Three Single Nucleotide Polymorphisms. *Diabetes.* 2013;62:2135-2140.
15. Conforti F, Pala L, Bagnardi V et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19:737-746. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30261-4.

Conflict of interest

All authors state that there is no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Igor Alexander Harsch

Thuringia Clinic Saalfeld "Georgius Agricola"

Rainweg 68, D-07318 Saalfeld/Saale

tel.: +49[0]3671/541569; Fax.: +49[0]3671/541403

e-mail: iharsch@thueringen-kliniken.de

Received: 16.07.2018

Accepted: 26.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**COEXISTENCE OF ASTHMA AND THE OBESITY-HYPOVENTILATION SYNDROME****WSPÓŁISTNIENIE ASTMY I ZESPOŁU HIPOWENTYLACJI OTYŁYCH****Magdalena Pawelec-Winiarz¹, Anna Korzeniewska², Anna Brzecka²**¹ISERIAN CENTER OF PULMONOLOGY AND CHEMOTHERAPY IN SZKLARSKA PORĘBA, SZKLARSKA POREBA, POLAND²DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND LUNG CANCER, MEDICAL UNIVERSITY IN WROCLAW, WROCLAW, POLAND**ABSTRACT**

Introduction: With the increasing problem of obesity in the world, high prevalence of asthma in obese persons and high prevalence of sleep breathing disorders related to obesity, the number of patients with coexisting asthma and obesity hypoventilation syndrome is likely to increase.

The aim: To evaluate long-term effects of obesity hypoventilation syndrome treatment in the patients with concomitant asthma.

Materials and methods: Obesity hypoventilation syndrome was diagnosed in six adult patients with asthma (body mass index $43.2 \pm 5.84 \text{ kg/m}^2$, diurnal PaCO_2 $53.8 \pm 8.9 \text{ mmHg}$, apnea/hypopnea index $82 \pm 12.8/\text{hour}$, mean SaO_2 during sleep $77.7 \pm 6.6\%$). Four patients were treated with continuous positive airway pressure (CPAP) and two patients – with non-invasive ventilation (NIV). The patients were followed-up for 36 ± 19 months.

Results: During the follow-up period daytime PaCO_2 decreased to normal values, mean SaO_2 during sleep increased to $93 \pm 3.1\%$, $p < 0.001$. No asthma exacerbations were observed. In two patients significant reduction of anti-asthmatic treatment was observed, including withdrawal of chronic oral corticosteroid treatment.

Conclusions: Obese asthmatic patients with chronic respiratory insufficiency should be checked for concomitant obesity hypoventilation syndrome. Positive airway pressure treatment during sleep (CPAP or NIV) in asthmatic patients with obesity hypoventilation syndrome is well tolerated, leads to reversal of chronic respiratory insufficiency and in some patients may contribute to the improvement of asthma control.

KEY WORDS: asthma, chronic respiratory insufficiency, obstructive sleep apnea, CPAP, NIV

STRESZCZENIE

Wstęp: Wraz z narastającym problemem otyłości i w związku z częstym występowaniem astmy u osób otyłych, a także z dużą częstością występowania zaburzeń oddechowych w czasie snu rozwijających się w następstwie otyłości wzrasta ryzyko współistnienia astmy i zespołu hipowentylacji otyłych.

Cel pracy: Ocena odległych wyników leczenia chorych na astmę ze współistniejącym zespołem hipowentylacji otyłych.

Materiał i metody: U sześciu dorosłych osób chorych na astmę rozpoznano zespół hipowentylacji otyłych (wskaźnik masy ciała $43,2 \pm 5,84 \text{ kg/m}^2$, PaCO_2 w czasie czuwania $53,8 \pm 8,9 \text{ mmHg}$, wskaźnik bezdechu/spyconego oddechu w czasie snu $82 \pm 12,8/\text{h}$, SaO_2 w czasie snu $77,7 \pm 6,6\%$). U czterech chorych zastosowano leczenie za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych – CPAP i u dwóch chorych – za pomocą nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM). Czas obserwacji chorych wynosił 36 ± 19 miesięcy.

Wyniki: W okresie obserwacji uzyskano normalizację PaCO_2 w czasie czuwania, wzrost średniego SaO_2 w czasie snu do $93 \pm 3,1\%$, $p < 0,001$. Nie obserwowano zaostrzeń astmy. U dwóch chorych możliwe było zmniejszenie leczenia przeciwastmatycznego, w tym – u jednego – zaprzestanie przewlekłej kortykosteroidoterapii.

Wnioski: U otyłych chorych na astmę, u których stwierdza się przewlekłą niewydolność oddechową należy przeprowadzić badania pod kątem współistnienia zespołu hipowentylacji otyłych. Zastosowanie leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych podczas snu (CPAP lub NWM) u chorych na astmę ze współistniejącym zespołem hipowentylacji otyłych jest dobrze tolerowane, prowadzi do ustąpienia przewlekłej niewydolności oddechowej i u niektórych chorych może przyczynić się do lepszej kontroli astmy.

SŁOWA KLUCZOWE: astma, przewlekła niewydolność oddechowa, obturacyjny bezdech śródśenny, CPAP, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna

Wiad Lek 2018, 71, 5, 949-953

INTRODUCTION

Obesity hypoventilation syndrome can be diagnosed when three components are present: obesity, chronic alveolar hypoventilation not explained by other states or diseases, and sleep disordered breathing [1]. Most frequently, sleep breathing disorders occurring in the course of the obesity hypoventilation syndrome include obstructive sleep apneas and hypopneas, such as in the course of the obstructive

sleep apnea (OSA) syndrome. Because of the increasing problem of obesity in the world obesity hypoventilation syndrome appeared to be frequently diagnosed entity [2]. As asthma is also frequently related to obesity [3], the problem of coexistence of both asthma and obesity hypoventilation syndrome presumably will become much more important. The studies on asthma coexisting with sleep disordered breathing published up to day were mostly re-

Table I. The results of spirometric and arterialised blood gases studies in six asthmatic patients with concomitant obesity hypoventilation syndrome before initialization of positive airway pressure treatment and during follow-up studies.

	Before positive airway pressure treatment	During the follow-up studies	p
VC (ml)	2472±1122	3037±795	NS
VC (% of predicted)	81.5±24	97.5±20	NS
FEV ₁ (ml)	2167±1186	2430±758	NS
FEV ₁ (% of predicted)	75.3±36	93.8±22.5	NS
FEV ₁ /FVC (%)	82.9±13.3	79.5±7	NS
PaCO ₂ (mmHg)	53.8±8.9	42±3.0	<0.05
PaO ₂ (mmHg)	51.4±8.7	68.4±5.6	<0.01
SaO ₂ (%)	83.5±9.5	93.6±1.6	<0.05
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	30.7±3.4	26.7±1.5	<0.05
pH	7.38±0.03	7.42±0.03	<0.05

Table II. The results of the nocturnal sleep breathing studies in the asthmatic patients with concomitant obesity hypoventilation syndrome before the treatment with positive airway pressure during sleep.

	Mean±SD	Range
AHI (n/hour)	82±12.8	60-100
DI (n/hour)	87.8±11.2	79.6-102.9
mean obstructive apnea/hypopnea duration (s)	23.3±3.0	20-26
the longest obstructive apnea/hypopnea duration (s)	89.4±27.5	54-118.6
minimal SaO ₂ during sleep (%)	51.7±5.6	43-60
mean SaO ₂ during sleep (%)	77.7±6.6	68.6-84.7
mean of the minimal SaO ₂ (%) at the end of the sleep apneas/hypopneas	73±6.5	64.4-80.6

lated to simple OSA syndrome, i.e. without chronic alveolar hypoventilation [4-17] and the problem of the coexistence of asthma and obesity hypoventilation syndrome has not been profoundly studied up to now. Similarly, it has not been yet elucidated if the method of choice of treatment of the obesity hypoventilation syndrome, i.e. positive airway pressure, either continuous positive airway pressure (CPAP) or noninvasive ventilation (NIV), can influence the course of asthma.

The aim of the study was to evaluate the course of asthma in the patients with obesity hypoventilation syndrome treated with positive airway pressure – CPAP or NIV – during sleep.

MATERIALS AND METHODS

The material of the study consisted of six patients with previously diagnosed asthma who were then diagnosed with the obesity hypoventilation syndrome in one sleep center, in the Iserian Center of Pulmonology and Chemotherapy.

The obesity hypoventilation syndrome was diagnosed when arterialised blood gases studies performed at rest, during wakefulness, at the time of stable asthma course showed persistent hypoxemia (PaO₂ < 60 mmHg) and hypercapnia (PaCO₂ > 45 mmHg), body mass index (BMI) exceeded 30 kg/m², and sleep breathing nocturnal studies

revealed occurrence of sleep apneas and hypopneas with frequency exceeding 5 per hour of sleep.

The sleep breathing nocturnal studies have been performed twice: at the time of the diagnosis and during follow-up studies while treated with CPAP or NMV. Respiratory nocturnal sleep study was performed with the use of respiratory polygraph (Embla Systems, Embletta®Gold™, Canada). During nocturnal hours, between 22.00 and 6.00, the following parameters were continuously measured: breathing airflow through nasal cannula, abdominal and chest respiratory movements and pulseoximetry using finger sensor. The following variables were calculated: average number of sleep apneas and hypopneas per hour of registration, i.e. apnoe/hypopnoe index – AHI, mean and maximal sleep apnea/hypopnea duration, average number of desaturations >3% per hour of registration, i.e. desaturation index – DI, mean and minimal SaO₂ during sleep and mean of the lowest values of SaO₂ at the end of sleep apneas and hypopneas.

Treatment with positive airway pressure was started during in-hospital sleep breathing study and the method of treatment that was advised to the patients for chronic use (CPAP or NMV) depended on the initial results: CPAP was the first choice and in the case of persisting hypoxemia during sleep despite successful elimination of obstructive sleep apneas and hypopneas oxygen through the CPAP

mask was added and then, in the case of insufficient increase of arterial oxygen saturation (SaO_2), i.e. over 88%, the treatment was switched to NMV.

In all the patients the following studies were performed: spirometric study, arterialised blood gases study and respiratory sleep study. Spirometric study encompassed forced vital capacity – FVC, forced expiratory volume in one second – FEV_1 measurements and FEV_1/FVC ratio calculation. Arterialised blood gases encompassed partial arterial carbon dioxide pressure – PaCO_2 , partial arterial oxygen pressure – PaO_2 , arterial oxygen saturation – SaO_2 , bicarbonates – HCO_3^- concentration and pH measurements. Daytime sleepiness was evaluated based on Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Follow-up studies were conducted after 14-64 months, on average after 36 ± 19 months of treatment with CPAP or NMV.

Statistical analysis was performed using STATISTICA 12 and t-test was performed for the comparison of the data with normal distribution and homogeneity of variances or U Mann-Whitney test when distributions of data were different from normal.

RESULTS

Among six asthmatic patients with concomitant obesity hypoventilation syndrome there were four women and two men. The mean patients' age was 52.2 ± 8.2 years and BMI was $43.2 \pm 5.84 \text{ kg/m}^2$.

In five patients asthma symptoms – including paroxysmal dyspnoea, cough and wheezes – have been occurring for a few to several years prior to the admittance to hospital, and in one patient since childhood. In five patients the symptoms occurred throughout the year, and in one case the symptoms were seasonal. Two patients used only short-acting bronchodilator relief medication, three patients used short-acting bronchodilating relief medication, long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids, and one patient used long-acting and short-acting bronchodilating medication and inhaled corticosteroids as well as oral corticosteroid in the maintenance dose taken for many years and periodically in an increased dose.

All the patients reported snoring – loud and irregular, i.e. interrupted by breathing intervals during sleep. Four patients reported paroxysmal nocturnal dyspnoea: short-lasting, subsiding straight after awakening and without the necessity to use anti-asthmatic medication. In two patients nocturnal cough episodes occurred frequently during sleep. In one of the patients nocturnal choking occurred. In three patients nocturia, i.e. the need to urinate at least twice at night, was observed. Three patients suffered from nocturnal or morning headaches. All but one patients reported daytime sleepiness, i.e. over 10 points on the 24-points' ESS; for the whole group ESS score was 17.7 ± 6.3 .

The results of spirometric and arterialised blood gases studies are presented in the Table I. In five patients no spirometric signs of bronchial obstruction were observed

at the time of sleep breathing studies. In one patient (who had been using long-term oral corticosteroid therapy for years) at the time of diagnosis of obesity hypoventilation syndrome FEV_1/FVC ratio was reduced to 55%.

The results of the nocturnal sleep breathing studies are presented in the Table II. All the patients had numerous sleep apneas and hypopneas, leading to severe arterial oxygen desaturations.

In each patient the treatment with positive pressure in airways was started. In four patients CPAP was used and in two patients, due to the prolonged episodes of sleep hypoxemia while on CPAP treatment, i.e. SaO_2 persisting below 88% despite adding oxygen into CPAP mask, NMV was used.

During the follow-up studies, in all the patients the symptoms observed prior to the treatment with positive pressure in airways and related to obstructive sleep apneas/hypopneas, such as snoring, observed pauses in breathing during sleep, short-lasting paroxysmal nocturnal dyspnoea, paroxysmal choking during sleep, nocturia and evening or morning headaches, disappeared. Daytime sleepiness resolved in all patients, reaching the score on ESS scale below 10 points, i.e. normal values.

During follow-up, in four patients no significant changes in the doses of anti-asthmatic medications taken over a longer period were noted. One patient who had been using short-acting and long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids routinely, after 5 years of CPAP treatment used only inhaled corticosteroid. One patient, who until the beginning of NIV needed long-term oral corticosteroid therapy, during follow-up studies performed after 14 months of the NIV no longer needed corticosteroids.

In follow-up studies the average weight reduction of $9.5 \pm 6.7 \text{ kg}$ was observed, causing significant decrease of BMI to $40.9 \pm 7.2 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.05$). For the entire group of patients changes in spirometric values during CPAP or NIV treatment were statistically insignificant. In one patient, however, who, despite previous long-term treatment with bronchodilators and oral corticosteroids continuously presented clinical and spirometric symptoms of bronchial obstruction, after starting positive airway pressure treatment during sleep FEV_1/FVC ratio increased to the normal value (79%). In all the patients significant improvement of arterialised blood gas results and normalisation of diurnal PaCO_2 was observed (Table I).

Follow-up nocturnal sleep breathing studies conducted while using a device maintaining positive pressure in the airways, showed the resolution of apnea and hypopnea episodes, increase of the mean SaO_2 during sleep to the value of $93 \pm 3.1\%$ ($p < 0.001$) and increase of minimal SaO_2 during sleep to the value of $91.9 \pm 5\%$ ($p < 0.001$).

No asthma exacerbations occurred in any patient since they started treatment with CPAP or NVM during sleep.

DISCUSSION

To the best of our knowledge this is the first long-term observation of the group of the patients with asthma and

concomitant obesity hypoventilation syndrome treated with positive airway pressure. In three of our six patients the symptoms of asthma improved during the treatment of obstructive sleep breathing disorders: nocturnal coughing episodes resolved and in one of them it was possible to discontinue the treatment with system corticosteroids – taken routinely before positive airway pressure treatment. In the remaining three patients the course of asthma was stable during CPAP or NIV treatment. In all the patients diurnal signs of chronic respiratory insufficiency resolved.

Nocturnal cough is one of the symptoms of asthma [18]. In recent years there have been reports indicating that chronic cough may occur also as a result of OSA [19, 20], although this symptom is not typical of this disorder. The resolution of cough as a result of CPAP treatment has been reported before in the case of concomitance of asthma and OSA syndrome [21]. In our patients the reversal of persistent nocturnal cough occurred as a result of CPAP treatment used for the elimination of obstructive apneas and hypopneas during sleep in the course of the obesity hypoventilation syndrome.

In all the patients, chronic alveolar hypoventilation resolved as a result of the CPAP or NIV treatment, and the adequate levels of SaO_2 during sleep were achieved. Such result is the expected outcome of treatment with positive airway pressure in the patients with obesity hypoventilation syndrome [22].

Significant weight and BMI reductions during positive airway pressure treatment were achieved. In recent years it was proved that obesity is a factor impacting the risk of worse asthma control [23]. In obese patients weight loss may help to improve asthma control [24]. For this reason one may not definitely rule out the possibility that observed improvement in asthma control in our patients was linked to weight loss. However, positive airway pressure treatment may also contribute to weight reduction in obese patients with OSA [25].

In all our asthma patients with concomitant obesity hypoventilation syndrome symptoms and signs of severe OSA syndrome were found, with very high AHI – exceeding 60/h in each patient. In single cases the duration of apneas or hypopneas were extremely long - up to 118.6 s. In all patients the apneas and hypopneas caused significant arterial oxygen desaturations and in some cases SaO_2 reached extremely low values, on average 73% and minimally as low as 43%. Observations regarding extremely long periods of sleep apnea and extreme arterial oxygen desaturations in patients with OSA and chronic respiratory failure have been described before [26].

Significant improvement in asthma control was observed in two of our patients: one during CPAP treatment and in one during NIV. There are publications showing that in the case of asthma with concomitant OSA improvement in the asthma control can be achieved during CPAP treatment [16, 27].

The impact of CPAP on asthmatic patients who later on were diagnosed with OSA was presented by Kauppi et al. [28]. The authors conducted their study using

questionnaires in which patients themselves assessed the exacerbations of their asthma on the 0-100 scale after 5.7 ± 4.7 years of using CPAP regularly, on average 6.3 ± 2.4 h/night. It was shown that in the period of observation exacerbations of the symptoms were markedly reduced, i.e. from 48.3 ± 26.6 points to 33.1 ± 27.4 points ($p < 0.001$), despite the fact that in this period no significant reduction in BMI was observed. Madama et al. [29] reported improved asthma control in 3-6 months observation: in all the patients there was reduction of asthma symptoms, in particular at night-time, and less frequent use of relief anti-asthmatic medication was noted, as well as diminished frequency of asthma exacerbations was noted. Wang et al. [30] observed favorable influence of CPAP treatment in the patients with asthma and severe OSA syndrome and alleviation of decline of FEV_1 .

CONCLUSIONS

Obese asthmatic patients with chronic daytime hypercapnia should be checked for the possibility of the presence of concomitant obesity hypoventilation syndrome.

Treatment with CPAP or NIV during sleep in obese asthmatic patients with concomitant obesity hypoventilation syndrome leads to reversal of chronic respiratory failure and in some patients may contribute to a marked improvement in asthma control.

REFERENCES

- Shetty S, Parthasarathy S. Obesity hypoventilation syndrome. *Curr Pulmonol Rep.* 2015;4:42-55.
- Povitz M, James MT, Pendharkar SR, Raneri J, Hanly PJ, Tsai WH. Prevalence of sleep-disordered breathing in obese patients with chronic hypoxemia. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:921-927.
- Muc M, Mota-Pinto A, Padez C. Association between obesity and asthma - epidemiology, pathophysiology and clinical profile. *Nutr Res Rev.* 2016;12:1-8.
- Hudgel DW, Shucard DW. Coexistence of sleep apnea and asthma resulting in severe sleep hypoxemia. *JAMA.* 1979; 242: 2789-2790.
- Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma.* 2003;40:865-871.
- Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktaş H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med.* 2005;99:529-534.
- Lafond C, Sériès F, Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2007;29:307-311.
- 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: 350-357.
- Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med.* 2009;5:71-78.
- Julien JY, Martin JG, Ernst P et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:371-376.
- Teodorescu M, Consens FB, Bria WF et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest.* 2009;135:1125-1132.

12. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC et al. Association of obstructive sleep apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma*. 2012;49:620-628.
13. Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, Cruz AA. Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol*. 2013;39:604-612.
14. Guven SF, Dursun AB, Ciftci B, Erkeköl FO, Kurt OK. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with difficult-to-treat asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32:153-159.
15. 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:e0128461.
16. Qiao YX, Xiao Y. Asthma and obstructive sleep apnea. *Chin Med J (Engl)*. 2016;128:2798-2804.
17. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A et al. 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;71:339-346.
18. Tan NC, Nadkarni NV, Lye WK, Sankari U, Nguyen VH. Ten-year longitudinal study of factors influencing nocturnal asthma symptoms among Asian patients in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15064.
19. Yokohori N, Hasegawa M, Sato A, Katsura H. Utility of continuous positive airway pressure therapy for treating chronic coughs in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med*. 2014;53:1079-1082.
20. Chan K, Ing A, Birring SS. Cough in obstructive sleep apnoea. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 35: 129-131.
21. Brzecka A, Pawelec-Winiarz M, Piesiak P, Nowak E, Jankowska R. Ustąpienie przewlekłego nocnego kaszlu po zastosowaniu leczenia ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP) u chorego z astmą i zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:121-126.
22. Masa JF, Corral J, Alonso ML et al. Spanish Sleep Network. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192: 86-95.
23. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ et al. Prospective study on the relationship of obesity to asthma impairment and risk. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:560-565.
24. Ulrik CS. Asthma and obesity: is weight reduction the key to achieve asthma control? *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:69-73.
25. Rishi MA, Copur AS, Nadeem R, Fulambarker A. Effect of positive airway pressure therapy on body mass index in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome: A prospective study. *Am J Ther*. 2016; 23: e422-428.
26. Brzecka A, Davies SF. Profound sleep hypoxia in morbidly obese hypercapnic patients with obstructive sleep apnea. *Mater Med Pol*. 1993;25:63-71.
27. Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE et al. Asthma control and its relationship with obstructive sleep apnea (OSA) in older adults. *Sleep Disord*. 2013;2013:251567.
28. Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2016;20:1217-1224.
29. Madama D, Silva A, Matos MJ. Overlap syndrome - asthma and obstructive sleep apnea. *Rev Port Pneumol*. [2006]. 2016;22:6-10.
30. Wang TY, Lo YL, Lin SM, Huang CD et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV(1) decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):55.

Conflict of interest

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Anna Brzecka

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
53-439 Wrocław, Grabiszyńska 105
Tel. 71 3349559,
e-mail: anna.brzecka@umed.wroc.pl

Received: 17.03.2018

Accepted: 16.04.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE SPECIAL FEATURES OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PARODONTITIS IN THE BACKGROUND OF CORONARY HEART DISEASE

ODMIENNOŚCI KOMPLEKSOWEGO LECZENIA
PACJENTÓW Z UOGÓLNIĄ PARODONTOZĄ
I CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA

Tatyana O. Petrushanko, Ivan Y. Popovych, Olga M. Bojchenko

STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION IN UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL DENTAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: According to official statistics, the incidence of coronary artery disease in the working-age population in 2015 is registered in 9.7 per 100 thousand of the population; a significant number of the patients with IHD are the elderly, although there is also a "rejuvenation" of this pathology. Ischemic heart disease tends to occupy a top position amongst the causes of temporary and permanent disability, leading to the complete disability of the population. Numerous clinical and laboratory studies revealed a direct interconnection between the severity of the course of generalized periodontitis and the functional class of stable angina pectoris.

The aim of my study was to determine effective comprehensive treatment for the patient with chronic generalized periodontitis, associated with ischemic heart disease.

Materials and methods: The examination and treatment of 42 subjects with chronic generalized periodontitis I-II grade at the age from 45 to 60 years, who suffered from coronary heart disease, with a mean duration of 1.5 to 5 years, was performed. Clinical studies have revealed that in the patients, suffering from coronary artery disease, during the period of in-patient treatment, predominantly generalized periodontitis takes place at the stage of exacerbation (89.5%).

Results and conclusions: Exacerbation of HGP I and II in the patients, suffering from stable angina pectoris, is accompanied by significant disorders of metabolic processes; changes of the condition of regional hemodynamics and microcirculation in periodontal tissues, which is proven by alteration in reoparotography rates. It is confirmed that while the administration of antihypoxic therapy in the comprehensive treatment of patients with CGP, suffering from coronary heart disease, it is advisable to take into account the sequence of violations of bioenergetic processes that begin on the substrate region of the respiratory chain with a violation of the ICFA I and extend with the increase of oxygen insufficiency to the terminal cytochrome oxidase site. On the basis of this, the protection of the body from oxygen deficiency with the help of antihypoxic drugs provides, as a mandatory condition, the restoration of the energy-absorbing function. The administration, as part of integrated therapy, of local antihypoxic and coenzyme Q₁₀ in patients with coronary heart disease is accompanied by a significant improvement in the clinical manifestation of subjective and objective characteristics; positive dynamics of periodontal indicators; correction of antioxidant and nitroxydergic systems, which manifested in increasing of the antioxidant potential in the oral liquid as well as optimization of processes of regional hemodynamics and microcirculation.

KEY WORDS: generalized periodontitis, CoQ₁₀, ischemic heart disease, antihypoxic drugs

Wiad Lek 2018, 71, 5, 954-959

INTRODUCTION

One of the most important tasks of the state politics in the field of Ukrainian health services is the prevention of cardiovascular diseases, the reason for the increased level of mortality. Thus, the number of such cases makes up over 78% of all deaths in Ukraine. Ischemic heart disease (CHD) is one of the main factors affecting the level of mortality in the USA, Europe, and Ukraine isn't an exception in this list. According to the official statistics, the incidence of CHD amongst individuals of the working age in 2015 was 9.7 in 100.000 of the population, where the vast majority of patients with CHD is represented by the elderly though there is also a «rejuvenation» of this pathology. Ischemic heart disease occupies a leading place mid the

reasons of temporary and persistent disability; thereby, this is the cause of consequent and complete disability[1]. Moreover, a close affiliation of periodontal diseases with the pathology of the cardiovascular system has recently been proven[2,3]. It's alleged that inflammatory periodontal diseases interconnected with coronary artery disease, as there is one and the same root for both nosologies, namely, the immune inflammatory process in the endothelium that triggers both pathologies, the complications from which in the area of coronary vessels may be one of the key reasons of the high mortality in the world[4].

According to N.L. Kuznetzova and her co-authors, the incidence of chronic generalized periodontitis (CGP) between the patients suffering from CHD, including those

ones who underwent myocardial infarction (MI), constituted 82,4 and 72,2%, accordingly[5]. During the last decade, scientific and practical interests toward this domain of research has increased significantly in the connection with the emergence of «a single theory of atherogenesis» that consider atherosclerosis, the main contributing factor in the development of CHD, as an immune inflammatory process[6,7]. The ostended way of influence of paradontal inflammatory diseases on atherogenesis affiliated with the fact that the gum and paradontal pockets, the reservoir of microorganisms, release bacterial components (endotoxins) into the bloodstream, which indirectly, with the help of proinflammatory cytokines and other mediators of inflammation, produced by the cells-respondents, lead to the alteration of the endothelium of vessels, hyperlipidemia and lipid infiltration of the vascular wall as well as the stimulation and support of inflammatory response. Thus, the atherogenesis is launched and maintained[8].

Chronic inflammatory disorders of the oral cavity may increase the risk of development and progress of cardiovascular diseases, caused by atherosclerotic changes in the vessels. Numerous scientific studies witness that there is 1,3-2 times higher risk of development of CHD in the patients with CGP, in comparison with the general population rate. The possibility of the development of coronary heart disease in the individuals suffering from paradontitis, taking into account listed risk factors, rises in 6,5 times, in comparison with the healthy population, and the increase in the risk depends on the severity of the process accordingly[9].

The general rule for all types of inflammation is the elevation of free radical oxidation (FRO) on the background of the decrease in the activity of the body physiological antioxidant (AO) system[10]. One of the main causes of activation of FRO in various pathological processes is the severe hypoxia of the body tissues, which occurs due to the violation of the ability of these tissues to absorb oxygen from the blood or due to the impairment of the efficiency of enzymatic oxidation[11]. The utilization of oxygen by the body tissues can be violated as a result of inhibition of biological oxidation by various inhibitors, a violation of the synthesis of enzymes or consequent damage to the cell structures[12].

The leading domains in the pathogenesis of HGP are associated with violations of periodontal nourishment due to the impairment of functional and organic microcirculation, the imbalance of the nervous and hormonal regulations, disfunction of the immune systems and the barrier systems[13]. The hypoxia of the periodontal tissues, which occurs as a result of those disorders and the pathogenic consequences of emotional pain, focused on these structures due to their rich vascularization and innervation, are activated by FRO[14]. Intensification of the latter aspect may be considered as a mechanism of the body adaptation to the altered level of oxygen in the tissues. The outcome of FRO is the formation of active forms of oxygen (AFO) - singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), superoxide anion radical ($\cdot\text{O}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical (OH),

nitric oxide radical (NO)[15]. According to the modern hypothesis, hypoxia that takes place in the body owing to an inefficient supply of the tissues and organs with oxygen is a phased process, accompanied by the dysfunction of mitochondrial enzyme complexes (MFCF), which leads to the inhibition of aerobic energy synthesis, energy-dependent functions, and cell metabolism, respectively. The violation of the energy-absorbing function of mitochondria, accompanied by a decrease in oxygen consumption, is considered as tissue (bioenergetic) hypoxia. Therefore, protection and prevention from hypoxia and its consequences is the primary task of the modern medicine[16].

THE AIM

The purpose of my study was to determine effective comprehensive treatment for the patient with chronical generalized paradontitis, associated with ischemic heart disease (IHD).

MATERIALS AND METHODS

The examination and treatment of 42 subjects with chronic generalized periodontitis I-II grade at the age from 45 to 60 years, who suffered from coronary heart disease, with a mean duration of 1.5 to 5 years, was performed. The establishment and verification of the diagnosis of coronary artery disease in subjects were conducted by a cardiologist of in-patient hospital. The dental status of the patients was evaluated by a dentist and recorded in the history of the illness of the in-patient patients. The patients over 65 years old; those with myocardial infarction in history, which took place less than 6 months ago; those with insulin-dependent diabetes mellitus; those with current malignant neoplasms, and the patients with full adentia were excluded from our study.

In the first (control) group of subjects (20 persons) included patients with CGP I-II grades with no history of CHD, and those ones, who received treatment under the Protocols - standards for dental patients treatment.

The second group consisted of subjects (20 persons) with coronary artery disease with stable angina pectoris functional class (f.c.) I, CHD, f.c. II NYHA (moderate chronic heart failure) with the preserved systolic left ventricular function with chronic generalized periodontitis I-II grades; cardiologic indications and a cardiologist's recommendation for the antihypoxant 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate (in capsules 0.3-0.6 g per day) and locally injected into periodontal pockets by instilling 5% solution and applying a hardening bandage (5% solution of 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate - 2 ml, zinc oxide and dentin powder by 3.5 g, lanolin - 1.0 g) on the vestibular and oral side of the alveolar processes of the upper and lower jaw. The hardening bandage was kept on the surface of the gum until it was completely dissolved. There were 10 sessions of local treatment for one course.

The third group consisted of the subjects (22 persons) with coronary heart disease with stable angina pectoris II-III

Table I. Index evaluation of the dental condition of the subjects with CGP I-II grade, suffering from IHD, during the treatment.

Indicator	Stages of treatment	Groups of subjects		
		First (control) (n = 20)	Second (n = 20)	Third (n = 21)
GI	Before treatment	2,09 ± 0,10	1,90 ± 0,02	2,1 ± 0,02
	After 6 months	1,8 ± 0,07	1,48 ± 0,07*	1,58 ± 0,01*/**
PMA	Before treatment	60,19 ± 2,65	60,0 ± 2,4	62,2 ± 2,6
	After 6 months	50,02 ± 1,71*	49,8 ± 2,2*	47,0 ± 3,3*/**
PI	Before treatment	4,48 ± 0,13	3,60 ± 0,07	4,05 ± 0,11
	After 6 months	4,00 ± 0,15*	2,50 ± 0,22*	3,05 ± 0,16**

Notes: 1. * – $p < 0,05$ in comparison with the data of the same group before treatment;

2. ** – $p < 0,05$ in comparison with the data of the first group of subjects.

Table II. Indicators of reoparodontographic examination of the condition of the paradontal tissue in the subjects with CGP I-II grade.

Indicator	Stages of treatment	Groups of subjects		
		First (control) (n = 20)	Second (n = 18)	Third (n = 20)
RI	Before treatment	1,50 ± 0,05	1,50 ± 0,07	1,40 ± 0,09
	After 6 months	1,20 ± 0,04*	1,10 ± 0,08*	1,04 ± 0,03*/**
IE	Before treatment	46,0 ± 1,95	43,00 ± 2,37	45,01 ± 1,31
	After 6 months	57,50 ± 1,94*	64,95 ± 1,40*	72,30 ± 1,39*/**
IPR	Before treatment	238,0 ± 10,2	250,0 ± 10,1	246,0 ± 10,4
	After 6 months	168,3 ± 16,5*	142,8 ± 13,3*	135,7 ± 8,7*/**
IVT	Before treatment	23,02 ± 0,59	24,0 ± 1,6	21,00 ± 0,73
	After 6 months	21,81 ± 1,20	21,0 ± 1,7	17,30 ± 1,40*/**

Notes: 1. * – $p < 0,05$ in comparison with the data of the same group before treatment;

2. ** – $p < 0,05$ in comparison with the data of the first group of patients.

f.c., CH IIA, f.c. III for NYHA (pronounced chronic heart failure), with a reduced systolic function of the left ventricle with chronic generalized periodontitis I-II grades. They have prescribed 3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine succinate (in capsules of 0.3-0.6 g per day) as antihypoxants for cardiological issues and CoQ₁₀ (in capsules of 0.9 g per day).

The length of treatment with antihypoxic drugs lasted for 10 days in all groups.

In order to determine the state of periodontal disease and discriminate a clinical dental diagnosis, a common set of methods for clinical examinations was used. The verification of the diagnosis of generalized periodontitis was performed, according to the classification of MF. Danilevsky[17].

For the purposes of evaluation of the nature of the contents of the periodontal pocket, a benzidine test by S.Sorin was employed. Differential diagnostics of periodontal and aspartic pockets was conducted with the help of the formalin sample by C.Parma. Fedorov-Volodkin's index (1971) was applied, in order to estimate the hygienic state of the oral cavity. To determine the state of periodontal tissues, the papillary-marginal-alveolar index (PMA) was administered in the Parma modification (1960) and the combined periodontal index of Russell (1956). Furthermore, orthopantomography of the tooth-jaw area and intrathecral stent dental radiography were performed on all categories of subjects.

In order to study the functional state of the vascular bed of the gum, reoparodontography (RPG) was used, via the application of the tetrapolar technique. Simultaneously, the rheogram together with the ECG in the second excerpt and the differential rheogram were recorded. The exposure for the records: lying position. The analysis of the data obtained was based on qualitative indicators (by the nature of the curve, the severity of the amplitude, duration and sequence of oscillations) and quantitative indicators: rheographic index (RI), vascular tone index (IVT), index of peripheral resistance (IPR), index of elasticity (IE).

For the assessment of the severity of hypoxia, the concentration of lactate was determined in the blood and oral fluid (the Hohrst method)[18] together with the pyruvate (the method of Tsok and Lamrehta)[19], with the further calculation of their ratio in the blood from the gum tissues. The blood from the gum tissues and oral fluid was used for the measurement of peroxide oxidation of lipids (LPO) and antioxidant system (AOS). The level of LPO in patients was recorded in the light of the reaction of thiobarbituric acid (TBC) with TBC-active products of colored trimethine complex, the activity of AOS via calculation of superoxide dismutase (SOD) and catalase, accordingly[19].

The condition of the nitroxydergic system was judged by the concentration of nitrite ions (NO₂⁻) in the oral liquid, which are the final products of oxidation of nitric oxide, performing as its depot, and according to the content of urea - a product of metabolism of L-arginine - a substrate of NO-synthase reaction[18].

Table III. The condition of peripheral circulation of the parodontium in the patients with GP I - II grade in CHD, according to reoparodotography data.

Groups of subjects	Term	RI	IE	IPR	IVT
Persons without significant somatic pathology (before and after treatment n = 20, after 6 months n = 17)	Before treatment	1,5+0,05	46,0+1,95	238,0+10,2	23,0+0,59
	10 days	1,2+0,04*	57,5+1,94*	168,3+16,5*	21,8+1,20
	After 6 months	1,2+0,06*	54,3+2,07*	184,2+17,3*	22,0+1,03
Subjects with coronary artery disease with stable angina pectoris II f.c., with the preserved systolic function of the left ventricle (before and after treatment n = 20, 6 months after n = 16)	Before treatment	1,4+0,09	45,0+1,31	246,0+10,4	21,0 + 0,73
	10 days	1,0+0,03*	72,3+1,39*	135,7 + 8,7*	17,3+1,40*
	After 6 months	1,2+0,11	69,7+1,44*	146,4 + 9,2*	18,1+0,93
Subjects with coronary artery disease with stable angina pectoris III f.c., (with a reduced systolic function of the left ventricle (before and after treatment n = 22, 6 months after n = 15)	Before treatment	1,5+0,06	50,0+1,38	252,0+20,3	23,0 + 0,92
	10 days	0,8+0,06*	73,1+2,97*	112,7 + 5,6*	18,61+1,1*
	After 6 months	0,9+0,07*	71,4+2,12*	124,3 +11,8*	19,1+0,97*

Note: * – $p < 0,05$ in comparison with the data of the same group before treatment.

All obtained data were statistically processed. The criterion of Shapiro-Vilka was employed in order to verify the distribution of normality. If the data corresponded to the normal distribution, the Student's t-criterion for independent samples was used to compare them. In the case, where the data series did not appear to be a subject to normal distribution, statistical processing was performed utilizing a nonparametric method, the Mana-Whitney test.

RESULTS AND DISCUSSION

The evaluation of the clinical efficacy of the comprehensive treatment of patients with generalized periodontitis was grounded on the analysis of the dynamics of clinical symptoms alterations of periodontal disease, including X-ray, functional and laboratory features of the subjects. In subjects with hypertension, the disappearance of pain sensations, as well as the disappearance or significant reduction of bleeding of the gums, bad breath, gum edema and hyperemia, no secretions from periodontal pockets, improvement static of moving teeth and reduction or complete disappearance of the increased sensitivity of the teeth were found as a positive outcome, straight after a 2 weeks' treatment, after 1 and 6 months, consequently.

After 7 sessions of treatment of subjects with chronic generalized periodontitis II grade, the phenomenon of inflammation in the gums almost eliminated in 73% of all patients. The gums acquired more natural color, became denser; edema and hyperemia were not observed. The Schiller-Piserev test was negative, the depth of periodontal pockets shrank noticeably. In almost all subjects, there was a decrease in bleeding gums, also, a smaller discharge from periodontal pockets, and alterations in index values of the oral cavity (Table I).

Study of the condition of regional hemodynamics and microcirculation in the periodontal tissues of the subjects with coronary heart disease on the basis of reoparodotography is reflected in Table II.

Standard treatment for subjects with HGP (control group) produced a positive outcome, thus, according to

RPG: the index of peripheral resistance of the periodontal vessels, the rheographic index, the index of elasticity of the blood vessels improved. However, the indicator of the tone of the periodontal vessels practically did not respond to the course of treatment ($p > 0,05$), which indicates the ineffectiveness of the administered therapeutic measures.

The additional local antihypoxic therapy (group 2) contributed to a possible decrease in the rheographic index of periodontal disease, the index of peripheral vascular resistance and improvement of their elasticity. In this observed group, as well as in the previous one, there was no significant improvement in the tone of the periodontal vessels, hence, it is not pertinent to consider given treatment to be sufficient.

The implementation of local antihypoxic therapy in combination with the administration of coenzyme Q10 (for the subjects in group 3) contributed to a possible improvement in the values of RI, IE of the periodontal vessels, and a decrease in IOP in comparison with a group of patients in standard treatment (Table III) in different time periods. The analysis of the studied biochemical parameters in the oral liquid of the patients from different groups allowed to state positive changes in the dynamics of treatment of the patients after 6 months (Table IV-VI). The presence of stable angina pectoris with the preserved systolic function of the left ventricle does not have a significant effect on the activity of SOD and catalase in the gum blood of subjects with CGP I-II. The presence of coronary artery disease with stable angina pectoris, following the preserved systolic function of the left ventricle, in subjects with CGP I-II grade, is accompanied by a significant rise in the concentration of lactate - up to $6,53 \pm 0,22$ mmol / l (15,4%, $p < 0,05$) and the ratio of lactate / pyruvate. The content of the latter may not undergo any significant changes.

Therefore, in the subjects with CGP I-II g., suffering from coronary artery disease with stable angina pectoris, a decreased systolic function of the left ventricle, lactate concentration increased even more - up to 7.74 ± 0.38 mmol / l (36, 7%, $p < 0.01$), though without significant changes in the level of pyruvate.

Table IV. The activity of antioxidant enzymes in gum blood of patients with HGP I-II severity suffering from coronary heart.

Groups of subjects	The activity of antioxidant enzymes	
	COD, units. act.	Catalase, mk/l
CGP I-II grade. without CHD (control group)	1,13±0,03	2,02±0,11
CGP I-II grade in subjects with stable angina pectoris, the preserved systolic function of the left ventricle	1,16±0,03	2,26±0,12
CGP I-II grade in subjects with stable angina pectoris, a decreased systolic function of the left ventricle	0,94±0,02 *	1,69±0,08 *

Note: * – $p < 0,05$ in comparison with the control group.

Table V. Indicators of anaerobic glycolysis in the blood from the gums in the patients with CGP I-II grade, suffering from coronary heart disease.

Groups of subjects	The activity of indicators of glycolysis, mmol / l	
	Lactate	Pyruvate
CHP I-II g. without CHD (control group)	5,66±0,31	0,167±0,007
CGP I-II g. in subjects with stable angina pectoris, the preserved systolic function of the left ventricle	6,53±0,22 *	0,178±0,011
CGP I-II g. in the subjects with stable angina pectoris, a decreased systolic function of the left ventricle	7,74±0,38 *	0,158±0,007

Note: * – $p < 0,05$ in comparison with the indicators of the control group.

The presence of coronary artery disease with stable angina pectoris, the preserved systolic function of the left ventricle, in the patients with CGP I-II g. does not significantly influence the concentration of TBC-reactants and their increments during the incubation of the oral fluid in the prooxidant buffer solution, in spite of the fact that during the incubation of blood gum, these indices underwent significant alterations. Nevertheless, in the patients with CGP I and II g., suffering from coronary heart disease with stable angina pectoris with a reduced systolic function of the left ventricle, the concentration of TBC-active products is denoted by an obvious increase - up to the incubation of the oral fluid in the prooxidant buffer solution by 27.1% ($p < 0.001$), after incubation - by 35.2% ($p < 0.001$). The growth in the concentration of TBC-active products during the 1.5-hour incubation in the iron-ascorbate buffer solution went up by a total of 49.6% ($p < 0.001$).

The condition of the system NO was assessed in the light of the concentration in the oral liquid of the final products of its metabolism - nitrite ions (NO_2^-). The level of urea, a cleavage product of arginine, a precursor of NO, was also determined and taken into account.

In the subjects of the control group with CGP I-II g., without signs of CHD, the content of nitrite ions in the oral liquid was $6.04 \pm 0.12 \mu\text{mol} / \text{l}$, and urea - $59.5 \pm 1.21 \mu\text{mol} / \text{l}$. The presence of coronary artery disease with stable angina pectoris with the preserved systolic function of the left ventricle, in patients with CGP I-IIg. is accompanied by a significant rise in the concentration of nitrite ions and urea in the oral liquid to $6.67 \pm 0.16 \mu\text{mol} / \text{l}$ (10.4%, $p < 0.01$) and $68.6 \pm 1.11 \mu\text{mol} / \text{l}$ (15.3%, $p < 0.001$). In patients with CGP I-II g., suffering from coronary heart disease with stable angina pectoris with a reduced systolic function of the left ventricle, indicators of the nitroxydergic system in the oral liquid are marked by an even greater rise, respectively. The

content of nitrite ions went up to $6.72 \pm 0.12 \mu\text{mol} / \text{l}$ (11.3%, $p < 0.01$), urea - to $71.3 \pm 1.07 \mu\text{mol} / \text{l}$ (by 19.8%, $p < 0.001$).

Therefore, CGP I-II g., in patients suffering from stable angina pectoris are accompanied by more significant metabolic pathologies, the manifestation of which is reflected in the increase in the processes of lipid peroxidation in the blood of the gums and oral fluid; the decline of the antioxidant potential; the violation of the oxygenation of the tissues with the development of lactatemia; a rise in the concentration in the oral liquid of the components of the nitroxydergic system, namely, nitrite ions and urea.

Thus, the level of metabolic disturbances enhances in the direct correlation with the degree of severity of the current condition in subjects with coronary artery disease, stable angina pectoris, and heart failure. In the presence of clinically severe left ventricular dysfunction, there is a manifestation of decompensated peroxide oxidation of lipids with a significant decrease in the activity of antioxidant enzymes - superoxide dismutase and catalase in the blood of gums and oral fluid.

CONCLUSIONS

To sum up, upon prescription of antihypoxic therapy in the comprehensive treatment of the patients with CGP, on the background of coronary heart disease, it is advisable to take into account the sequence of violations of bioenergetic processes that occur on the substrate area of the respiratory chain, followed by violation of the MCFK I, and prolongation with the increase of oxygen insufficiency to the terminal (cytochrome oxidase) sites. Thus, the protection of the body from oxygen deficiency with the help of antihypoxic means provides, as a mandatory condition, the restoration of the energy-absorbing function and a macroenergy pool. At the early (compensated) hypoxia stage, the correction of mitochondrial

Table VI. The quantity of secondary LPG products in the oral liquid of the patients with CGP I-II grade, suffering from coronary heart disease.

Groups of subjects	Concentration of TBC-reactants, $\mu\text{mol} / \text{l}$		
	Before incubation	After incubation	Growth during incubation
CGP I-II g. without CHD (control group)	4,62 $\pm$ 0,12	7,24 $\pm$ 0,21	2,62 $\pm$ 0,08
CGP I-II g. in subjects with stable angina pectoris, the preserved systolic function of the left ventricle	5,21 $\pm$ 0,28	7,94 $\pm$ 0,32	2,73 $\pm$ 0,11
CGP I-II g. In the subjects with stable angina pectoris, a decreased systolic function of the left ventricle	5,87 $\pm$ 0,21 *	9,79 $\pm$ 0,40 *	3,92 $\pm$ 0,16 *

Note: * – $p < 0,05$ in comparison with the indicators of the control group.

disturbances should be directed either to restoring the electron transport function of the ICFA I, or to activate the alternative NADN-oxidase pathway of compensatory metabolic flows, as confirmed by our studies of the high efficacy of succinate-containing antihypoxants, derivatives of 3-hydroxypyridine.

With the increase in the intensity of systemic effects of hypoxia (under conditions of development of severe chronic heart failure with a reduced systolic function of the left ventricle) and the severity of hypoxic disorders in the periodontal tissues, the decompensation of energy metabolism is unavoidable, requiring an obligatory restoration of the electron transport function of the respiratory chain at the level of the coenzyme Q - cytochromes b-c₁. This claim is confirmed during our study by the obvious effectiveness of the drug coenzyme Q₁₀. Comprehensive treatment of patients with generalized periodontitis suffering from coronary heart disease with stable angina pectoris with various degrees of chronic heart failure, contributes to the normalization of clinical and paraclinical parameters, hence, increases the resistance of periodontal tissues to the action of the factors that provoke hypoxic and freely radical necrobiosis, and improves regional hemodynamics and microcirculation in the periodontal tissues.

REFERENCES

- Artyushkevich A. Zabolevaniya periodonta. Med. literatura, 2006;306.
- Arutyunov S., Pleskanovskaya N., Naumov A., Zabolevaniya parodonta i „sistemnye bolezni”: izvestnoe proshloe, mnogoobeshayushee budushee, Parodontologiya. 2009;1. 3-7.
- Grigoryan A., Grudyanov A., Rabuhina A. et al. M. Bolezni parodonta. Patogeneza, diagnostika, lechenie: Medicina, 1998;735
- Glanc S., Mediko-biologicheskaya statistika: per. z angl. Stenton Glanc. – M. Praktika, 1999; 459.
- Tarasenko L., Neporada K., Skripnik I. Osoblivosti organospecificnih zmin pri gostromu emocijnomu stresu. Fiziologichnij zhurnal. 1998;44(3)59-60
- Grigoryan A., Grudyanov A., Rabuhina I. et al. Bolezni parodonta. Patogeneza, diagnostika, lechenie Medicina: 1998;735 s.
- Volchegorskij I., Volchegorskij I., Kornilova N., et al. Sravnitelnyj analiz sostoyaniya sistemy «perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashita» v slyune bolnyh hronicheskim parodontitom lyogkoj i srednej stepeni tyazhesti Stomatologiya:2010;(6):24-27.
- Gorbacheva I., Klebanov G., Lyubickij O., et al. Rol serdechno-sosudistoj patologii v formirovanii vospalitelno-degenerativnyh zabolevanij parodonta: Parodontologiya:2007;1 (42):50-58.
- Klebanov G., Vasileva O., Antioksidantnye svoystva proizvodnyh 3-oksipiridina: meksidola, emoksipina i proksipina: Zhurn. med. Him 2001;47(3):288-300.

- Klimenko M., Ataman Y., Ateroskleroz yak zapalennya: Eksperim. ta klin. med.2007; 4:4-12
- Tarasenko L., Neporada K., Skripnik I. Rol' tipu reaguvannya organizmu u mekhanizmah rozvitku dezorganizacii spoluchnoi tkanini pri stresu Fiziologichnij zhurnal.1998;44(4)115-116
- Kucevlyak V., Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze boleznej parodonta. Harkovskij med.1995; 3(4).49-52.
- Kuznecova N., Blohina S., Mihajlov A., Mihajlov A. Osobennosti soputstvuyushej patologii u pacientov s hronicheskim generalizovannym parodontitom Klin. stomatol.2009; 2:34-37.
- Lukyanova L., Sovremennye problemy gipoksii Vestn. RAMN. 2000; – 9:3-12.
- Menshikov V., Laboratornye metody issledovaniya v klinike Medicina. 1987;365
- Petrovich Y., Lemeckaya T., Kuzmina E. Primenenie preparata meksidol v profilaktike i kompleksnom lechenii vospalitelnyh zabolevanij polosti rta. uchebno-metodicheskoe posobie [dlya vrachej] Suhova, – Mosk. gos. mediko-stomatol. un-t: 2005, p 76
- Bazile A., Bissada N., Nair R., Periodontal et al assessment of patients undergoing angioplasty for treatment of coronary artery disease: J. Periodontol. – 2002;73(6):631-636.
- Hevel I., Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase J. Biol. Chem. 1991; 266(34) R. 22789-22791.
- Menshikov V., Laboratornye metody issledovaniya v klinike M. : Medicina. 1987;365

The scientific work is a part of the research work “ The Mechanisms of the influence of pathogenic factors on the dental condition of persons with somatic pathology, the ways of correction and blocking №0115U001138”

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflicts of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Ivan Yu. Popovych

Krasina street 118/2, corp. 1, flat 110
36000, Poltava, Ukraine
e-mail: ivanstomat@ukr.net

Received: 19.03.2018

Accepted: 20.05.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

УЛУЧШЕНИЕ ПЕРИ- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ГИПОТОНИЧЕСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

PREVENTION OF HYPOTONIC HEMORRHAGE IN HIGH RISK GROUP OF MATERNITY PATIENTS DURING PERIOPERATIVE AND POSTSURGICAL PERIODS

Вера А. Вуколова^{1,2}, Елена В. Енькова¹, Надежда К. Полякова², Юрий С. Рыжиков²

¹ ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО, ВОРОНЕЖ, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

² БУЗ ВО «ВОРОНЕЖСКИЙ РОДИЛЬНЫЙ ДОМ №3», ВОРОНЕЖ, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Vera Vukolova^{1,2}, Yelena Yenkova¹, Nadezhda Polyakova², Yuri Ryzhikov²

¹ VORONEZH STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER N.N. BURDENKO, VORONEZH, RUSSIAN FEDERATION

² BUDGETARY INSTITUTION OF HEALTH CARE "VORONEZH BIRTH CENTRE №3", VORONEZH, RUSSIAN FEDERATION

РЕЗЮМЕ

Вступление: Главной проблемой акушерской службы в мире была и остается материнская смертность. Акушерские кровотечения по данным ВОЗ входят в тройку основных причин материнской летальности и составляют 27% от всех материнских потерь. В России лидируют гипотонические кровотечения (50%), тогда как в развивающихся странах — на первое место выходят травматические причины. Поэтому актуальными на сегодняшний день являются такие методики как компрессионные гемостатические швы, управляемая баллонная тампонада, современные утеротонические препараты.

Цель работы: Улучшить исходы после повторного кесарева сечения у беременных с рубцом на матке и низким расположением плаценты.

Материалы и методы: В исследование включены 63 беременные женщины после предыдущего кесарева сечения, с низким расположением плаценты в области нижнего сегмента матки. Эти пациентки были распределены по трем группам, в зависимости от метода профилактики гипотонического кровотечения. В ходе исследования использованы общеклинические и специальные методы обследования: УЗИ исследование при доношенной беременности и в послеоперационном периоде, доплерометрическое исследование маточных сосудов в послеоперационном периоде.

Результаты: Всем беременным во время операции кесарева сечения на область нижнего сегмента матки был наложен компрессионный гемостатический шов в модификации Радзинского, что улучшило течение послеоперационного периода и способствовало ранней выписке.

Выводы: Превентивное наложение компрессионного шва на матку улучшает не только клинические, но и медико — экономические показатели, которые выражаются в снижении длительности пребывания в родильном доме, уменьшение количества инфузионных сред, медикаментов, расходных материалов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карбетоцин, гемостатический шов, низкая плацентация.

ABSTRACT

Introduction: Maternal mortality has always been the main problem in obstetrics worldwide. According to WHO, obstetric hemorrhage is one of the three major causes leading to mortality in 27% of all maternal losses. In Russia, hypotonic hemorrhage is the leading cause of maternal mortality, whereas in the developing countries it is usually connected with traumas. However, today modern medicine rejects these ways as ineffective and time-wasting. Instead, doctors use other methods, such as compression hemostatic sutures, controlled balloon tamponade and modern uterotonic drugs.

The aim of research is to improve the effect of caesarean section used for pregnant patients already having a uterine scar and low insertion of placenta.

Materials and methods: The research included 63 pregnant patients who had experienced the caesarean section before and who had had a low placenta in the lower uterine segment. These patients were put into three groups based on prophylaxis method for preventing hypotonic hemorrhage. The research was based on employing common clinical and special examination techniques, namely: ultra sound tests for those with full-term pregnancy, including post-surgical period, Doppler tests for examination of uterine vessels during the postsurgical period.

Results: After a caesarean section, all the patients in the research group had compression hemostatic sutures put (the Radzinsky modification) in the area of the low uterine segment, which reduced their recovery in the postsurgical period as well as their hospital stay.

Conclusions: Preventive use of the uterine scar improves not only the clinical, but also economic effect, such as the reduction of patients' stay period in hospitals, the reduction of the amount of infusion media, medicines used, etc.

KEY WORDS: carbetocin, hemostatic suture, low placentation

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в акушерской науке и практике послеродовые кровотечения оставляют за собой, по-прежнему, второе место в структуре причин материнской смертности, как в России, так и во всем мире [1]. В Российской Федерации этот показатель вот уже 10 лет остается на уровне 16% и не имеет тенденции к снижению. Среди всех причин акушерских кровотечений гипо- и атония матки составляют 70% [2].

Риск развития кровотечения в послеродовом периоде есть при любом родоразрешении, а при кесаревом сечении он на порядок выше. Это вызвано нарушением анатомической целостности органа – рассечением стенки матки во время оперативного вмешательства. Эта ситуация нарушает механизмы, которые обеспечивают внутриматочный гемостаз в послеродовом периоде. Сокращение маточной стенки – механизм ограничивающий кровопотерю. Просвет спиральных артерий, обнажающийся на дне плацентарного ложа, сразу после отделения плаценты, смыкается только лишь мышечными волокнами, которые окружают эти сосуды в слое миометрия. Собственных механизмов окклюзии у спиральных артерий не существует. Поэтому прекращение кровотечения из них происходит благодаря маточным сокращениям. Вследствие этого формируются условия для тромбообразования, происходит закупорка просвета спиральных артерий. Если же во время кесарева сечения гистеротомный разрез проходит через плацентарную площадку или в непосредственной близости от нее – то задача остановки кровотечения осложняется. Риск усугубляется при расположении плацентарной площадки в зоне нижнего сегмента матки. То есть там, где миометрий тоньше и его меньше – он не может справиться с возложенной на него задачей смыкания просвета спиральных артерий. Суть маточного кровотечения при атонии и гипотонии заключается в том, что потеря крови происходит из зияющих спиральных артерий плацентарной площадки. Более того ситуация усложняется при существовании в этой зоне «рубца на матке» после предшествующего кесарева сечения. При таком генезе кровотечения рассчитывать даже на современные утеротоники уже, к сожалению, не приходится.

Для лечения послеродовых кровотечений, вызванных атонией матки, в настоящее время применяют инъекции утеротоников, внутриматочную баллонную тампонаду, маточные компрессионные швы, удаление матки, деваскуляризацию матки путем перевязки магистральных артерий. Цель всех предлагаемых мероприятий – минимизировать кровопотерю, сохранить детородную функцию. Ранее широко применяемые ампутация и экстирпация матки, как основные методы хирургического гемостаза постепенно оттесняются на второй план внедрением в акушерскую практику органосохраняющих операций. Гистерэктомия при послеродовом кровотечении рассматривается как неже-

лательный и экстремальный метод, не только потому, что приводит к потере репродуктивной функции, но и в связи с техническими трудностями, увеличением кровопотери и усугублением состояния пациентки, с существующими рисками повреждения мочевого пузыря и мочеточника. В последние годы разрабатываются простые, менее инвазивные методики, с целью уйти от большого хирургического вмешательства и сохранить пациентке детородную функцию. Наиболее известным и часто применяемым способом лечения гипотонического кровотечения является наложение компрессионных швов на матку.

Существует множество швов предложенных разными авторами. Впервые компрессионный шов предложен В-Lynch в 1997 году, он заключается в наложении рюкзачных швов на матку.[3] Шов предложенный S. Matsubara и соавт. заключается в наложении двух продольных и двух поперечных швов через весь миометрий.[4] В 2014 г. группой авторов предложен шов по типу песочных часов, путем наложения двух восьмиобразных швов на расстоянии 4см от каждого латерального края.[5] Гемостатический шов по Науман подразумевает наложение двух отдельных рюкзачковых швов. Матка отдельными нитями опоясывается продольно, на расстоянии 4 см от каждого латерального края, фиксируют швы в области дна матки.[6] Также в литературе описан множественный квадратный шов, предложенный J. Cho и соавт. игла проводится спереди назад через всю толщину миометрия, а затем из задней точки к передней. Таким образом, приближают переднюю стенку матки к задней, образуя квадрат. При атонии матки должны быть наложены 4 шва.[7] Все описанные выше швы имеют общие недостатки: в их просвет попадают значительные объемы мышечной ткани, приходится применять усилие при затягивании швов. Это может приводить избыточному сдавливанию и иногда повреждению мышцы матки, нарушению кровоснабжения органа, с переходом в частичный или полный некроз матки. Описываются такие осложнения как рубцово-ишемическая дегенерация миометрия, прорезывание швов сквозь толщу стенки матки, пиометра, внутриматочные синехии, которые нарушают отток менструальных выделений, наружные спаечные процессы в брюшной полости.

Таким образом, актуальность исследования определяется увеличением количества беременных с рубцом на матке в сочетании с низким расположением плаценты и отсутствием единого мнения о необходимости и способе профилактики гипотонического кровотечения в данной акушерской ситуации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью работы явилось, разработать дифференцированный подход к хирургической тактике во время повторной операции кесарева сечения при низком расположении плаценты с целью снижения интраоперационной кровопотери. В соответствии с постав-

ленными задачами и целями были сформированы клинические группы (все женщины оперированы повторно, имели низко расположенную плаценту в нижнем сегменте матки).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 63 беременные женщины после предыдущего кесарева сечения, с низким расположением плаценты в области нижнего сегмента матки, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в БУЗ ВО «ВРД №3» г. Воронеж. Всем профилактика гипотонического кровотечения проводилась путем наложения компрессионного гемостатического шва на область нижнего сегмента матки, с целью остановки маточного кровотечения из плацентарной площадки и профилактики гипотонии нижнего маточного сегмента в послеродовом периоде.

В нашем исследовании использовался гемостатический шов, предложенный Радзинским и соавторами. Суть методики состоит в следующем: в области нижнего сегмента матки через бессосудистые зоны брыжеек широких связок матки не травмируя ткань, проводятся 2 лигатуры. Для выполнения этого шва используются нити из рассасывающегося синтетического материала, размером 2 (USP), заряжая их в колющую иглу. Сначала затягивают 1 нить, через 5 минут другую, создавая этим дополнительную компрессию матки. После этого матка сокращается в размерах, пальпаторно определяется тонус. В послеоперационном периоде швы провисают, восстанавливается интрамуральный кровоток, лигатуры рассасываются согласно срокам деструкции полимера. При данном способе отсутствует массивное, избыточное компрессионное воздействие на ткани миометрия и внутриорганный сосудистую систему матки. [8]

Беременные были разделены по группам в зависимости от способа профилактики гипотонического кровотечения.

I группа – 21 женщина, оперированная повторно, в связи с наличием рубца на матке, с низким расположением плаценты, профилактика гипотонического кровотечения проводилась карбетоцином.

II группа – 21 женщина, оперированная повторно, в связи с наличием рубца на матке, с низким расположением плаценты, профилактика гипотонического кровотечения проводилась с помощью управляемой баллонной тампонады.

III группа – 21 женщина, оперированная повторно, в связи с наличием рубца на матке, с низким расположением плаценты, профилактика гипотонического кровотечения проводилась при помощи наложения компрессионных гемостатических швов.

Критериями включения в группу являлись срок беременности 36-40 нед. отсутствие тяжелых соматических заболеваний. Критерием исключения явились: эндокринная патология, тяжелая экстрагенитальная патология, аномалии развития внутренних половых

органов, а также доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы и женщины с кровотечением по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

В своих действиях мы руководствовались порядком мероприятий во время кесарева сечения и оказания помощи при акушерских кровотечениях, изложенных в клинических рекомендациях. Все беременные были родоразрешены при доношенной беременности в плановом или экстренном порядке. У беременных первой и третьей групп, доля плановых вмешательств составила 76,2%, доля экстренных родоразрешений – 23,8% соответственно. Среди беременных третьей группы в плановом порядке родоразрешены 71,4% женщин, в экстренном – 28,6%. Показания к оперативному вмешательству существенно не отличались в исследуемых группах. В основном это было сочетание рубца на матке с тем или иным относительным показанием. Наиболее часто встречалось сочетание рубца на матке с преэклампсией (4,8%), деформацией костного кольца малого таза (5,7%), осложненной миопией высокой степени (4,8%), декомпенсированной формой плацентарной недостаточности (3,8%), незрелые родовые пути при доношенной беременности (60%), неправильные положения плода (тазовое – 11,4% или поперечное – 3,8%) и острой гипоксией плода (5,7%). Все операции были проведены под проводниковой анестезией. Ход оперативного вмешательства существенно не отличался в исследуемых группах. Разрез на коже поперечный надлобковый, разрез на матке в нижнем сегменте, который продлялся тупым путем по методике Гусакова. Экстериоризация матки производилась во всех случаях. Плацента отделялась тракциями за пуповину. Восстановление матки производилось однорядным непрерывным швом с обязательной перитонизацией пузырно – маточной складкой, синтетической нитью. Послойное ушивание тканей непрерывными швами, на кожу накладывался внутрикожный шов. В первой группе в качестве утеротоника применялся карбетоцин, который вводился сразу после извлечения ребенка в дозе 1,0 мл (100мкг), во второй и третьей группе вводили раствор метилэргометрина сразу после извлечения плода в мышцу матки. Во время операции применялась адекватная инфузионная – трансфузионная терапия. В ходе операции изучались следующие параметры: время оперативного вмешательства, время, затраченное на зашивание матки, время, затраченное на наложение шва, средняя кровопотеря, особенности матки (пальпаторно определялся тонус). Послеоперационный период вели по общепринятой методике – сразу после пережатия пуповины вводили антибиотик широкого спектра действия в /в капельно. В нашем исследовании использовали цефтриаксон. В дальнейшем антибактериальная терапия не применялась. На следующий день после родоразрешения контролировались общий анализ крови, коагулограмма, производилось биохимическое исследование крови. УЗИ исследование производилось на третьи сутки

послеоперационного периода. У рожениц третьей группы помимо обычного эхографического исследования производился доплерометрический контроль кровотока в маточных артериях. В сравниваемых группах оценивали – потребность в дополнительном назначении утеротоников, разницу в до – и послеоперационном уровне гемоглобина, интраоперационную кровопотерю, оцененную гравиметрическим методом. Полученные данные обработаны при помощи стандартных статистических методик.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По таким параметрам как паритет родов, рост – весовые показатели, менструальная функция, гинекологические заболевания получены сходные данные. Многоплодная беременность является важным фактором развития гипотонии матки – таких женщин было 2 в группе, где применялись гемостатические швы. Другие причины риска гипотонического кровотечения – многоводие, крупный плод, ожирение, преэклампсия встречались с одинаковой частотой во всех группах. Среди осложнений настоящей беременности чаще других встречалась анемия, показатель значимый в послеоперационном периоде, так как снижает устойчивость к кровопотере. В первой и третьей группе анемия осложнила 43 % беременностей, во второй группе – 38 %. Во всех случаях методы профилактики гипотонического кровотечения носили превентивный характер.

У всех исследуемых беременных плацента располагалась не выше 5,0 см от внутреннего зева в области нижнего сегмента матки. При интраоперационной оценке нижний сегмент матки был толщиной от 2 до 4 мм, причем у 70 % (44) был представлен соединительной тканью, не способной к растяжению. В тканях отсутствовала васкуляризация. При отделении плаценты возникала гипотония нижнего сегмента матки, проявляющаяся дряблостью мышечной стенки.

В I группе, сразу после извлечения ребенка вводили карбетоцин в дозе 1,0 мл в/в – при этом через 1-2 мин развивалось сильное сокращение матки. Матка приобретала «мраморный» вид – обусловленный сосудистым спазмом. Затем миометрий восстанавливал свой цвет, но тонус матки (определялся пальпаторно) сохранялся.

Во II группе баллонный катетер вводили трансабдоминально, через гистеротомный разрез в полость матки, а катетер выводился через цервикальный канал во влагалище, затем ушивали матку. Затем проводили заполнение баллона теплым раствором (40С) в объеме 250-350 мл. Обеспечивалось соприкосновение стенок баллона со стенками матки. Затем производили послойное зашивание передней брюшной стенки. Силиконовый баллон выдерживали в полости матки до 2-3 ч, чем обеспечивали надежный гемостаз. Далее баллон опорожняли от раствора и в отсутствие кровотечения выводили из полости матки. Ведение

послеоперационного периода ничем не отличалось от общепринятой методики.

В III группе во время операции кесарево сечение производилось наложение компрессионных гемостатических швов в модификации Радзинского на область нижнего сегмента матки. После этого матка сокращается в размерах, пальпаторно определяется тонус. В послеоперационном периоде швы провисают, восстанавливается интрамуральный кровоток, лигатуры рассасываются согласно срокам деструкции полимера.

В первые сутки послеоперационного периода в группе, где применялся карбетоцин, возникла необходимость в дополнительном введении утеротоников у 3 рожениц. Показания формулировали как недостаточное сокращение матки или повышенное количество кровянистых выделений при наружном массаже матки. С этой целью применялась инфузия окситоцина 5 ЕД в 400 мл физиологического раствора. У 2(9,5%) рожениц введение карбетоцина оказалось неэффективным – матка не сократилась, что потребовало наложение компрессионного шва на матку в модификации Радзинского. Это привело к хорошему сокращению матки – пальпаторно определялся тонус.

Во второй группе – применение управляемой баллонной тампонады введение в качестве утеротоника окситоцина применялось всегда(необходимо время для заполнения баллона жидкостью). В послеоперационном периоде только одной роженице (родоразрешенной по поводу тяжелой преэклампсии и рубца на матке) понадобилось дополнительное введение утеротоника, через 2 часа после операции – повышенное количество кровянистых выделений при массаже матки). Вводился окситоцин в дозе 5 ЕД на 400 мл физиологического раствора.

В группе, где в качестве профилактики применялся компрессионный гемостатический шов необходимости в дополнительном введении утеротоников, не было. Не возникло потребности в утеротониках и в послеоперационном периоде. Более того – в этой группе были 2 беременные с многоплодной беременностью, рубцом на матке, после предшествующего кесарева сечения и низким расположением плаценты по передней стенке матки, не выше 5,0 см от внутреннего зева. Плоды при извлечении имели вес 3000,0 51,0 см и 2950,0 50 см у одной роженицы, и 3030,0 51 см и 2970,0 50 см у другой. Первая многоплодная беременность была дихориальной, диамниотической, вторая – монохориальной, моноамниотической. Сразу после извлечения плодов и отделения и выделения последов, матка ушивалась однорядным непрерывным швом полигликолидовой нитью в один ряд, проводилась перитонизация пузырярно – маточной складкой и накладывался гемостатический шов на область нижнего сегмента. Сразу после завязывания первой нити матка сокращалась (пальпаторно определялся тонус), приобретала бледно-розовый цвет, несколько уменьшалась в размере. Завязыванием второй нити, создавали дополнительную компрессию матки. Дополнительного введения

утеротоников этим женщинам не понадобилось и в послеоперационном периоде.

В послеродовом периоде оценивали температурную реакцию, длительность пребывания в послеродовом отделении, темпы инволюции матки, а также артериально – венозную гемодинамику в маточных артериях с обеих сторон. Анализ температурных кривых выявил недостоверные различия в группах. У всех пациенток имело место снижение температуры тела до нормальных величин. Некоторые подъемы температуры у родильниц из первой и второй группы не выходили за пределы физиологических значений, и это можно было объяснить особенностями инволюции матки после кесарева сечения. В четвертой группе ни у одной родильницы не было повышения температуры выше 37,0С в первые сутки послеоперационного периода.

У всех пациенток имело место повышение лейкоцитов в крови на следующие сутки послеоперационного периода. Однако к 3 суткам эти показатели достигали нормальных значений, без антибактериальной терапии. Послеродовый период у всех женщин протекал без осложнений. Инволюция матки у всех женщин имела сходную, динамику, но в абсолютных числах высота стояния дна матки имела некоторые различия, которые, однако, укладывались в пределы физиологической нормы. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков, позволяющих проводить дуплексное сканирование в режиме ЦДК. Маточные сосуды сканировали в саггитальной плоскости, с оценкой индексов сопротивления: индекс резистентности и пульсационный индекс. Во всех случаях сосуды адекватно визуализировались путем трансабдоминального сканирования. Трансвагинальный трансдьюссер не применялся. Характер кровотока в МА соответствовал спектру, наблюдающемуся вне беременности. Отличий в гемодинамике правых и левых отделах матки (как в артериях, так и в венах) не было. Это согласуется с данными других авторов. [9] Инволюция матки оценивалась при эхографии по традиционной методике. При ультразвуковой оценке размеры матки на 3 сутки соответствовали нормам послеродового периода. Ни у одной женщины из третьей группы, в послеоперационном периоде не было таких нозологических форм как субинволюция или лохиометра.

Дискуссия Можно сделать вывод, что наложение компрессионного гемостатического шва на матку не влияют на темпы инволюции матки. Тогда как в группах, где применялись другие методы профилактики гипотонического кровотечения в послеродовом периоде, встречались и субинволюция и лохиометра. Эти осложнения потребовали дополнительного назначения утеротоников и антибактериальных препаратов, ни у одной из родильниц не было произведено выскабливания полости матки. Ни у одной родильницы из третьей группы, не потребовалось дополнительного

введения антибактериальных препаратов, кроме интраоперационной антибиотикопрофилактики.

При анализе сроков пребывания в родильном доме были отмечены достоверные различия между пациентками разных групп. У пациенток с гемостатическим швом на матку выписка была осуществлена на 4 сутки (100%). Это объясняется неосложненным течением послеоперационного периода. В первой и второй группе выписка осуществлена на 4-5 сутки. Приходилось назначать антибактериальную терапию в послеоперационном периоде, утеротоники, повторное УЗИ исследование, чаще, чем в третьей группе назначались препараты железа, для коррекции антианемических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Современные утеротоники (карбетоцин), не всегда обладают достаточной эффективностью в ситуации рубцово-измененного нижнего сегмента матки в сочетании с низким расположением плаценты в этой области.
2. При применении УБТ с превентивной целью интраоперационно теряется время на технические параметры проведения данного вмешательства, нельзя умолчать и об экономической составляющей подобной процедуры.
3. Анализ группы беременных, у которых с превентивной целью применялся гемостатический шов на матку, в области нижнего сегмента показал меньший объем кровопотери, по сравнению с остальными группами, быстроту его выполнения, что не сказывается на длительности оперативного вмешательства, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде. Тем самым улучшает не только клинические, но и медико – экономические показатели, которые выражаются в снижении длительности пребывания в родильном доме, уменьшение количества инфузионных сред, медикаментов, расходных материалов.

REFERENCES

1. Radsinsky, V.Ye., Galina, T.V., Kirbasova, N.P., Markaryan, N.M. Reserves for blood conservation during abdominal birth. The results of random research. *Obstetrics and Gynaecology*. 2015;6:40-45.
2. Higgins, L., Mechery, J., Tomlinson, A.J. Does carbetocin used for prevention of postpartum hemorrhage during a caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol*. 2011;31:8:732-739. doi: 10.3109/01443615.2011.595982.
3. B-Lynch, C., Coker, A., Lawal, A.H., Abu, J., Cowen, M.J. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum hemorrhage: an alternative to hysterectomy. Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:372-375. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11471.x.
4. Matsubara, S., Kuwata, T., Yoshida, T., Usui, R., Ohkuchi, A. Uterine compression suture for caesarean hysterectomy: possible applications to conditions other than atonic bleeding. *J Clin Case Rep*. 2014;4:5. doi: 10.4172/2165-7920.s1-002/
5. Debjyoti Santra, Sumanta Kumar Mondal, Debmalaya Maity, Debasish Das, Utpal Ghosh. Hour Glass Compression Suture in the Management of Primary PPH. *IOSR J Dental Med Sci*. 2014;13:5:35-40. doi: 10.9790/0853-13513540.

6. Majumdar, A., Mallick, K., Vasava, B., Desai, K.T., Dalal, M. A descriptive study on Hayman suture technique to control postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol. 2012;34:79-83.doi: 10.4038/sljog.v34i3.4880.
7. Cho, J.H., Ju, H.S., Lee, C.N. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during caesarean delivery. Obstet Gynecol. 2000;96:129-131. doi: 10.1097/00006250-200007000-00026.
8. Krasnikova, A.N., Rymasyevsky, A.N., Potapova, M.V., Nechayuk, V.I., Zhuikova, N.I. The use of compression suture as an organ-preserving technique for arrest of hypotonic hemorrhage. Tauric Medicine and Biology Bulletin. 2011 volume 14, №3 part 1, pp. 134-136.
9. Volkov, A.Ye. A.E. Uterine hemodynamics after surgical haemostasis during obstetric hemorrhage. SonoAce Ultrasound №26 2015. pp. 1-7.

Данная работа выполнена в рамках НИР- «Репродуктивное здоровье» 2014-2018г.

Вклад авторов:

В порядке очерёдности авторства.

Конфликт интересов:

Автора не заявляют о конфликте интересов.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Вера А. Вуколова

Кафедра акушерства и гинекологии

Воронежского государственного медицинского

Университета им. Н.Н.Бурденко, г. Воронеж,

ул. Ломоносова 114/24-60, Воронеж, Российская Федерация

тел: +791024130 59

e-mail: vuk-vera@yandex.ru

Прислана: 04.03.2018

Утверждена: 15.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**ANALIZA FUNKCJONOWANIA DWUOSOBOWEGO ZESPOŁU
RATOWNICTWA MEDYCZNEGO TYPU P – BADANIE JEDNOOŚRODKOWE****ANALYSIS OF FUNCTIONING OF TWO-PERSON PRIMARY CARE
EMERGENCY MEDICAL TEAM – SINGLE-CENTRE STUDY****Monika Pietrzyk¹, Dariusz Timler¹, Paweł Frąckowiak¹, Karol Pietrzyk²**¹ZAKŁAD MEDYCZYNY RATUNKOWEJ I MEDYCZYNY KATASTROF UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁÓDZI, ŁÓDŹ, POLSKA²UNIwersYTET ŁÓDZKI, ŁÓDŹ, POLSKA**STRESZCZENIE**

Wstęp: Zgodnie z Ustawą o Państwowym Ratownictwie Medycznym w skład Zespołu Podstawowego wchodzi co najmniej dwie osoby uprawnione do wykonywania medycznych czynności ratunkowych, w tym pielęgniarka systemu lub ratownik medyczny. Nie wyklucza to jednak możliwości rozszerzenia składu. W praktyce okazuje się, że większość kierowników Zakładów Opieki Zdrowotnej decyduje się jednak na zespoły zredukowane do dwóch osób, w których ratownik lub pielęgniarka/pielęgniarka pełnią również funkcję kierowcy.

Materiał i metody: Do zebrania danych posłużono się autorską ankietą. Próbkę badawczą stanowiło 138 pracowników dwuosobowych zespołów ratownictwa medycznego przy Rejonowej Stacji Pogotowia Ratunkowego w Poznaniu.

Wyniki: Ponad połowa badanych (N=90; 65,2%) rzadko wzywa do pomocy w interwencji dodatkowy zespół ratownictwa medycznego, ale często (N=129; 93,5%) w transporcie chorego korzysta z pomocy rodziny pacjenta. Ciężar pacjenta jest jednym z najczęściej wymienianych powodów korzystania z takiej pomocy. Co trzeci ankietowany (N=43; 31,2%) zna normy dotyczące masy przedmiotów obowiązujące w transporcie ręcznym. 77,5 % badanych widzi konieczność zmian w Ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym w zakresie zwiększenia minimalnego składu osobowego Podstawowych Zespołów Ratownictwa Medycznego z dwóch na trzy osoby.

Wnioski: Można stwierdzić, że tworzenie zespołów dwuosobowych to naruszanie przepisów dotyczących bezpieczeństwa i higieny pracy przy ręcznych pracach transportowych, co zwiększa ryzyko wystąpienia urazu.

SŁOWA KLUCZOWE: dwuosobowy Zespół Ratownictwa Medycznego, ratownik medyczny, transport ręczny, transport pacjenta, urazy

ABSTRACT

Introduction: Under the Act on State Emergency Medicine System, an emergency medical team consists of at least two members, including a specialist system nurse or paramedic, who have the license to perform medical rescue activities. However, this does not exclude the possibility of expanding the team. In practice, however, it appears that in most cases a head of healthcare institution decides to have teams with a number of members limited to two persons in which a paramedic or nurse also fulfil the function of a driver.

Materials rial and methods: An originally designed questionnaire was used to collect data. The sample group included 138 employees working in two-person emergency medical teams at the Regional Ambulance Station in Poznań.

Results: Over half of the subjects (N=90; 65,2%) rarely requests assistance from another emergency medical team as support in intervention, however, when transporting patients such teams are often assisted by patients' families (N=129; 93,5%). The patient's weight is one of the most frequently cited reasons for using such assistance. Every third respondent knows standards on weight limits for manual transport. 77,5 % of respondents believe that the Act on State Emergency Medicine should be amended by increasing the minimum number of members in primary care emergency medical teams from two to three.

Conclusions: It may be concluded that formation of two-person teams constitutes an infringement of occupational health and safety regulations on manual transport, which increases the risk of injury occurrence.

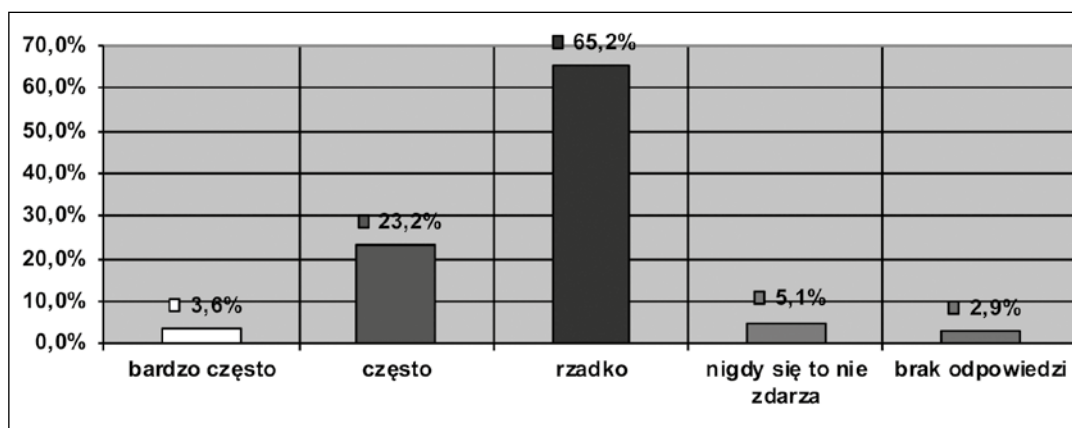
KEY WORDS: two-person emergency medical teams, paramedic, manual transport, transport of patients, injuries

Wiad Lek 2018, 71, 5, 966-973

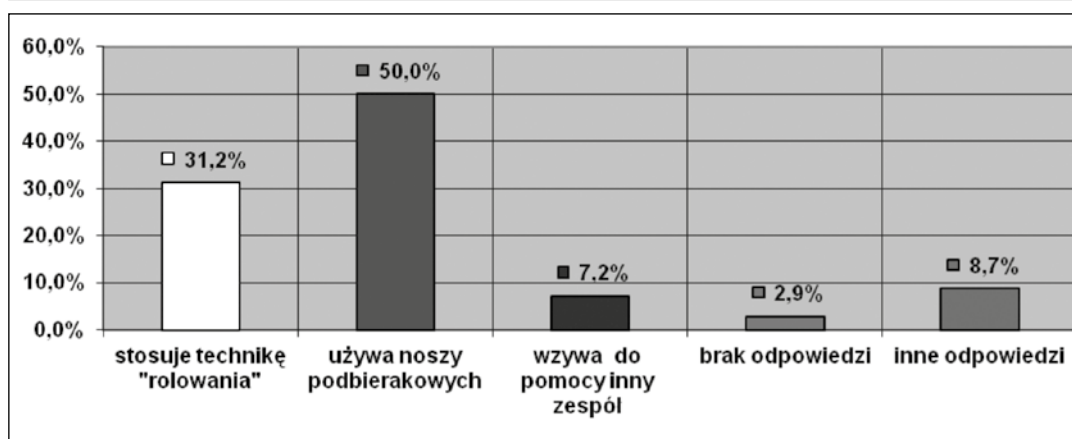
WSTĘP

Zasady organizacji, funkcjonowania i finansowania systemu ratownictwa medycznego w Polsce określa ustawa z dnia 8 września 2006r. o Państwowym Ratownictwie Medycznym. Według niej w skład systemu wchodzi: Zespoły Ratownictwa Medycznego (ZRM) typu S, czyli Specjalistyczne i typu P, czyli Podstawowe, Lotnicze Zespoły Ratownictwa Medycznego

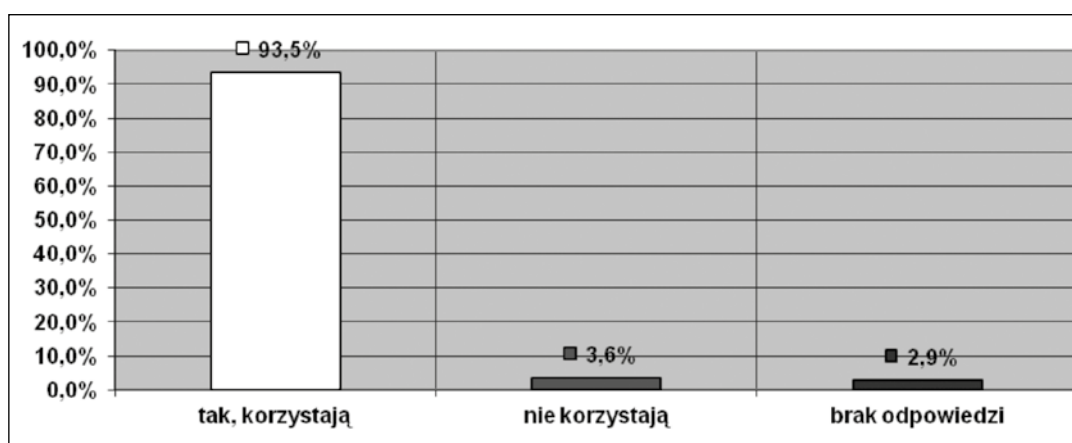
(LPR – Lotnicze Pogotowie Ratunkowe) oraz Szpitalne Oddziały Ratunkowe. Zgodnie z art. 36 ust. 1 ustawy w skład ZRM specjalistycznego powinny wchodzić co najmniej trzy osoby uprawnione do wykonywania medycznych czynności ratunkowych, w tym lekarz systemu oraz pielęgniarka systemu lub ratownik medyczny. Natomiast w skład ZRM podstawowego wchodzi co najmniej dwie osoby uprawnione do wykonywania



Ryc. 1. Konieczność wzywania w zespole dwuosobowym do pomocy w interwencji dodatkowego zespołu ratownictwa medycznego.



Ryc. 2. Postępowanie w przypadku przekładania pacjenta z urazem kręgosłupa leżącego na plecach na deskę ortopedyczną w zespole dwuosobowym.



Ryc. 3. Korzystanie z pomocy członków rodziny pacjenta w transporcie do karetki.

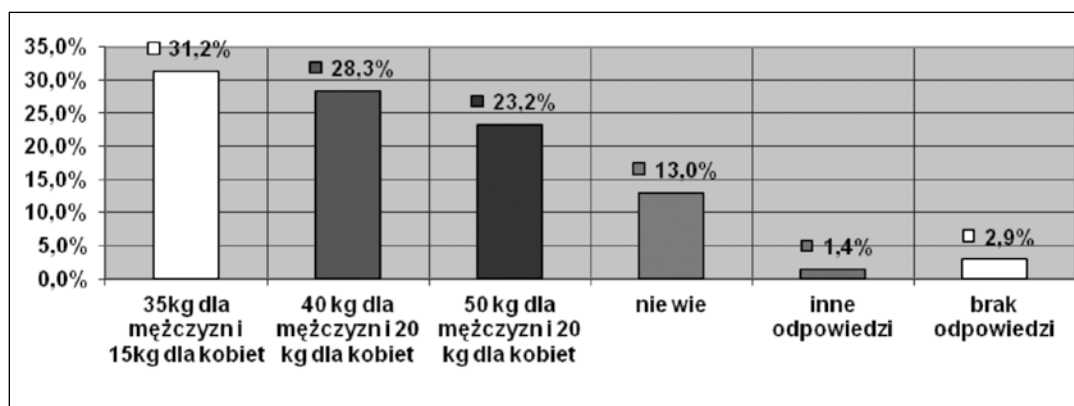
medycznych czynności ratunkowych, w tym pielęgniarka systemu lub ratownik medyczny. W skład zespołów wchodzi kierowca, w przypadku gdy żaden z członków zespołów ratownictwa medycznego nie spełnia warunków, o których mowa w art. 106 ust. 1 ustawy z dnia 5 stycznia 2011 roku o kierujących pojazdami Dz. U. Nr 30, poz. 151, z późniejszymi zmianami. Nie wyklucza to jednak rozszerzenia składu zespołów ratownictwa medycznego o inne osoby uprawnione do wykonywania medycznych czynności ratunkowych. Ostateczna decyzja w tym zakresie należy jednak do kierownika zakładu. W rzeczywistości większość kierowników Zakładów Opieki Zdrowotnej decyduje się na zespoły zredukowane do dwóch osób, gdzie ratownik medyczny lub pielęgniarka/pielęgniark systemu pełnią także funkcje kierowcy. Obecnie trwają prace

nad zmianami w systemie ratownictwa medycznego. Nowa ustawa przewiduje wprowadzenie zespołów podstawowych w co najmniej trzyosobowym składzie.

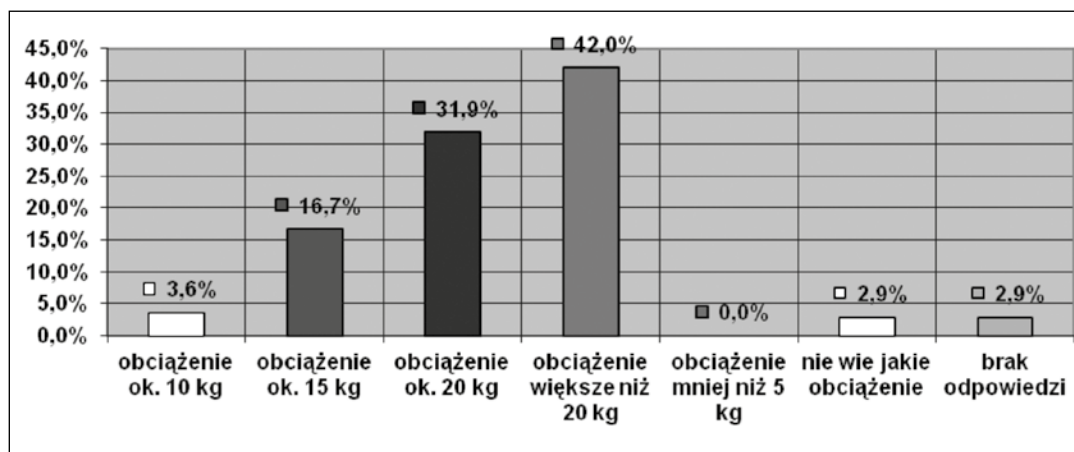
W Polsce jest 1460 zespołów ratownictwa medycznego, łącznie z sezonowymi. Większość z nich stanowią zespoły podstawowe. Dla przykładu powiat poznański obsługuje 23 ZRM (dane za 2015 r.), z czego tylko 6 to zespoły specjalistyczne z lekarzem. Wspólnie zapewniają bezpieczeństwo 1 268 313 mieszkańcom.

MATERIAŁ I METODY

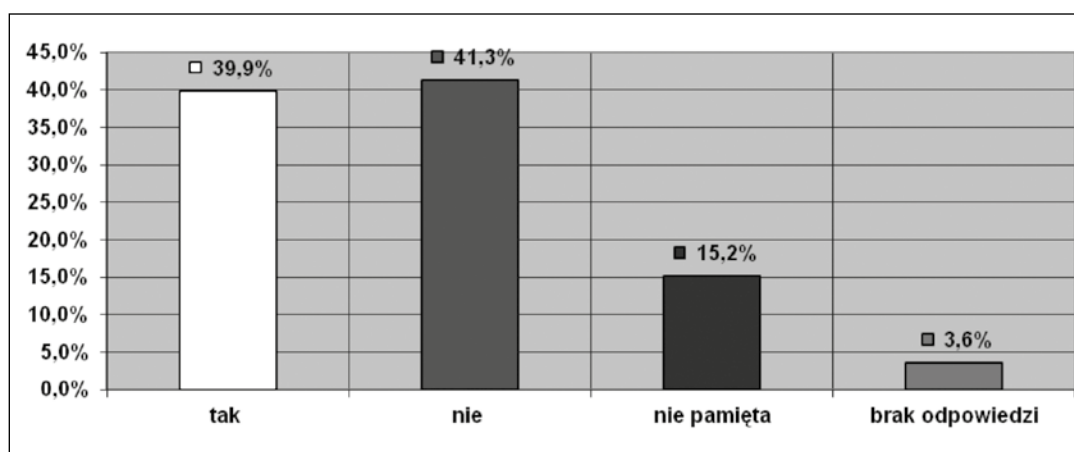
Do uzyskania niezbędnych danych uwzględniających cel pracy posłużono się autorską ankietą. Poza pytaniami dotyczącymi



Ryc. 4. Znajomość rozporządzeń w sprawie maksymalnego ciężaru przedmiotu przenieszonego przez jednego pracownika.



Ryc. 5. Opinia o obciążeniu ratownika z zespołu dwuosobowego sprzętem niezbędnym podczas wezwania do pacjenta w ciężkim stanie.



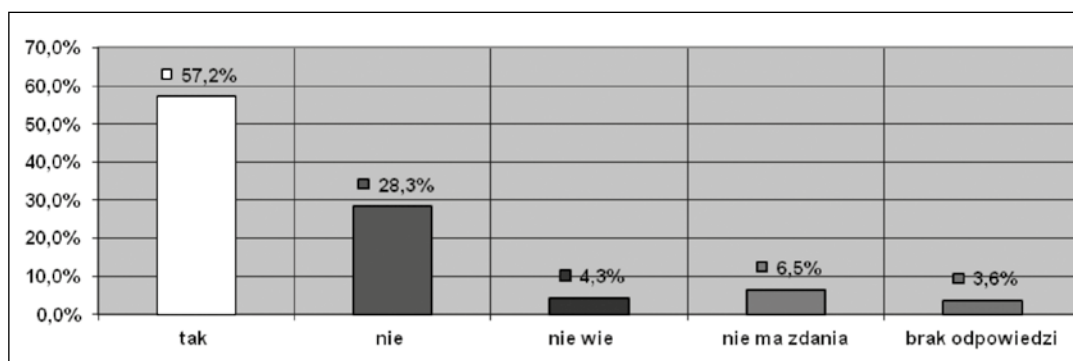
Ryc. 6. Wystąpienie urazu, kontuzji lub innego uszczerbku na zdrowiu związanego z podnoszeniem sprzętu, pacjenta lub noszy wśród badanych.

danych demograficznych w ankiecie zamieszczono pytania dotyczące pracy w zespołach dwuosobowych opierając się na opisie postępowania w określonych sytuacjach. Próbkę badaną dobrano w sposób celowo-losowy. Stanowiło ją ogółem 138 pracowników dwuosobowych zespołów ratownictwa medycznego przy Rejonowej Stacji Pogotowia Ratunkowego w Poznaniu. Badanie zostało przeprowadzone w ostatnim tygodniu listopada oraz na początku grudnia 2015 roku. Udział w nim był całkowicie dobrowolny i anonimowy.

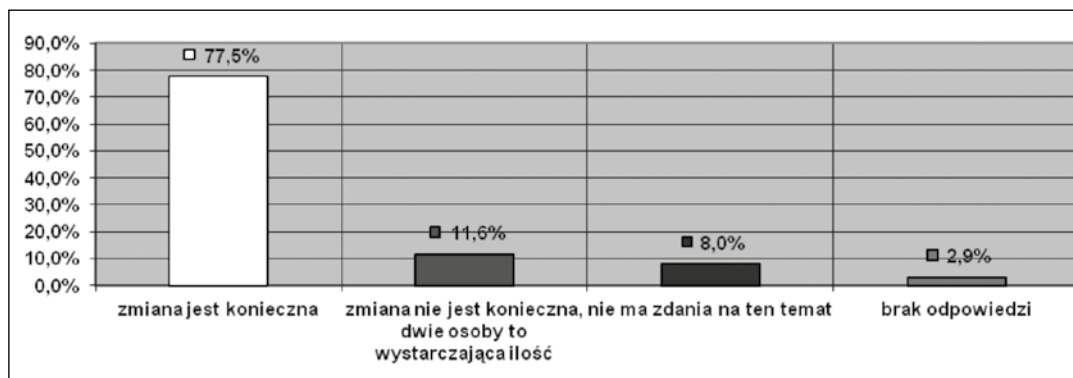
WYNIKI

W przeprowadzonym badaniu wzięło udział 138 osób. W grupie ankietowanych znalazło się 88,4% (N=122) badanych pra-

cujących na stanowisku ratownik medyczny. Pozostałe 11,6% (N=16) badanej zbiorowości stanowili respondenci pracujący jako pielęgniarka/ pielęgniarz systemu. Wśród respondentów dominowali mężczyźni, stanowiąc 71,0% (N=98) badanej grupy. Połowa badanych to osoby ze stażem pracy nie dłuższym niż 5 lat (N=69; 50,0%). Osoby pracujące w przedziale od 6 do 9 lat reprezentowane były w 20,3% (N=28), pracujące od 10 do 15 lat w 13,0% (N=18), a ze stażem pracy dłuższym niż 15 lat w 16,7% (N=23). W grupie badanych znalazło się 64,5% (N=89) ankietowanych z wykształceniem wyższym. Wykształcenie średnie stwierdzono w przypadku, co trzeciego z respondentów (N=49; 35,5%). W dalszej części ankiety zostały zawarte pytania bezpośrednio dotyczące problemu badania. Ankietowanych zapytano o postępowanie w określonych sytuacjach.



Ryc. 7. Opinia o zwiększonym ryzyku stresu w pracy zespołu dwuosobowego.



Ryc. 8. Opinia o konieczności wprowadzenia zmian w Ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym w zakresie zwiększenie minimalnego składu podstawowych zespołów ratownictwa medycznego.

Ponad połowa badanych ($N=90$; 65,2%) rzadko wzywa do pomocy w interwencji dodatkowy zespół ratownictwa medycznego. Często z takiej pomocy korzysta 23,2% ($N=32$), bardzo często 3,6% ($N=5$), a 5,1% ($N=7$) nigdy nie spotkało się z potrzebą wezwania do pomocy innego zespołu ratownictwa medycznego (Ryc. 1). W pytaniu o powód wzywania przez ratowników na miejsce zdarzenia dodatkowego zespołu podstawowego ciężar pacjenta był na drugim miejscu, zaraz po konieczności zapewnienia pomocy kilku poszkodowanym. Prawie dwa razy częściej dodatkowy zespół jest konieczny do pomocy w transporcie w zestawieniu z potrzebą wsparcia w zaopatrzeniu chorego w ciężkim stanie (Tab. I). Na pytanie odnoszące się do sposobu transportowania chorego z urazem kręgosłupa połowa ankietowanych odpowiedziała, że rutynowym postępowaniem w przypadku przekładania takiego chorego przez zespół dwuosobowy jest używanie noszy podbierakowych ($N=69$; 50,0%). 7,2% ($N=10$) odpowiedziało, że wzywa do pomocy inny zespół, gdyż według nich większa liczba ratowników zapewni bezpieczne przełożenie pacjenta na deskę ortopedyczną. Rozkład poszczególnych odpowiedzi prezentuje rycina 2. Stosowanie techniki rolowania, używanie noszy podbierakowych i rzadkie korzystanie z pomocy innych zespołów ratownictwa medycznego może świadczyć o tym, że normy podnoszenia ciężarów w zespołach dwuosobowych mogą być w takich sytuacjach przekraczane. Aż 93,5% ($N=129$) pytanych odpowiedziało twierdząco na pytanie, czy korzystało z pomocy członków rodziny pacjenta w transporcie do karetki. Wyniki przedstawia rycina 3. Uwzględniając uzyskane dane oraz wynik przeprowadzonego wnioskowania statystycznego na poziomie istotności $p<0,05$ można stwierdzić, że pomiędzy zajmowanym stanowiskiem, stażem pracy,

wykształceniem, a częstością korzystania z pomocy innych zespołów ratownictwa medycznego nie ma związku istotnego statystycznie. W dalszej części ankiety zawarto pytanie o dozwolony maksymalny ciężar przedmiotu przenieszonego przez jednego pracownika. Odpowiedzi prezentuje rycina 4. W tym miejscu należy przypomnieć, że każdy z członków zespołu dwuosobowego w przypadku wezwania do pacjenta w ciężkim stanie musi zabrać sprzęt niezbędny do udzielenia pomocy. Prawie połowa ankietowanych ($N=58$; 42,0%) uznała, że obciążenie, jakie musi zabrać każdy z ratowników zespołu dwuosobowego w przypadku wezwania do pacjenta w ciężkim stanie wynosi więcej niż 20 kg (Ryc. 5). 39,9% ($N=55$) badanych zgłosiło doznanie urazu lub kontuzji podczas dyżuru na zespole dwuosobowym (Ryc. 6). Najczęściej dotyczyły one kręgosłupa, stawu skokowego i kolanowego. W mniejszym stopniu respondenci wskazywali na urazy i kontuzje dotyczące mięśni, barku, łokci, czy wystąpienie rwy kulszowej, a także złamań, naderwania ścięgien, siniaków, stłuczeń, zadrapań. Uzyskane dane wskazują, że staż pracy ma istotny wpływ na występowanie urazów i kontuzji wśród członków dwuosobowych zespołów ratownictwa medycznego. Częściej urazy i kontuzje występują u osób ze stażem pracy od 10 do 15 lat ($N=14$; 77,8%) (Tab. II).

Natomiast płeć osób pracujących w zespołach ratownictwa medycznego nie ma związku z doznawaniem kontuzji i urazów podczas pełnienia dyżurów w składach dwuosobowych.

Ponad połowa ankietowanych ($N=79$; 57,2%) uznała, że praca w zespołach dwuosobowych jest bardziej stresująca niż w przypadku zespołów trzyosobowych. O tym, że ryzyko wystąpienia sytuacji stresowych jest takie samo przekonanych było 28,3% ($N=39$). Rycina 7. Częściej stres

Tabela I. Powody wzywania na miejsce zdarzenia innego zespołu podstawowego.

	N	Odsetek [%]
Kilka poszkodowanych osób	58	42,0
Duży ciężar pacjenta, pomoc w transporcie	29	21,0
Poważny stan pacjenta	15	10,9
Zbyt mała liczba osób we własnym zespole by prowadzić medyczne czynności ratunkowe	20	14,5
Nigdy nie wzywa innego zespołu	2	1,4
Inne odpowiedzi	10	7,2
Brak odpowiedzi	4	2,9

Tabela II. Staż pracy a doznawanie kontuzji i urazów podczas pracy w zespole dwuosobowym.

	Do 5 lat		6 do 9 lat		10 do 15 lat		Dłuższy niż 15 lat	
	N	Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N	Odsetek [%]	N	Odsetek [%]
Doznano urazu/kontuzji	22	31,9	11	39,3	14	77,8	8	34,8
Nie doznano urazu/kontuzji	38	55,1	8	28,6	2	11,1	9	39,1
Nie pamięta	9	13,0	7	25,0	0	0	5	21,7
Brak odpowiedzi	0	0	2	7,1	2	11,1	1	4,3
Ogółem	69	100	28	100	18	100	23	100

 $\chi^2=27,644$; $p<0,05$ ($p=0,001$)

w pracy w zespole dwuosobowym zauważają pielęgniarki/pielęgniarsze systemu w porównaniu z ratownikami medycznymi (Tab. III). Co ciekawe badanie nie wykazało związku płci z opinią o pracy w zespole dwuosobowym jako bardziej stresującej niż w zespole trzyosobowym (Tab. IV).

Znaczna większość respondentów (77,5%, N= 107) uważa, że istnieje konieczność wprowadzenia zmian w Ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym w zakresie zwiększenie minimalnego składu podstawowych zespołów ratownictwa (Ryc. 8).

Wśród respondentów przekonanych o konieczności wprowadzenia zmian w Ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym w zakresie minimalnego składu osobowego podstawowych zespołów ratownictwa medycznego jest 93,8% (N=15) pielęgniarek/pielęgniarszy systemu oraz 75,4% (N=92) ratowników medycznych. 12,3% (N=15) ratowników oraz 6,3% (N=1) pielęgniarek/pielęgniarszy systemu uważa, że nie ma takiej konieczności. Zmienne, takie jak: płeć, wykształcenie, staż pracy nie miały związku z opinią o konieczności wprowadzenia zmian do ustawy ($p>0,05$).

OMÓWIENIE

W początkowej fazie tworzenia systemu Państwowego Ratownictwa Medycznego lokalizacja miejsc stacjonowania Zespołów Ratownictwa Medycznego zarówno P i S była scentralizowana. Z czasem dokonywano jednak ich alokacji, by skrócić czas dojazdu do pacjenta. Powstało

wiele podstacji często ze stacjonującym jednym zespołem, w dodatku podstawowym dwuosobowym. Zostały one rozmieszczone w odległościach uniemożliwiających szybkie wsparcie przez inne ZRM. Wydaje się, że pomoc zespołom dwuosobowym powinna być częstą praktyką ze względu na ich niewydolność spowodowaną zaniżonym składem. Jednak w naszym badaniu ponad połowa ankietowanych przyznała, że rzadko korzysta z takiej pomocy.

Problemem uniemożliwiającym pomoc ZRM może być niedostępność innego zespołu. W powiecie poznańskim zespoły wyjeżdżają około 200 razy na dobę (stan na dzień 31.10.2015). Jest to bardzo duże obciążenie dla zespołów oraz personelu. Wydaje się więc, że próba wezwania dodatkowego ZRM może być niemożliwa, ze względu na brak możliwości czasowych. Kolejnym problemem może być także strach dyspozytora przed „odsłonięciem” rejonu operacyjnego zespołu, który miałby jechać udzielić wsparcia innemu ZRM. Co stanie się, kiedy pod jego nieobecność coś się wydarzy? Powstanie wtedy konieczność angażowania kolejnych zespołów, jednak już o dłuższym czasie dotarcia [1].

W Polsce wciąż brak jest rozporządzenia, które ściśle będzie określać, na podstawie jakich wytycznych powinny postępować z pacjentem zespoły ratownictwa medycznego. W związku z tym, ratownicy medyczni i pielęgniarki ratunkowe w praktyce przedszpitalnej kierują się wytycznymi opracowanymi przez międzynarodowe organizacje naukowe. W stosunku do pacjentów urazowych stosuje się wiedzę zawartą w wytycznych *International Trauma*

Tabela III. Stanowisko a opinia o pracy w zespole dwuosobowym jako bardziej stresującej.

	Ratownik medyczny		Pielęgniarka/pielęgniarsz systemu	
	N	Odsetek [%]	N	Odsetek [%]
Bardziej stresująca	68	55,7	11	68,8
Tak samo stresująca	39	32,0	0	0
Nie ma zdania	10	8,2	5	31,3
Brak odpowiedzi	5	4,1	0	0
Ogółem	122	100	16	100

$\chi^2=13,105$; $p<0,05$ ($p=0,004$)

Tabela IV. Płeć a opinia o pracy w zespole dwuosobowym jako bardziej stresującej.

	Kobieta		Mężczyzna	
	N	Odsetek [%]	N	Odsetek [%]
Bardziej stresująca	28	70,0	51	52,0
Tak samo stresująca	7	15,5	32	32,7
Nie ma zdania	5	12,5	10	10,2
Brak odpowiedzi	0	0	5	5,1
Ogółem	40	100	98	100

$\chi^2=6,087$; $p>0,05$ ($p=0,107$)

Life Support (ITLS). Zgodnie z nimi uważa się procedurę przetaczania na deskę pacjenta po urazie kręgosłupa za bezpieczną, pod warunkiem, że wykonują ją przynajmniej 4 osoby. Natomiast prawidłowy, bezpieczny transport takiego poszkodowanego przez dwie osoby wydaje się niemożliwy. Wezwanie innego zespołu do pomocy może być najbardziej poprawne w tym przypadku, ale jednocześnie jest to postępowanie czasochłonne.

Obawa przed stratą czasu, który można wykorzystać już na transport chorego do szpitala, pomoc ze strony straży pożarnej, rodziny pacjenta lub świadków zdarzenia mogą być powodami rzadkiego korzystania przez ZRM z pomocy innych ratowników.

Połowa respondentów wskazała kilku poszkodowanych jako najczęstszy powód wzywania dodatkowych zespołów. Uważamy tę opcję za optymistyczną, ponieważ nie jest to powód związany z niewydolnością zespołu dwuosobowego. Jak dobrze wiadomo przyjęta jest zasada, że jedna karetka transportuje jednego poszkodowanego. W takiej sytuacji, nawet trzyosobowa obsada nie rozwiązałaby problemu. Spora część ankietowanych wskazała na przyczynę korzystania z pomocy innych transport zbyt ciężkiego pacjenta. W takiej sytuacji obecność trzeciego członka ZRM pozwoliłaby uniknąć kilku problemów. Przede wszystkim, nie naraża na straty dysponenta, który ponosi koszty dwóch karetek podstawowych wysłanych do jednego zdarzenia. Nie wystawia również na stres dyspozytora, który traci kolejny zespół wysłany w to samo miejsce. Aspekt ekonomiczny przemawia za zespołami trzyosobowymi ze względu na angażowanie wielu osób, zużycie większej ilości sprzętu, paliwa itp.

W badaniu nie zaobserwowano zależności pomiędzy stanowiskiem, stażem pracy, wykształceniem personelu medycznego a częstością wzywania do pomocy innych zespołów.

Praca w zespołach ratownictwa medycznego bardzo często związana jest z podnoszeniem ciężarów. Należy wspomnieć tu nie tylko o pacjencie, ale także o sprzęcie, który jest niezbędny do prowadzenia medycznych czynności ratunkowych. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 25 kwietnia 2017 r. „w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy ręcznych pracach transportowych oraz innych pracach związanych z wysiłkiem fizycznym” „masa przedmiotów przenoszonych przez jednego pracownika nie może przekraczać: dla kobiet – 12 kg przy pracy stałej oraz 20 kg przy pracy dorywczej, dla mężczyzn – 30 kg przy pracy stałej oraz 50 kg przy pracy dorywczej” [2, 3].

W wynikach przeprowadzonego badania można zauważyć, że większość badanych nie zna norm zawartych w rozporządzeniach.

Według własnych doświadczeń waga standardowego sprzętu używanego przez zespoły, to w przybliżeniu (waga sprzętu nieco różni się w zależności od producenta):

- defibrylator (LifePack 15) – 10 kilogramów,
- plecak z lekami – 9 kilogramów,
- plecak reanimacyjny – 12 kilogramów,
- respirator i tlenoterapia (ParaPack 2 z butlą) – 11 kilogramów,
- ssak (Boscarol OB.) – 6 kilogramów,
- krzesło kardiologiczne, schodołaz (Ferno) – 15 kilogramów.

Waga sprzętu w tym momencie to już około 60 kilogramów do zabrania przez dwie osoby w jedną stronę. W drugą stronę należy doliczyć wagę pacjenta.

Wśród personelu biorącego udział w badaniu prawie wszyscy korzystają podczas interwencji z pomocy osób postronnych. Chodzi tu głównie o pomoc w transporcie

poszkodowanego do karetki przez rodzinę pacjenta oraz świadków zdarzenia. Nie jest to zabronione, a osoby takie przeważnie nie odmawiają pomocy. Natomiast zastanawiające jest, co będzie, jeśli osoby te podczas czynności doznają urazu. Kto będzie za to odpowiadać? Osoby te mogą mieć roszczenia w kierunku dysponentów zespołów ratownictwa medycznego. Należy zwrócić również uwagę, że osoby postronne nie mają doświadczenia z procedurami, np. w znoszeniu pacjenta po schodach.

Zdecydowana większość członków zespołów dwuosobowych twierdzi, że praca w takim składzie w większym stopniu naraża ich na wystąpienie urazu niż w zespole trzysobowym. Charakter pracy ratowników medycznych sprawia, że stanowią oni wśród personelu medycznego grupę „najbardziej urazową” [4]. Aż 41% respondentów doznało w czasie pracy urazu związanego z podnoszeniem sprzętu, pacjenta lub noszy. Ręczne przemieszczanie ciężarów może powodować wiele różnych dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego [4, 5]. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych to właśnie w trakcie transportu ręcznego najczęściej dochodziło do wypadku wśród ratowników medycznych [6]. Potwierdzają to dane światowe [7–9]. Urazy niosą także niebezpieczeństwo wystąpienia dolegliwości w przyszłości oraz mogą skutkować długotrwałą absencją w pracy z wieloma tego konsekwencjami [10]. Dlatego ze względu na ograniczone możliwości personalne można, a nawet należy posłużyć się osiągnięciami ergonomii. Wiele uwagi tematowi dostosowania pracy do możliwości psychofizycznych ratowników zwłaszcza podczas transportu ręcznego poświęcili Lavender i wsp. [11–14].

Specyfika pracy w zespołach ratownictwa medycznego wiąże się z dużym stresem [15]. Źródłem stresu może być nadmiar obowiązków w zespole dwuosobowym. Poza sprawnym działaniem oraz szybkimi decyzjami na ratownikach spoczywa kierowanie ambulansem, co również może być dla niektórych sytuacją stresogenną. To wszystko z kolei może prowadzić do szybkiego wypalenia zawodowego personelu [16]. Ratownicy medyczni oraz pielęgniarki/pielęgniarze systemu w większości potwierdzają tezę, że praca w zespole dwuosobowym jest bardziej stresująca niż w zespole trzysobowym. Personel zespołów podstawowych dwuosobowych biorący udział w badaniu widzi potrzebę zmian w Ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym zwiększających skład do trzech osób. Nie zaobserwowano istotnych zależności pomiędzy opinią o konieczności zmian w składzie osobowym zespołów a stażem pracy, stanowiskiem, wykształceniem oraz płcią. Ciekawostką natomiast mogą być wypowiedzi znalezione na największym forum internetowym dla ratowników medycznych. W wielu wypowiedziach zawarta jest opinia personelu ZRM, że liczy się przede wszystkim jakość, a nie ilość personelu w zespole [17].

Obecnie jesteśmy świadkami wprowadzania zmian w ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym. Trzysobowy skład podstawowych zespołów ratownictwa medycznego jest nie tylko zgodny z oczekiwaniami ZRM, ale niekiedy wręcz konieczny.

WNIOSKI

Większość ratowników medycznych/pielęgniarek/pielęgniarzy widzi konieczność zmian w ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym w zakresie zwiększenia minimalnego składu osobowego podstawowych zespołów ratownictwa medycznego z dwóch do trzech osób.

Ponad połowa pracowników dwuosobowych Zespołów Ratownictwa Medycznego rzadko korzysta z pomocy innych zespołów w interwencjach, ale często w transporcie chorego pomaga im rodzina pacjenta.

Można stwierdzić, że tworzenie zespołów dwuosobowych to naruszanie przepisów dotyczących bezpieczeństwa i higieny pracy przy ręcznych pracach transportowych, co zwiększa ryzyko wystąpienia urazu.

PIŚMIENNICTWO

1. Strona internetowa, adres: www.ratownictwo.med.pl [cytowany 2.01.2016]
2. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Warszawa, dnia 27 kwietnia 2017 r. Poz. 854 Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 25 kwietnia 2017 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy ręcznych pracach transportowych.
3. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 14 marca 2000 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy przy ręcznych pracach transportowych oraz innych pracach związanych z wysiłkiem fizycznym.1
4. Garus-Pakowska A, Gaszyńska E, Szatko F. Częstość występowania wypadków przy pracy wśród ratowników medycznych w latach 2001-2013 na podstawie rejestru wybranego szpitala. *Med Pr.* 2016;67(2):213-221
5. Materiały informacyjne dotyczące prewencji wypadkowej i profilaktyki nadmiernego obciążenia układu ruchu ratowników medycznych. Warszawa: Centralny Instytut Ochrony Pracy, 2013.
6. Materiały informacyjne dotyczące prewencji wypadkowej i profilaktyki nadmiernego obciążenia układu ruchu ratowników medycznych [Internet]: Adres strony: http://www.zus.com.pl/files/dpir/Materialy_Profilaktyka_nadmiernego_obciazenia_ukl_ruchu_ratownikow_medycznych.pdf. [cytowany 23.09.2017 r.]
7. Andrey A. Reichard, MPH, OTR, Suzanne M. Marsh, MPA, Theresa R. Tonozi, MPH, Srinivas Konda, MPH, Mirinda A. Gormley, MSPH, NRP. Occupational injuries and exposures among emergency medical services workers. *Prehospital Emergency Care.* 2017;21:4, 420-431
8. Lavender SA, Conrad KM, Reichelt PA, Johnson PW, Meyer FT. Biomechanical analyses of paramedics simulating frequently performed strenuous work tasks. *Appl Ergon.* 2007;38:71-81
9. Maguire BJ, Smith S. Injuries and fatalities among emergency medical technicians and paramedics in the United States. *Prehosp Disaster Med.* 2013;28(4):376-382.
10. Walton SM, Conrad KM, Furner SE, Samo DG, Cause, type and workers compensation costs of injury to fire fighters. *Am J Ind Med.* 2003;43,454-458
11. Lavender SA, Conrad KM, Reichelt PA, Gacki-Smith J, Kohok AK. Designing ergonomic interventions for emergency medical services workers-Part I: Transporting patients down the stairs. *Appl Ergon.* 2007;38:71-81
12. Lavender SA, Conrad KM, Reichelt PA, Kohok AK, Gacki-Smith J. Designing ergonomic interventions for emergency medical services workers-Part II: Lateral transfers. *Appl Ergon.* 2007;38:227-36

13. Lavender SA, Conrad KM, Reichelt PA, Kohok AK, Gacki-Smith J. Designing ergonomic interventions for emergency medical services workers-Part III: Bed to stairchair transfers. Appl Ergon. 2007;38:581-589
14. Conrad KM, Reichelt PA, Lavender SA, Gacki-Smith J, Hattle S. Designing ergonomic interventions for EMS workers: Concept generation of patient-handling devices. Appl Ergon. 2008;39:797-802
15. Ogińska-Bulik N. Dwa oblicza traumy. Negatywne i pozytywne skutki zdarzeń traumatycznych u pracowników służb ratowniczych. Warszawa: wyd. Difin, 2015
16. Wnukowski K, Kopański Z, Brukwicka I, Sianos G. Zagrożenia towarzyszące pracy ratownika medycznego – wybrane zagadnienia. J Clin Healthcare. 2015;3:10-16
17. <http://www.ratmed.pl/forum> 27.01.2016 r. 12:58

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY**Monika Pietrzyk**

Zakład Medycyny Ratunkowej i Medycyny Katastrof Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. 609808768
e-mail: monika.pietrzyk@umed.lodz.pl

Nadesłano: 15.04.2018

Zaakceptowano: 22.05.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

HIPOTERMIA – SZKOLENIE E-LEARNINGOWE DLA RATOWNIKÓW WODNEGO OCHOTNICZEGO POGOTOWIA RATUNKOWEGO, FUNKCJONARIUSZY STRAŻY GRANICZNEJ ORAZ POLICJI

HYPOTHERMIA – E-LEARNING COURSE DEDICATED TO LIFEGUARDS, BORDER GUARDS AND POLICEMEN

Anna Jarosz¹, Paweł Podsiadło², Tomasz Darocha³, Tomasz Sanak⁴, Sylwester Kosiński⁵, Robert Gałązkowski⁶, Rafał Drwiła^{1,7}

¹ODDZIAŁ ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II, KRAKÓW, POLSKA

²POLSKIE TOWARZYSTWO MEDYCYN I RATOWNICTWA GÓRSKIEGO, POLSKA

³KATEDRA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

⁴ZAKŁAD MEDYCYN KATASTROF I POMOCY DORAŻNEJ, KATEDRA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII COLLEGIUM MEDICUM UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO, KRAKÓW, POLSKA

⁵ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, COLLEGIUM MEDICUM UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO, KRAKÓW, POLSKA

⁶ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

⁷KATEDRA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII COLLEGIUM MEDICUM UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO, KRAKÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Niniejsza praca przedstawia ocenę wiedzy z zakresu hipotermii wśród ratowników Wodnego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego, funkcjonariuszy Straży Granicznej oraz policji, którzy wzięli udział w e-learningowym szkoleniu Akademii Hipotermii.

Materiał i metody: Analizie statystycznej poddano wyniki uzyskane z testu wstępnego, testu końcowego oraz sprawdzianów po lekcjach szkolenia e-learningowego z zakresu hipotermii odbytego przez funkcjonariuszy Straży Granicznej (SG), funkcjonariuszy policji (POL) oraz ratowników Wodnego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego (WOPR).

Wyniki: W analizie uwzględniono wyniki szkolenia e-learningowego Akademii Hipotermii 221 osób. Ratownicy WOPR różnili się statystycznie od innych badanych grup pod względem średniej wieku (odpowiednio 34,13 dla SG, 32,95 dla POL oraz 23,31 dla WOPR; $p < 0,001$) oraz mediany stażu pracy (odpowiednio 10 lat dla SG, 8 lat dla POL oraz 2 dla WOPR; $p < 0,001$). Analiza testu wstępnego wykazała istotną statystycznie różnicę w wynikach osiągniętych przez Straż Graniczną a WOPR (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 61%; 43%-92% dla Straży Granicznej i 53%; 46%-69% dla WOPR, $p = 0,02$). W analizie testu końcowego istotnie wyższe wartości zaobserwowano wśród Straży Granicznej (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 92%; 77-100%) w porównaniu do policji (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 85%; 69%-92%) i WOPR'u (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 85%; 69%-92%). Każda z trzech grup zawodowych poprawiła swoje wyniki w teście końcowym w porównaniu z testem wstępnym. Przeanalizowano dodatkowo wyniki sprawdzianów po poszczególnych lekcjach. Najmniej prawidłowych odpowiedzi udzielono w lekcjach dotyczących hipotermii pourazowej oraz schematu postępowania z ofiarą wychłodzenia.

Wnioski: Ratownicy WOPR dysponują mniejszym zasobem wiedzy na temat hipotermii niż funkcjonariusze Straży Granicznej i policji. Platforma e-learningowa stanowi efektywne narzędzie przekazywania wiedzy o hipotermii.

SŁOWA KLUCZOWE: hipotermia, szkolenie e-learningowe, kwalifikowana pierwsza pomoc.

ABSTRACT

Introduction: The paper covers the problem of pre-hospital hypothermia recognition and management among lifeguards, board guards and policemen, who took part in e-learning course Academy of Hypothermia.

Materials and methods: The subject of analysis were the results of pre-test, post-test and lesson revision tests of Academy of Hypothermia e-learning course, taken by lifeguards (WOPR), board guards (SG) and policemen (POL).

Results: 221 participants were enrolled in a study. Lifeguards were significantly younger than other groups (mean age respectively: 34,13 years SG; 32,95 years POL and 23,31 years WOPR; $p < 0,001$) and median work experience (respectively: 10 years SG, 8 years POL and 2 years WOPR; $p < 0,001$). Pre-test analysis showed significant difference in results of board guards and lifeguards (median and q1-q3 values respectively: 61%; 43%-92% for SG and 53%; 46%-69% for WOPR, $p = 0,02$). Post-test analysis proved significantly better results of board guards (median and q1-q3 values: 92%; 77%-100%) in comparison to policemen (median and q1-q3 values: 85%; 69%-92%) and lifeguards (median and q1-q3 values: 85%; 69%-92%). Extra analysis was performed for lesson revision tests. The least correct answers were noted in lessons covering the topic of post trauma hypothermia and the algorithm of hypothermia casualty management.

Conclusions: Lifeguards have least knowledge on accidental hypothermia than board guards and policemen. E-learning course is an effective tool for improving knowledge of hypothermia recognition and treatment.

KEY WORDS: hypothermia, e-learning, pre-hospital emergency care

WSTĘP

Częstość występowania hipotermii, w tym najłagodniejszych postaci wychłodzenia, trudna jest do oszacowania. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego w latach 2009–2013 z powodu narażenia na naturalne zimno (kod X31 wg klasyfikacji ICD-10) zmarło w Polsce 2198 osób, z czego 624 (28,3%) w szpitalu [1]. Niezbędne jest zatem zwrócenie uwagi na prawidłowe postępowanie z poszkodowanymi wychłodzonymi, nawet w lekkim i umiarkowanym stopniu i aktywne poszukiwanie objawów hipotermii oraz zapobieganie dalszemu wychłodzeniu już na etapie udzielania pierwszej pomocy oraz kwalifikowanej pierwszej pomocy. Istnieją programy, w tym nowatorski projekt prowadzony przez Centrum Leczenia Hipotermii Głębokiej w Krakowie, mające na celu obniżenie śmiertelności wśród poszkodowanych w skrajnych stadiach wychłodzenia [2]. Oczywiście jest, że nawet najbardziej zaawansowane protokoły postępowania z pacjentami w określonych stanach zagrożenia zdrowia lub życia nie przyniosą spodziewanych korzyści, jeśli już na etapie przedszpitalnym nie wdroży się procedur dających szansę na przeżycie. Na przykładzie hipotermii widać, że łańcuch przeżycia zaczyna się już na etapie poszukiwania poszkodowanego i pomocy przedszpitalnej [3]. Należy zwrócić uwagę, że wszędzie podkreśla się rolę świadków zdarzenia, w tym także osób bez wykształcenia medycznego [4].

W ramach szerzenia wiedzy o hipotermii, w tym jej rozpoznawania oraz postępowania z pacjentami wychłodzonymi, przygotowano platformę e-learningową Akademii Hipotermii (www.akademia.hipotermia.edu.pl), która dzięki modułom o różnym stopniu zaawansowania przekazanej wiedzy pozwala edukować zarówno personel medyczny, jak i osoby bez wykształcenia medycznego. Dzięki opracowanemu testowi wstępnemu oraz lekcjom do samodzielnej nauki, zakończonym testami sprawdzającymi oraz podsumowującym testem końcowym, możliwe jest przyswojenie materiału dotyczącego różnych aspektów wychłodzenia oraz bezpośrednia ocena nabytej wiedzy.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest ocena wiedzy z zakresu hipotermii wśród ratowników Wodnego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego, funkcjonariuszy Straży Granicznej oraz policji, którzy wzięli udział w e-learningowym szkoleniu Akademii Hipotermii. Ponadto analizie poddana zostaje przydatność samodzielnej formy szkolenia internetowego w zdobywaniu wiedzy na temat hipotermii.

MATERIAŁ I METODY

Analizowanymi danymi są wyniki szkolenia e-learningowego Akademii Hipotermii odbytego przez osoby, które zadeklarowały przynależność do jednej z 3 grup zawodowych: funkcjonariuszy Straży Granicznej (SG), funkcjonariuszy policji (POL) oraz ratowników Wodnego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego (WOPR).

Szkolenie e-learningowe z zakresu hipotermii składa się zasadniczo z trzech części:

- testu wstępnego (pretest);
 - lekcji obejmujących materiałem różne aspekty hipotermii na poziomie kwalifikowanej pierwszej pomocy:
1. Hipotermia – wstęp
 2. Hipotermia pourazowa
 3. Hipotermia – lawiny
 4. Schemat postępowania
 5. Termoizolacja
 6. Pomiar temperatury;
- testu końcowego (posttest), będącego tożsamym z testem wstępnym, a obejmującego swoim zakresem cały przedstawiony materiał.

Każda lekcja kończy się sprawdzianem, będącym podsumowaniem wiedzy przedstawionej w poszczególnych częściach szkolenia. Warunkiem pozytywnego zaliczenia sprawdzianu i tym samym dopuszczenia do kolejnej części kursu jest zaznaczenie co najmniej 75% poprawnych odpowiedzi.

Warunkiem uzyskania certyfikatu Akademii Hipotermii jest uzyskanie co najmniej 75% prawidłowych odpowiedzi w teście końcowym.

Dodatkowym atutem jest możliwość rozwiązywania sprawdzianów lekcyjnych oraz testu końcowego kilkakrotnie, co ma na celu zapewnienie optymalnego opanowania materiału z zakresu hipotermii. Dla celów statystycznych pod uwagę został wzięty tylko wynik pierwszego podejścia do testu końcowego, a nie jego najlepszy wynik. Różne były bowiem powody powtarzania posttestu – niezaliczenie, poprawa wyniku, ugruntowanie wiedzy – jest to więc grupa niejednorodna.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Rozkład zmiennych ilościowych został opisany poprzez podanie wartości średniej i odchylenia standardowego (SD) albo mediany (M) i dolnego (q1) oraz górnego (q3) kwartyla w zależności od rozkładów poszczególnych zmiennych. Zgodność z rozkładem normalnym danej cechy oceniono na podstawie testu Shapiro-Wilka. Rozkład zmiennych jakościowych opisano poprzez podanie częstości bezwzględnych oraz względnych.

Do porównania wyników pretestu, posttestu pomiędzy trzema grupami zawodowymi zastosowano test Kruskala-Wallisa. W przypadku otrzymanej istotnej różnicy wykonano test *post-hoc* w celu określania pomiędzy którymi grupami występuje istotna różnica. Do zbadania związku pomiędzy dwiema cechami jakościowymi zastosowano test Chi-kwadrat.

Do oceny różnic między uzyskanymi wynikami w teście końcowym a wynikami w teście wstępnym zastosowano test Wilcoxona. Analizy wykonano przy pomocy programu Statistica ver. 12,5. Jako poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$ dla testów dwustronnych.

WYNIKI

W analizie uwzględniono wyniki szkolenia e-learningowego Akademii Hipotermii dla 221 osób, z tego 65 (29%)

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy.

	Straż Graniczna	Policja	WOPR	p
Liczba osób	65	68	88	
Płeć (% kobiet)	8 (12,31 %)	9 (13,24%)	21 (23,86%)	0,1A
Wiek (lata)				
Średnia (SD)	34,13 (5,27)	32,95 (6,04)	23,31 (5,95)	<0,001B
Staż pracy (lata)				
Mediana (q1 – q3)	10,00 (5 – 13)	8,00 (4 – 14)	2,00 (1 – 4)	<0,001B

q1- dolny kwartył

q3 – górny kwartył

SD – odchylenie standardowe

A – p value z testu chi-kwadrat

B – p value z testu Kruskala-Wallisa

Tabela II. Zestawienie wyników pretestu i testu końcowego.

	Straż Graniczna		Policja		WOPR	
	mediana	q1-q3	mediana	q1-q3	mediana	q1-q3
Wynik posttestu	92%	77%-100%	85%	69%-92%	85%	69%-92%
Wynik pretestu	61%	43%-92%	61%	53%-69%	53%	46%-69%
P*	<0,001		<0,001		<0,001	

* p – value z testu Wilcoxon.

funkcjonariuszy straży granicznej, 68 (31%) funkcjonariuszy policji oraz 88 (40%) ratowników WOPR. Wyłączono z analizy, uczestników, którzy nie odpowiedzieli na wszystkie pytania lub nie rozwiązali testu wstępnego.

W Tabeli 1. przedstawiono charakterystykę badanych osób. Średnia wieku w całej grupie badanej wyniosła 30,13 (SD=7,65) roku. Zaobserwowano istotnie niższą przeciętną wartość wieku pomiędzy osobami związanymi z WOPR a pracującymi w Straży Granicznej ($p<0,01$) oraz policji ($p<0,01$). Analogiczną zależność wystąpiła w przypadku stażu pracy. Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy w rozkładzie płci pomiędzy trzema badanymi grupami.

ANALIZA PRETESTU

Na rycinie 1. przedstawiono porównanie rozkładu wyników pretestu pomiędzy analizowanymi grupami zawodowymi. Istotna statystycznie różnica wystąpiła w wynikach osiągniętych przez Straż Graniczną a WOPR (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 61%; 43–92% dla Straży Granicznej i 53%; 46–69% dla WOPR, $p=0,02$).

ANALIZA SPRAWDZIANÓW TESTOWYCH PO LEKCJACH

Na rycinie 2. przedstawiono porównanie odsetka badanych, którzy udzielili poprawnych odpowiedzi na co najmniej 3 pytania (75%) z danej lekcji w poszczególnych grupach zawodowych. Uzyskanie 75% poprawnych odpowiedzi w sprawdzianie podsumowującym lekcję uprawniało do przejścia do kolejnego tematu. Jak nadmieniono, możliwe

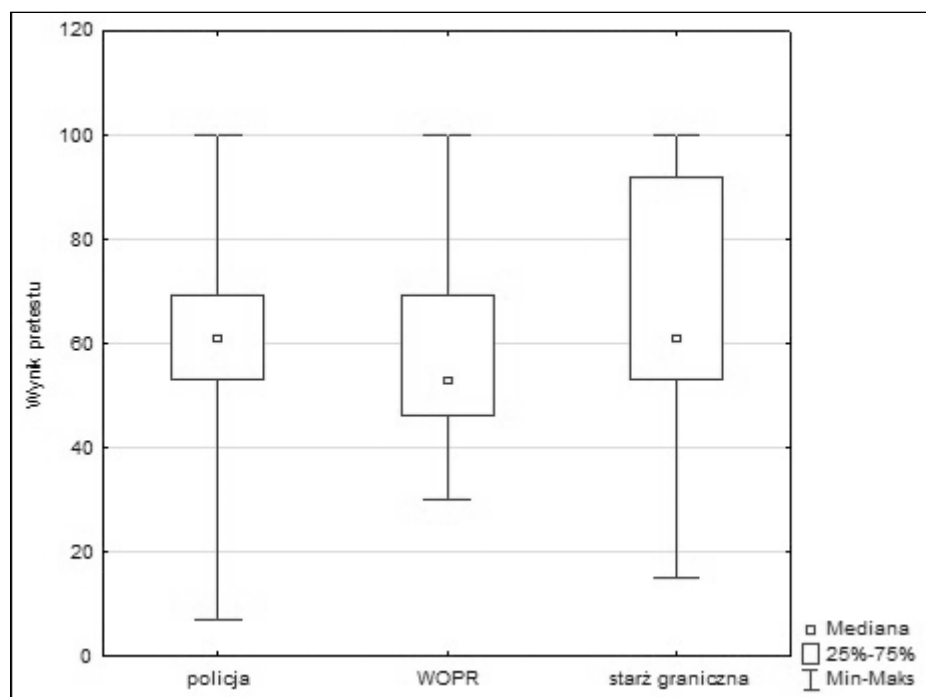
było wielokrotne zapoznanie się z materiałem lekcyjnym i ponowne napisanie sprawdzianu podsumowującego, jednakże kolejne podejścia nie były brane pod uwagę w analizie statystycznej. Istotna statystycznie różnica wystąpiła w opanowaniu materiału lekcyjnego tematu 3 (Hipotermia lawiny) oraz tematu 5 (Termoizolacja) pomiędzy badanymi grupami zawodowymi. W obu tych lekcjach odsetek osób poprawnie odpowiadających na przyjemniej 75% pytań był najniższy wśród badanych pracujących w straży granicznej. Najmniej prawidłowych odpowiedzi udzielono w lekcjach drugiej (hipotermia pourazowa) oraz czwartej (schemat postępowania).

ANALIZA POSTTESTU

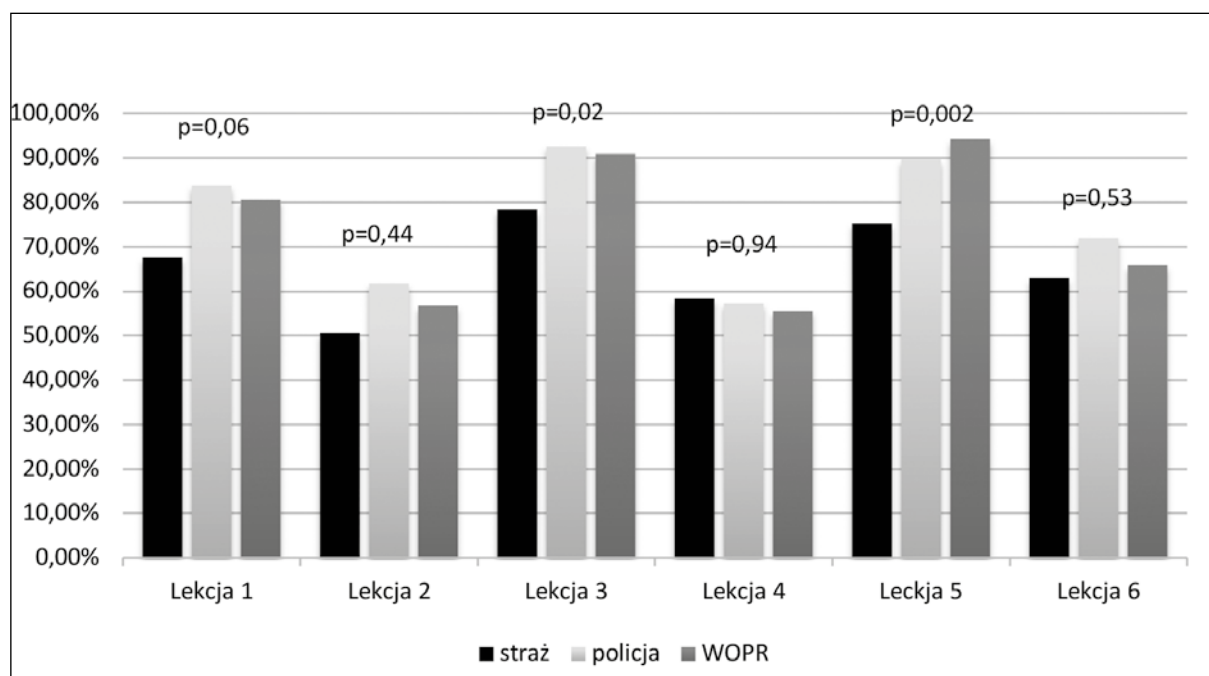
Na rycinie 3. przedstawiono porównanie wyników posttestu w trzech grupach zawodowych. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w rozkładzie osiągniętych wyników pomiędzy badanymi grupami ($p<0,001$). Istotnie wyższe wartości wyniku posttestu wystąpiły wśród Straży Granicznej (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 92%; 77–100%) w porównaniu do policji (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 85%; 69–92%) i WOPR (odpowiednio mediana; wartości q1-q3: 85%; 69–92%). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w wynikach testu pomiędzy WOPR a policją.

RÓŻNICA POMIĘDZY WYNIKAMI UZYSKANYMI W PRETEŚCIE A POSTEŚCIE

W tabeli 2. przedstawiono porównanie wyników pretestu oraz posttestu. Każda z trzech grup zawodowych



Ryc. 1. Wyniki pretestu w poszczególnych grupach zawodowych.



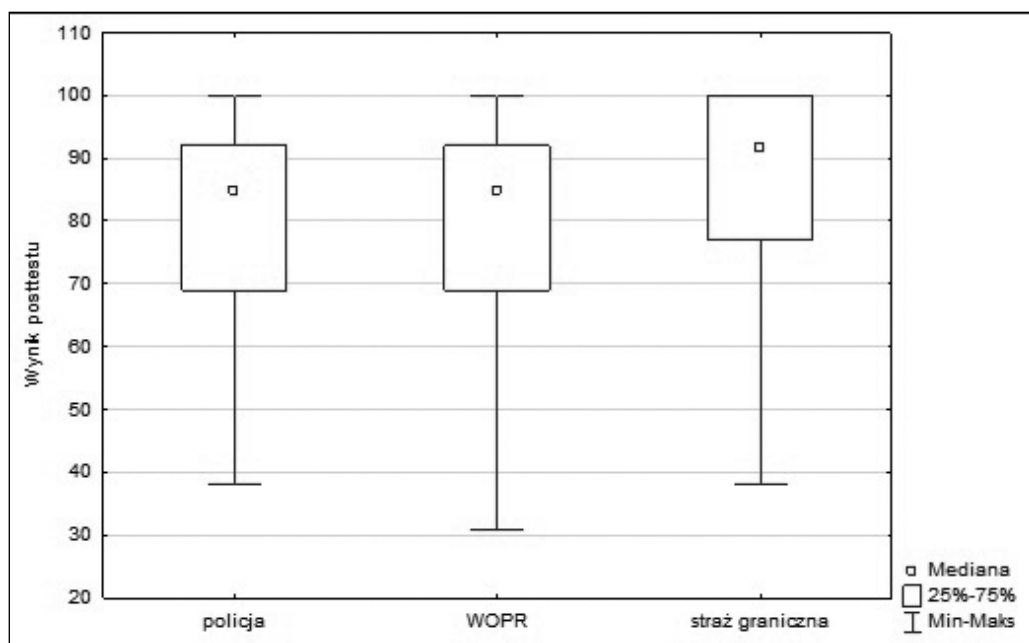
Lekcja 1: Hipotermia – wstęp
 Lekcja 2: Hipotermia pourazowa
 Lekcja 3: Hipotermia – lawiny
 Lekcja 4: Schemat postępowania
 Lekcja 5: Termoizolacja
 Lekcja 6: Pomiar temperatury

Ryc. 2. Wynik sprawdzianu zaliczającego po każdej z lekcji szkolenia.

znamiennie poprawiła swoje wyniki w teście końcowym w porównaniu z testem wstępnym.

Ponadto przeanalizowano, czy któraś z grup zawodowych różniła się istotnie w poprawie wyników pomiędzy pretestem a posttestem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy

w przyroście odsetka poprawnych odpowiedzi pomiędzy wynikiem końcowym a wynikiem z testu wstępnego pomiędzy badanymi trzema grupami zawodowymi ($p=0,49$). Wartości mediany przyrostu wynosiły odpowiednio 24 dla Straży Granicznej; 19,5 dla policji oraz 23 dla WOPR.



Ryc. 3. Wyniki posttestu w poszczególnych grupach zawodowych.

DYSKUSJA

Kwalifikowana pierwsza pomoc to termin określający umiejętności, które zostały nabyte podczas 66-godzinnego kursu i dają uprawnienia do zaawansowanego udzielania pierwszej pomocy osobom bez wykształcenia medycznego. Dokładne warunki uzyskania w takim przypadku tytułu ratownika określa Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym z dnia 06.09.2006 r [5]. Jednym z aspektów szkolenia wymienionym w Art. 14 w/w ustawy jest między innymi: **ochrona przed wychłodzeniem oraz ochronę termiczną osób w stanie nagłego zagrożenia zdrowotnego**. Stąd w programie szkolenia e-learningowego znalazła się wiedza obejmująca rozległością poziom kwalifikowanej pierwszej pomocy, która w ocenie autorów uzupełnia podstawowe kursy kwalifikowanej pierwszej pomocy o problem hipotermii, jej rozpoznawania i jej zapobiegania.

Zasady udzielania kwalifikowanej pierwszej pomocy przez służby mundurowe określone są w Rozporządzeniu Ministra Spraw Wewnętrznych i Administracji oraz Ministra Obrony Narodowej z dnia 12.12.2008r [6] z późniejszą zmianą [7]. Dla ratownictwa wodnego obowiązek udzielania kwalifikowanej pierwszej pomocy określony jest ustawą z dnia 18.08.2011 r. O bezpieczeństwie osób przebywających na obszarach wodnych [8].

Oczywiste jest, że kursy podstawowej pierwszej pomocy oraz kwalifikowanej pierwszej pomocy są obowiązkowe dla wszystkich funkcjonariuszy Straży Granicznej, policji oraz ratowników WOPR, gdyż w ramach swoich obowiązków służbowych muszą nieść pomoc poszkodowanym, w tym też osobom w hipotermii.

Jak wykazano w przeprowadzonej analizie odsetek poprawnych odpowiedzi we wszystkich badanych grupach zawodowych, w oparciu o wyniki pretestu oscyluje na poziomie 53% (WOPR) – 61% (Straż Graniczna i policja). Jest to wiedza, której materiał objęty jest Kursem Kwalifikowanej Pierwszej Pomocy, recertyfikowanym co 3 lata [9].

Tym samym mniej niż 2/3 uczestników szkolenia rozumie problem wychłodzenia i potrafi prawidłowo postępować z poszkodowanym wychłodzonym. Na szczególną uwagę zasługuje zaskakująco niska świadomość zjawiska hipotermii wśród ratowników wodnych, podczas gdy kontakt z wodą stanowi jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju wychłodzenia.

Analiza wyniku posttestu, a więc sprawdzianu podsumowującego całe szkolenie e-learningowe będącego tożsamym ze sprawdzianem wstępnym wykazała istotny statystycznie wzrost liczby prawidłowych odpowiedzi we wszystkich grupach zawodowych, i to wzrost porównywalny. Jeśli jednak zwrócić uwagę na procentowe wyniki posttestu, to istnieje statystyczna różnica pomiędzy wynikami Straży Granicznej, a pozostałymi grupami zawodowymi (Ryc. 3). Co ciekawe, analizując sprawdziany po każdej z 6 lekcji wykazano, że Straż Graniczna uzyskuje gorsze wyniki w 2 tematach (Hipotermia - lawiny oraz Termoizolacja), co oznaczało, że więcej osób z tej grupy zawodowej musiało powtórnie zapoznać się z materiałem lekcyjnym oraz ponownie przystąpić do sprawdzianu po lekcji. Brak jest danych, czy to właśnie te osoby uzyskały najwyższe wyniki sprawdzianu końcowego, ale nie można wykluczyć, że „przymus” ponownego zapoznania się z materiałem lekcyjnym bardziej go utrwalił.

Przeszukano bazę Pubmed pod kątem wyników podobnych szkoleń dotyczących problemu wychłodzenia przeprowadzonych w analizowanych grupach zawodowych – Straży Granicznej, policji i ratowników wodnych. Niestety nie znaleziono żadnego artykułu, który byłby poświęcony temu zagadnieniu. Autorzy niniejszego opracowania zainteresowali się także oceną skuteczności samokształcenia w badanych grupach zawodowych. Ciekawy wydaje się artykuł porównujący skuteczność kursu przypominającego podstawy BLS-AED dla ratowników wodnych przeprowadzonego przez instruktora z samokształceniem na pod-

stawie plakatu, manekina i treningowego AED. De Vries udowodnił, że obie formy kształcenia są w tym przypadku równorzędne[10].

Szkolenie e-learningowe jest coraz częściej preferowaną formą doskonalenia zawodowego. Znosi ono konieczność dopasowania terminu kursu do planu pracy, ponoszenia dużych nakładów finansowych zarówno przez uczestnika, jak i instytucję organizującą szkolenie, umożliwia wielokrotne zapoznanie się z materiałem lekcyjnym, szczególnie w tematach mało znanych kursantowi lub trudnych oraz nie daje ograniczenia czasowego na zapoznanie się z materiałem lekcyjnym.

Słabym punktem szkolenia e-learningowego jest brak możliwości weryfikacji zdobytej wiedzy po upływie pewnego czasu. Oczywiście jest, że bezpośrednio po odbytym szkoleniu przyswojone wiadomości pozostają w pamięci świeżej, stąd prawdopodobnie stan wiedzy po pewnym czasie nie pozostaje na tak wysokim poziomie, jak obserwowany bezpośrednio po zakończeniu kursu. Być może warto byłoby rozważyć zmodyfikowanie platformy e-learningowej Akademia Hipotermii tak, by konieczne była okresowe odnawianie zdobytych certyfikatów, lub by powtarzanie szkolenia było wymagane w ramach realizacji kształcenia ustawicznego, podobnie jak to jest dla kursów kwalifikowanej pierwszej pomocy, której zaświadczenia są ważne przez okres 3 lat od dnia ich wydania.

WNIOSKI

1. Ratownicy WOPR wykazali się mniejszym zasobem wiedzy na temat hipotermii w porównaniu z funkcjonariuszami policji i Straży Granicznej.
2. Najbardziej problematyczne okazało się przyswojenie wiedzy z zakresu hipotermii pourazowej oraz algorytmu postępowania z poszkodowanym w hipotermii.

3. Platforma e-learningowa stanowi efektywne narzędzie przekazywania wiedzy o hipotermii, w każdej z badanych grup zawodowych zanotowano istotny statystycznie wzrost wiedzy w teście końcowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Główny Urząd Statystyczny. 2015
2. Jarosz A, Darocha T, Kosiński S et al. Profound Accidental Hypothermia: Systematic Approach to Active Recognition and Treatment. *ASAIO J.* 2017;63(3):e26-e30.
3. Darocha T, Kosinski S, Ziętkiewicz M et al. Create a Chain of Survival: Extracorporeal Life Support Treatment of Severe Hypothermia Victims. *Artif Organs.* 2016;40(8):812-813.
4. Darocha T, Kosiński S, Jarosz A et al. Severe Accidental Hypothermia Center *Eur J Emerg Med.* 2015;22(4):288-291.
5. Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym z dnia 06.09.2006 r.
6. Rozporządzenie Ministra Spraw Wewnętrznych i Administracji oraz Ministra Obrony Narodowej z dnia 12 grudnia 2008 r. w sprawie szkoleń w zakresie kwalifikowanej pierwszej pomocy.
7. Rozporządzenie Ministra Spraw Wewnętrznych i Administracji oraz Ministra Obrony Narodowej z dnia 23 grudnia 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie szkoleń w zakresie kwalifikowanej pierwszej pomocy.
8. Ustawa z dnia 18 sierpnia 2011 r. o bezpieczeństwie osób przebywających na obszarach wodnych.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2007 r. w sprawie kursu w zakresie kwalifikowanej pierwszej pomocy.
10. De Vries W, Bierens JJ. Instructor retraining and poster retraining are equally effective for the retention of BLS and AED skills of lifeguards. *Eur J Emerg Med.* 2010;17(3):150-157.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Anna Jarosz

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
tel. 126143342
e-mail: anna-jarosz@hotmail.com

Nadesłano: 04.04.2018

Zaakceptowano: 29.04.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

INTRODUCING SYSTEM OF PSYCHOTHERAPEUTIC INTERVENTIONS FOR FAMILY CAREGIVERS OF PATIENTS WITH ENDOGENOUS MENTAL DISORDERS

WPROWADZENIE SYSTEMU INTERWENCJI PSYCHOTERAPEUTYCZNYCH DLA OPIEKUNÓW PACJENTÓW Z ENDOGENNYMI ZABURZENIAMI PSYCHICZNYMI

Nataliia G. Pshuk, Liudmila V. Stukan, Anna O. Kaminska

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Providing care for patients with endogenous mental disorders is associated with significant psychosocial burden.

The aim of this study was to introduce a system of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder based on understanding their prevalent coping behavior patterns and communicative coping resources evaluation.

Materials and methods: A total of 273 family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder were involved into this survey under informed consent conditions. Control group included 55 mentally healthy respondents, in whose families there is no mentally sick family member. Test for psychological diagnostics of coping mechanisms (E. Heim) and emotional empathy test (A. Mehrabian) were chosen as psychological testing research tools. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results: The study revealed prevalence of certain maladaptive coping strategies and lack of communicative coping resources in family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder. These data might be among significant predictors of communicative dysfunctions in families where one of the family members has endogenous mental disorder, and must be considered while developing appropriate psychotherapeutic programs.

Conclusions: On the basis of revealed data, we have introduced an integrative system of psychotherapeutic interventions, aimed to develop adaptive forms of coping behavior in family caregivers, increase their empathetic and affiliative resources, create favorable conditions for activation of personal resources and adaptive potential of both family caregivers and patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder.

KEY WORDS: family caregivers; mental disease; coping behavior, psychotherapeutic intervention

Wiad Lek 2018, 71, 5, 980-985

INTRODUCTION

Providing care for mentally sick patients is associated with significant psychosocial burden [1]. There are nearly 450 million people in the world who are diagnosed as having a psychiatric illness throughout their lifetime. Among these disorders, schizophrenia and affective disorders comprise 55% of hospital admissions and 65% of inpatient care [2]. The WHO statistics indicates that more than 25% of population world-wide is affected by some sort of psychiatric disorders. This shows that globally one family in every four is involved in care-giving for a patient with psychiatric illness.

The stigma surrounding mental disorders is a concern. Patients with bipolar disorder and schizophrenia face discrimination, misunderstanding and stigma, and too often, family caregivers are blamed for mental disease [3]. At the beginning of the disease, psychopathological symptoms may be challenging for family members to cope with. In the early days, relatives of patient may be in denial, believing that

illness is something that the patient just needs to “get over”. Symptoms of bipolar disorder and schizophrenia are also challenging to deal with [4]. Symptoms like hallucinations and delusions might be confusing and frightening, while depressed mood, suicidal thoughts and attempts, fatigue, anxiety, cognitive deficits can dramatically change personalities, leaving family members to grieve for the loss of the person they knew. Symptoms of schizophrenia and bipolar disorder affect emotional, cognitive and behavioral responses of care-giving relatives, and these emotional, cognitive and behavioral responses affect reactions of mentally sick family member and ultimately the course of the illness [1, 2, 3].

There is an obvious need to provide psychotherapeutic help for family caregivers who deal with various stressful situations due to having mentally sick patient in their family. The mode of interaction and coping strategies determine the course of illness in these patients, and hence positive interaction can improve quality of life of both the caregivers and the patients [5].

Table I. Structure of coping strategies among family caregivers of patients with schizophrenia (1MGFC) and bipolar disorder (2MGFC)

Sphere	Adaptive level	Coping strategy	1MGFC, n=168		2MGFC, n=75		CGFC, n=55	
			n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cognitive	Adaptive	Self-control maintenance	25	14,9	14	27,3	12	21,8
		Problem analysis	30	17,9	19	13,9	18	32,7
		Self-worth installation	22	13,1	8	15,9	9	16,4
		Total:	77	45,9	41	57,1	38	69,1
	Relatively adaptive	Relativity	16	9,5	4	8,9	2	3,6
		Religiousness	15	8,9	7	8,3	2	3,6
		Making sense	13	7,7	3	8,2	5	9,1
		Total:	44	26,1	14	25,4	9	16,4
	Maladaptive	Ignoring	10	5,6	1	7,6	1	1,8
		Resignation	11	6,5	8	1,3	2	3,6
		Dissimulation	16	9,5	8	5,0	3	5,5
		Confusion	10	5,6	3	3,6	1	1,8
		Total:	47	28,0	20	17,5	8	14,5
Emotional	Adaptive	Protest	27	16,1	12	14,1	11	20,0
		Optimism	21	12,5	17	22,7	18	32,7
		Total:	48	28,6	29	38,7	29	52,7
	Relatively adaptive	Emotional discharge	23	13,7	10	13,3	12	21,8
		Passive cooperation	21	12,5	11	14,7	7	12,7
		Total:	44	26,2	21	28,0	19	34,5
	Maladaptive	Emotional suppression	21	12,5	7	9,3	3	5,5
		Humility	25	14,9	8	10,7	1	1,8
		Self-accusation	19	11,3	7	9,3	1	1,8
		Aggression	11	6,5	3	4,0	2	3,6
		Total:	76	45,2	25	33,3	7	12,7
Behavioral	Adaptive	Altruism	13	7,7	5	6,7	11	20,0
		Cooperation	27	16,1	6	8,0	10	18,2
		Search for social support	23	13,7	14	18,7	10	18,2
		Total:	63	37,5	26	34,7	31	56,4
	Relatively adaptive	Distraction	25	14,9	10	13,3	9	16,4
		Compensation	35	20,8	9	12,0	10	18,2
		Constructive activity	24	14,3	8	10,7	5	9,1
		Total:	84	50,0	28	37,3	23	41,8
	Maladaptive	Active avoidance	12	7,1	11	14,7	0	0
		Escape	9	5,4	10	13,3	0	0
		Total:	21	12,5	21	28,0	1	1,8

THE AIM

The aim of present study was to introduce a system of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder based on understanding their prevalent coping behavior patterns and communicative coping resources evaluation.

MATERIALS AND METHODS

A total of 243 family caregivers of patients with paranoid schizophrenia (PSch) and bipolar disorder (BD) were involved into this survey including either wife/husband or one of the parents. Control group (CG) included 55 mentally healthy respondents, in whose families there is no mentally sick person.

Table II. Levels of personal communicative coping-resources in family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder compared to control group individuals (score, M±m)

Coping-resources	Groups			p<AB
	1MGFC, n=168	2MGFC, n=75	CGFC, n=55	
Empathy	9,2±0,11	12,7±0,16	18,7±0,31	0,001
Affiliation	8,3±0,87	10,2±0,37	13,4±0,12	0,001
Neglection sensitivity	12,6±0,53	11,1±0,34	7,8±0,13	0,001

Methods: clinic-anamnestic, social-demographic, clinical-psychopathological, psychological testing, statistical analysis. Test for psychological diagnostics of coping mechanisms (E. Heim) [6, 7] was chosen as a psychological testing research tool to measure leading coping-strategies of family caregivers of patients with PSch and BD. Personal communicative coping resources (empathy, affiliation, sensitivity towards neglecton) were estimated by emotional empathy test by A. Mehrabian.

RESULTS

In psychology, coping is generally understood as a process of managing challenging circumstances, expending effort to solve personal and interpersonal problems, and seeking to master, minimize, reduce or tolerate stress or conflict [8, 9, 10]. A coping strategy may be defined as personality’s actions in dealing with complex situations and adaptation to existing circumstances [11, 12]. There are different classifications of coping behavior and coping strategies in modern psychology. E. Heim suggested considering emotional, cognitive and behavioral coping strategies, which involve behavior that can be adaptive, relatively adaptive or non-adaptive [6, 7]. Adaptive behavioral options in different spheres include search for social support, problem analysis, installation of self-worth, self-esteem and self-control increase, deep awareness of self, protest against difficulties and optimism. Maladaptive variants of coping behavior are associated with active avoidance, retreat, refusal to solve problems, humility, confusion, dissimulation, ignoring, suppression of emotions, self-blame, aggression, hopelessness, resignation, laying the blame on others. Relatively adaptive variants of coping behavior concern compensation, diversion, constructive activity, behavior, characterized by desire to move away from solving the problems by alcohol or drugs abuse. In cognitive sphere, relatively adaptive options are associated with relativity, making sense, religious forms of thinking, aimed for devaluating difficulties in comparison with other life difficulties, giving special meaning to overcome, faith in God and perseverance in the faith (“God is with me”) when confronted with complicated situations. In emotional sphere variants of behavior refer emotional discharge, passive cooperation - behavior aimed to removal of stress associated with problems, emotional discharge, or transfer of responsibility to resolve the difficulties by the others [6].

The study revealed that family caregivers of patients with schizophrenia and BD exhibit relatively adaptive and maladaptive coping-strategies more often compared to control group individuals, which might create significant obstacles for successful social and psychological adaptation of individual family members and thus, harmonious functioning of a family as a whole. The research suggests, that family caregivers of patients with PSch and BD compared to control group, tend to use coping strategies of humility, confusion, emotional suppression, self-accusation, ignoring and escape (tab. I).

Decreased tendency to perceive social support was revealed in relatives of patients with PSch while family caregivers of patients with BD tend to have higher ability to perceive help and emotional support from significant others compared to family caregivers of patients with PSch and CG respondents.

Coping behavior features revealed by this study should be understood as an important predictor of communicative dysfunctions in families where one of the family members has paranoid schizophrenia or bipolar disorder, and taken into consideration while creating appropriate psychoeducational and psychotherapeutic programs.

Results of study of “empathetic” and “affiliative” tendencies, “sensitivity towards neglecton” in family caregivers of patients with PSch and BD and healthy respondents are given in table II.

Statistically significant differences between coping resources scores of family caregivers of patients with PSch and BD and the CG respondents were detected in all the subscales, where the data on empathy and affiliation tendencies were significantly lower in both family caregivers’ groups, and on the scale of “sensitivity towards neglecton” are significantly higher compared to the CG scores (p <0.001).

Revealed indicators of communicative coping resources in FC of patients with PSch and BD reflect predicted by the situation (presence of a relative’s illness) emotional state.

Adequate level of affiliative-empathic tendencies contributes to the involvement of constructive behavioral coping strategies while dealing with stressful life situations.

Communicative coping resources are a basis not only for overcoming problem situations, but also for effective adaptation to social demands. It is through psychological resources that an adaptive or non-adaptive behavioral style is formed, based, first of all, on processes of empathy, affiliation, psychological protection, locus of control, self-esteem of the individual. In a situation where disease, on the one hand, completely changes personality structure and leads to suppression of

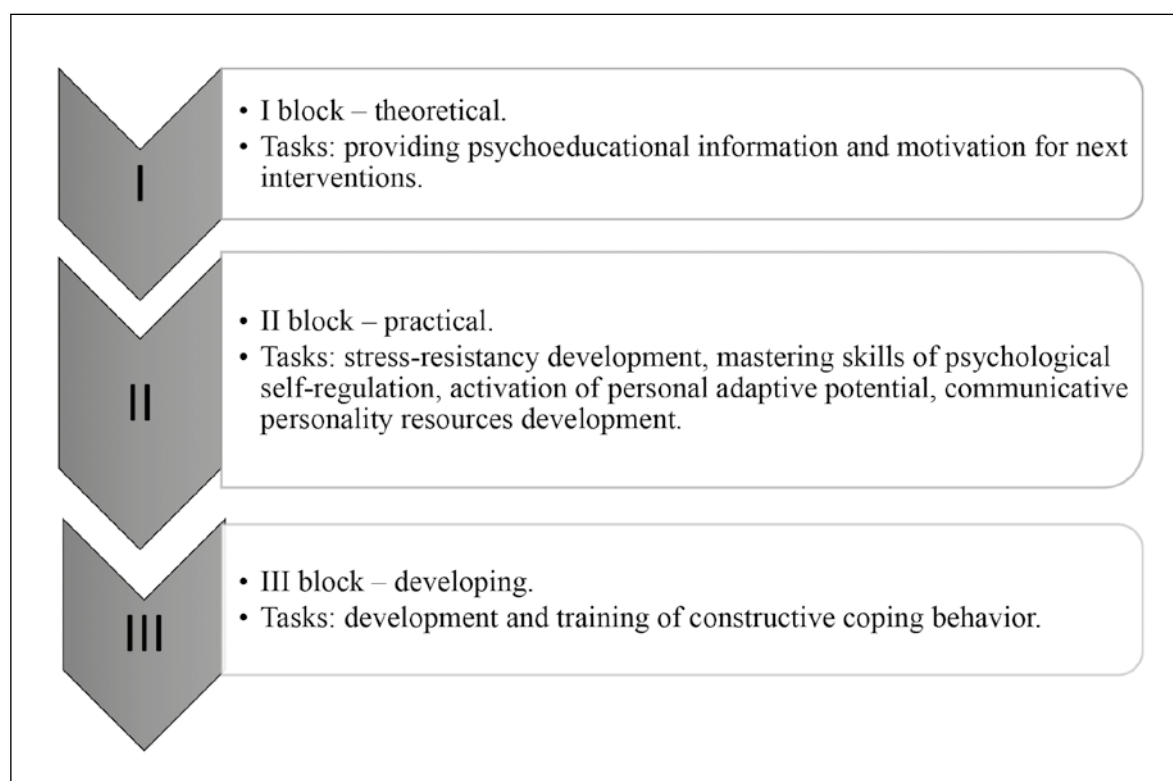


Fig. 1. Algorithm of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder.

emotional sphere, and on the other hand, complicates process of adequate interpersonal communication in family as well as in society in general, understanding main communicative resources of family caregivers becomes significant.

DISCUSSION

On the basis of analysis of the obtained data, we identified main targets and proposed an algorithm of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with endogenous mental disorders, aimed to develop constructive forms of coping behavior and to improve quality of interpersonal communication in families of patients with PSch and BD.

We involved integrative approaches including following methods:

- cognitive-behavioral psychotherapy;
- mindfulness-oriented cognitive therapy;
- psychological training;
- art-therapy.

Choice of psychotherapeutic methods and specific content of psychotherapeutic sessions were determined by actual targets.

The introduced system of interventions aims to form an adequate attitude of relatives towards mental disease of a family member, increase communicative competence by forming the skills of emotional and predicative empathy, skills of effective communication and adaptive coping behavior, creating favorable conditions for activating communicative resources and increasing adaptive capacity of the family in general.

System tasks:

- 1) development of realistic notions about causes, pathogenesis, peculiarities and consequences of disease in family caregivers of patients with PSch and BD, understanding possibilities of its treatment, prognosis, and also the importance of social and therapeutic environment for social adaptation of patient and prevention of stigmatization;
- 2) formation of ability to predict consequences of their behavior, to understand manifestations of verbal and non-verbal communication, to navigate in general system of interpersonal interactions;
- 3) mastering skills of constructive coping behavior under stressful life circumstances;
- 4) creation of conditions for the formation of adequate interpersonal interaction in a family with a mentally sick family member;
- 5) formation of value systems aimed at preserving health and enhancing personal adaptation potential in family caregivers.

In the content plan, the proposed algorithm of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with PSch and BD is a three-component structure (fig. 2):

1. theoretical block (psychoeducation and motivation for next interventions), aimed at providing information for relatives of patients with PSch and BD, concerning causes, mechanisms of formation, approaches to treatment and consequences of disease;
2. practical-oriented block (psychological training, group and individual psychotherapeutic work in cognitive-behavioral approach, mindfulness, art therapy), aimed to provide

Table III. Targets and content of integrative system of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder.

Target	Goal	Methods
- dramatic perception of disease and negative type of attitude towards patient	1. adequate attitude towards patient; 2. realistic, conscious and responsible attitude towards disease, its treatment and consequences; 3. social adaptation of family in general.	Psychoeducation, group psychotherapy, cognitive-behavioral psychotherapy
- decreased ability to percept social support	1. development of empathetic and affiliative resources; 2. decrease of sensitivity towards neglection; 3. formation of communicative competence; 4. increase of social adaptation level and renewal of social accomplishments satisfaction.	Group psychotherapy, cognitive-behavioral psychotherapy, psychological training, mindfulness and art therapy techniques
- maladaptive behavioral patterns	1. mastering skills of effective coping; 2. stress-resistance increase; 3. activation of adaptive personal resources.	Group psychotherapy, cognitive-behavioral psychotherapy, mindfulness techniques

self-awareness, self-understanding, activation of personal communicative coping resources, activation of adaptive personality potential in general; stress-resistance development;

3. developing block, based on psychological training as a special form of work with the person and the group, aimed at acquiring knowledge, skills and abilities, assimilation of effective ways of coping, working out intrapersonal and interpersonal conflicts connected with a family member's illness through such methods as group discussion, modeling of family situations, art-therapeutic technologies.

The proposed system of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with PSch and BD involves combination of group and individual forms of psychotherapy using appropriate techniques and methods (table III).

As part of comprehensive care for correction of negative emotional states, the use of mindfulness-based cognitive therapy by Zindal Sigal, John Tisdal and Mark Wilson on the basis of the mindfulness-focused practices of reducing stress by John's Kabat Zina, was proposed.

First and foremost, the very concept of mindfulness implies the notion of awareness, that is, the unconscious awareness that arises when focusing on the present moment [13,14]. And "absence of estimation" is the most important part, as in our life we give an estimation to practically everything that we encounter. Our consciousness is almost always busy with feelings "like" - "do not like", "want" - "do not want", "good" - "bad" [15].

In mindfulness state attention is focused on instant experience, without filtering, without evaluation, without waiting.

Mindfulness is a state of consciousness that arises when we specifically direct our minds on what is happening now. This is the ability to draw attention to thoughts, physical sensations, images, sounds, smells - all that happens to us at the moment of life. Actual skills can be very simple, but because they differ from the usual behavior of our mind (thinking), it takes some time to form these skills. The ability to evaluate, substantially and literally realize your life experience (the completeness and variety of content

of the experienced events and phenomena) and the simultaneous awareness of the internal representation of experience, some subjective stroke of reality, and not the objective reality itself [13, 14].

In addition, mindfulness-cognitive therapy also includes general knowledge about anxiety, depression, fear, emotional states and skills in understanding emotions, feelings, thoughts, their interactions and their consequences [13]. Within this approach, we can teach people the ability to take care of themselves, because in a situation of a sick family member, as a rule, family caregivers forget about themselves, their own desires, their needs and their lives in general, neglecting themselves, which, in turn - has extremely negative consequences.

While attending psychotherapeutic sessions, people acquire the skills to treat their thoughts as just thoughts, and not as an ontological reflection of reality. Such an attitude suggests a higher efficiency of coping with negative experiences, namely, the ease of updating alternative aspects of experience, refraining from negative evaluation of neutral events, breadth of range and adaptability of responses to negative incentives [14]. The ability to realize the subjectivity of the internal picture of reality is seen, thus, as an effective way of overcoming various forms of psychological stress - anxiety, fear, irritation, anger, rumination.

The dysfunctional nature of these forms of stress is often associated with highly destructive strategies: avoidance, suppression, or excessive anxiety by negative feelings and thoughts. The counterproductivity of these strategies, in turn, is aggravated by the fact that these methods are rapidly automated and paradoxically perceived by the subject as effective and necessary, despite the obvious evidence of the opposite.

For better understanding of own thoughts, negative thinking style and its influence on emotions, sensations, and human behavior, cognitive techniques are used. At the same time, at the beginning, people are taught to understand their own manifestations of mental life, and reveal the essence of such concepts as cognitive distortions, intermediate and deep beliefs. As for cognitive distortions,

or mistakes in thinking, the skills of understanding, recognizing and changing on more adaptive and realistic views on the situation and life in general are developed. Thus, the most typical cognitive disturbances that are common for family caregivers of patients with PSch and BD are, for example, focus on the negative (when a person notices only negative things and aspects of the interaction and does not see all that is positive), exaggeration or reduction of information, catastrophic thinking (human propensity to build negative predictions and see catastrophic consequences in everything), generalization (the tendency to make general conclusions from individual facts), personalization of guilt, reading of thoughts etc.

CONCLUSIONS

Thus, on the basis of in-depth study of the identified socio-psychological features of the functioning of the family as a social and therapeutic environment, we have introduced an integrative system of psychotherapeutic interventions, aimed to normalize the psycho-emotional state, develop adaptive forms of coping behavior of family caregivers, increase their empathetic and affiliative resources, create favorable conditions for activation of personal resources and adaptive potential of patients with paranoid schizophrenia and bipolar disorder.

REFERENCES

1. Miklowitz DJ. Family Treatment for Bipolar Disorder and Substance Abuse in Late Adolescence. *Journal of Clinical Psychology*. 2012;68(5):502–513.
2. Narasipuram S, Kasimahanti S. Quality of life and perception of burden among caregivers of persons with mental illness. *AP J Psychol Med Am J Nurs*. 2012;13(2):99–103.
3. Pompili M, Harnic D, Gonda X et al. Impact of living with bipolar patients: Making sense of caregivers' burden. *World Journal of Psychiatry*. 2014; 4(1):1–12.
4. Nadkarni RB, Fristad MA. Stress and Support for Parents of Youth with Bipolar Disorder. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 2012;49(2):104–110.
5. Geriani D, Savithry KSB, Shivakumar S et al. Burden of Care on Caregivers of Schizophrenia Patients: A Correlation to Personality and Coping. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(3):VC01-VC04. doi:10.7860/JCDR/2015/11342.5654.
6. Nabyullyna R. Mekhanyzmy psykholohichnoyi zakhystu ta upravlinnya povedinkoyu (vyznachennya, struktura, funktsiyi, vydy, psykhoterapevtychna korektsiya [Mechanisms of psychological defence and behavior management (definition, structure, functions, types, psychotherapeutic correction)]. Kazan; 2003, p. 30–78.
7. Rayhorodskyy D. Praktychna psykhodiagnostyka. Metodyky ta testy [Practical psychodiagnostics. Methods and tests]. Samara: Bakhrah-M; 2008, p. 357–413.
8. Ababkov V. Adaptatsiya do stresu. Osnovy teoryi, diahnozyky, terapiyi [Adaptation towards stress. Basics of theory, diagnostics, therapy]. SPb.: Rech' ; 2004, p. 30–78.
9. Caplan G. Mastery of stress: psychosocial aspects. *Am. J. Psychiatry*. 1981;138(4):413–420.
10. Lazarus R. Coping theory and research: Past, present and future. *Psychosomatic Medicine*. 1993;55:234–247.
11. Antonovsky A. Health, Stress and Coping. San Francisco: Jossey-Bass; 1979, p. 155–165.
12. Berk L, Berk M, Dodd S et al. Evaluation of the acceptability and usefulness of an information website for caregivers of people with bipolar disorder. *BMC Medicine*. 2013;11(1):162.
13. Goldin PR, Gross JJ. Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on Emotion Regulation in Social Anxiety Disorder. *Emotion (Washington, DC)*. 2010;10(1):83–91. doi:10.1037/a0018441.
14. Allen NB, Chambers R, Knight W. Mindfulness-based psychotherapies: A review of conceptual foundations, empirical evidence and practical considerations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006;40:285–294.
15. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: A review and meta-analysis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009;15:593–600.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship

CORRESPONDING AUTHOR

Anna Kaminska

Shevchenko street, 71a, Vinnytsya, Ukraine

tel: +380979719887

e-mail: adonidisvernalis@gmail.com

Received: 12.03.2018

Accepted: 05.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ДЕСТРУКТИВНІ ЗМІНИ ЕПІКАРДІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ТА ПОРУШЕННЯ КОРОНАРНОЇ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ЖІНОК З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ ST, ЗАЛЕЖНО ВІД ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ

DESTRUCTIVE CHANGES IN EPICARDIAL ARTERIES AND CORONARY MICROCIRCULATION IN WOMEN WITH NON ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME, DEPENDING ON HORMONAL STATUS

Тетяна М. Соломенчук, Василь В. Процько, Наталя А. Слаба, Віктор М. Сало
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Tetyana M. Solomenchuk, Vasyl V. Protsko, Natalia A. Slaba, Viktor M. Salo
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Гострі форми ішемічної хвороби серця є основною проблемою в структурі захворюваності та летальності, особливо серед жінок перименопаузального періоду. Найбільшу зацікавленість представляє характер та особливості ураження коронарних артерій на ґрунті розвитку естрогендефіциту перименопаузальних жінок з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST та часта відсутність візуальних уражень вінцевих артерій, що потребує детального вивчення.

Мета: Провести порівняльний аналіз уражень епікардіальних артерій та коронарної мікроциркуляції у жінок з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, залежно від рівня жіночих статевих гормонів.

Матеріали і методи: Обстежено 101 жінку віком 35 – 76 (середній вік $59,1 \pm 1,06$) років з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST. Визначали рівень жіночих статевих гормонів та проводили коронароангіографію. В залежності від гормонального статусу пацієнтки були розподілені у дві підгрупи: ІА підгрупа ($n=60$) – жінки з індексом ЛГ/ФСГ <1 , рівнем естрадіолу <80 пмоль/л (естрогендефіцит). ІБ підгрупа ($n=41$) – пацієнтки з ЛГ/ФСГ >1 та естрадіол >80 пмоль/л (відносно збережений естрогеновий фон). Усім пацієнткам проводили коронароангіографію. Визначали ступінь та локалізацію атеросклеротичних уражень та ступінь деструкції коронарних бляшок за індексом виразкування, а також вивчали коронарну мікроциркуляцію за часом заповнення коронарного синуса, залежно від рівня статевих гормонів. Статистичний аналіз проведено із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм Microsoft Excel 2016 і Statistica 10.

Результати: У жінок з естрогендефіцитом (ІА) достовірно частіше реєструються важкі гемодинамічно значимі ураження коронарних артерій (60,0% (ІА) проти 43,9% (ІБ)). ІБ достовірно нижчий у жінок ІА підгрупи ($0,721 \pm 0,013$ од. (ІА) проти $0,842 \pm 0,017$ од. (ІБ), що свідчить про глибші деструктивні зміни в уражених коронарних артеріях на ґрунті естрогендефіциту.

У 56,1% пацієнток ІБ підгрупи не було гемодинамічних уражень коронарних артерій. У 61,6% ІА та 75,6% (ІБ) підгруп відмічено ознаки істотних порушень коронарної мікроциркуляції у вигляді сповільнення вивільнення контрасту та збільшення середнього показника CSFT. Серед осіб з інтактними КА сповільнення вивільнення контрасту (>6 систол) та більший середній CSFT ($5,63 \pm 0,16$ с) реєстрували достовірно удвічі частіше в підгрупі жінок зі збереженим гормональним фоном (86,9%), порівняно з хворими на ГКСбEST з естрогендефіцитом (41,6%), серед яких середній CSFT становив $4,26 \pm 0,29$ с.

Висновки: Естрогендефіцит у жінок з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST на призводить до тяжких дифузних уражень коронарного русла: формування множинних гемодинамічно значимих стенозів та тромбозів на ґрунті виразнішого виразкування атеросклеротичних бляшок в магістральних коронарних артеріях, в той час, як у жінок з відносно збереженим гормональним статусом розвиток гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST супроводжується виникненням грубих порушень міокардіальної перфузії та мікроциркуляції, що стає основою розвитку гострих порушень коронарного кровообігу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, жінки, естрогендефіцит, індекс виразкування, час заповнення коронарного синуса

ABSTRACT

Introduction: Acute forms of cardiovascular are a major problem in the structure of morbidity and mortality, especially among perimenopausal women. The most important is nature and features of the damage of the coronary arteries on the basis of the development of estrogen deficiency in perimenopausal women with non ST elevation acute coronary syndrome and the frequent absence of visual lesions of the coronary arteries, which require a detailed study.

The aim: To conduct lesions of epicardial arteries and coronary microcirculation in women with non ST elevation acute coronary syndrome, depending on the level of female sex hormones.

Materials and methods: 101 women aged 35–76 years old (average age 59.1 ± 1.06) with non ST elevation acute coronary syndrome were examined. The levels of female sex hormones were determined and coronary angiography was performed. Depending on the hormonal status, the patients were divided into two subgroups: IA subgroup ($n=$

60) - women with LH / FSH index <1, estradiol level <80 pmol / l (estrogen deficiency). IB subgroup (n = 41) - Patients with LH / FSH > 1 and estradiol > 80 pmol / l (relatively preserved estrogen background). All patients were treated with coronary angiography. The extent and localization of atherosclerotic lesions were determined and the depth of destruction of the coronary plaque using the ulceration index. Microcirculation was studied at the time of filling coronary sinus, depending on the level of sex hormones. The statistical analysis is conducted using modern packages of applications Microsoft Excel 2016 and Statistica 10.

Results: In women with estrogen deficiency (IA), severe hemodynamically significant coronary artery disease (60.0% (IA) versus 43.9% (IB) is more likely to be registered. UI is significantly lower in women of the IA subgroup (0.721 ± 0.013 units (IA) versus 0.842 ± 0.017 units (IB), which indicates deeper destructive changes in the affected coronary arteries on the basis of estrogen deficiency.

56.1% of IB subgroup patients did not have hemodynamic lesions of the coronary arteries. 61.6% of IA and 75.6% (IB) subgroups showed signs of significant coronary microcirculation impairment in the form of slow-release of contrast and increased CSFT mean. Among subjects with intact CA, the slow-release of contrast (> 6 systoles) and the higher mean CSFT (5.63 ± 0.16 s) were significantly higher in the subgroup of women with a preserved hormonal background (86.9%), compared to patients with non ST elevation acute coronary syndrome with an estrogen deficiency (41.6%), among which the average CSFT was 4.26 ± 0.29 s.

Conclusions: Estrogen deficiency in women with non ST elevation acute coronary syndrome leads to severe diffuse coronary injuries: the formation of multiple hemodynamically significant stenoses and thrombosis on the basis of the most pronounced ulceration of atherosclerotic plaques in the major coronary arteries, while in women with a relatively preserved hormonal status, the development of non ST elevation acute coronary syndrome is accompanied with the appearance of gross violations myocardial perfusion and microcirculation, which becomes the basis for the development of acute coronary circulatory disorders.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, women, estrogen deficiency, ulceration index, coronary sinus filling time

Wiad Lek 2018, 71, 5, 986-991

ВСТУП

Серед пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) особлива увага кардіологів та науковців надається жінкам перименопаузального віку. Вважається, що особи жіночої статі протягом репродуктивного періоду мають нижчий ризик розвитку гострої коронарної патології завдяки дії естрогенів, кардіо-васкулярне протективне значення яких втрачається внаслідок істотного зниження естрогенового фону в перименопаузальний період [1]. Це стосується, як проатерогенних метаболічних порушень, інтенсивність яких наростає в умовах естрогенодефіциту, так і особливостей ураження коронарного русла.

Згідно загальних уявлень, в основі механізму розвитку ГКС з елевацією ST, як і ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбеST), лежить дестабілізація атеросклеротичної бляшки з її повним розривом, надрином, виразкуванням, геморагіями та формуванням тромбозу [2,3]. Однак, як показують патоморфологічні дослідження, у жінок в мено- та постменопаузі, у яких була зафіксована коронарна смерть, реєструють різні порушення коронарного кровообігу. Зокрема, у більш ніж половині випадків (55%) спостерігається розрив атеросклеротичної бляшки з тромбозом [4,5], у кожній третій (31%), особливо у молодших осіб, ерозія бляшки або інтими [5]. Серед інших причин ГКС у жінок в перименопаузі згадується спонтанне розшарування коронарних артерій (10,8%) або коронарний спазм [6]. Останнім часом багато в літературі описують про розвиток інфаркту міокарда без оклюзивних уражень коронарних артерій, особливо серед жінок (MINOCA) [7]. Водночас, у доступній літературі міститься недостатньо інформації щодо клінічних і патофізіологічних гендерних особливостей впливу менопаузи чи статевих гормонального фону на морфо-функціональний стан коронарного русла у жінок з ГКСбеST.

МЕТА

Провести порівняльний аналіз уражень епікардialьних артерій та коронарної мікроциркуляції за даними коронарної ангіографії у жінок з ГКСбеST, залежно від рівня жіночих статевих гормонів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 101 жінку віком 35 – 76 (середній вік $59,1 \pm 1,06$) років, які були госпіталізовані з приводу ГКСбеST в інфарктне відділення міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова. Верифікація діагнозу проводилася на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень (ЕКГ, коронароангіографії (КАГ)) згідно рекомендацій робочої групи ESC з лікування ГКС без стійкої елевації сегмента ST [8], національних рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги “Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (екстренна, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)”, 2015 р. та наказу МОЗ України від 03.03.2016 № 164 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевації сегмента ST» [9].

Серед сучасних критеріїв настання менопаузи основними є низький рівень естрадіолу (<80 пмоль/л = 21,79 пг/мл); висока концентрація фолікулостимулюючого гормону гіпофіза (ФСГ), та співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) до ФСГ <1 [10,11]. Всім хворим визначали рівень жіночих статевих гормонів (естрадіол, ЛГ, ФСГ) в сироватці крові in vitro методом імуноферментного аналізу. В залежності від гормонального статусу всі пацієнтки загальної групи були розподілені у дві підгрупи: ІА підгрупа (n=60) – жінки з індексом співвідношення рівня ЛГ/ФСГ <1, рівнем естрадіолу <80 пмоль/л. В ІБ підгрупу (n=41) увійшли хворі жінки з індексом ЛГ/ФСГ >1, рівнем естрадіолу >80 пмоль/л.

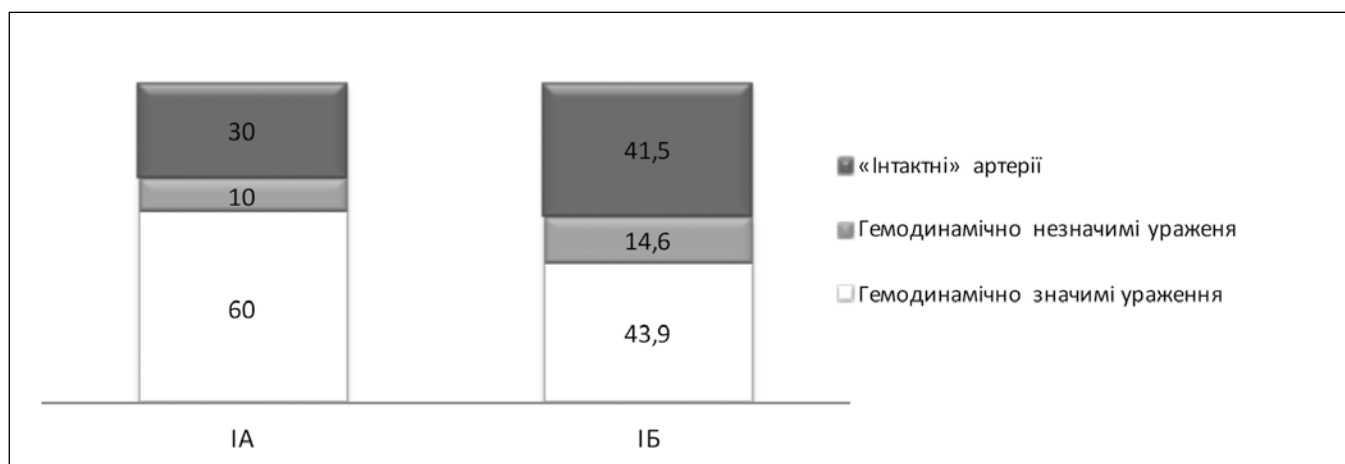


Рис 1. Характеристика уражень коронарних артерій у жінок з ГКСbeST, залежно від гормонального фону (%)

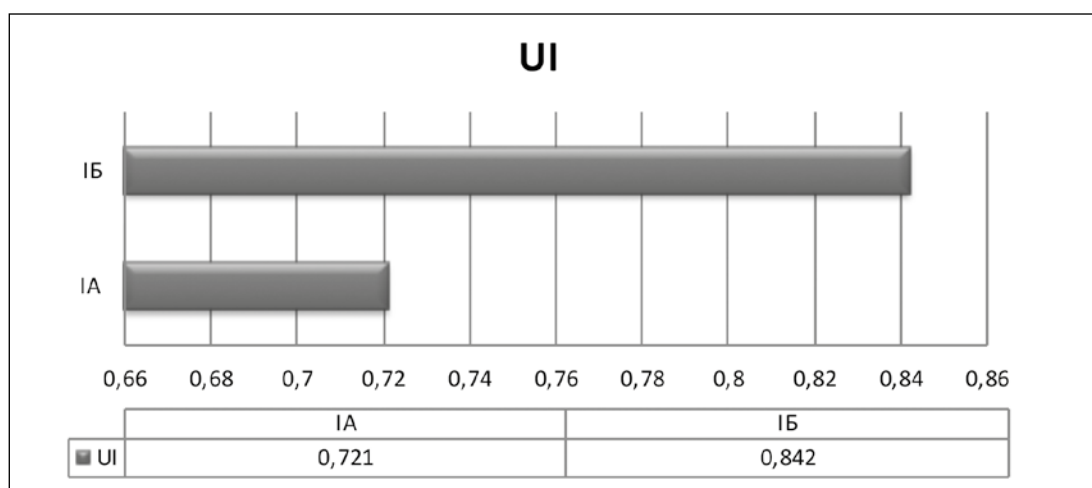


Рис. 2. Індекс виразкування атеросклеротичних бляшок коронарних артерій у жінок з ГКСbeST, залежно від гормонального фону (%)

Проводилося коронарографічне обстеження, яке виконувалося на ангиографі Axiom Artis компанії Siemens (Model No 10144179). Вивчали характер та ступінь уражень коронарних артерій, особливості мікроциркулярного кровотоку. З допомогою програми кількісного та якісного аналізу ангиографа (Quantitative coronarography analysis) визначали ступінь виразкування інфаркт-залежної атеросклеротичної бляшки шляхом розрахунку індексу виразкування (ІВ (од.)) за формулою R.F.Wilson et al. ($UI = L_1/L_2$, де L_1 – ширина просвіту артерії в місці найменшого звуження в межах аналізованого стенозу, L_2 – максимальна ширина просвіту в межах цього ж сегменту. Його величина обернено пропорційна до ступеня виразкування атероми [12]. Розлади мікроциркуляції вважали за ознакою порушення мікроциркуляції у вигляді сповільнення вивільнення контрасту більш як через 6 систол [13]. Визначали також час заповнення коронарного синуса (CSFT) за допомогою секундоміра програми ангиографа з метою оцінки розладів мікроциркуляції [14].

В дослідження не включали жінок з вираженою серцевою недостатністю, перенесеним в анамнезі аорто – коронарним шунтуванням чи ендovasкулярним коронарним втручанням.

Статистичну обробку результатів обстеження здійснювали за допомогою програми Statistics ver 10.0 for Windows та програми Microsoft Exel 2010. Оцінку достовірності проводили за допомогою t-критерія Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$ [15].

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі коронарографій визначали ступінь ураження коронарних судин. Гемодинамічно значимим вважали стеноз коронарної артерії $\geq 50\%$ [4]. В загальній групі жінок з ГКСbeST гемодинамічно значущі пошкодження вінцевих артерій виявляли у 54 пацієнток (53,5%). У 1,4 рази достовірно частіше вони реєструвалися у жінок з ознаками гіпоестрогенії (60,0% (IA)

Таблиця I. Характеристика мікроvasкулярного коронарного кровотоку у жінок з ГКСbeST залежно від гормонального статусу

Характеристика	IA підгрупа (n=60)	IB підгрупа (n=41)
Сповільнення коронарного кровотоку >6 систол, %	61,6*	75,6
CSFT, с	4,72 ± 0,24*	5,42 ± 0,18

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність різниці між IA та IB підгрупами

Таблиця II. Характеристика мікроvasкулярного кровотоку у жінок з ГКСbeST без обструктивних уражень коронарних артерій, залежно від гормонального статусу

Характеристика	IA підгрупа (n=24)	IB підгрупа (n=23)
Сповільнення коронарного кровотоку >6 систол, %	41,6*	86,9
CSFT, с	4,26 ± 0,29*	5,63 ± 0,16

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність різниці між IA та IB підгрупами

проти 43,9% (IB), $p < 0,05$). Особливої уваги заслуговує те, що у кожної третьої жінки з ГКСbeST в загальній групі не було виявлено візуальних стенозів вінцевих артерій на коронарограмі (34,6%). При цьому у осіб з відносно збереженим фоном жіночих статевих гормонів (IB) достовірно в 1,4 разів частіше візуалізувались інтактні коронарні артерії, порівняно з пацієнтками, які мали відносний естрогенодефіцит (IA) - 41,5% (IB) проти 30,0% (IA) $p < 0,05$ (Рис. 1).

Нами проаналізовано виразність пошкодження атеросклеротичних бляшок або інтими артерій шляхом розрахунку індексу виразкування (IB) серед жінок двох підгруп, в результаті чого встановлено достовірні відмінності, залежно від їх гормонального статусу. Зокрема, в підгрупі жінок з ознаками естрогенної недостатності (IA) він виявився приблизно на 16,7% достовірно нижчим, в порівнянні з таким у групі осіб з відносно задовільним естрогенним фоном (IB) і становив, відповідно, $0,721 \pm 0,013$ (IA) проти $0,842 \pm 0,017$ (IB), $p < 0,05$, що свідчило про глибші деструктивні зміни в уражених коронарних артеріях на ґрунті естрогенодефіциту (Рис. 2). Величина IB обернено-пропорційна до глибини виразки, тобто чим менший індекс, тим глибше виразкована атеросклеротична бляшка. Виявляється, що у жінок з ГКСbeST на фоні естрогенодефіциту IB нижчий, ніж у пацієнток з відносно збереженим гормональним статусом, тобто більш виражені деструктивні зміни атеросклеротичних бляшок та інтими коронарних артерій.

Таким чином, жінки з постменопаузальним типом гормонального статусу (IA) на фоні відносного естрогенодефіциту мають тяжчі ураження коронарних судин з виникненням гемодинамічних стенозів переважно проксимально-медіальних сегментів ПМШГ ЛКА, які часто поєднуються з їх дистальними (дифузними) та багатосудинними змінами, що підтверджує несприятливий вплив естрогенодефіциту на судинну систему жіночого організму. У жінок з ГКСbeST та відносно збереженим гормональним

фоном обструктивні зміни коронарних артерій менш виражені та поширені.

Відомо, що причиною ГКС можуть бути не лише стенотично уражені атеросклеротичним процесом коронарні судини з явними змінами на коронарограмі, але й інші механізми дестабілізації коронарного кровоплину, що виникають на фоні ангіографічно інтактних вінцевих артерій. Ще в 1967 американські дослідники на чолі з Н.І. Кемп доказали можливість ішемії міокарда без ураження магістрального коронарного русла та виникнення ГКС в жінок з інтактним вінцевими артеріями. Серед причин називають мікроvasкулярні порушення, рарефікацію капілярної сітки, патологічну звивистість коронарних артерій, дисфункцію ендотелію, причому лише на рівні дрібних судин, що призводить до порушення перфузії міокарда і, як наслідок, - ішемічних пошкоджень міокарда [13].

Нами проаналізовано функціональний стан коронарного кровотоку. У двох з трьох жінок загальної групи (68 хворих, 67,3%) відмічено непрямі ознаки істотних порушень коронарної мікроциркуляції та міокардальної перфузії. На ангіограмі вони виявляються сповільненням коронарного кровотоку та запізненим вивільненням контрасту з коронарного русла (більше 6-7 систол) [13] та збільшення часу заповнення коронарного синуса (CSFT, с) [14]. Приблизно у 1,2 рази достовірно частіше ці явища реєструвались у хворих жінок з пременопаузальним типом гормонального статусу (IB) (75,6% (IB) проти 61,6% (IA), $p < 0,05$). CSFT у них також виявлявся достовірно більшим ($5,42 \pm 0,18$ с (IB) проти $4,72 \pm 0,24$ с (IA), $p < 0,05$) (Табл. I).

Причинами сповільнення кровотоку у дистальних відділах і дрібних артеріях у жінок з ГКСbeST може бути не лише мікроvasкулярна дисфункція та структурні зміни на рівні мікроциркуляції (наприклад рарефікація капілярів), але й гемо динамічно значимі стенози коронарних артерій і, зумовлені ними, сповільнення вінцевого кровообігу. Саме тому нами було

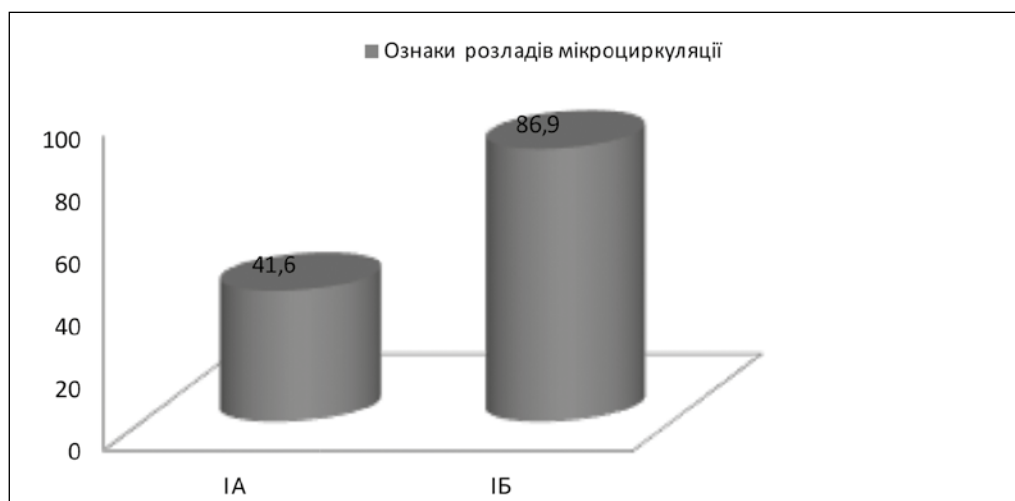


Рис. 3. Ознаки порушення мікроциркуляції у пацієнок з ГКСбЕСТ без обструктивних уражень коронарних артерій, залежно від гормонального статусу (%)

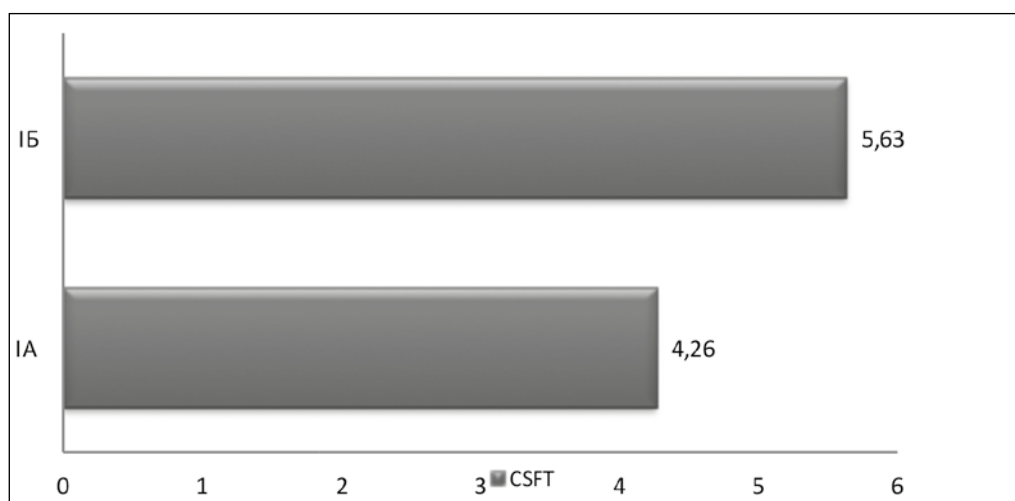


Рис. 4. Час заповнення коронарного синуса у хворих на ГКСбЕСТ жінок без обструктивних уражень коронарних артерій, залежно від гормонального статусу

проаналізовано ознаки порушення мікроциркуляції окремо у пацієнок двох підгруп IA і IB без обструктивних уражень, тобто з «інтактними» коронарними судинами. Встановлено, що серед пацієнок з відносно задовільним ендокринним балансом жіночих статевих гормонів (IB) виражені порушення коронарної мікроциркуляції виявлялись у достовірно більшій частці осіб (Рис. 3).

Достовірно вдвічі частіше сповільнення вивільнення контрасту при коронарографії реєстрували у пацієнок IB підгрупи (86,9% (IB) проти 41,6% (IA) $p < 0,05$). (Табл. II). CSFT у них також був достовірно більший, ніж у жінок з виснаженням гормонального фону (IA) ($5,63 \pm 0,16$ с (IB) проти $4,26 \pm 0,29$ с (IA), $p < 0,05$) (Рис. 4), що пояснюється впливом дисестрогенії, домінування симпато-адреналової активності, задіяних у процесах вазо спазму та порушення мікроциркуляції в тканинах міокарду.

ВИСНОВКИ

1. Порівняно з жінками, які мають відносно збережений естрогеновий фон (IB), у жінок з естрогенодефіцитом (IA) достовірно частіше реєструються важкі гемодинамічно значимі ураження коронарних артерій (60,0% (IA) проти 43,9% (IB)).
2. У жінок з гемодинамічно значимими стенозами візуалізувались дефекти (виразкування) атеросклеротичних бляшок. IB, який в загальній групі становив $0,763 \pm 0,012$ од, та виявився достовірно нижчим серед жінок з естрогенодефіцитом (IA) ($0,721 \pm 0,013$ од.), порівняно з хворими з IB підгрупи ($0,842 \pm 0,017$ од), що свідчило про глибші деструктивні зміни в уражених коронарних артеріях на ґрунті естрогенодефіциту.
3. Більш ніж у половини (56,1%) жінок з відносно задовільним естрогеновим фоном хворих на ГКСбЕСТ жінок при коронароангіографії не виявляли гемоди-

намічних стенозів, причому в 1,4 рази частіше серед осіб з відносно збереженим гормональним фоном (56,1% (ІБ) проти 40,0%(ІА)). У 61,6% ІА та 75,6% (ІБ) підгруп ($p < 0,05$) відмічено ознаки істотних порушень коронарної мікроциркуляції у вигляді сповільнення вивільнення контрасту та збільшення середнього показника CSFT. Серед осіб з інтактними КА сповільнення вивільнення контрасту (> 6 систол) та більший середній CSFT ($5,63 \pm 0,16$ с) реєстрували достовірно удвічі частіше в підгрупі жінок зі збереженим гормональним фоном (86,9%), порівняно з хворими на ГКСбсЕТ з естрогендефіцитом (41,6%), серед яких середній CSFT становив $4,26 \pm 0,29$ с.

REFERENCES

1. Burke AP. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *American Heart*. 2001; 141(2): 558-562.
2. Amosova K.M., Stremenyuk O.T., Zakharova V.I. Neinvazivna otsinka gemodinamichno neznachushchogo ateroskleroza koronarnykh arteriy sertsya u khvorogo na khronichnu ishemichnu khvorobu sertsya [Non invasive raiting of hemodynamically insignificant coronary artery atherosclerosis in pations whith coronary heart disease]. *Sertse i sudynu*. 2011; 4: 68 - 73 (in Ukr.).
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 131: 28– 360.
4. Stremenyuk OT. Gemodinamichno neznachushchiy ateroskleroz koronarnykh arteriy: vyznachennya, patohenez, klinichna znachushchist', diahnostuka, mozhluvosti likuvannya i profilaktyky [Hemodynamically insignificant atherosclerosis: definition, pathogenesis, clinical significance, diagnostics, treatment options and prevention]. *Sertse y sudynu*, 2012no 3. pp. 92-101. (in Ukr.)
5. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: 916-947.
6. Shaw LJ. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *JACC*. 2009; 54: 1561-1575.
7. Bellasi A, Raggi P, Merz CN et al. New insights into ischemic heart disease in women. *Cleve Clin J Med*. 2007; 74: 585–594.
8. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2011; 93: 2999-3054.

9. Nakaz № 164. Unifikovaniy klinichnyy protokol ekstreynoyi, pervynnoyi, vtorinnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi reabilitatsiyi: gostryy koronarnyy syndrom bez elevatsiyi sehmenta ST [Order no 164. Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) care and rehabilitation with non – ST elevation acute coronary syndrome]. Kyiv 2016; 78 p. (in Ukr.)
10. Menopause: diagnosis and management. NICE Guidelines. 2015. - URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
11. Smeetnik VP, Medysyna Climacterica [Climacterica medicine] M. 2006; 847 p. (in Rus.)
12. Sokolov YuN, Sokolov MYu, Terent'yev VG. Koronarnaya bolezn' i interventsionnaya kardiologiya [Coronary heart disease and interventional cardiology] Kyiv, MORION. 2011; 768 p. (in Rus.)
13. Rustamova YK, Al'okhin MN, Sidorenko BA, Azizov VA. Patohenez, klinika i diahnostika koronarnogo sindroma X [Pathogenesis, clinics and diagnostics of X coronary syndrome]. *Kardiologiy*, 2008; 11: 74-78. (in Rus.)
14. Haridasan V, Nandan D, Raju D et al. Coronary sinus filling time: a novel method to assess microcirculatory function in patients with angina and normal coronaries. 2013; 65(2):142-6. doi: 10.1016/j.ihj.2013.02.002. Epub 2013 Feb 21.
15. Moskalenko VF, Gulchiy OP, Golubchikov MV/ Biostatystyka. Pid zagal'noyu redaktsiyeyu chlena - korespondenta AMN Ukrayiny, profesora V.F. Moskalenka [Biostatistiks. Under the general editorship of Corresponding Member of AMS of Ukraine, Professor Moskalenko V.F.]. Knyga plyus. 2009; 184p. (in Ukr.)

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості механізмів розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних форм ІХС у залежності від факторів ризику» (номер державної реєстрації 0110U000124) і «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ІХС» (номер державної реєстрації 0116U004512), співвиконавцями яких є автори.

Вклад авторів:

Відповідно черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Василь В. Процько

Кафедра сімейної медицини ФПДО,
Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького, Львів, Україна,
тел: +380679457129
e-mail: VasyL_Protsko@meta.ua

Надіслана: 10.02.2018

Затверджена: 04.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**STEREOMORPHOLOGY OF THE PERIPHERAL ZONE
OF THE HUMAN PROSTATE****STEREOMORFOLOGIA STREFY OBWODOWEJ GRUCZOŁU
KROKOWEGO U CZŁOWIEKA****Volodymyr H. Hryn, Roman L. Ustenko, Andrii V. Pilyugin, Yaroslav V. Sarychev, Dmitro O. Lavrenko**

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

ABSTRACT

Introduction: The human prostate gland is a complex organ that consists of two main components – glandular and non-glandular. The first of them represents a compound of components of different origin, structure, location, and complexity of spatial organization. Their stereomorphology and microanatomical interrelations remain understudied for a number of reasons.

The aim: The objective of the research was to study the stereomorphological features of the glandular component of the peripheral zone of the prostate in view of its zonal structure concept.

Materials and methods: The material for the study was the glandular zone of the human prostate, which corresponds to the peripheral zone of the prostate according to the classification (Mc.Neal J.E., 1988). The following methods were used in the study: histological (4 mkm thick paraffin sections), microscopic (light microscopy using the Olympus BX-41 microscope), stereomorphological (obtaining waxed model reconstructions based on graphic ones). The study was conducted on 10 isolated prostate preparations (10 series of 50 preparations in each) taken from the deceased men without changes in the organ under investigation. The prostate gland was fixed in a 10% solution of buffered formalin, followed by obtaining serial plane-parallel sections and staining with hematoxylin and eosin according to the conventional technique.

Results and conclusions: The ducts of the glands of the peripheral zone of the human prostate normally have recurrent luminal dilatations, which, like the multi-cavity terminal portions, can serve as a place for depositing a secret.

The ducts of the peripheral zone glands, with the exception of the main duct, visually differ little in diameter. Their walls and walls of intra-acinar cavities are lined with homologous epithelial cells. Therefore, there is no clear morphological boundary between the transfer of the terminal portion to the duct and from one excretory duct to the other.

KEY WORDS: human prostate gland, peripheral zone, stereomorphology, duct-acinar system

Wiad Lek 2018, 71, 5, 992-995

INTRODUCTION

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.

The human prostate gland is a complex organ that consists of two main components – glandular and non-glandular. The first of them represents a compound of components of different origin, structure, location, and complexity of spatial organization [1, 2]. Their stereomorphology and microanatomical interrelations remain understudied for a number of reasons [3, 4].

THE AIM

The objective of the research was to study the stereomorphological features of the glandular component of the peripheral zone of the prostate in view of its zonal structure concept.

MATERIALS AND METHODS

The material for the study was the glandular zone of the human prostate, which corresponds to the peripheral zone of the prostate according to the classification (Mc.Neal J.E., 1988) [5, 6]. Ten isolated prostate preparations were taken from men who died from diseases that did not cause changes in the organ under investigation. The prostate gland was fixed in a 10% solution of buffered formalin, followed by obtaining serial plane-parallel sections and staining with hematoxylin and eosin according to the conventional technique [7]. The histological sections obtained along the plane parallel to the passage of the ejaculatory ducts and the distal prostatic urethra gave us the most informative spatial representation of the relations between the glands of the two main prostate zones – peripheral and central.

Ten series, each containing on an average 50 slices, were successively studied. The volumetric reconstruction was carried out by the method of multilayer wax model reconstruction based on graphic reconstructions. This method allowed obtaining enlarged models of the studied structures, which, in turn, provided an overview of the shape, size, internal relief of the organ, and the features of the lumens of both the terminal and excretory ducts.

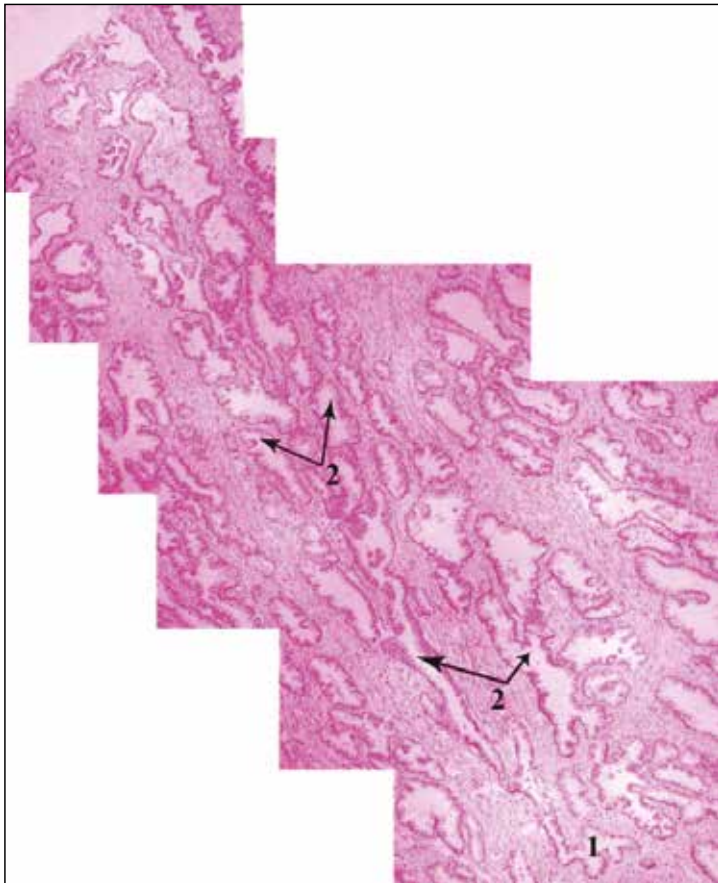


Fig. 1. Photo reconstruction of the central duct and its branches in the peripheral zone of the prostate. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: objective 40x, eyepiece 10x: 1 – central duct; 2 – branching of the central duct.

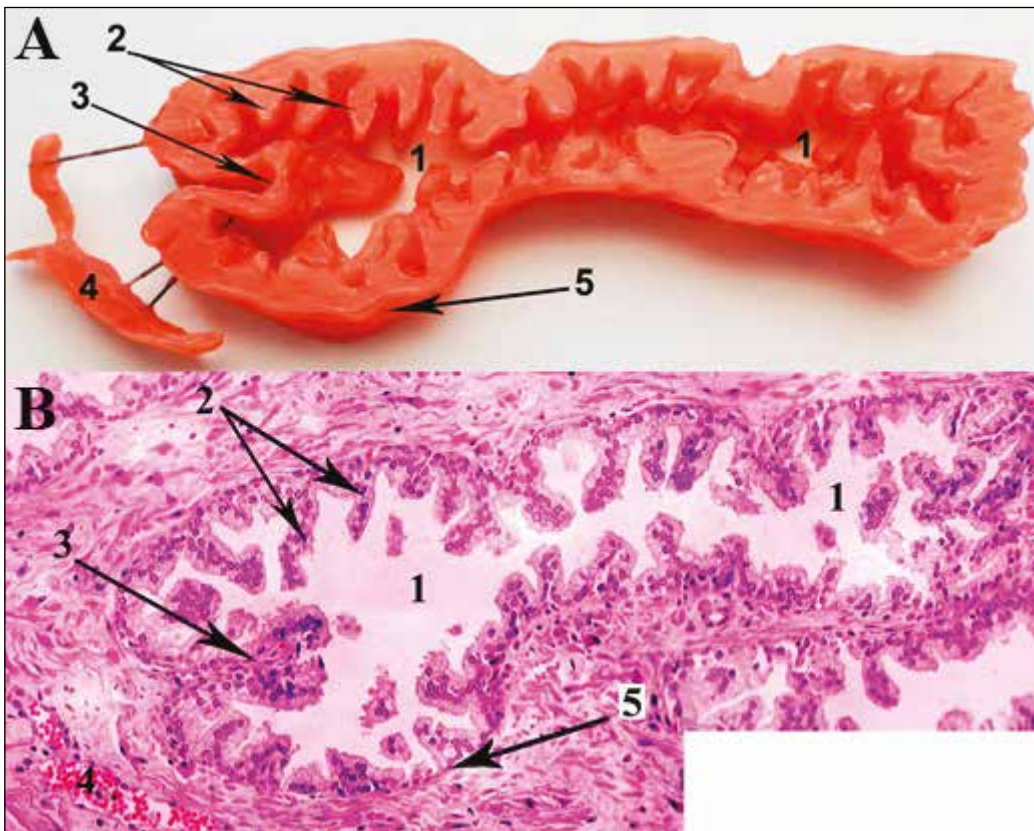


Fig. 2. Wax model reconstruction of the lateral ducts in the main gland of the peripheral zone of the prostate. A – a wax model 3D reconstruction. Linear 400x magnification. B – one of the serial sections used to make 3D reconstruction. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: objective 40x, eyepiece 10x: 1 – luminal contour; 2 – folds of the epithelium; 3 – wall invagination; 4 – venous microvessels; 5 – outer contour

RESULTS

Several glandular zones are found in the human prostate. Each of them spatially relates to a segment of the prostatic urethra. According to the data obtained, the excretory ducts of the glands of the peripheral zone on slices, which were made in the horizontal plane of the section, are located and formed within its limits along the length from the capsule towards the distal urethra. Smaller ducts that form them approach them both from the front and from the rear, and visually the front “inflows” are somewhat larger in their length and diameter than the ducts approaching from the dorsal side. Groups of ducts, as a rule, are located along the central excretory duct from the urethra up to the capsule (Fig. 1.).

In turn, smaller ducts are localized at an acute angle, their branches spread only a short distance, giving rise to groups of terminal portions with a homogeneous density of their arrangement in space.

Analyzing the serial sections of the peripheral zone of the human prostate, it can be argued that the formation of the main excretory ducts of the prostate directly flowing into the urethra or merging before it in pairs, and then flowing into it, resemble the construction and principle of the formation of the main excretory duct of the pancreas [4]. In contrast to it, the entire duct-acinar system looks very complicated within the peripheral zone of the human prostate, mainly due to the terminal portions with diverse shape and size. They can be visualized on sections as simple (single) enlargements of the epithelial tube with one rounded cavity of a sufficiently large volume – up to very complex multi-chamber formations. On the slices, depending on whether the terminal portion gets into this or that plane of the section, it may look different, for example, in the form of sufficiently narrow slit-shaped intra-acinar cavities connected with each other. Such a complex configuration of the luminal contour of the terminal portion is due to a certain number of folds of their epithelial lining and invaginations of the wall. It can contain a stromal-muscular component. It should also be noted that these formation can reach 2/3 of the width of the lumen and their parts are often localized in different planes with respect to the plane of the slice, thus they appear isolated from the fold or invagination in the lumen.

Between the extreme forms of the terminal portions, there are other more or less complex, in particular, two-cavity, three-cavity terminal portions, which are integrated with a single excretory duct. Integrating terminal portions are usually very short. Depending on the spatial orientation, they and their terminal portions fall into the plane of the section with their different sides, indicating a certain “chaotic” spatial order in the volume of this prostate zone. Their dense location within the individual gland and very close relations of the glands with each other in the peripheral zone of the prostate greatly complicate the task of revealing the regularity of their three-dimensional organization. This problem, as our experience shows, is successfully solved using the methods of 3D reconstruction based on serial histological sections [8, 9]. The spatial

organization of the glandular duct system of the peripheral zone, especially of small caliber, is also quite complicated in visualization, which number is very large even in one field of view. Such ducts cannot be reliably microscopically differentiated, since they have approximately the same caliber, identical histological wall arrangement and equal extent. Those ducts that are localized in the immediate vicinity of the central excretory ducts are the most easily differentiated (Fig. 2).

It should also be noted that there is no clear anatomical classification of excretory ducts of the human prostate, for example, similar to other compound glands [4, 5]. Their constantly occurring extensions can be interpreted by pathomorphologists as cystic changes. It is necessary to say that we earlier described such extensions and narrowing of the lumen of the excretory ducts under the normal conditions by the example of salivary and lacrimal glands of an adult [10].

DISCUSSION

The domestic scientific literature does not contain scientific data that are obtained after the system analysis of the structure of the human prostate. Many questions remain understudied due to the complexity of morphological techniques and large labor costs. This, in the first place, concerns the study of the structural hierarchy of glandular components (the system of excretory ducts and terminal portions of the prostate). The cellular composition of the wall of excretory ducts and the degree of their participation in the mechanism of secretion, its progress along the ducts, and the mechanism of excretion require further study. The spatial (three-dimensional) organization of the circulatory microvasculature of the human prostate and the interrelations of its variously distinctive links with excretory ducts are of practical interest. To clarify the mechanism of secretion along the duct, it is important to regard it, from the point of view of physics, as a “closed system” having one or more holes on the surface of the mucosa. The mechanisms and conditions due to which a viscous prostatic fluid moves and is excreted from such a “labyrinth” as the highly branched system of excretory ducts of the prostate gland. In turn, the features of the spatial architectonics of the system of excretory ducts and their hemocirculation can influence this process. The solution of these problems, as follows from the above, has both theoretical and practical interest and significance.

Today, there is a zonal concept of the human prostate structure, which is based both on the visual differences in anatomical structures and their heterogeneity and on the histospecificity of its diseases [2, 6]. The glands of the peripheral zone of the human prostate are undoubtedly of the greatest interest, as they form the main part of its glandular tissue and not morphological analogs in women. The peripheral zone glands normally undergo the most significant morphofunctional changes during the whole ontogenesis, and thus they are of undoubted interest in the period of morphological maturity and the greatest functional activity, i.e. in men of young and middle age

(WHO). The localization of the glands under investigation is the glandular zone of the prostate, which is formed by numerous individual glands that are usually localized subcapsularly in its posterior and lateral regions at different distances from the prostatic urethra where the opening of the excretory ducts is found on its surface. Their number, together with the intramural glands, is more than three dozen (obviously, it gave birth to the idea of the number of prostate glands – 30-50).

The problem of the morphological support of human prostate functions was paid great attention in the last decade. Especially it concerns the formation of the secret, its process along ducts, changes in osmotic concentration, quality and composition [4]. Qualitative changes in the composition of the prostatic secretion along with the hyposecretion, a violation of the mechanism of fluid excretion along the ducts, stagnant phenomena and organic lesions of the glands trigger the development of many diseases of the prostate [11].

We have obtained the necessary information using the combinations of traditional morphological methods and modifications thereof [7, 8, 9, 12, 13], a thorough and comprehensive analysis of available scientific literature and consideration of the fundamental provisions of modern morphology and medicine.

CONCLUSIONS

Glands of the peripheral zone of the prostate have a tubular-alveolar structure, their terminal portions can contain one to several small rounded cavities – multi-cavity terminal portions representing a considerable volume for the secretion.

Within the glandular zone, the main excretory ducts are central in relation to the smaller ducts that enter them and lie along the length from the capsule to the distal urethral segment. They can merge in pairs before entering the urethra or open into it by themselves.

The ducts of the glands of the peripheral zone of the human prostate normally have recurrent luminal dilatations, which, like the multi-cavity terminal portions, can serve as a place for depositing a secret.

The ducts of the peripheral zone glands, with the exception of the main duct, visually differ little in diameter. Their walls and walls of intra-acinar cavities are lined with homologous epithelial cells. Therefore, there is no clear morphological boundary between the transfer of the terminal portion to the duct and from one excretory duct to the other.

REFERENCES

1. Andreychikov A, Gorbunov N, Firsov M. Sravnitel'naya gistotopograficheskaya kharakteristika tsentralnoy i perekhodnoy zon predstatel'noy zhelezy. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2004;1: 98-99.
2. Uendell-Smit K. Terminologiya predstatel'noy zhelezy i svyazannykh s ney struktur. *Morfologiya*. 1997;112,5:89-94.
3. Ustenko R, Sherstyuk O, Kobets A. Perspektivy stereomorfologicheskogo issledovaniya struktury predstatel'noy zhelezy cheloveka. *Ukrayinskiy morfologichniy almanah*. 2011;9,3:62-63.
4. Sherstyuk O, Tarasenko Ya, Deynega T. Izucheniye trekhmernoy organizatsii parenkhimatoznykh i polykh organov cheloveka pri pomoshchi inyeksionno-korroziynogo metoda. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2012;2:205-209.
5. Lutsik O. Gistologiya lyudini In: Lutsik O, Ivanova A, Kabak K et al. «Knigaplyus». Kyiv: 2003, r. 592.
6. Sherstyuk O, Sarychev L, Ustenko R i dr. Rol anatomicheskikh znaniy v diagnostike i lechenii zabolevaniy prostaty. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2013;3,2,(103):56-61.
7. Korzhevskiy D. Primeneniye gematoksilina v gistologicheskoy tekhnike. *Morfologiya*. 2007;132,6:77-81.
8. Burykh M, Voroshchuk R. Vokselnoye anatomicheskoye modelirovaniye vnutrennikh organov cheloveka. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2006;5,4:115-118.
9. Kostilenko Yu, Starchenko I. Vykorystannya stereomorfologichnykh metodiv doslidzhennya na ultramikroskopichnomu rivni. *Bukovinskiy medychniy visnyk*. Chernivtsi. 2001;5,1-2:93-94.
10. Sherstyuk O, Bezkorovayna I, Hryn V ta in. Mikroskopichna budova orbitalnoi chastky sliznoi zalozy lyudyny zrilogo viku. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016;4,1(133):318-320.
11. Sarychev L. Diagnostyka raku peredmikhurovoi zalozy – suchasnyi stan problemy. *J. Med*. 2009;360:1310-1319.
12. Hryn V, Svintsytska N, Piliuhin A et al. The use of injection-corrosive method in the study of extraorganic bloodstream of human intact stomach. *Wiadomości Lekarskie*. 2017;4:742-744.
13. Schindelin J, Schindelin J, Arganda-Carreras I et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*. 2012;9(7):676-682.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflicts of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr Hryn

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

Received: 11.04.2018

Accepted: 04.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

SELECTION OF BILIARY DECOMPRESSION METHOD FOR TREATMENT OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

WYBÓR METODY ODBARCZENIA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH W LECZENIU ŻÓLTACZKI MECHANICZNEJ U PACJENTÓW W STARSZYM WIEKU

Oleg Y. Kanikovskiy, Yaroslav V. Karyi, Yura V. Babiichuk, Yevhen V. Shaprynskyi

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The development of minimally invasive techniques allowed to expand the indications and possibility of performing surgeries in patients of elderly and old age with obstructive jaundice (OJ). However, the criteria for the selection of minimally invasive and open surgeries in patients with OJ remain undefined.

The aim: To study the efficacy of single or multiple-stage methods of biliary decompression for treatment of OJ in patients of older age groups.

Materials and methods: We have analyzed the results of surgical treatment in 140 patients with OJ of benign origin. The patients were divided in two groups: group I (n = 70) where two-stage minimally invasive methods were used and group II (n = 70) where single-stage minimally invasive and open surgeries were used. The average age was 75 ± 6.0 years. The average duration of OJ was 22 ± 3.7 days.

Results: The patients in group I were subjected to two-stage minimally invasive surgeries in 70 (50.0%) cases. The patients in group II were subjected to single-stage minimally invasive surgeries in 16 (11.4%) cases and to open surgeries in 54 (38.6%) cases. The average duration of hospital stay in patients of group I made 7.1 ± 1.5 days, and 11.2 ± 1.2 days in patients of group II. The patients of group I experienced complications in 5 (7.1%) cases and patients of group II experienced complications in 10 (14.3%) cases. 1 (1.4%) patient died.

Conclusions: Stepwise approach to minimally invasive surgeries in patients of elderly and old age with bile duct obstructions allows to reduce the frequency of postoperative complications down to 7.2% ($p < 0.05$). Single-stage correction is recommended for patients with hyperbilirubinemia of less than 100 $\mu\text{mol/l}$ and the duration of OJ of less than 14 days, with presence of compensated or subcompensated co-occurring pathology as well as in the absence of purulent cholangitis and biliary pancreatitis.

KEY WORDS: obstructive jaundice, endoscopic papillosphincterotomy, laparoscopic cholecystectomy, open cholecystectomy

Wiad Lek 2018, 71, 5, 996-1000

INTRODUCTION

The number of patients with OJ has been growing steadily over the past decades [1, 2]. The causes of bile duct obstructions can be either benign or malignant. The first group includes choledocholithiasis, stenosis papillitis, chronic indurative pancreatitis, bile duct strictures, papillary diverticula etc. The most frequent cause of OJ of nontumoral etiology is choledocholithiasis which is found in 30-85% of patients with cholelithiasis [3, 4]. The second place among the causes of OJ is occupied by neoplasms of pancreas, major duodenal papilla, bile ducts and gallbladder. [5]. Despite major successes in biliary surgery, the problem of restoration of bile duct permeability has not been fully solved. Today minimally invasive surgeries for correction of complicated biliary disorder are used alongside with traditional surgeries [6, 7]. The important benefits of minimally invasive surgeries are lower percentage of complications and fatalities, shorter length of hospital stay and fast med-

ical and social rehabilitation of patients [8]. The development of minimally invasive techniques allowed to expand the indications and possibility of performing surgeries in patients of elderly and old age with OJ [9]. However, the criteria for the selection of minimally invasive and open surgeries in patients with OJ remain undefined [10].

THE AIM

To study the efficacy of single or multiple-stage biliary decompression for the treatment of OJ in patients of older age groups.

MATERIALS AND METHODS

In the period from 2002 to 2017 140 patients with OJ of benign origin were treated at the surgical clinic of the medical faculty No. 2 of National Pirogov Memorial Medical

University, Vinnytsya 83 (59.3%) patients were females and 57 (40.7%) patients were males. Age division was according to WHO guidelines. Most of the patients, i.e. 85 (60.7%), were of elderly age (60-75 years), 49 (35.0%) were patients of old age (75-90 years) and 6 (4.3%) were long-livers (more than 90 years). Average age was 75 ± 6.0 years. The duration of OJ for less than 14 days was diagnosed in 74 (52.8%), from 14 to 30 days in 46 (32.9%), for more than 30 days in 20 (14.3%) cases. The average duration of OJ was 22 ± 3.7 days.

Causes of OJ were: choledolithiasis in 78 (55.7%) of the patients, Mirizzi syndrome in 11 (7.9%), common bile duct strictures (CBD) in 5 (3.6%), stenosing papillitis in 18 (12.9%), chronic indurative pancreatitis in 10 (7.1%), cyst in the head of the pancreas in 3 (2.1%), duodenal ulcer (DU) penetrating into the hepatoduodenal ligament (HDL) in 1 (0.7%) and postcholecystectomy syndrome (PCS) in 14 (10.0%). PCS was caused by recurrent choledolithiasis in 4 (2.9%) cases, by residual choledolithiasis in 6 (4.3%) and by stenosing papillitis in 4 (2.9%).

Co-occurring pathologies were diagnosed in 140 of the patients, and namely: coronary heart diseases in 33 (23.6%), hypertension in 28 (20.0%), chronic obstructive pulmonary diseases in 24 (17.1%), atherosclerotic discirculatory encephalopathy in 20 (14.3%), diabetes mellitus in 18 (12.9%), peptic ulcer of stomach and duodenum in 12 (8.6%), varicose veins of the lower extremities in 32 (22.9%) and obliterating atherosclerosis of the lower extremities in 23 (16.4%). A combination of two and more of co-occurring disorders was observed in 50 (35.7%) cases.

General clinical, laboratory and instrumental research methods were used to diagnose bile duct obstruction. The indicators of cholestasis included: increase mainly in the direct fraction of bilirubin, cholesterol and alkaline phosphatase.

Instrumental research methods included: transabdominal ultrasonography (TUS), endoscopic ultrasonography (EUS), fibrogastroduodenoscopy (FGDS), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), intraoperative cholangiography (IOC), intraoperative cholangiometry and magnetic resonance imaging (MRI). A screening method for diagnostics of gallbladder and bile duct disorders was TUS performed on all the patients. Ecography was performed by means of the diagnostic apparatus Lodgiq-500 PRO Series GE. In all the patients with bile duct obstruction FGDS was performed by means of fibrogastroduodenoscope Pentax-290V. In order to inject contrast material directly into bile ducts, ERCP was performed using 10-20 ml of the water-soluble contrast agent and 3-5 ml for contrasting the main pancreatic duct. For contrasting bile ducts during the operation, IOC was performed by injecting 10-20 ml of 30% contrast agent through the cystic duct stump or during the puncture of bile ducts. If the cannulation of the major duodenal papilla was impossible, then EUS was performed by means of the diagnostic apparatus Olympus Exera EU M 60. MRI was performed on patients with pancreatic disorders by means of the computer tomograph Somatom-CR.

RESULTS AND DISCUSSION

TUS helped to diagnose bile duct dilatation (CBD diameter of more than 9 mm was evidence of biliary hypertension) and the presence of stones in bile ducts. At the same time, the exact number of stones in the CBD was determined in the course ERCP. The informativity of TUS in diagnosing the causes of OJ made 90 (64.3%). In 15 (10.7%) cases the unsatisfactory TUS results were caused: by marked meteorism in 6 (4.3%), obesity in 3 (2.1%), presence of multiple small stones (of less than 3 mm) in the terminal CBD in 4 (2.9%) and aerocolia in 2 (1.4%). In such cases EUS was used.

All the patients with OJ were subjected to FGDS which allowed to evaluate the form, dimensions of the major duodenal papilla, type and amount of bile secreted and to determine the possibility of performing further ERCP. FGDS was also used to perform a differential diagnostics of OJ between a stone wedged in the distal CBD and a pathology of the major duodenal papilla in 16 (11.4%) of the patients.

ERCP was performed in 60 (42.9%) cases. Choledolithiasis was diagnosed in 42 (30.0%) and stenosing papillitis in 18 (12.9%) of the patients. ERCP was unsuccessful in 25 (17.9%) of the patients due to a stone in the ampulla of the major duodenal papilla in 16 (11.4%), papillary diverticula in 7 (5.0%) and the state after the Billroth II stomach resection in 2 (1.4%). In such cases if the cannulation of the major duodenal papilla was impossible, then EUS was performed. EUS also allowed to objectively evaluate the ratio of a stone diameter and the terminal CBD. Complications after ERCP occurred in 6 (4.3%) of the patients: acute pancreatitis in 3 (2.1%), acute cholangitis in 1 (0.7%) and haemorrhage from the major duodenal papilla in 2 (1.4%) if ERCP was combined with EPS.

IOC was performed on 36 (25.7%) of the patients. In order to do it, contrast agent was injected into bile ducts through the cystic duct stump in 19 (13.6%) and during the puncture of the CBD in 11 (7.9%) cases while performing open cholecystectomy (OC). During laparoscopic cholecystectomy (LC) IOC was performed by way of cystic duct catheterization in 6 (4.3%) of the patients. Choledolithiasis was diagnosed in 20 (14.3%), Mirizzi's syndrome in 11 (7.9%) and the CBD stricture in 5 (3.6%). In 4 (2.9%) cases the patients experienced complications after the injection of the contrast agent into bile ducts: acute pancreatitis in 3 (2.1%) and acute cholangitis in 1 (0.7%).

MRI was used on 14 (10.0%) of the patients. In case of a pancreatic pathology MRI was performed to diagnose chronic indurative pancreatitis in 10 (7.1%) and a cyst in the head of the pancreas in 3 (2.1%), as well as to diagnose duodenal ulcer penetrating into the hepatoduodenal ligament in 1 (0.7%) patient.

In the course of the study the patients were divided into two groups: group I, where two-stage minimally invasive surgeries were performed, included 70 persons and group II, where single-stage minimally invasive and open surgeries were performed, included 70 of the patients.

Two-stage minimally invasive surgeries due to bile duct

obstruction were performed on 70 (50.0%) of the patients with hyperbilirubinemia of more than 100 $\mu\text{mol/l}$, with the duration of OJ for more than 14 days, in the presence of purulent cholangitis and biliary pancreatitis caused by a stone in the ampulla of the major duodenal papilla and decompensated co-occurring pathology.

At the first stage in 3 (2.1%) cases in the presence of solitary stones of up to 5 mm in diameter localized in the distal CBD, endoscopic hydrostatic papillary balloon dilatation was performed. In another 40 (28.6%) of the patients with choledolithiasis EPS was performed. Spontaneous passage of stones of up to 10 mm in diameter occurred in 19 (13.6%) of the cases. Lithoextraction by means of Dormia basket (Olympus FG-22Q, Boston scientific trapezoid RX) was performed on 10 (7.1%) of the patients. In case of multiple stones, lithoextractors with a guide wire were used (Boston scientific trapezoid RX with guidewire PT2). Mechanical lithotripsy was performed by means of the lithotripter Olympus BML-201Q in 11 (7.9%) of cases with stones having the dimensions of 10–20 mm. Then the fragmented stones were removed by means of Dormia basket.

EPS was also performed on 18 (12.9%) of the patients with stenosing papillitis. Due to the presence of OJ, repeated gradual EPS were performed because rapid biliary decompression led to the progression of the liver failure. In 9 (6.4%) cases in the presence of purulent cholangitis, EPS was performed as well as nasobiliary drainage with a possibility of the CBD compression which allowed to perform stepwise decompression and bile duct sanitation. LC was performed at the second stage after liquidation of OJ and purulent cholangitis.

Single-stage minimally invasive surgeries were performed on 16 (11.4%) of the patients with the bilirubin level less than 100 $\mu\text{mol/l}$, with the duration of OJ for less than 14 days, compensated or subcompensated co-occurring pathology as well as in the absence of purulent cholangitis and biliary pancreatitis. In the presence of stones of up to 5 mm located below the place where the cystic duct runs into the common bile duct, LC and lithoextraction were performed through cystic duct stump by means of Fogarty balloon catheter on 6 (4.3%) of the patients. In the presence of Mirizzi's syndrome type I in 7 (5.0%) of the cases LC was performed with external drainage of the CBD. 3 (2.1%) of the patients with stricture of the terminal CBD were subjected to endobiliary retrograde stenting (stent diameter was 7 Fr).

Single-stage open surgeries on bile ducts were performed in 54 (38.6%) cases. OC with choledocholithotomy was performed on 20 (14.3%) of the patients in the presence of stones of up to 20 mm which could not be removed by the transpapillary method. A probe-obturator for extrahepatic bile ducts (patent of Ukraine No. 104826) was used to perform lithoextraction with further graduated decompression of bile ducts during the postoperative period. The probe-obturator is an elastic drainage tube 1 having a diameter of 2 mm. On the distal end of the probe there is an obturator balloon 2 of 2.0 cm in length and there are four openings 3 on the opposite walls of the probe. A fixator

balloon 4 of 1.0 cm in length is located at a distance of 5.0 cm from the obturator balloon. The tube of the obturator balloon 5 and the tube of the fixator balloon 6 of 1 mm in diameter are connected with the respective balloons and their volume can be increased or decreased (fig. 1).

The probe-obturator was used in the following way: after OC the probe was extracted through the cystic duct stump in the CBD. Lithoextraction was performed by increasing the volume of the obturator balloon through the respective tube. After liquidation of choledolithiasis and control of the completeness of choledolithotomy the probe was again inserted into bile ducts. The volume of balloons was increased through the respective tube by injecting physiological solution into them. The withdrawal of the probe from the cystic duct stump was prevented by means of balloon fixator. During the postoperative period, in order to prevent post-decompression liver dysfunction, the volume of the obturator balloon was gradually decreased which made it possible to perform a gradual decompression of bile ducts.

Due to obstruction of the distal CBD, choledochoduodenostomy was formed by anti-reflux method and at the same time OC was performed on 28 (20.0%) of the patients: on 15 (10.7%) patients with choledolithiasis combined with stenosing papillitis, on 10 (7.1%) patients with chronic indurative pancreatitis and on 3 (2.1%) patients with a cyst in the head of the pancreas. 6 (4.3%) of the patients were subjected to OC with Roux-en-Y hepaticojejunostomy on the excluded small bowel loop: with stricture of the CBD in 2 (1.4%) and Mirizzi's syndrome type II in 4 (2.9%).

Y-drainage (patent of Ukraine No. 101302) was used to prevent the leakage of bile into the abdominal cavity from the formed anastomosis. Y-drainage contains an elastic central drainage tube 1 having a diameter of 8 mm. On the distal end of the tube there are two lateral drainage tubes 2 having a diameter of 4 mm with openings 3 on their opposite walls. Lateral drainage tubes are connected with a central tube at a sharp angle (fig. 2).

After the formation of biliodigestive anastomosis, lateral drainage tubes were placed on the sides of the formed anastomosis and attached to the surrounding tissues with two ligatures in order to prevent their displacement. The drainage tube was exteriorized on the anterior abdominal wall through contraperture and connected to a permanent suction unit (5–10 water column cm). The use of vacuum device allowed to prevent the leakage of bile into the abdominal cavity.

Average indicators of the numerical score of acute physiological changes, age-related and chronic changes in state of health according to APACHE II system made 38.1 ± 3.0 in patients of group I and 24.3 ± 2.2 in patients of group II.

Average period of hospital stay for patients of group I made 7.1 ± 1.5 days. Average length of treatment in patients of group II made 11.2 ± 1.2 days.

Patients of group I experienced complications in 5 (7.1%) cases: in the form of clipped common bile duct in 1 (1.4%), cystic duct stump inefficiency in 1 (1.4%), acute pancreatitis in 1 (1.4%) and haemorrhage from the major duodenal papilla

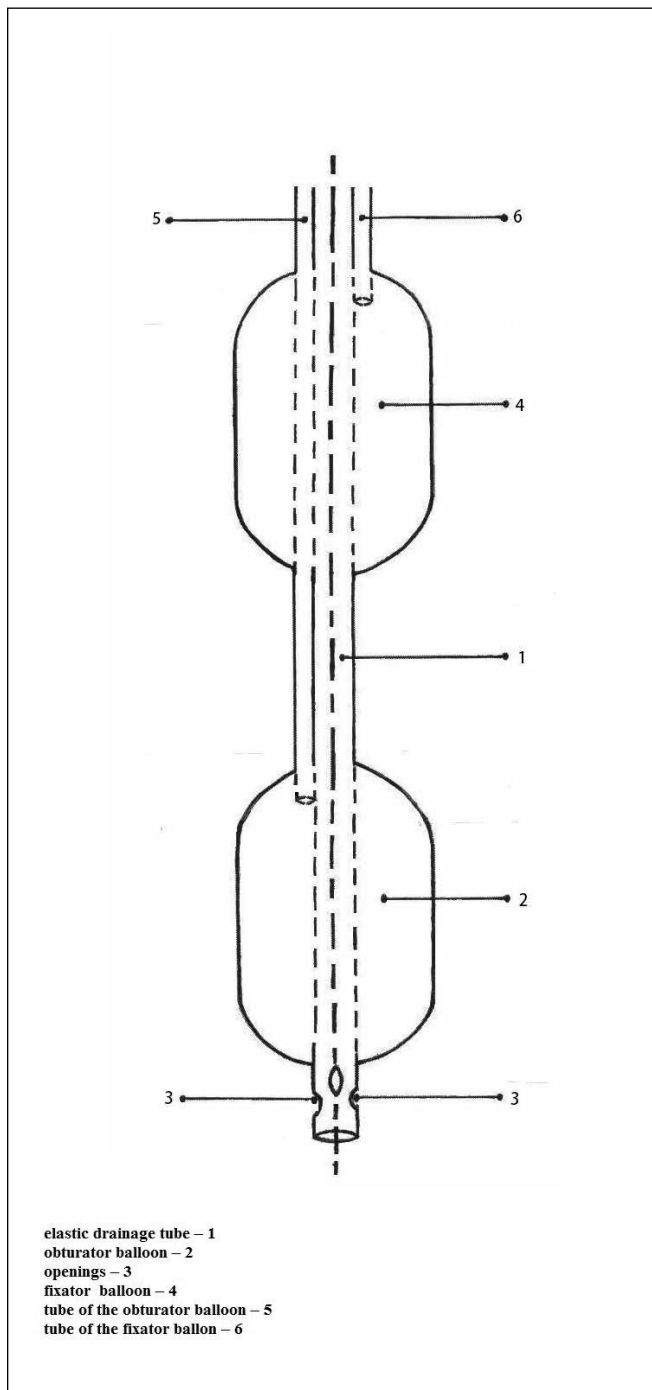


Fig 1. Probe-obturator for extrahepatic bile ducts.

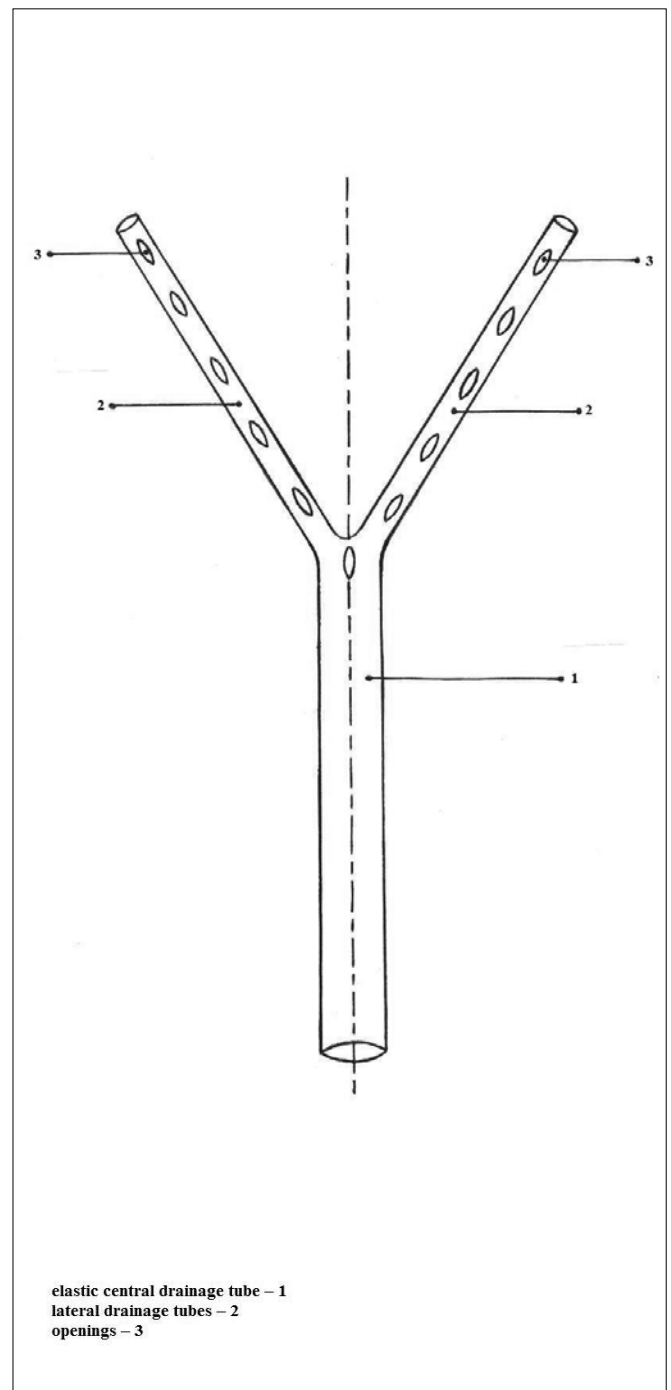


Fig 2. Y-drainage

after EPS in 2 (2.9%). There were no fatalities. Patients in group II experienced complications in 10 (14.3%) cases: injury of the CBD in 1 (1.4%), cystic duct stump inefficiency in 2 (2.9%), bile leakage from the CBD in 3 (4.3%), biliodigestive anastomosis insufficiency in 2 (2.9%) and cholemic bleeding during the postoperative period in 2 (2.9%). 1 (1.4%) patient with OJ died, cause of death was transmural myocardial infarction.

The statistical data analysis showed a statistically significant difference of the frequency of complications after two-stage and single-stage interventions ($p < 0.05$) and

the duration of hospital stay in patients of groups I and II ($p < 0.05$). The evaluation of long-term results based on the questionnaire SF-36 (Short Form-36) showed no real difference in the studied groups of patients.

CONCLUSIONS

1. Stepwise approach to minimally invasive surgeries in patients of elderly and old age with bile duct obstructions allows to reduce the frequency of postoperative complications down to 7.2% ($p < 0.05$).

2. Priority is given to two-stage surgical tactics in patients of elderly and old age with OJ. Single-stage correction is recommended for patients with hyperbilirubinemia of less than 100 $\mu\text{mol/l}$ and the duration of OJ for less than 14 days, in the presence of compensated or sub-compensated co-occurring pathology as well as in the absence of purulent cholangitis and biliary pancreatitis.
3. Endoscopic transpapillary interventions are advisable when the patients have the following indications: papillary balloon dilatation with solitary stones of up to 5 mm in diameter, endoscopic PST in case of 5-10 mm stones, mechanical lithotripsy in case of 10-20 mm stones and transpapillary endobiliary stenting for prolonged biliary decompression in case of strictures of the terminal CBD.
4. In case of OJ, it is advisable to combine lithoextraction with a method of gradual decompression of bile ducts during the postoperative period in order to prevent post-decompression hepatic dysfunction.

REFERENCES

1. Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *Engl. J. Med.* 2007; 356(7): 676-684.
2. Topal B., Vromman K., Aerts R. Hospital cost categories of one-stage versus two-stage management of common bile duct stones. *Surg. Endosc.* 2010; 24: 413-416.
3. Li Zhe-Fu, Chen Xiao-Ping. Recurrent lithiasis after surgical treatment of elderly patients with choledocholithiasis. *Hepatobil. Pancr. Dis. Int.* 2007; 6: 67-71.
4. Wenner D., Whitwam P., Rosser J., Hashmi S. A stone extraction facilitation device to achieve an improved technique for performing LCBD. *Surg. Endosc.* 2005; 19: 120-125.
5. Song T.J., Hyun Y.S., Lee S.S. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomies with fully covered self-expandable metallic stents. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(32): 4435-4440.
6. Stark A., Hines O.J. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Seminars Oncol.* 2015; 42(1): 163-176.
7. Cheng J., Lu Y., Xiong X. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *World J. Gastroenterol.* 2012; 28(24): 3156-3166.
8. Liu E.C., Lo C.M., Liu C.I. Endoscopic stenting for malignant biliary obstruction. *World J. Surg.* 2010; 25(10): 1289-1295.
9. Leung E., Kumar P. Bilioenteric fistula et laparoscopic cholecystectomy: review of ten year's experience. *Surgeon.* 2010; 8(2): 67-70.
10. Chander J., Vindal A., Lal P. Laparoscopic management of CBD stones: an Indian experience. *Surg. Endosc.* 2011; 25: 172-181.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflicts of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Yaroslav V. Karyi

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Surgery Department of the Medical Faculty No. 2

56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018

tel. +380677429457

e-mail. yaroslavkaryi@gmail.com

Received: 09.03.2018

Accepted: 22.05.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМАЛИ И ДЕНТИНА ЗУБОВ С КАРИОЗНЫМ ПРОЦЕССОМ И НЕКАРИОЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

MORPHOLOGICAL STUDY OF ENAMEL AND DENTIN TEETH WITH CARIOUS PROCESS AND NON-CARIOUS LESIONS

Ирина М. Ткаченко, Наталья Н. Браилко, Виктор В. Коваленко, Зоряна Ю. Назаренко, Ольга В. Шешукова
ВЫСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ, УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА, УКРАИНА

Irina M. Tkachenko, Natalia N. Brailko, Victor V. Kovalenko, Zoryana J. Nazarenko, Olga V. Sheshukova
THE STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL DENTAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Состояние твердых тканей зубов при выборе метода лечения приобретает особое значение в связи с большим развитием адгезивных технологий и возможностей выбора пломбировочных материалов. Качество адгезии – один из ключевых факторов, влияющий на эффективность всего комплекса лечебных вмешательств, в значительной степени определяющий успех терапевтического лечения и надежность фиксации терапевтических реставраций.

Целью работы является исследование состояния твердых тканей зубов при кариесе и некариозной патологии для дальнейшего обоснования выбора пломбировочного материала и адгезивной системы.

Материалы и методы: Тщательному изучению подлежали зубы, удаленные по показаниям. Возраст пациентов, зубы которых подлежали исследованию, составлял от 25 до 55 лет согласно классификации возрастных периодов принятой на Международном симпозиуме по возрастной периодизации (Москва, 1965 г.). Нами проводилось морфологическое исследование эмали и дентина зубов с кариесом и некариозными поражениями (повышенной стираемостью, клиновидными дефектами), путем получения сколов и шлифов зубов с последующим исследованием количества эмалевых призм, дентинных канальцев, их диаметра, толщины промежутков между указанными структурами. Исследования проводились с помощью растрового электронного микроскопа (SEM) «Mira 3 LMU» («Tescan», Чехия) с максимальным разрешением 1 нм и максимальным увеличением 1000000. Удаленные для исследования зубы промывали в проточной воде, очищали от зубного налета, высушивали с помощью фильтровальной бумаги и измельчали с помощью тисков, после чего проводили выбор обломков для проведения исследования. Затем проводились маркировки в зоне дентина и зоны эмали для фиксации размеров эмалевых призм и дентинных трубочек.

Результаты: По завершению исследования по определению диаметра эмалевых призм и дентинных трубочек проводили подсчет их количества по методике, предложенной Ткаченко И.М. путем получения ряда цифровых снимков эмали и дентина исследуемого зуба с разной степенью увеличения. Количество призм на единицу площади характеризовала плотность эмали, от которой, зависит проницаемость, твердость, устойчивость тканей на излом, изгиб и модуль упругости. Количество дентинных трубочек характеризовала плотность дентина и особенности трофических процессов, которые происходят в дентине. Также, по нашему мнению, количество дентинных трубочек обуславливает амортизирующие свойства дентина и прочностные показатели эмали.

Выводы: Таким образом, строение эмали и дентина имеет особенности морфологического строения при различных клинических состояниях твердых тканей зубов. Данную особенность можем связать со снижением плотности эмали, связанной с уменьшением количества призм при некариозной патологии зубов и увеличению промежутков между ними.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: некариозные поражения зубов, морфология

ABSTRACT

Introduction: The condition of hard teeth tissues while choosing treatment method becomes particularly important due to the large development of adhesive technologies and the choice of filling materials. The quality of adhesion is one of the key factors that affects effectiveness of the entire range of therapeutic interventions, that determines the success of therapeutic treatment and the reliability of therapeutic restorations fixation.

The aim of the work is to study the condition of hard teeth tissues in carious and non-carious pathology for further rationale of the choice of filling material and adhesive system.

Materials and methods: A thorough examination included teeth that were removed according to the indications. The age of patients, whose teeth were examined, was 25-55 years old according to the classification of age periods adopted at the International Symposium on the Age Periodization (Moscow, 1965). We conducted a morphological study of enamel and dentin of teeth with carious and non-carious lesions (increased erasability, cuneal defects), by obtaining chips and microsections of teeth, followed by examination of the number of enamel prisms, dentinal tubules, their diameter, the thickness of the gaps between these structures. The studies were carried out using a scanning electron microscope (SEM) «Mira 3 LMU» («Tescan», Czech Republic) with a maximum resolution of 1 nm and a maximum magnification of 1,000,000. Dentally removed teeth were washed in running water, cleaned of plaque, dried by filter paper and crushed by vice, that was followed by the selection of the wreckage for the study. Then, markings in the dentine and enamel zones were made to fix the sizes of enamel prisms and dentinal tubules.

Results: After the completion of the determination of enamel prisms and dentinal tubules diameter, counting of their number was carried out according to the method proposed by I.M. Tkachenko, by obtaining a series of digital images of the examined tooth's enamel and dentin with varying degrees of magnification. The number of prisms per unit area

characterized the enamel density, on which permeability, hardness, tissue resistance to fracture, bending and modulus of elasticity depends. The number of dentinal tubules characterized the density of dentin and the peculiarities of trophic processes that occur in dentin. Also, in our opinion, the amount of dentinal tubules determines the damping properties of dentin and strength enamel values.

Conclusions: Thus, the structure of enamel and dentin has peculiarities of the morphological structure at various clinical conditions of hard teeth tissues. This peculiarity can be associated with a decrease of enamel density, that is associated with a decrease in the number of prisms in the non-carious teeth pathology and an increase of the gaps between them.

KEY WORDS: non-carious lesions of teeth, morphology

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1002-1005

ВВЕДЕНИЕ

По результатам современных клинко-эпидемиологических исследований как отечественных, так и зарубежных ученых в последние годы патология твердых тканей зубов как кариозного, так и некариозного характера стала стремительно возрастать, особенно у лиц молодого возраста, в результате воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды – неправильная чистка зубов жесткими щетками и абразивными пастами и порошками, а также влияния органических кислот, содержащихся в пище. При этом как кариес так и некариозные поражения зубов характеризуются активным ходом, повышением интенсивности поражения, при отсутствии своевременного адекватного лечения приводит к существенным расстройствам в зубочелюстном аппарате, проявляющимся не только эстетическими, но и функциональными нарушениями [1,2].

По нашему мнению ткани зуба необходимо рассматривать как систему, характеризующуюся совокупностью элементов связанных между собой и реагирующих на изменения окружающей среды как единое целое. Микроструктура и химический состав твердых тканей зубов отображает сложные процессы, связанные с возрастными и патологическими состояниями в организме. Выявление закономерностей внутри этих процессов позволит глубже понять механизмы их развития и разработать тактику профилактики и лечения заболеваний, связанных с изменениями непосредственно в эмали и дентине.

Сейчас состояние твердых тканей зубов при выборе метода лечения приобретает особое значение в связи с большим развитием адгезивных технологий и возможностей выбора пломбировочных материалов. Качество адгезии – один из ключевых факторов, влияющий на эффективность всего комплекса лечебных вмешательств, в значительной степени определяющий успех терапевтического лечения и надежность фиксации терапевтических реставраций.

Элементы структуры эмали представлены кристаллами, которые плотно упакованы в эмалевые призмы, которые в свою очередь составляют пучки, сгибаются вдоль длинной оси, придавая особую механическую устойчивость эмали. Выделяют 4 порядка структуры апатитов: I группа – молекула гидроксиапатита (относительная формульная масса

около 1000); II – кристалл гидроксиапатита, состоящий примерно из 2500 ячеек (относительная формульная масса около $1000 \times 2500 = 2500000$) III группа – эмалевая призма, которая начинается на границе эмалево-дентинного соединения и идет к подповерхностной зоне эмали, состоит из тысяч и миллионов кристаллов; IV группа представлена пучком эмалевых призм.

Дентин служит своеобразным амортизатором. Более того, физиологическое стирание эмали, в процессе жизнедеятельности, компенсируется уплотнением дентина [3].

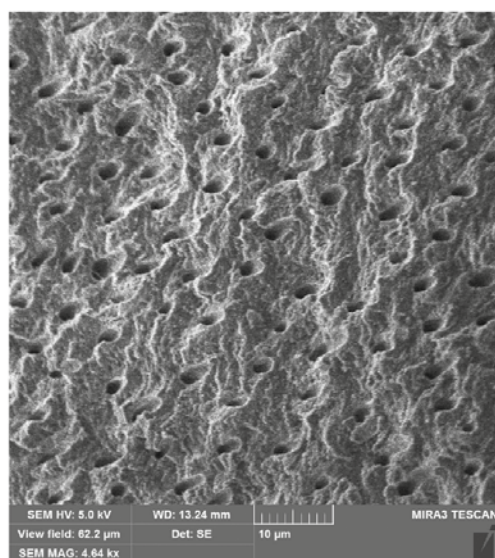
Основным структурным образованием эмали являются эмалевые призмы диаметром 4 – 6 мкм. Длина призмы соответствует толщине слоя эмали и даже превышает ее, так как она имеет извилистое направление. Эмалевые призмы, концентрируясь в пучки, образуют S-образные изгибы. Вследствие этого на шлифах эмали оказывается оптическая неоднородность (темные или светлые полосы): в одном участке призмы срезаны в продольном направлении, в другом – в торцевой (полосы Гунтера-Шрегера). Кроме того, на шлифах эмали, особенно после обработки кислотой, видны линии, идущие в косом направлении и достигают поверхности эмали – так называемые линии Ретциуса.

Органическое вещество эмали проявляется в виде тончайших фибриллярных структур. Органические волокна в эмбриональном периоде развития определяют ориентацию кристаллов призм эмали. В эмали зуба, кроме указанных образований, встречаются ламели, пучки и веретена.

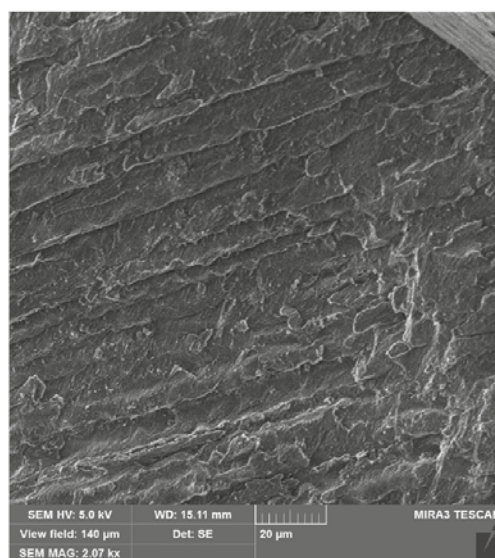
Так как структура эмали и дентина зубов при некариозном и кариозном процессе имеет существенные различия возникает вопрос об особенностях использования пломбировочных материалов и адгезивных систем при различных видах патологии твердых тканей зубов. Такие данные почти не встречаются в литературных источниках, поэтому это и стало целью нашего исследования [4,5,6,7,8,9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: исследование состояния твердых тканей зубов при кариесе и некариозной патологии для дальнейшего обоснования выбора пломбировочного материала и адгезивной системы.



A



B

(А - строение дентина зуба с повышенной стираемостью, В - строение эмали зуба с повышенной стираемостью).
Масштабная метка 10мкА, 20 мкм.

Рис. 1. Исследуемые участки скола образца №3

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тщательному изучению подлежали зубы, удаленные по показаниям. Возраст пациентов, зубы которых подлежали исследованию, составлял от 25 до 55 лет согласно классификации возрастных периодов принятой на Международном симпозиуме по возрастной периодизации (Москва, 1965 г.).

Нами проводилось морфологическое исследование эмали и дентина зубов с кариесом и некариозными поражениями (повышенной стираемостью, клиновидными дефектами), путем получения сколов и шлифов зубов с последующим исследованием количества эмаливых призм, дентинных канальцев, их диаметра, толщины промежутков между указанными структурами. Исследования проводились с помощью растрового электронного микроскопа (SEM) «Mira 3 LMU» («Tescan», Чехия) с максимальным разрешением 1 нм и максимальным увеличением 1000000.

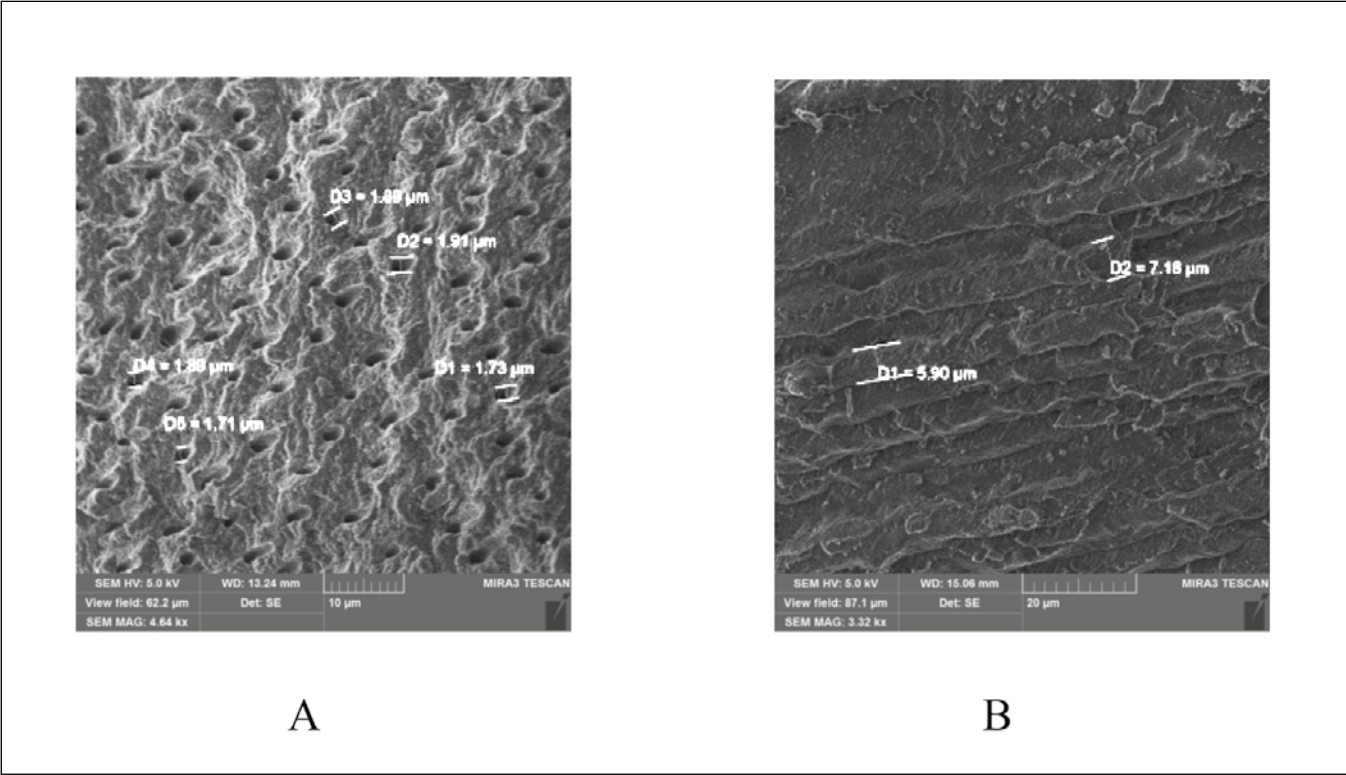
Удаленные для исследования зубы промывали в проточной воде, очищали от зубного налета, высушивали с помощью фильтровальной бумаги и измельчали с помощью тисков, после чего проводили выбор обломков для проведения исследования (рис. 1). После проведения выбора участков исследования проводились маркировки в зоне дентина и зоны эмали для фиксации размеров эмаливых призм и дентинных трубочек (рис.2.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По завершению исследования по определению диаметра эмаливых призм и дентинных трубочек проводили подсчет их количества по методике, предложенной Ткаченко И.М. [10] путем получения ряда цифровых снимков эмали и дентина исследуемого зуба с разной степенью увеличения. Количество призм на единицу площади характеризовала плотность эмали, от которой, зависит проницаемость, твердость, устойчивость тканей на излом, изгиб и модуль упругости. Количество дентинных трубочек характеризовала плотность дентина и особенности трофических процессов, которые происходят в дентине. Также, по нашему мнению, количество дентинных трубочек обуславливает амортизирующие свойства дентина и прочностные показатели эмали.

Данные по количеству призм, промежутков между ними количеством дентинных трубочек и их диаметром при кариесе и повышенной стираемости приведены в таблице I.

Сравнивая плотность расположения эмаливых призм исследуемых зубов отмечаем, что количество призм на единицу площади в зубах, имеющих кариозный процесс и в зубах с повышенной стираемостью и клиновидными дефектами имеют определенные различия, может наводить на мысль о различных значениях резистентности эмали при кариесе и некариозных поражениях.



(А - размеры диаметра дентинных канальцев, В - диаметр эмалевых призм).
Масштабная метка - 10 мкм, 20 мкм.

Рис. 2. Исследуемые участки скола образца №3

Таблица 1. Морфологическое исследование эмали и дентина при кариесе с физиологической и повышенной стираемостью зубов

Группы сравнения	Количество призм на 100 мкм	Толщина промежутков между призмами	Количество дентинных канальцев на 100 мк	Толщина промежутков между канальцами	Диаметр канальцев
Группа зубов с физиологической стираемостью (20 шт.)	22,65±1,18	0,83±0,05	16,8±0,9	6,83±0,28	1,42±0,08
Группа зубов с повышенной стираемостью (20 шт.)	19±0,59*	1,35±0,10*	15,35±0,71	6,75±0,24	1,83±0,37

Примечания: * - $p < 0,05$ между показателями исследуемых групп

Количество эмалевых призм на единицу площади при повышенной стираемости в среднем составляет 19 на 100 мкм, а при кариозном процессе 22,65 на 100 мкм. Анализируя полученные данные относительно строения твердых тканей зубов при клиновидных дефектах зубов, мы обнаружили разницу в расположении эмалевых призм, в частности их укладки, которая при переломе в области дефекта теряет четкое расположение в поверхностной зоне и в основном образует конгломерат без четкой структуры призм.

Исследуя морфологию эмали, обнаружили, что количество призм, промежутки между ними коррелируют с толщиной эмали. То есть увеличение количества призм в эмали будет способствовать ее утолщению, а их уменьшение будет приводить к увеличению зазоров между ними. Обнаружены множественные трещины

на поверхности эмали и цемента, а также гиперминерализованный дентин в зоне поражения со стенозом и облитерацией канальцев.

Оценивая данные внутри каждой группы статистическими методами имеем возможность отметить, что количество призм в эмали зубов имеет прямую корреляцию с промежутками между ними ($p = 0,0017$). Связывая строение эмали и дентина также имеем возможность установить прямую взаимосвязь между количеством эмалевых призм и количеством дентинных канальцев при силе связи ($p = 0,0421$), а также взаимосвязи между диаметром дентинных канальцев и промежутками между эмалевыми призмами ($p = 0,0268$).

Таким образом, строение эмали и дентина имеет особенности морфологического строения при различных клинических состояниях твердых тканей

зубов. Данную особенность можем связать со снижением плотности эмали, связанной с уменьшением количества призм при некариозной патологии зубов и увеличению промежутков между ними.

ВЫВОДЫ

Так как закладка зубов начинается на эмбриональном уровне и отложение минеральной компоненты проходит на белковую матрицу, то изменение перечисленных параметров может быть следствием особенностей формирования эмали, что присуще различным индивидуумам, а именно особенностями структурной организации белковой матрицы.

Указанные особенности эмали и дентина зубов при кариозном процессе и некариозной патологии вызывают разную устойчивость к жевательной нагрузке, поэтому обоснованным, по нашему мнению, становится задача об определении количества, соотношения и распределения микроэлементов при различных клинических состояниях твердых тканей зубов.

Указанные отклонения от нормы в дальнейшем могут быть использованы для предотвращения возникновения некариозной патологии и повышения устойчивости твердых тканей к механическому и абразивному воздействию окклюзионных сил.

REFERENCES

1. Drozdov V. A., Gorbunova I. L., Nedosko V. B. Teksturnye harakteristiki emali zuba i eyo rezistentnost k kariu / Stomatologiya. – 2002. – № 4. – S. 4-9.
2. Danilchenko S. N. Struktura i svojstva apatitov kalciya s tochki zreniya biomineralogii i biomaterialovedeniya (obzor) / Visnik SumDU. Ser. fizika, matematika, mehanika. – 2007. – № 2. – S. 33-59.
3. Tkachenko I.M., Skorik M.M. Doslidzhennya vzayemozv'yazku strukturnih komponentiv emali pri pidvishenij i fiziologichnij stertosti zubiv / Ukrayinskij stomatologichnij almanah. – 2012. – № 4. – S. 15-18.
4. Tkachenko I.M., Skorik M.M. Strukturni osoblivosti emali pri pidvishenij i fiziologichnij stertosti zubiv / Ukrayinskij stomatologichnij almanah. – 2011. – № 6. – S. 15-21.

5. Tkachenko I.M., Kovalenko V.V. Mikroelementarnij sklad i morfologichni osoblivosti emali ta dentinu v zubah iz pidvishenoyu stertistyu, kariyesi ta urazhennyah tkanin parodonta (Oglyad literaturi) / Visnik UMSA «Aktualni problemi suchasnoyi medicini». – 2015. – T. 15, Vip. 1(49). – S. 223-227.
6. Tkachenko I.M., Kovalenko V.V. Zastosuvannya elektronnoyi mikroskopi dlya pokrashennya yakosti terapevtichnogo likuvannya pidvishenoyu stertosti zubiv / Visnik VDNZU «UMSA» Aktualni problemi suchasnoyi medicini. – 2016. – Tom 16, Vipusk 2(54). – S. 225-227.
7. Tkachenko I.M., Kovalenko V.V. Morfologichni ta himichni osoblivosti emali na riznih dilyankah pri pidvishenij i fiziologichnij stertosti zubiv za danimi elektronnoyi mikroskopi / Internacionalna naukoivo-praktichna konferenciya «Inovacijni tehnologii v medicini: dosvid Polshi ta Ukraini». – Lyublin, Polsha. – 28-29 kvitnya 2017r. – S. 132-136.
8. Tkachenko I.M., Kovalenko V.V. Morfologichne i himichne doslidzhennya emali i dentinu zubiv z pidvishenoyu stertistyu i kariyesom / «Modern methodology of science and education». – Warsaw, Poland. – Vol.4. – September 18, 2017. – S. 35-40.
9. Tkachenko I.M., Kovalenko V.V. Doslidzhennya mikroelementnogo skladu emali i dentinu zubiv pri kariyesi ta pidvishenij stertosti / Visnik problem biologiyi i medicini. 2017. – Vipusk 4, tom 2(140). – S. 248-252.
10. Pat. 77728 UA, MPK A 61 V 10/00. Sposib doslidzhennya shilnosti emali zubiv pri fiziologichnij ta pidvishenij stertosti zubiv / Tkachenko I.M.; vinahidnik ta patentovlasnik. - № U 2012 09573; zayavl. 06.08.2012; opubl. 25.02.13, Byul. № 4.

Работа является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» «Морфофункциональные особенности тканей ротовой полости и их влияние на проведение лечебных мероприятий и выбор лечебных материалов» государственный регистрационный № 0115и001112.

Вклад авторов:

В порядке очередности авторства.

Конфликт интересов:

Авторы не заявляют о конфликте интересов.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Наталья Н. Браилко

ул. Ивана Мазепы дом 48. кв. 59

360006 Полтава, Украина

тел: +380506432571

e-mail: 11.05.79.natali@gmail.com

Прислана: 12.04.2018

Утверждена: 05.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

NESFATIN-1 ROLE IN REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

ROLA NESFATYNY-1 W REMODELINGU LEWEJ KOMORY SERCA U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I OTYŁOŚCIĄ

Oleksandr V. Shaparenko, Pavlo G. Kravchun, Pavlo P. Kravchun, Olga I. Kadykova

KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Obesity-associated arterial hypertension (AH) is characterized by common pathogenetic mechanisms. In this data, the following facet of the obesity/hypertension nexus will be discussed: the potential mechanisms by which nesfatin-1 can lead to the left ventricle (LV) myocardium remodeling.

The aim: – to estimate a nesfatin-1 role in the remodeling of the LV myocardium in patients with AH in combination with obesity and to establish existence and a character of communications with cardiohaemodynamics indexes.

Materials and methods: In 2016-2018 a single screening study in representative sample of 105 individuals aged $59,7 \pm 3,27 - 66,43 \pm 1,26$ years was performed. AH was detected with history stratified by ESH17 criteria. Body mass index (BMI) was calculated for all individuals. Obesity was diagnosed in $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. The level of nesfatin-1 has been determined to participants of a research with the use of test system of Human NES ELISA KIT (China). Echocardiography was performed for all patients.

Results: In patients with AH with normal body weight the level of nesfatin-1 was $8,07 \pm 0,06 \text{ ng/ml}$ that is probable higher, than in persons from control group where the value of this indicator was $4,61 \pm 0,07 \text{ ng/ml}$ ($p < 0,001$), but lower, than in patients without obesity. Also we have obtained data about existence of direct correlation connections between the level of the nesfatin-1 and end-diastolic volume ($r = 0,35$, $p < 0,05$), end-systolic volume ($r = 0,46$, $p < 0,05$), end-diastolic size ($r = 0,54$, $p < 0,05$), end-systolic size ($r = 0,35$, $p < 0,05$) and feedback with ejection fraction of LV ($r = -0,37$, $p < 0,05$) in the examined patients.

Conclusions: The increased content in blood serum of the nesfatin-1 leads to remodeling of a myocardium of LV in the form of reduction of ability of a myocardium to reduction and increase of chambers and the LV sizes and can play a role in pathogenesis AH in patients with obesity.

KEY WORDS: Arterial hypertension, Obesity, Nesfatin-1, the left ventricular remodeling

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1006-1009

INTRODUCTION

In a number of many researches pathogenetic connection between the arterial hypertension (AH) and obesity [1-3] was established, however the attention of many scientists is riveted on studying of the mechanisms which are the cornerstone of pathogenesis of this comorbidity even today [4-7].

So, the discussion concerning a role of adipocytokines in pathogenesis of AH and obesity continues [8-10].

Nesfatin-1 is an adipocytokine with 82 aminoacides which is derived from its precursor protein named Nucleobindin-2 (NUCB2) [11]. It was firstly discovered in hypothalamus as an anorexygenic hormone acting via leptin-independent, melanocortin dependent pathway. Later nesfatin-1 was identified in human and mouse adipose tissue. It was revealed that the nesfatin-1 expression in adipose tissue is reduced under food deprivation but significantly increased in high fat fed mice [12].

Nesfatin-1 is a newly discovered anorexygenic hormone, and whether it is involved in the development of clinical

obesity is not clear. The nesfatin-1/NUCB2 ratio in cerebrospinal fluid/plasma is negatively associated with body mass index (BMI), body weight, fat mass and cerebrospinal fluid glucose level [13]. In addition, plasma nesfatin-1 level has been shown to be negatively correlated with BMI in non-obese men [14, 15]. However, the circulation nesfatin-1 level was higher in mice fed a high-fat diet and showed a positive correlation with BMI in humans [12]. Nesfatin-1 exerts cardiovascular and hypertensive effects [16]. Therefore, further studies are needed to clarify the role of nesfatin-1 in obesity and AH.

THE AIM

The aim – to estimate a nesfatin-1 role in the remodeling of the left ventricle myocardium in patients with arterial hypertension in combination with obesity and to establish existence and a character of communications with cardiohaemodynamics indexes.

MATERIALS AND METHODS

105 patients among whom there were 56 women (53,33%) and 49 men (46,67%) have participated in a research. All patients have been divided into 2 groups: patients with AH with the accompanying obesity ($n=70$) have made the 1 group, the 2nd group was made by patients with AH and the normal body weight ($n=35$). Average age of patients in 1 group was $66,43 \pm 1,26$ years, and in the 2nd group – $65,18 \pm 1,42$ years. The control group was made by 25 almost healthy people among which there were 16 women (64%) and 9 men (36%). Average age of control group was $59,7 \pm 3,27$ years.

According to the Helsinki declaration all patients have been informed on performing clinical trial and have agreed to participation.

The level of nesfatin-1 has been determined to participants of a research with the use of test system of Human NES ELISA KIT (China) on the immunofermental parser «Labline-90» (Austria).

Diagnoses were established respectively to the operating criteria. For the characteristic of obesity the index of body weight (Quetelet's index) which calculated by a formula the weight (kg) / height (sq.m) was defined.

All patients were conducted the general clinical and tool examinations. The echocardiographic research was conducted by a standard technique Feygenbaum X, on the ultrasonic device RADMIR (Ultima PRO 30) (Kharkiv, Ukraine). In the M-mode there were determined the following parameters of the left ventricle (LV): the end-diastolic size (EDS) (cm), the end-systolic size (ESS) (cm), the LV posterior wall thicknesses (PWT) (cm), septal ventricular wall thicknesses (SVWT) (cm), the end-diastolic volume (EDV) (ml) and end-systolic volume (ESV) (ml) of the LV were calculated by the Simpson method (1991). Then there was calculated the ejection fraction (EF) of the LV (%).

The mathematical computer processing of results was carried out by means of a software package of "Statistica 6,0" (StatSoft Inc, USA). For the comparative analysis of selections there was used the standard program of the correlative analysis with calculation of arithmetic averages of sizes: $M \pm m$, probability and level of reliability (p). In the analysis of selections which aren't subject to laws of Gausov distribution the Mann-Whitney's U-criterion for independent selections was used. For interrelation degree assessment between selections there was used coefficient of a correlation (r).

RESULTS

The value of nesfatin-1 in development of obesity in patients with AH has been defined. In patients with AH with normal body weight the level of nesfatin-1 was $8,07 \pm 0,06$ ng/ml that is probable higher, than in persons from control group where the value of this indicator was $4,61 \pm 0,07$ ng/ml ($p < 0,001$), but lower, than in patients without obesity. Nesfatin-1, by results of a research, matters in development of obesity in patients with AH.

For definition of a nesfatin-1 role in remodeling of a myocardium of LV in patients with AH and obesity we had carried out the analysis of structurally functional changes of a myocardium and also the nature of intersystem inter-relations depending on nesfatin-1 level were established: the 1-st subgroup – $< 6,95 \pm 0,04$ ng/ml ($n=37$), the 2-nd subgroup – $> 6,95 \pm 0,04$ ng/ml ($n=33$). The condition of haemodynamic indexes in patients with AH and obesity depending on a nesfatinemia were presented in tab. I.

Reliable differences depending on expressiveness of a nesfatinemia in patients with AH and obesity concerning such cardiohaemodynamics indexes as RTSVWT, RTPWT, PTW, SVWT and size of aorta has not been revealed ($p < 0,05$). EDV was $182,39 \pm 2,16$ ml and $238,18 \pm 2,41$ for patients in 1-st and 2-nd subgroups respectively, and for patients in 2-nd subgroup EDV was on 23,42% higher, than for patients in 1-st subgroup ($p < 0,05$). ESV was $84,47 \pm 1,49$ ml and $103,45 \pm 1,68$ for patients in 1-st and 2-nd subgroups respectively, for patients in 2-nd subgroup ESV was on 18,35% higher rather to patients in 1-st subgroup ($p < 0,05$). For patients in 1-st and 2-nd subgroups EDS was $4,91 \pm 0,06$ and $7,42 \pm 0,05$ respectively. EDS was on 33,83% higher for patients in 2-nd subgroup rather to patients in 1-st subgroup ($p < 0,05$). For patients in 1-st and 2-nd subgroups ESS was $3,82 \pm 0,05$ and $6,01 \pm 0,05$ cm respectively, and was on 36,44% higher for patients in 2-nd subgroup rather to patients in 1-st subgroup ($p < 0,05$). LA had the next size: $3,31 \pm 0,04$ cm and $4,89 \pm 0,03$ cm for patients in 1-st and 2-nd subgroups respectively; for patients in 2-nd subgroup LA was bigger on 32,31%, than for patients in 1-st subgroup ($p < 0,05$). The same tendency was about MMLV g and $281,37 \pm 9,1$ g for patients in 1-st and 2-nd subgroups, and for patients in 2-nd subgroup it was on 18,79% bigger, than for patients in 1-st subgroup respectively ($p < 0,05$). EF on the contrary was higher on 14,59% for patients in 1-st subgroup, than for patients in 2-nd subgroup respectively and was $58,12 \pm 0,43$ and $49,64 \pm 0,51$ % for patients in 1-st and 2-nd subgroups respectively ($p < 0,05$).

The results received earlier have found display in the correlation analysis. So, nesfatin-1 has shown probable direct connections to the EDV ($r=0,35$, $p < 0,05$), ESV ($r=0,46$, $p < 0,05$), EDS ($r=0,54$, $p < 0,05$), ESS ($r=0,35$, $p < 0,05$), and the return to the EF ($r=0,37$, $p < 0,05$).

Thus, our data shows that nesfatin-1 level in serum of blood influences decreasing of ability of a myocardium to reduction, besides, our research proves that along with reduction of a reduction of a myocardium there is an increase in the sizes of heart and its chambers in patients with AH and obesity.

DISCUSSION

It was established, that the highest nesfatin-1 level was decided in patients with AH. Besides, there are researches which report about association between low nesfatin-1 levels and increase in systolic and diastolic arterial blood pressure [17]. Though basic nesfatin-1 levels have anti-inflammatory action, its low level increases inflammation that can lead to development of AH. However, high nesfa-

Table I. Cardiohaemodynamic indexes in patients with AH and obesity depending on a nesfatinemia (M+m)

Indexes	Subgroups	1-st subgroup (n=37)	2-nd subgroup (n=33).	P
EDV, ml		182,39±2,16	238,18±2,41	<0,05
ESV, ml		84,47±1,49	103,45±1,68	<0,05
EDS, cm		4,91±0,06	7,42±0,05	<0,05
ESS, cm		3,82±0,05	6,01±0,05	<0,05
EF, %		58,12±0,43	49,64±0,51	<0,05
RTSVWT,cm		0,67±0,03	0,68±0,03	>0,05
RTPWT,cm		0,61±0,04	0,62±0,05	>0,05
PWT,cm		1,43±0,02	1,44±0,04	>0,05
SVWT, cm		1,42±0,03	1,43±0,04	>0,05
LA,cm		3,31±0,04	4,89±0,03	<0,05
Aorta, cm		3,04±0,06	3,09±0,04	>0,05
MMLV,g		228,51±5,9	281,37±9,1	<0,05

tin-1 levels can also give AH due to increase the inflammation and endothelial dysfunction [18, 19]. It is reported that nesfatin-1 plays a part in development of AH, especially in patients with obesity [20]. It is shown that nesfatin-1 owns hypertensive effect through its central interaction with oxytocine receptors [16]. In the Figen Kir Sahin research and coauthors it has been revealed that nesfatin-1 has strong correlation with systolic and diastolic arterial blood pressure [21]. So, controversial data on a role occasion nesfatin-1 in development of AH are obtained today that demands carrying out the next researches in this direction.

Increase of nesfatin-1 level in patients with the combined current AH and obesity is established also in work the Vizir M.O. [22] that demonstrates involvement of this adipokine not only in pathogenesis AH, but also obesity. Data is shows also by other authors [23].

The results received by us testify to association of nesfatin-1 level with remodeling of LV at patients with AH and obesity. By our research it was established that at increase of nesfatin-1 level in serum of blood of patients there is an increase in EDV, ESV, EDS, ESS and reduction of EF LV. Also we have obtained data about existence of direct correlation connections between the level of the nesfatin-1 and EDV, ESV, EDS, ESS and feedback with EF in the examined patients. The researches conducted on animals show that functions of heart, including EDV, ESV and EF, are modulated by exogenous nesfatin-1 [24]. This effect, most likely, is caused by nesfatin-1 action directly on a cardiac muscle, not on vessels as it was noted earlier. The subsequent researches are necessary to reveal communications between indexes of cardiohaemodynamics and nesfatin-1 level.

CONCLUSIONS

The increased content in blood serum of the nesfatin-1 leads to remodeling of a myocardium of LV in the form of reduction of ability of a myocardium to reduction and increase of chambers and the LV sizes and can play a role

in pathogenesis AH in patients with obesity.

REFERENCES

- Hall J.E., Crook E.D., Jones D.W., Wofford M.R., Dubbert P.M. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci.* 2002; 324: 127–137.
- Frohlich E.D. Clinical management of the obese hypertensive patient. *Cardiol Rev.* 2002; 10: 127–138.
- Hall J.E. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2: 139–147.
- Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S., Rizo Z., Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33: 386–393, <https://doi.org/10.1038/hr.2010.9>
- Wang Z., Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediator Inflamm.* 2010; 2010: 535918, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/535918>.
- Parto P., Lavie C.J. Obesity and Cardiovascular Diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2017 Nov; 42(11): 376–394, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.01.008>.
- Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? *Hypertension. Eat Weight Disord.* 2017 Mar; 22(1): 43–48, <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0330-4>.
- Hall J.E., da Silva A.A., do Carmo J.M., Dubinon J., Hamza S., Munusamy S., Smith G., Stec D.E. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. *Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285: 17271–17276, <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.113175>.
- Stępień M., Stępień A., Banach M., Wlazeł R.N., Paradowski M., Rizzo M., Toth P.P., Rysz J. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: comparative pilot analysis. *Angiology.* 2014; 65: 333–342, <https://doi.org/10.1177/0003319713485807>.
- Korek E., Krauss H. Novel adipokines: their potential role in the pathogenesis of obesity and metabolic disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015 Jan 2; 69: 799–810.
- Oh S., Shimizu H. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature.* 2006; 443(7112): 709–712, <https://doi.org/10.1038/nature05162>.

12. Ramanjaneya M., Chen J., Brown J.E., Tripathi G., Hallschmid M., Patel S., Kern W., Hillhouse E.W., Lehnert H., Tan B.K., Randeve H.S. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology* 2010; 151: 3169–80, <https://doi.org/10.1210/en.2009-1358>.
13. Tan B.K., Hallschmid M., Kern W., Lehnert H., Randeve H.S. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E669–73, <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1782>.
14. Tsuchiya T., Shimizu H., Yamada M., Osaki A., Oh-I S., Ariyama Y., Takahashi H., Okada S., Hashimoto K., Satoh T., Kojima M., Mori M. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 484–90, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03835.x>.
15. Könczöl K, Pintér O, Ferenczi S, Varga J., Kovács K., Palkovits M., Zelena D., Tóth Z.E. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes* 2012; 36: 1514–21, <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.2>.
16. Yosten G.L., Samson W.K. The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298(6): 1642–1647, <https://dx.doi.org/10.1152%2Fajpregu.00804.2009>.
17. Abaci A., Catli G., Anik A., Kume T., Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes*. 2013; 14(3): 189–195, <https://doi.org/10.1111/pedi.12009>.
18. Leivo-Korpela S., Lehtimäki L., Hamalainen M., Vuolteenaho K., Koobi L., Jarvenpää R., Kankaanranta H., Saarelainen S., Moilanen E. Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 232167, <https://dx.doi.org/10.1155%2F2014%2F232167>.
19. Scotece M., Conde J., Abella V., Lopez V., Lago F., Pino J., Gómez-Reino J.J., Gualillo O. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. *J Orthop Res*. 2014; 32(5): 653–660, <https://doi.org/10.1002/jor.22585>.
20. Zhao Y., Ma X., Wang Q., Zhou Y., Zhang Y., Wu L. Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. *Clin Exp Hypertens*. 2015; 37(1): 51–56, <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.897722>.
21. Sahin F.K., Sahin S.B., Ural U.M., Cure M.C., Senturk S., Tekin Y.B., Balik G., Cure E., Yuce S., Kirbas A. Nesfatin-1 and Vitamin D levels may be associated with systolic and diastolic blood pressure values and heart rate in polycystic ovary syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015 Aug; 15(3): 57–63, <http://dx.doi.org/10.17305/bjbm.2015.432>.
22. Визир М.А. Несфатин-1 и липидный профиль у больных с коморбидным течением гипертонической болезни. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016; № 4 (73):54–59, .
23. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Иванченко С.В., Гончарь А.В. Несфатин-1 и особенности липидного профиля у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Научные ведомости БелГУ*. 2016; № 26 (247): 12–17.
24. Nair N. Nesfatin-1 Regulation of Cardiovascular Functions in Zebrafish and HL-1 Cardiomyocytes [A Thesis Submitted to the College of Graduate Studies and Research in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science] Canada: Western College of Veterinary Medicine Univer. of Saskatchewan, Saskatoon; 2014.

The work is performed within research of department of internal medicine №2 and clinical immunology and allergology of the Kharkiv national medical university of the Ministry of Health of Ukraine “Coronary artery disease in the conditions of a polymorbydity: pathogenetic aspects of development, current, diagnostics and improvement of the treatment”, the term of performance is 2017–2019.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflicts of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Olga Kadykova

Nauky, 4, 61022, Kharkov, Ukraine

tel: +380508115557

e-mail: kadykova.olga1985@gmail.com

Received: 29.03.2018

Accepted: 10.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**EFFECTS OF CIMICIFUGA RACEMOSA ON THE HEMODYNAMICS PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION****WPŁYW PLUSKWICY GRONIASTEJ (*CIMICIFUGA RACEMOSA*) NA PARAMETRY HEMODYNAMICZNE I JAKOŚĆ ŻYCIA U KOBIET W OKRESIE OKOŁOMENOPAUZALNYM Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM****Natalia V. Gorach**

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE O.O. BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Increased blood pressure is major risk factors for morbidity and mortality from coronary heart disease, stroke and heart failure. Special studies have shown that women in perimenopause are a category of high risk of cardiovascular diseases and complications developing.

The aim of research was to study the effects of cimicifuga racemosa on the hemodynamics parameters and quality of life in perimenopausal women with arterial hypertension.

Materials and methods: The research involved 78 symptomatic perimenopausal women with arterial hypertension (AH) and menopausal syndrome (MS) and 30 hypertensive women with AH without MS manifestations as a control group. After prescription to all patients standard antihypertensive therapy, all women with AH and MS were randomized into 2 groups — the research group (40 patients) and the comparison group (38 patients). Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 added to standard treatment of the research group, patients of comparison group and group of hypertensive women without MS continued receiving standard antihypertensive therapy. Before randomization and 8 weeks after prescribing therapy, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and quality of life (QoL) evaluation were made.

Results: After treatment, according to ABPM measurements there was a significant decrease of day and night systolic and diastolic blood pressure, more pronounced in the research group who received cimicifuga racemosa. Data of systolic blood pressure variability per day and night in research group were significantly reduced to normal values, in comparison group was just systolic blood pressure variability decrease. After 8 weeks treatment QoL improved in the all study groups, but the most pronounced effect was observed in a group of patients who received of cimicifuga racemosa with a standard antihypertensive treatment.

Conclusions: The data have shown positive effects of cimicifuga racemosa on the hemodynamics parameters and quality of life in perimenopausal women with arterial hypertension.

KEY WORDS: quality of life, arterial hypertension, menopausal syndrome, cimicifuga racemosa

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1010-1014

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is one of the most significant problems of modern cardiology. Increased blood pressure is major risk factors for morbidity and mortality from coronary heart disease, stroke and heart failure [1]. Special studies have shown that women in perimenopause are a category of high risk of cardiovascular diseases and complications developing [2,3].

On the background of progressing estrogen deficiency in perimenopausal women manifest vasomotor, physical and emotional disorders - parts of the menopausal or climacteric syndrome (MS), which significantly impair quality of life [4, 5]. Quality of life (QoL) assessment in patients with chronic diseases that require long-term treatment has a great scientific and practical importance [6].

According to recent trials and guidelines, attention has been paid to the hormone replacement therapy (HRT) for the treatment of menopausal disorders, including those in women with CVD. However, according to clinical observations, the use of HRT in women with CVD is limited, because indications are not defined well. In the presence of absolute or relative contraindications, or unwillingness of women to take HRT, alternative medicines for MS disorders correction are prescribed [7, 8].

Among methods of menopausal disorders correction particular attention is attracted to selective estrogen receptor modulators (SERM), especially plant origin (phyto-SERM). The studies carried out with the cimicifuga racemosa have been shown, that mechanism of its action is similar to the effect of low doses of conjugated estrogens and has proven efficacy on menopausal symptoms, minimizes risk of developing treatment complications. [9-12].

Table I. Analysis of ABPM indices in perimenopausal women groups before and after treatment

Variable		Research group (n=40)	p	Comparison group (n=38)	p	Control group (n=30)	p
SBP 24-h, mmHg	Before	150,91±13,84	0,001	151,69±11,26	0,001	148,42±9,76	0,001
	After	122,86±11,73*		127,42±9,87		121,94±8,39	
SBP day, mmHg	Before	154,87±14,31	0,001	155,73±15,18	0,001	153,92±9,43	0,001
	After	126,76±11,24*		131,42±10,69		126,14±9,97	
SBP night, mmHg	Before	137,37±16,41	0,001	138,16±18,91	0,001	134,34±12,88	0,001
	After	117,64±8,28#		123,78±8,53		119,87±7,42	
DBP 24-h, mmHg	Before	89,46±9,97	0,001	90,82±11,36	0,05	87,17±8,49	0,001
	After	78,27±8,64#		83,18±8,51		76,18±7,92	
DBP day, mmHg	Before	95,18±8,93	0,001	93,46±9,33	0,001	90,64±7,83	0,001
	After	79,76±7,49*		86,93±8,42		78,61±8,37	
DBP night, mmHg	Before	79,33±9,68	0,001	78,63±10,28	0,087	77,83±10,49	0,001
	After	74,82±9,28		76,94±8,36		72,97±8,16	
SBP variability 24-h, mmHg	Before	18,74±2,92	0,011	18,36±3,17	0,053	14,24±2,38	0,087
	After	13,87±2,43*		16,49±2,73		13,67±1,92	
SBP variability day, mmHg	Before	20,67±3,23	0,001	19,94±2,92	0,051	15,43±2,18	0,052
	After	13,38±2,46*		17,18±3,11		12,86±1,81	
SBP variability night, mmHg	Before	17,84±3,67	0,013	17,36±4,39	0,054	13,42±2,68	0,081
	After	13,92±2,19#		15,64±2,47		11,93±1,81	
DBP variability 24-h, mmHg	Before	14,28±2,49	0,052	14,42±2,27	0,068	12,64±2,16	0,076
	After	11,73±1,67		12,83±1,96		11,47±1,58	
DBP variability day, mmHg	Before	15,62±2,38	0,014	15,37±2,16	0,073	13,63±1,76	0,082
	After	11,86±2,19#		13,94±2,78		11,92±2,27	
DBP variability night, mmHg	Before	13,43±2,61	0,017	13,84±2,47	0,062	12,48±2,14	0,746
	After	11,28±1,76#		12,69±1,82		11,07±1,63	

Notes:

1. M – the sample mean, σ – standard quadratic deviation
2. * - $p < 0.01$ comparing research and comparison groups indices after treatment
3. # - $p < 0,05$ comparing research and comparison groups indices after treatment

THE AIM

The aim of our research was to study the effects of cimicifuga racemosa (black cohosh, CR BNO 1055, Klimadynon) on the hemodynamics parameters and quality of life in perimenopausal women with arterial hypertension.

MATERIALS AND METHODS

The research involved 78 symptomatic perimenopausal women with arterial hypertension (AH) and menopausal syndrome (MS) and 30 hypertensive women with a stable course of AH without manifestations of the MS as a control group. Groups of the research consisted of patients, who received antihypertensive therapy irregularly or did not receive treatment at all. Before participation in our research every patient signed the informed consent according to the requirements of the Declaration of Helsinki 1975. The day before randomization and 8 weeks after prescribing differentiation therapy in patient groups, ambulatory blood

pressure monitoring (ABPM) and quality of life (QoL) evaluation were made.

The criteria for inclusion of women into the research were: perimenopausal period; AH without associated clinical conditions and willingness to cooperate. Exclusion criteria were: presence of coronary heart disease, myocardial infarction or stroke, organic valve diseases, severe heart rhythm and conduction disturbances, heart failure, peptic ulcer, chronic respiratory diseases, chronic kidney disease, symptomatic arterial hypertension, cancer. All patients were examined by a gynecologist, had an intact uterus and ovaries.

The protocol of the study included anamnesis collection, objective investigation, obligatory laboratory and instrumental studies due to the recommendations of the European Society of Cardiology [13]. The degree of MS manifestations was evaluated by counting the Kupperman modified menopausal index (MMI) [14]. In order to evaluate the treatment efficacy, ambulatory monitoring of blood pressure was

Table II. Dynamics of quality of life indicators in perimenopausal women groups before and after treatment

Domains of quality of life		researchgroup (n=40)	p	comparisongroup (n=38)	p	controlgroup (n=30)	p
Physical	Before	11,24±2,05	0,018	11,78±1,93	0,053	14,27±2,01	0,124
	After	15,49±1,91*		13,86±1,74		15,89±1,94	
Psychological	Before	12,23±1,73	0,024	12,18±1,51	0,717	14,62±2,19	0,053
	After	15,04±1,67*		13,26±1,78		16,28±1,98*	
Level of Independence	Before	13,39±1,94	0,051	13,26±2,27	0,084	14,38±1,84	0,054
	After	15,64±1,82#		13,97±2,02		15,67±1,54*	
Social Relationships	Before	12,57±1,96	0,086	12,63±2,16	0,094	14,46±2,21	0,131
	After	13,34±1,71		13,41±2,20		14,79±1,44	
Environment	Before	12,39±1,62	0,065	12,28±1,52	0,128	13,23±2,11	0,129
	After	13,02±1,43		12,74±1,21		13,99±1,87	
Spirituality/ Religion/ Personal Belief	Before	13,32±1,64	0,136	13,51±1,47	0,143	14,38±2,08	0,118
	After	13,96±1,26		13,77±1,39		15,24±1,93	
Over all QoL and general health perceptions	Before	12,36±1,38	0,028	12,23±1,40	0,05	13,84±2,18	0,038
	After	14,39±1,24*		14,01±1,38*		15,51±1,89*	

Notes:

1. M – the sample mean, σ – standard quadratic deviation
2. * - $p < 0.01$ comparing research and comparison groups indices after treatment
3. # - $p < 0.05$ comparing research and comparison groups indices after treatment

performed using the devices “ABPM-02” and “ABPM-04” (Meditech, Hungary) in the automatic mode according to the generally accepted method [15,16]. Evaluation of QoL indices was conducted using the World Health Organization questionnaire WHO-100 [17, 18]. Assessment of the overall QoL and the six major domains of QoL: physical and psychological domain, level of independence, social relationships, environment and spiritual was determined.

After a preliminary examination by simple randomization method, patients with AH and MS were randomized into 2 groups – the research group (40 patients) and the comparison group (38 patients). Standard antihypertensive therapy (ACE inhibitors, diuretics, long-acting calcium antagonists, β -blockers) were prescribed to all patients, according to the recommendations of the European Society of Cardiology [13]. The study groups were related to the age and duration of AH, there were no significant differences in the severity and duration of MS manifestations in the research and the comparison group.

Cimicifuga racemosa extract (black cohosh, CR BNO 1055, Klimadynon) in a dose of 20 mg per os (30 drops or 1 tablet) 2 times a day added to standard treatment of the research group perimenopausal women. Patients of the comparison group and group of hypertensive women without MS manifestations continued receiving of standard antihypertensive therapy.

Statistical data were analyzed using SPSS version 16 with Student-t test parametric criterion, non-parametric Mann-Whitney test, the parametric and nonparametric coefficients of the correlation according to the generally accepted recommendations. Data of statistical analysis

was presented as $M \pm \sigma$, where M was the mean value, σ – standard deviation. The level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

After 8 weeks of treatment in all study groups, number and severity of complaints were decreased. However, the positive dynamics of MS complaints was more pronounced in patients of research group, who received Cimicifuga racemosa with standard antihypertensive therapy. According to MMI, it was found that the parameters of neurovegetative and psychoemotional manifestations in the research group were significantly lower than in comparison group (neurovegetative manifestations in research group decreased from $27,8 \pm 4,3$ to $11,7 \pm 2,2$ points ($p < 0.001$) and psychoemotional from $10,6 \pm 2,4$ to $5,9 \pm 1,7$ points ($p < 0.05$), in comparison group neurovegetative manifestations decreased from $26,8 \pm 4,3$ to $22,1 \pm 2,7$ points ($p > 0.1$), psychoemotional - from $10,3 \pm 2,3$ to $8,1 \pm 1,7$ points ($p > 0.1$)), which indicated a greater effectiveness of complex treatment.

Analysis of ABPM indicators showed in the patients of all study groups before treatment, the 24-hours, day and night indicators of SBP and DBP exceeded the established norm values (table I). The variability of SBP and DBP per day in groups of perimenopausal women with MS were also higher than normal, indicating excessive blood pressure fluctuations. An analysis of the daily profile of BP in patients of all treatment groups has demonstrated the advantage of the non-dipper type over the “dipper”.

Under the treatment influence, ABPM indicators in all groups had a unidirectional tendency: treatment resulted in lowering SBP and DBP in the daytime and at night. In general, patients of research group who received standard antihypertensive treatment with cimicifuga racemosa found a more pronounced decrease in the SBP and DBP for day and night compared with patients in the comparison group receiving standard antihypertensive therapy.

Indicators of SBP and DBP variability for the 24 hours, day and night in patients of research group after 8 weeks of treatment significantly reduced to the recommended normal values; patients of comparison group under the influence of standard antihypertensive therapy observed a significant decrease only the SBP variability, but these parameters still remained above the recommended normal values, significant decrease of the DBP variability did not occur. Comparison of variability parameters among patients of research and comparison groups showed that parameters of SBP variability for 24-h, day and night in the research group were significantly lower than those of comparison group of women.

It should be noted that in women of the research group under the influence of therapy with cimicifuga racemosa was determined a significant increase in the daily index of SBP - from $10,1 \pm 1,7$ mm Hg. to $12,8 \pm 1,4$ mm Hg ($p < 0,05$), which indicates a more pronounced decrease in blood pressure at night and, probably, the restoration of the physiological circadian rhythm of BP. In women of the comparison group, receiving standard antihypertensive therapy, there was no significant daily index change.

The treatment led to positive dynamics of QoL domains in all groups of patients: there was a significant increase of the physical domain indexes ($p < 0,01$ in research group, $p < 0,05$ in comparison group), which was a consequence of improving the health condition, reducing fatigue, increasing vital activity (table II). But the physical domain in women of research group after 8 weeks of treatment was significantly higher than that of the comparison group ($p < 0,01$). Also in the research group, under the influence of standard antihypertensive treatment with cimicifuga racemosa, there was an increase in the indicators of the psychological domain and the domain of independence ($p < 0,05$); in the comparison group only a tendency of the increase of the indicated domains was observed; the indicators of the domains were significantly lower compared with the research group. In all groups of patients, after 8 weeks of treatment, a significant increase of overall QoL and and general health perceptions was recorded, which was evidence of the treatment efficiency ($p < 0,05$).

DISCUSSION

Recent studies shows that the occurrence of long-lasting chronic diseases is associated with inequalities in QoL (physical and psychological domains) [22]. In other study, the participants with AH had significantly lower scores in the QoL overall and physical health, that is suggested that more attention should be paid to the quality of life management among hypertensive patients [9, 20].

Midlife women are a category of risk of adverse health outcomes because of menopause [23]. Duration of menopausal symptoms over the menopause transition may be different and sometimes can significantly decrease the QoL of midlife women, which requires a medicine correction [24].

Clinical studies confirm results, that Cimicifuga racemosa (Black cohosh) significantly reduce components of MS (vasomotor, psychiatric, physical, and sexual symptoms) and may therefore be an alternative to hormone replacement therapy in this item. [9,12].

Present study shows, that menopausal syndrome significantly worsens the course of arterial hypertension in women in the period of perimenopause. According to ABPM, women with AH with MS manifestations together with SBP and DBP increase showed an increment of systolic and diastolic blood pressure variability, which leads to increase of the cardiovascular complications risk. The disturbances of QoL in women with AH and MS in perimenopause are manifested by the inhibition of physical activity, mental functions, reduced workability, which result in a significant reduction of the overall QoL.

Standard antihypertensive therapy according to ABPM in perimenopausal women with AH and MS leads to a significant reduction in the level of SBP and DBP, partly influence on vegetative imbalance without normalization of the variability of systolic and diastolic blood pressure and does not significantly influence on the dynamics of neurovegetative and psychoemotional manifestations of MS according to the MMI assessment.

Appointment to perimenopausal women with AH and MS cimicifuga racemosa in addition to antihypertensive treatment leads to a significant decrease in neurovegetative and psychoemotional components of the MMI, contributes to a significant reduction in systolic and diastolic blood pressure per day, normalization of the of blood pressure variability parameters. On the background of 8 weeks treatment, as evidence of therapy effectiveness the quality of life of women is improving.

CONCLUSIONS

Thus, the use of cimicifuga racemosa in addition to antihypertensive treatment in perimenopausal women with AH and MS has a positive impact on systolic and diastolic blood pressure, normalization of the of blood pressure variability parameters, improve quality of life of this patients, which has been the basis for further study and widespread introduction into clinical practice.

REFERENCES

1. "Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine" «Zdorov'ja dlja vsih» [Electronic resource]. – Access mode: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdov.html>.
2. Soto-Rodríguez A, García-Soidán JL, de Toro-Santos M, et al. Clinical trial with educational intervention in perimenopausal women with cardiovascular risk factor. *Gac Sanit*. 2017 Jan - Feb;31(1):48-52.
3. Dosi R, Bhatt N, Shah P, et al. Cardiovascular disease and menopause. *J Clin Diagn Res*. 2014 Feb;8(2):62-4.

4. Harlow SD, Karvonen-Gutierrez C, Elliott MR et al. It is not just menopause: symptom clustering in the Study of Women's Health Across the Nation. *Womens Midlife Health*. 2017;3. pii: 2. doi: 10.1186/s40695-017-0021-y.
5. Brooks HL, Pollow DP, Hoyer PB. The VCD mouse model of menopause and perimenopause for the study of sex differences in cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)*. 2016 Jul;31(4):250-7.
6. Bener A, Falah A. A measurement-specific quality-of-life satisfaction during premenopause, perimenopause and postmenopause in Arabian Qatari women. *J Midlife Health*. 2014 Jul;5(3):126-34.
7. Lewis CE, Wellons MF. Menopausal hormone therapy for primary prevention of chronic disease. *JAMA*. 2017;318(22):2187-9.
8. Hickey M, Banks E. NICE guidelines on the menopause. *BMJ*; 2016: 352.
9. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858
10. Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Oct;29(5):478-83.
11. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003 Mar 14;44 Suppl 1:S67-77.
12. Wuttke W, Jarry H, Becker T, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):159-70.
13. Parati G, Stergiou G, O'Brien E., et al. European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014 Jul;32(7):1359-66.
14. Tatarchuk T.F. Eddokrinnaia giniekologija. Kijev: Med. uniform. agenstvo, 2003:304
15. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(Suppl 2):S307-11.
16. O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
17. Resources for new WHOQOL Centers. Translation Methodology. Preparation and administration of the Pilot WHOQOL. Scoring and Analysis. Geneva: WHO;1995:22.
18. Metodyka ocinky jakosti zhyttia Vsesvitnoi organizacii okhorony zdorovia: ukrainska versia: Rekomendacii po vykorystaniu. Za nauk. red. SV Pkhidenko. Dnipropetrovsk: Porogy;2001:58
19. Höfelmann DA, Gonzalez-Chica DA., Peres KG, et al. Chronic diseases and socioeconomic inequalities in quality of life among Brazilian adults: findings from a population-based study in Southern Brazil. *Eur J Public Health*. 2017 Dec 25. doi: 10.1093/eurpub/ckx224.
20. Cao W, Hou G, Guo C, et al. Health-promoting behaviors and quality of life in older adults with hypertension as compared to a community control group. *J Hum Hypertens*. 2018 May 23. doi: 10.1038/s41371-018-0073-y.
21. Soto Rodríguez A, García Soidán JL, Arias Gómez MJ, et al. Educational intervention on cardiovascular parameters in perimenopausal women with a cardiovascular risk factor. Randomised clinical trial. *Med Clin (Barc)*. 2018 Mar 9;150(5):178-84.
22. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of Menopausal Symptoms over the Menopause Transition. *JAMA Intern Med* 2015Apr 1; 175(4): 531-9.
23. Harlow SD, Karvonen-Gutierrez C, Elliott MR, et al. It is not just menopause: symptom clustering in the Study of Women's Health Across the Nation. *Womens Midlife Health*. 2017;3. pii: 2. doi: 10.1186/s40695-017-0021-y. Epub 2017 Jul 27.
24. Mehrpooya M, Rabiee S, Larki-Harchegani A, et al. A comparative study on the effect of "black cohosh" and "evening primrose oil" on menopausal hot flashes. *J Educ Health Promot*. 2018 Mar 1;7:36.

Conflicts of interest:

The Author declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Natalia V. Gorach

Stetsenka str., 8, ap. 68, 04136, Kiev, Ukraine

tel: +380632412666

e-mail: natagorach@gmail.com

Received: 30.03.2018

Accepted: 25.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**PECULIARITIES OF THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA
IN PATIENTS WITH EXCESSIVE BODY WEIGHT OR OBESITY****ODMIENNOŚCI W PRZEBIEGU ASTMY OSKRZELOWEJ
U PACJENTÓW Z NADWAGĄ LUB OTYŁOŚCIĄ****Daria O. Lahoda, Valentyna I. Velychko, Victoriia E. Nakhashova**

ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, ODESSA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Clinical studies that were devoted to the analysis of the asthma course during concomitant obesity or excessive body weight, demonstrated a number of typical features. Both asthma and obesity or overweight are diseases that form a persistent chronic inflammatory process in the body. The combination and mutual enhancement of the factors of chronic inflammation leads to a more severe clinical course of asthma and reduced control of the disease.

The aim: The main goal of our study was to determine the peculiarities of the course of bronchial asthma of various degrees of severity in patients with excessive body weight or obesity.

Materials and methods: Anamnesis and examination of 86 patients with a major diagnosis of bronchial asthma were performed. According to the body weight index, patients were divided into two groups: main and comparison, and 20 somatic-healthy patients who were included in the control group also participated in the study.

Results and conclusions: The patients had upper respiratory tract diseases, namely rhinitis, sinusitis, bronchitis, and pneumonia. A different incidence rate of respiratory infections in a child was noted in patients, depending on the severity of the course. The patients in the main group took an antibiotic on an average 3–4 times a year, of whom patients with severe bronchial asthma took antibiotics 4–5 times a year. In the comparison group, the average level of antibiotic ingestion coincided with that of the control group, namely 1–1.5 times a year. The patients have a close direct correlation between the asthma test and the body mass index. 28.75% of the patients in the main group had no symptoms of allergy. Damp basements, rooms with lots of dust or outdoor work with high concentrations of dust or pollen have a negative effect on the patients with asthma. 81% of the patients in the main group did not adhere to the appointments of the doctor, it should be noted that these are patients with any course of asthma.

KEY WORDS: bronchial asthma, excessive body weight, obesity

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1015-1018

INTRODUCTION

In 2014, the Global Allergy and Asthma European Network conducted a meta-analysis, which confirmed the association between bronchial asthma (BA) and excessive body weight (EBW) or obesity in a population of eight European countries [1, 2]. Clinical studies devoted to the analysis of the asthma course with concomitant obesity and EBW have demonstrated a number of common features, namely it was found that it was usually older people with the presence of various comorbidities. There are indications that the association of asthma and EBW is more common in women. This may be due to a dependence of the asthma course on hormonal changes and features of the mechanism of the relationship of these diseases, taking into account the specific initial metabolism of the adipose tissue in women [3]. However, according to most researchers, there was no significant difference in the main demographic indices among patients with asthma with and without EBW [3,4]. It once again emphasizes that the effect of EBW or obesity on the course of asthma does not depend to a large extent on the lifestyle and social status of the patient, but is likely to have united pathogenetic nature.

A possible mechanism of interaction of asthma and EBW or obesity can be a response that includes a cascade where free fatty acids cause oxidative stress, which affects tumor necrosis factor (TNF- α) and monocyte chemotaxis, which in turn affects monocytes and causes their migration. This interaction causes a response in the adipose tissue, such as the allocation of adipocyte leptin and tumor necrosis factor α (TNF- α), and monocytes release of TNF- α , IL - 1B, interleukin -6 that provoke inflammation and Th-2 immune response, and causes the development or exacerbation of asthma [5, 6].

Thus, according to research results, both asthma and obesity, or EBW are diseases that form a persistent chronic inflammatory process [7]. In the first case, it is more local, concentrated mainly in the walls of the respiratory tract, in the second case it is a chronic general process, which affects many organs and systems. Conditions of maintenance of such inflammation and its further strengthening may be: 1) involvement of large volumes of biological tissues, primarily fat in this process; and 2) participation of large segments of the immune system in it, such as congenital and humoral immunity. Combination and mutual enhancement of these factors leads to a more severe clinical course of asthma and a decrease in the control of the disease [8,9].

THE AIM

The main aim of our study was to determine the peculiarities of the course of asthma of various degrees of severity in patients with excessive body weight or obesity.

MATERIALS AND METHODS

We examined 86 patients (54 women and 32 men whose average age was 42.80 ± 1.19) who had the main diagnosis of bronchial asthma of various degrees of severity, obesity or excessive body weight and were treated on the basis of the Department of Family Medicine and General Practice of Odessa National Medical University. The diagnosis was made in accordance with international approval documents. The inclusion criteria included: approval of the patient to take part in the study, the age of patients over 18 years old; BA of various degrees of severity. Exclusion criteria: refusal to participate in the study, presence of acute infection, acute pathology and decompensation of any somatic concomitant pathology, endocrinous obesity, metabolic syndrome, oncological pathology, mental disorders. Distribution of patients to groups was carried out by simple randomization with stratification elements.

The patients were divided into two groups: the group O1- patients with asthma against the background of overweight or obesity ($n = 60$), group P2- patients with asthma with harmonic physical development ($n = 26$) in the background. Also, the study included 20 practically healthy individuals with harmonious physical development. All patients were able-bodied.

The patients were asked to have a comprehensive examination, which included: anamnesis, routine physical examination, ACT test, anthropometry, and a study of the component body composition using bioelectric impedance on the OMRON BF 51 (Japan) device. The functional method of the study is spirometry on the apparatus of Alpha Spirograph (Germany). In order to evaluate the function of external respiration, our study took into account the most widely used indicators, namely VC – vital capacity, FEV1 – and PEF.

Statistical analysis was carried out according to generally accepted methods of variation statistics. Validity was evaluated by the Student *t* criterion. Differences were recognized as important at the significance level of $p \leq 0.05$. The correlation connection was established using the Spearman correlation coefficient.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the hygienic hypothesis proposed by Strachan with co-authors, the reduction of contact with infectious agents reduces the possibility of switching the Th2-cell immune response formed during the antenatal and neonatal periods with predominance of it over the Th1-cell response towards the balanced ratio of T-helper of the 1st and 2nd types, which promotes persistence of allergic inflammation [10]. Therefore, in taking the patients' anamnesis, we paid attention to the childhood,

namely, viral and bacterial infections and the frequency of such diseases per year. The patients in the main group dominated in the upper respiratory tract diseases, namely, rhinitis diagnosed in 100% of cases; sinusitis – in 60%; bronchitis – in 55%; and in 40% of cases pneumonia was diagnosed. In the patients, depending on the severity of the course, a different incidence of respiratory infections in childhood was noted, and the patients with mild progress were mostly ill on an average 5 times a year (70%), and the patients with moderate to severe course fell ill 10 or more times per year (65%). A similar tendency was observed among patients in the comparison group, but only 30% of patients fell ill more than 10 times a year, but the incidence was lower, namely rhinitis was diagnosed in 95% of cases, pharyngitis and bronchitis were revealed rarer, no more than 40%. The patients who were included in the control group were ill more than 10 times a year only in 20% of cases; the most common diseases were mainly rhinitis (95%) and bronchitis (25%). The frequency of antibiotic use in children (in the period of the active development of adaptive immunity) is also of importance, so we have found that patients in the main group took an antibiotic on an average 3–4 times a year, of which patients who had a severe course of bronchial asthma took antibiotics more frequently, up to 4–5 times a year. In the comparison group, the average level of antibiotic ingestion coincided with that of the control group, namely 1–1.5 times a year.

It is commonly known that EBW or obesity is an aggravating factor in the course of bronchial asthma. By stratification method, our patients were divided by the severity of the course of asthma. Thus, the patients in the main group had mild ($n = 10$), moderate ($n = 28$) and severe ($n = 22$) BA. In the comparison group, patients had an intermittent ($n = 16$) and moderate severity course ($n = 10$). But according to the design of the study, all patients in the comparison group had a harmonious physical development, but in this group of patients, the body component composition was also studied. The data on the body mass index and its component composition in relation to the severity of the course are given in Table I.

A correlation analysis of the indices presented in Table I was performed. It was found that body mass index and ACT test had a strong direct correlation, that is, the higher BMI, the lower are the indices of the asthma control and ACT tests, respectively ($r = 0.87$).

In case of allergic history, 28.75% of patients in the main group had no symptoms of allergy of other organs. Those patients in the main group who had allergic manifestations of the respiratory tract in the history were most often noted allergies to different plants, namely 30% of patients; the second was skin and gastrointestinal allergy to food and household chemicals. In the comparison group, 30% of patients did not have other allergic manifestations, but a combined allergy to plants and food products was diagnosed in 70% of patients. In the control group, other allergic manifestations were determined in 25% of the patients; they were not of a permanent nature and in most cases developed during the flowering of one or another

Table 1. Body mass index and patients' body component composition of the main group and the comparison group.

Group	Nº	Degree of severity	BMI kg/sm ²	% fat	Visceral fat	ACT-test
Main	1	Mild	**29.24±1.18*	34.62±1.87*	**13.40±1.53*	**19,4±0,5
	2	Moderate	**30.56±0.43*	36.36±1.08*	**12.07±0.73*	14,6±0,4*
	3	Severe	**34.92±1.35*	42.40±2.65*	**16.64±1.91*	**10,4±0,4*
Comparison	1	Intermittent	22.14±0.67	25.74±3.08	5.13±0.82	19,3±0,6
	2	Moderate	24.70±0.14	39.3±0.01	6.00±1.41	13,9±0,6

Note: * $p_{0-ci} \leq 0.05$ (CI – intermittent comparison group)

** $p_{0-cm} \leq 0.05$ (CM – moderate comparison group)

plant. Allergic manifestations of hereditary nature were observed in 70% of patients in the main group, in 40% of patients in the comparison group and in 20% of the control group. In 36.6% of patients in the main group asthma had its continuation from relatives, in the comparison group - 15%, respectively.

Working conditions are of importance in the course and control of asthma. Damp basements, rooms with lots of dust or vice versa, outdoor work with high concentrations of dust or pollen have a negative effect on patients with bronchial asthma. Among our patients, the main group had 40% acceptable working conditions, 56.6% worked at harmful production, and only 3.4% of patients worked in optimal conditions, in accordance with the Labor Code of Ukraine. In the comparison group, it made 40%, 50%, and 10% respectively. However, the patients increased asthma control with changing working conditions for the best.

It is well-known that controlled physical activity positively affects the course of asthma. Our study has found that few of the patients knew about it, but if they knew, they did not follow this postulate. So we found that 40% of patients in the main group walked no more than 2000 steps per day, 30% of patients walked 3000 steps and only 5 of 60 walked 5000 or more steps per day. As for the comparison group, they walk a little more. For example, 5000 or more steps per day are walked by 20% of patients, which is twice as high as in the main group. Additional physical exercises are performed by only 10% of patients in the main group at home for 5-10 minutes several times a week and 20% of patients in the comparison group, but not regularly. Harmful habits in the form of smoking were registered in 36.6% of the patients in the main group and in 30% of the comparison group; they smoked on an average 1 pack of cigarettes per day. None of the patients practice respiratory gymnastics.

The first manifestations of BA in 80% of the patients of the main group and the comparison group were identical and most frequently there was an asthma attack against the background of colds, flu or pneumonia, or soon after them in 80%, only 20% of patients began to feel suffocation against the background of somatic well-being. The triggers in exacerbating the course of asthma in patients of the main and comparison group were the same, namely changes in weather conditions, dampness, and colds. Frequent exacerbations were noted in the spring-autumn period in 63%

of patients. The number of exacerbations in patients in the main group was greater, and was 2.2-3.1 times a year, compared with 1.1-1.6 times in the comparison group ($p \leq 0.05$). Similar data were obtained regarding the hospitalization of our patients, namely 2.2 times in the main group and 0.5-0.8 times a year in the comparison group ($p \leq 0.05$).

Today, a characteristic feature of the course of infectious diseases is a significant increase in chronic infectious and inflammatory diseases, which have a negative impact on the course of BA [11]. In conducting our study, we were interested in such indices as the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and eosinophilic cationic protein (ECP) as markers of chronic inflammation. We found that patients in the main group having severe BA had mean ECP values of 36.95 ± 3.73 ng / ml, patients with moderate and mild progress of 23.55 ± 2.38 ng / ml and 19.88 ± 1.88 ng / ml ($p \leq 0.05$; $p \leq 0.05$), respectively. In the patients of the comparison group, a tendency to much lower indices of ECP was observed, namely 18.36 ± 2.67 ng / ml in intermittent course of BA and 14.66 ± 2.55 ng / ml in moderate course ($p \geq 0.05$).

It was also found that patients with severe asthma who had frequent antibiotic preparations in the history, had an average ESR of 18 ± 0.3 mm Hg. compared with 10 ± 0.5 and 9 ± 0.2 in the comparison and control group, respectively ($p \leq 0.05$; $p \leq 0.05$). That is, it can be concluded that patients with a severe course with the history of frequent antibiotic preparations, have a direct close correlation with chronic persistent inflammation, as evidenced by the high level of eosinophilic cationic protein and ESR ($p = 0.973$).

According to the international global strategy for treating GINA BA, patients with asthma should be treated for a long time; our study found that 76% of the patients in the main group did not follow the appointments of the doctor, it should be noted that they are patients with any course of BA. In the comparison group, 23% of patients had a good compliance and adherence to the prescribed therapy. The most commonly used "drug of the first aid" in both groups of patients was salbutamol, and according to the severity of the course, patients used it from 2-3 times a month to daily repeated use in the severe course of asthma. The data obtained coincide with studies conducted in the UK and presented in the NRAD report, which suggests that excessive use of β -adrenergic agents is short-acting and drugs of basic therapy are not sufficient, which is characteristic of most patients [12].

Thus, asthma in patients with excessive body weight or obesity has a more severe course and chronic persistent inflammation; therefore, an individualized selection of complex therapy should be made for patients with EBW or obesity, in addition to the basic one and there is a need for clear recommendations and general practitioners and family medicine doctors in management of such patients.

CONCLUSIONS

1. The patients with severe bronchial asthma in the presence of excessive body weight or obesity in their infancy were twice as likely to be infected with viral and bacterial infections and took antibacterial drugs than patients with a mild and intermittent degree of the course.
2. There was established a close direct correlation between the body mass index and the patient's ACT test, i.e., the larger the body mass index, the lower is the control of bronchial asthma by the patients ($r = 0.872$).
3. At least 40% of the patients with bronchial asthma in the presence of excessive body weight or obesity have sedentary lifestyle, do not practice physical activity and walk less than 2,000 steps a day.
4. The patients with severe bronchial asthma had a history of frequent intake of antibiotic preparations and a more severe chronic persistent inflammation, which had a direct strong correlation with eosinophilic cationic protein and ESR ($r = 0.973$).
5. The complication to treatment in patients was critically low and amounted to an average of 20%, which led to poor control of asthma and improper use of the drugs of "first aid".

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, 2017. Available from: www.ginasthma.org
2. Gibson J, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory Health and Disease in Europe: The new European Lung White Book. European Respiratory Journal 2013 Sep; 42(3): 559-63

3. Scott H. et al. Airway Inflammation is Augmented by Obesity and Fatty Acids in Asthma. European Respiratory Journal. 2011; 38(3): 594-602
4. Schatz M, Zeiger RS, Zhanq F et al. Overweight/Obesity and Risk of Seasonal Asthma Exacerbations. Journal Allergy Clin Immunology Pract 2013; 6: 618-622.
5. Kim Sang-Ha, E. Rand Sutherland, Erwin W. Gelfand Is There a Link Between Obesity and Asthma? Allergy Asthma Immunol Res. 2014 May; 6(3): 189-195
6. Assad N, Qualls C, Smith LJ et al. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 319-326.
7. National Center for Environmental Health. Fact sheet 2010. Asthma and obesity. [Electronic resource]. Available from: <http://www.cdc.gov>
8. Mineyev VN, Lalayeva TM, Trofimov VI Bronchial Asthma and Obesity (Internet Resource). Available from: cyberleninka.ru
9. Pertseva T.A, Nudga N.P. Astma and obesity: is there any interconnection? Ukraynskyy pulmonologichnyy zhurnal 2011; 1: 61-64.
10. Chernysheva O.Ye. Role of infectious-inflammatory process in forming bronchial asthma in children. Zdorovye rebyonka 2014; 4 (55): 117-124.
11. Klimenko V.A, Adaryukova L.M, Plakhotnaya O.N. et al. Virus-induces bronchial asthma in children: state of problem and way of its resolving. Astma i alergiya 2011; 4: 50-57.
12. Royal College of Physicians. Why Asthma Still Kills? The National Review of Asthma Deaths (NRAD) [online] 2014. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills> [Last accessed: December, 2016].

The data in the article is part of a scientific research project of MOH of Ukraine and the Department of Family Medicine and General Practice of Odesa National Medical University "Age features in treatment and rehabilitation of pulmonary, endocrinological diseases in overweight patients in Family Practice" (registration number 0115U006645).

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflicts of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Daria Lahoda

Bazarnaia str.19 f.10, Odesa,Ukraine

tel: +380966419743

e-mail: dlagoda19@gmail.com

Received: 10.03.2018

Accepted: 05.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИН ТА СУДИН СЕЛЕЗІНКИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

ULTRAMICROSCOPIC FEATURES OF CELLS AND VESSELS OF THE SPLEEN (EXPERIMENTAL STUDY)

Леонід П. Горальський¹, Оксана Ф. Дунаєвська¹, Наталія Л. Колеснік¹, Людмила О. Стеченко²,
Наталія Є. Гриневич³, Ростислав Ф. Камінський², Людмила М. Сокурєнко²

¹ ЖИТОМИРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРОЕКОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЖИТОМИР, УКРАЇНА

² НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ, КИЇВ, УКРАЇНА

³ БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, БІЛА ЦЕРКВА, УКРАЇНА

Leonid P. Goralsky¹, Oksana F. Dunaievska¹, Nataliia L. Kolesnik¹, Liudmyla A. Stechenko²,
Nataliia E. Grynevych³, Rostyslav F. Kaminsky², Liudmyla M. Sokurenko²

¹ ZHYTOMYR NATIONAL AGROECOLOGICAL UNIVERSITY, ZHYTOMYR, UKRAINE

² O.O. BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

³ BILOTSEKIVSKY NATIONAL AGRARIAN UNIVERSITY, BILA TSEKVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Селезінка – це багатофункціональний непарний орган, який є біологічним фільтром, однак будова її у експериментальних тварин з'ясована не в повній мірі.

Матеріали та методи: У роботі з'ясовано ультрамікроскопічну будову клітин та судин селезінки на лабораторних тваринах (*Rana lessonae* C – ставкова жаба та *Rana ridibunda* P – озерна жаба).

Результати: Цитопопуляція селезінки сформована лімфоцитами, нейтрофілами, еритроцитами, макрофагами, плазматичними клітинами тощо. Особливістю клітинного складу паренхіми селезінки жаб є значна кількість нейтрофілічних еозинофілів. У цитоплазмі клітин містилися органели, характерні для соматичних клітин. Ендотеліальна вистилка та будова базальної мембрани капілярів, яка має вигляд пластини, що утворена з 8-12 ендотеліальних клітин, згрупованих у комплекси і поєднаних між собою адгезивними контактами у зонах злипання, експериментально обґрунтовує соматичний тип ендотелію судин мікроциркуляторного русла. Такі клітини містяться на базальній мембрані, оточені щільним сплетенням колагенових, еластичних волокон та основною речовиною, а місця з'єднання ендотеліоцитів між собою мають неправильні контури. Ядра ендотеліоцитів з усіх сторін оточені цитоплазмою, в якій виявляються піноцитозні міхурці.

Висновки: Отримані результати представляють великий інтерес для еволюційної імуноморфології, екстраполяція на людину яких покращує розуміння мікроциркуляції, транспорту речовин в селезінці та механізмів формування імунної відповіді.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: селезінка, жаби, електронномікроскопічне дослідження, судини, ендотеліоцити

ABSTRACT

Introduction: The spleen is a multifunctional odd organ, which is a biological filter, but its structure in experimental animals is not fully understood.

Materials and methods: The ultramicroscopic structure of the cells and vessels of the spleen of amphibian animals (*Pelophylax lessonae* C. - the pool frog and *Pelophylax ridibundus* P. - the marsh frog) are elucidated in the research.

Results: The cytopopulation of the spleen is formed by lymphocytes, neutrophils, erythrocytes, macrophages, plasma cells etcetera. A feature of the cellular composition of the parenchyma of the spleen of the frogs is a significant number of neutrophilic eosinophils. The organelles, which situated in the cell cytoplasm, are characteristic of somatic cells. The endothelial lining and the structure of the capillary basement membrane, which has the form of a plate, formed from 8-12 endothelial cells, grouped in complexes and adjoining contacts in adjacent zones, are experimentally substantiated by the somatic type of vascular endothelium of the microcirculatory channel. Such cells are contained on the basal membrane, surrounded by a dense interlacing of collagen, elastic fibers and the main substance, and the sites of endothelial cell adhesion have the uneven contours. The nuclei of the endothelial cells are surrounded by a cytoplasm on all sides, which reveals foamy cysts.

Conclusions: The results obtained are of great interest for evolutionary immunomorphology, the extrapolation of which improves understanding of microcirculation, transport of substances in the spleen, and mechanisms for formation of the immune response.

KEY WORDS: spleen, frog, electron microscopic research, blood vessels, endothelial cells

ВСТУП

Фундаментальною проблемою сучасної біології є дослідження закономірностей розвитку, будови та функціонування органів імунотенезу [1]. Важливим органом лімфоцитотворення та імунітету у людини і тварин, являється селезінка. Селезінка – це багатофункціональний непарний орган, який є біологічним фільтром [2, 3]. Вона виконує фільтрацію крові завдяки розгалуженій мережі судин пульпи. Судини селезінки поділяються на артерії, вени, артеріоли, венули, капіляри та анастомози [4, 5]. Їх об'єднує наявність ендотеліального шару. Ендотеліальні клітини селезінки, які формують цей шар, відіграють важливу роль у складному механізмі активації Т-клітин [6]. Крім того, ендотеліоцити, які утворюють внутрішню клітинну оболонку кровоносних і лімфатичних судин, мають гетерогенність за структурою та функціями [7, 8]. Тому, вивчення мікроскопічної будови судин мікроциркуляторного русла селезінки дуже важливе для з'ясування механізму генезу захворювань різної патології, які мають судинне походження [9] та ролі селезінки у серцево-судинній регуляції [10]. Притому, вивчення ендотеліальних контактів дозволить краще зрозуміти патогенез деяких спадкових та інфекційних захворювань [11]. Знання про імунну систему загалом важливе для збереження і відновлення популяцій [12], отримані результати певною мірою екстраполюються на людину та дозволяють краще зрозуміти механізми мікроциркуляції та імунного захисту в селезінці.

Проте, незважаючи на значні досягнення вітчизняних та зарубіжних імунотенезологів у вивченні селезінки у експериментальних тварин, особливості організації системи імунітету повністю не з'ясовані та недостатньо або дещо фрагментарно висвітлені у літературних джерелах.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було з'ясувати ультрамікроскопічні особливості селезінки на прикладі таких лабораторних тварин як земноводні, які належать до підтипу Хребетних тварин: клас Amphibia – Земноводні (*Rana lessonae* C. – ставкова жаба та *Rana ridibunda* P. – озерна жаба) – клітинного складу та судинного русла.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом для дослідження була селезінка, яку відбирали від лабораторних статевозрілих жаб, (озерної – *Rana ridibunda* P. та ставкової – *Rana lessonae* C.), віком 2-3 роки, обох статей (співвідношення самки: самці – 1:1) у фазі морфотенезу зрілості органу, у кількості 14 проб кожного виду.

Для вивчення загальної характеристики гістологічної будови селезінки, виготовляли серійні парафінові зрізи з наступним фарбуванням їх після депарафінації гематоксиліном та еозином [13].

Для електронномікроскопічного дослідження селезінки матеріал відбирали негайно після розтину черевної

порожнини. Матеріал, після фіксації у 2,5 % розчині глутарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією у 1% розчині оксиду осмію (IV) за Колфілдом, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності (70 , 80 , 90°, 100°) та ацетоні, заливали у суміш епон-аралдит, згідно із загальноприйнятою методикою [13]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомі Reihart, після чого контрастували 2 % розчином уранілацетату і цитратом свинцю та досліджували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К при збільшеннях в 4–20 тисяч разів.

Морфометричні дослідження проводили на напівавтоматичному пристрої обробки графічних досліджень за допомогою програми «Органела». При цьому вивчали клітинний склад, його особливості та основні характеристики.

Уся експериментальна частина дослідження була проведена згідно з вимогами міжнародних принципів інструкції «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.) та відповідного Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного нами електронномікроскопічного дослідження селезінка має певні особливості ультрамікроскопічної будови та структурної організації цитопопуляції білої та червоної пульпи залежно від типу клітин.

Мікроскопічна будова селезінки жаби сформована строמוю, яка утворена капсулою і трабекулами та паренхімою, що представлена червоною (ЧП) і білою (БП) пульпами, чітка межа між якими у жаб, порівняно з теплокровними тваринами [14], особливо класу Ссавці та людиною, відсутня. Проте, в окремих ділянках гістопрепарату межа між ЧП і БП була сформована подвійним шаром дещо сплюснутих клітин ретикулярної тканини, крізь яку проникали відростки дендритних клітин.

ЧП селезінки в основному складалася з пульпарних тяжів і просторів венозних синусів, заповнених вільними елементами крові. Зі сторони пульпи чітко диференціювались адвентиціальні клітини. Також виявлялись округлої форми проеритроцити з великим округлим світлим ядром, базофільні еритробласти з базофільною цитоплазмою і темним ядром, овальної форми поліхроматофільні еритробласти, ацидофільні еритробласти з темним ядром, еритроцити з паличкоподібним ядром та тромбоцити на різних стадіях дозрівання. Нейтрофільний ряд нараховував мієлобласти, промієлоцити, мієлоцити та метамієлоцити. Наші дослідження не заперечують дані щодо клітинного складу інших науковців [15].

БП селезінки була представлена лімфоїдними вузликами (ЛВ) і тяжами за напрямком пульпарних артерій – періартеріальними лімфоїдними півхами. Цитопопуляція БП була сформована великими і малими лім-

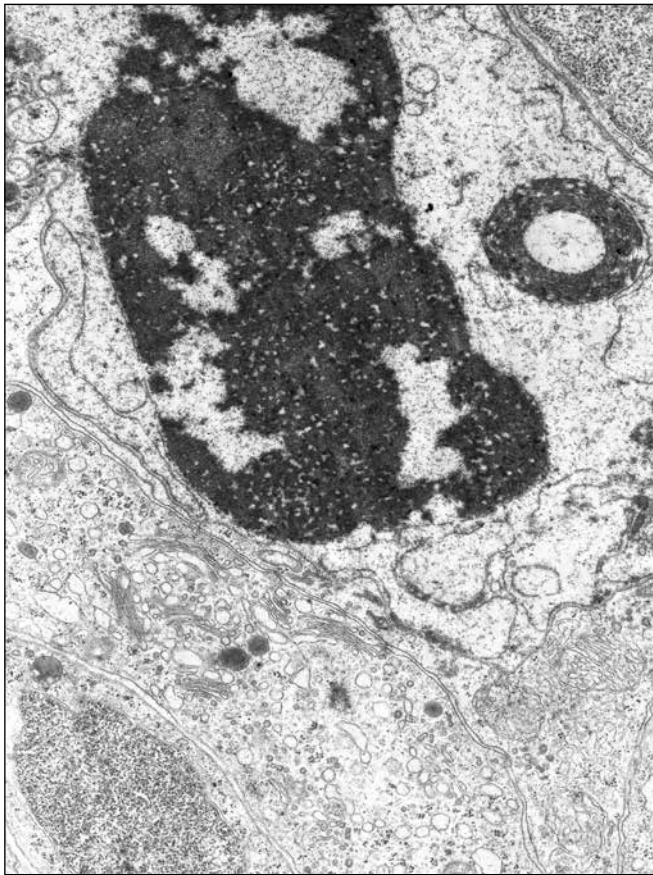


Рис. 1. Ультрамiкроскопiчна будова макрофага селезiнки жаби озерної:

- 1 – цитоплазма;
 - 2 – ядро;
 - 3 – апоптозне тiльце.
- ×6000.

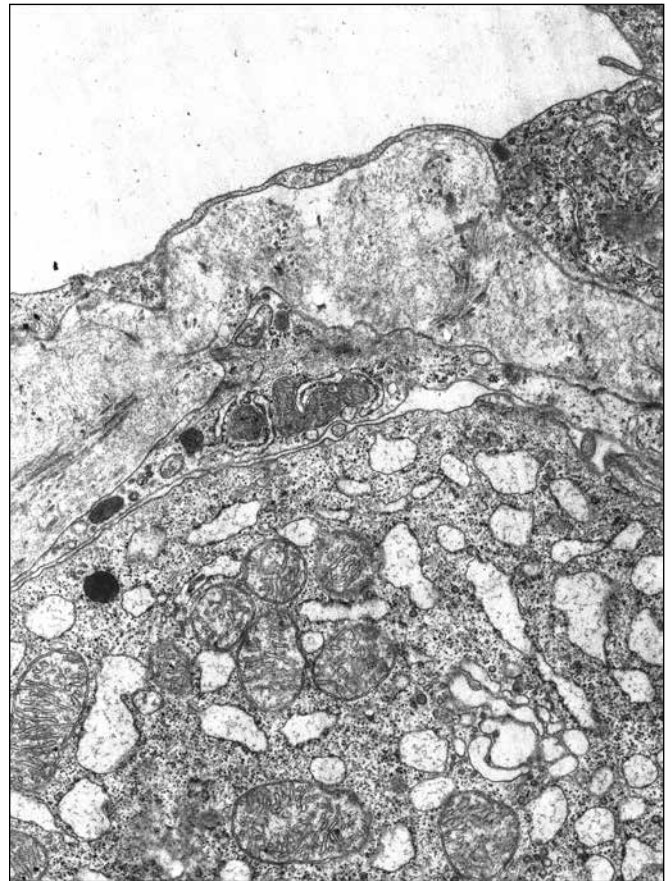


Рис. 2. Фрагмент ультрамiкроскопiчної будови лiмфатичного капiляра селезiнки жаби озерної:

- 1 – ендотелiй;
 - 2 – ендотелiоцит;
 - 3 – плазматична клiтина.
- ×5000.

фоцитами, ретикулярними клітинами, одноядерними і багатоядерними макрофагами, які містили включення гемосидерину внаслідок руйнування еритроцитів. Інколи між клітинами ЛВ зустрічаються мієлоїдні елементи та еозинофільні лейкоцити. Особливістю БП селезінки жаб було щільне розташування у ній клітин і волокон та наявність дендритних макрофагів, а в центральній зоні селезінки, навколо великих судин (вени, артерії), наявність скупчень макрофагів.

В пульпі органу часто виявлялись численні судини, заповнені форменими елементами крові. Останні в ретикулярній тканині селезінки мали хаотичне розташування і знаходились на різних ступенях зрілості.

За результатами електронномікроскопічних досліджень у цитоплазмі клітин паренхіми селезінки жаби озерної виявлялись органели, характерні для соматичних клітин. Серед таких мембранних органел містилась значна кількість лізосом, які мали вигляд пухирців. На місці контакту лізосоми і фагосоми утворювалась вторинна лізосома, в якій відбувалось перетравлення ферментами матеріалу, що потрапляв у клітину завдяки фагосомам. В результаті утворюва-

лось залишкове тільце, частіше неправильної форми, яке сформоване вторинними або первинними лізосомами.

У цитоплазмі нейтрофілів виявлялась значна кількість гранул. В окремих таких клітинах, внаслідок лізису їх плазматичної мембрани, вміст цитоплазми разом з дрібними гранулами, потрапляв у просвіт венозних синусів. У цитоплазмі макрофагів часто виявлялись аутофагосоми, мітосоми, фагосоми, залишкові та апоптозні тільця (рис. 1). Аутофагосоми відмежовані подвійною мембраною, утворені ендоплазматичною сіткою і, зазвичай, в них виявляли аномальні білки. Крім того, виявляли велику кількість первинних лізосом, що мали неактивовані ферменти.

Апоптозні тільця, як правило, утворювались у результаті деструктивних процесів. Притому, часто на поверхні апоптичної клітини з'являлась велика кількість пухирців. У великих клітин такі пухирці розпадались на оточені залишками мембрани фрагменти – апоптозні тільця, у яких інтенсивність забарвлення мітохондрій знижувалась. Після такої морфологічної перебудови клітин у апоптозні тільця, останні у свій



Рис. 3. Фрагмент ультрамікроскопічної будови кровоносного капіляра селезінки жаби озерної:

- 1 – просвіт капіляра;
 - 2 – ендотелій;
 - 3 – лімфоцит;
 - 4 – ендотеліоцит.
- ×4000.

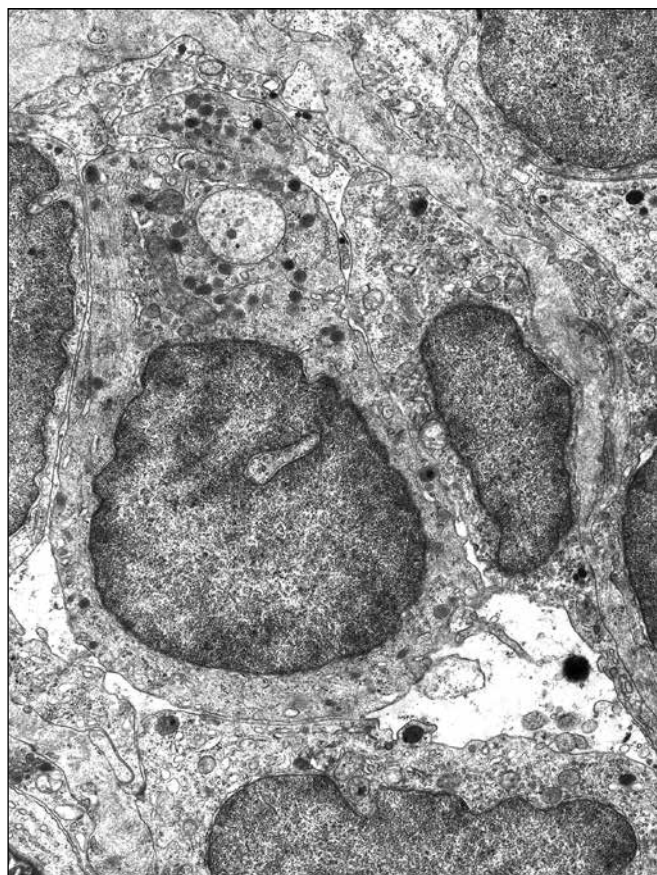


Рис. 4. Фрагмент ультрамікроскопічної будови посткапілярної венили селезінки жаби озерної:

- 1 – контакт;
 - 2 – просвіт венили;
 - 3 – фагосома;
 - 4 – секреторні гранули.
- ×4000.

будові містили залишки органел, цитоплазми, хроматину, цитолемі.

У пульпі селезінки також виявляється значна кількість вільних клітин крові, серед яких еритроцити та лейкоцити, зокрема зернисті. Нейтрофіли характеризувались великою площею цитоплазми, яка насичена гранулами. Проте цитоплазма таких клітин не містила повного набору звичайних органел: у ній частіше виявлялась невелика кількість мітохондрій і слабо розвинений апарат Гольджі. Особливістю ультрамікроскопічної будови лімфобластів є те, що їх ядра не мали чітко контурованих великих ядерець.

У цитоструктурі лімфоїдної тканини пульпи селезінки знаходились і плазматичні клітини. Вони мали округлу форму, ексцентрично розташоване ядро та значну за площею цитоплазму.

Великий інтерес при ультрамікроскопічному дослідженні селезінки викликає структурна організація кровоносних судин. Відомо, що БП селезінки розміщена вздовж артерій, які вийшли із трабекул. У місцях, де оболонка артерії розширюється і утворюються ЛВ,

артерія розгалужується для трофіки самого вузлика. Такі гілки деякі автори називають вузликовими артеріями, які знову галузяться на ланки гемомікроциркуляторного русла, потім виходять із вузлика у ЧП і знову діляться на 2-5 гілок, що прямують у різні напрямки і називаються китичковими артеріолами, які закінчуються еліпсоїдними капілярами [16, с. 242].

З літературних джерел відомо, що ендотелій венонозних синусів селезінки відноситься до ендотеліїв синусоїдного типу [17], що співпадає практично з результатами наших досліджень. Проте, у кровоносних капілярах БП селезінки, як і у інших судинах мікроциркуляторного русла, за результатами наших електронномікроскопічних досліджень, ендотелій судин відноситься до соматичного типу (тобто неперервний). Так, ультрамікроскопічна будова ендотеліальної вистилки та базальної мембрани капілярів, яка має вигляд пластини, що утворена з 8-12 ендотеліальних клітин, згрупованих у комплекси, ендотеліоцити яких поєднаними між собою адгезивними контактами у зонах злипання (zonula adhaerens), свідчить про соматич-

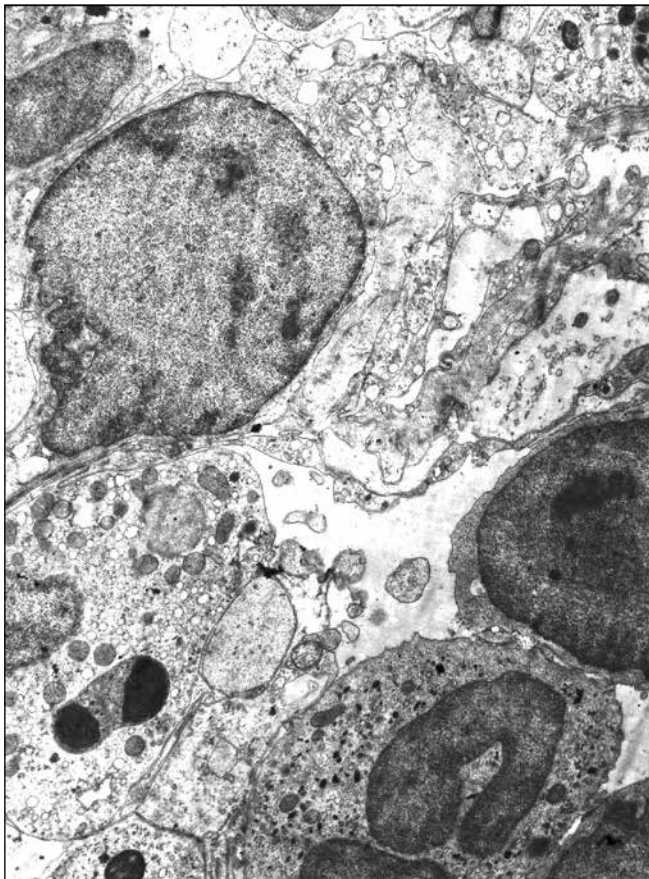


Рис. 5. Фрагмент ультрамікроскопічної будови клітин селезінки жаби ставкової:

- 1 – макрофаг;
 - 2 – нейтрофіл;
 - 3 – лімфоцит.
- ×3000.

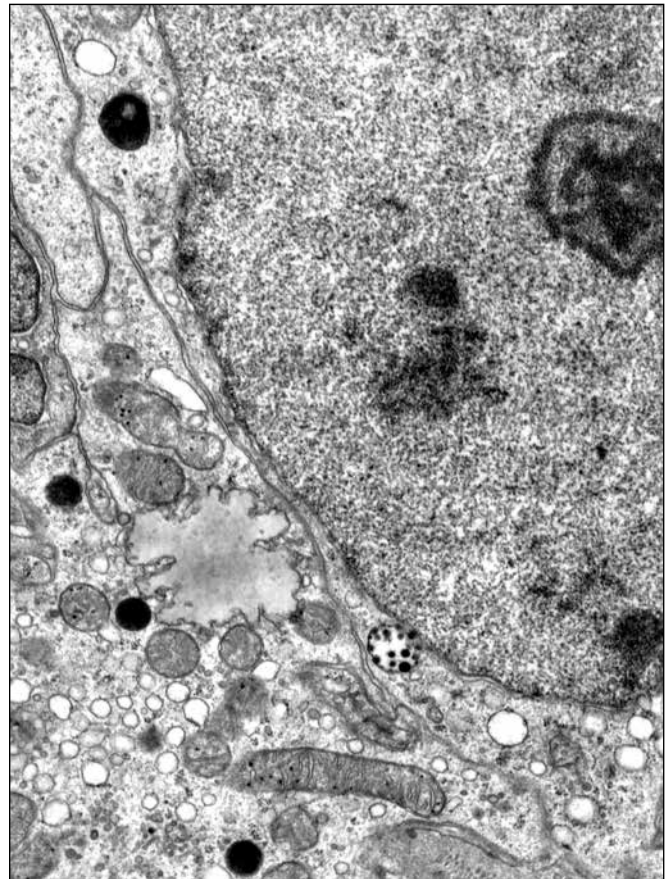


Рис. 6. Фрагмент ультрамікроскопічної будови лімфоцита селезінки жаби ставкової: 1 – лімфоцит;

- 2 – ядро;
 - 3 – ядерце;
 - 4 – жирові вclusions.
- ×8000.

ний тип ендотелію судин мікроциркуляторного русла. Такі клітини містяться на базальній мембрані, оточені щільним сплетенням колагенових, еластичних волокон та основною речовиною, де розміщені поодинокі міоцити, значна кількість макрофагів і лімфоцитів.

Притому, ендотелій кровоносних та лімфатичних капілярів (рис. 2; 3; 4) має вигляд тонкої пластинки, що складається з ендотеліальних клітин з овальним ядром. Місця з'єднання ендотеліоцитів між собою мають неправильні контури. Зона злипання ендотеліоцитів у лімфатичних капілярах становить 1,4–1,8 мкм. Ядра таких клітин з усіх сторін оточені цитоплазмою, в якій виявляються піноцитозні міхурці.

Лімфатичні капіляри, за результатами ультрамікроскопічних досліджень, характеризуються витонченням ендотеліального шару, що утримується еластичними, колагеновими волокнами та основною речовиною, у безпосередній близькості до якого знаходяться форменні елементи крові.

Кровоносні капіляри мають значно менші розміри і вистелені товстішим шаром ендотеліоцитів, який

має контакти, характерні соматичним капілярам. До того ж, за результатами наших досліджень, встановлено, що у периферичних зонах клітинної мембрани ендотеліоцитів, міститься невелика кількість мікропіноцитозних пухирців, що може свідчити, на наш погляд, про менше активний трансендотеліальний транспорт речовин.

Капіляри у венозному напрямку, як правило, переходять в посткапілярні венули, для яких характерною ознакою є збільшення кількості перицитів. За своєю будовою венули характеризуються чітко вираженою зовнішньою оболонкою, що складається в основному з фібробластів і колагенових волокон. Притому, посткапілярні вени мають високий ендотелій, з'єднаний як простими, так і фокальними контактами вздовж контактуючих поверхонь ендотеліоцитів.

Таким чином, кровоносні капіляри селезінки мають значно менші розміри і вистелені товстішим ендотелієм, ніж у лімфатичних, який має контакти притаманні соматичним капілярам. До того ж, їх периферичні зони містять невелику кількість мікропіноцитозних пухирців.

Очевидно, тут переважає парацелюлярний транспорт, який здійснюється через контакти ендотеліоцитів.

Аналіз ультраструктурної організації селезінки ставкової жаби свідчить, що її ультрамікроскопічна будова подібна до такої, як у жаби озерної. У цитопопуляції пульпи селезінки виявлялась значна кількість лімфоцитів, нейтрофілів та макрофагів (рис. 5, 6). Притому, у паренхімі селезінки містилась значна кількість нейтрофільних еозинофілів, які поглинали апоптозні тільця довколишніх клітин і виконували таким чином функцію макрофагів. У цитоплазмі еозинофілів знаходилась значна кількість мітохондрій, слабозвинений апарат Гольджі та вуглеводні включення у вигляді гранул глікогену.

Ретикулярні волокна, між якими була розміщена значна кількість ретикулярних клітин, поступово переходили в колагенові волокна трабекул. Відростки ретикулярних клітин утворювали сітку, в комірках якої містилися тканинна рідина та окремі клітини: лімфоцити, макрофаги, ретикулоцити тощо.

За результатами ультрамікроскопічної характеристики, макрофаги мали неправильну форму та нерівні края (рис. 5), що зумовлено наявністю складок на їх поверхні та відростків. У цитоплазмі таких клітин виявлялися фагосоми, лізосоми та слабо розвинений ендоплазматичний ретикулум. Лізосоми часто розташовувалися групами поблизу фагосом. Необхідно відмітити, що у більшості випадків макрофаги були переповнені продуктами аутолізу (аутофагосомами, мітосомами, фагосомами, залишковими тільцями), а у нейтрофілах виявлялись апоптозні тільця. Притому, у цитоплазмі лімфоцитів знаходилась велика кількість рибосом та полісом, поодинокі мітохондрії. Ядра були світло забарвлені та містили у своїй будові активну форму ядерного хроматину – еухроматин.

Крім того, у цитоплазмі клітин пульпи селезінки жаби ставкової, порівняно з такими у жаби озерної, частіше виявлялись жирові включення (рис. 6). Найбільша локалізація таких включень відмічалась у ретикулярних клітинах та у макрофагах. Зростання кількості жирових включень у цитоплазмі клітин відбувалось одночасно із збільшенням каналців незернистої ендоплазматичної сітки.

Характерною особливістю судин мікроциркуляторного русла селезінки жаби ставкової, а саме посткапілярних венул, є те, що їх внутрішня стінка вистелена лише одним шаром ендотеліальних клітин, розміщених на базальній мембрані уздовж судинної стінки. Такі клітини мали видовжену, дещо сплюснуту форму. Їх цитоплазма формувала незначні випинання в ділянці ядра та набувала вигляду цитоплазматичних, відокремлених один від одного, відростків, відстані між якими називають поздовжніми щілинами. Ендотеліоцити часто контактували з ретикулярними волокнами, які сполучались з базальною мембраною, утворюючи навколо клітин своєрідне ложе у вигляді обручки. У ендотелії посткапілярних венул також виявлялась велика кількість лізосом на різних стадіях формування: від первинних до залишкових тілець.

ВИСНОВКИ

1. Цитопопуляція пульпи селезінки жаб характеризується значною кількістю лімфоцитів, нейтрофілів, еритроцитів, макрофагів, ретикулоцитів, плазмочитів, моноцитів, мієлоїдних клітин. У паренхімі селезінки виявляється значна кількість нейтрофільних еозинофілів, які поглинають апоптозні тільця навколишніх клітин і виконують функцію макрофагів.
2. Ультрамікроскопічна будова ендотеліальної вистилки та базальної мембрани капілярів має вигляд пластини, що утворена з 8-12 ендотеліальних клітин згрупованих у комплекси, ендотеліоцити яких поєднані між собою адгезивними контактами у зонах злипання, беззаперечно вказує на соматичний тип ендотелію судин мікроциркуляторного русла.
3. Отримані результати представляють великий інтерес для еволюційної імуноморфології, екстраполяція на людину яких покращує розуміння мікроциркуляції, транспорту речовин в селезінці та механізмів формування імунної відповіді.

REFERENCES

1. Panikar I.L., Goralsky L.P., Kolesnik N.L. Morphology and immunohistochemistry of pigs immunogenesis organs during postnatal adaptation: monograph. Poltava 2015; 258 c.
2. Atlas of the spleen (species characteristics in humans and mammals): monograph. N.S. Fedorovskaya and others. Kirov: Overs. 2011; 134 c.
3. Bronte V., Pittet M. J. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*. 2013; 39(5): 806–18. doi:10.1016/j.immuni.2013.10.010.
4. Kolisnik IL, Shevtsev O., Kulish VP, Polyakova A.I. Macromoscopic anatomy of the spleen vessels. *Actual questions of medical science and practice*. 2015; 82(2): 149–57. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/10039>
5. Pearce J.M.S. Malpighi and the Discovery of Capillaries. *Eur Neurol*. 2007; 58: 253–255 DOI: 10.1159/000107974
6. Jonathan K.H. Tan, Pravin Periasamy, Helen C. O'Neill. Delineation of precursors in murine spleen that develop in contact with splenic endothelium to give novel dendritic-like cells BLOOD. 2010; 115(18): 3678-85 doi:10.1182/blood-2009-06-227108
7. Lunatic and Manic Fringe Cooperatively Enhance Marginal Zone B Cell Precursor Competition for Delta-like 1 in Splenic Endothelial. *Niches* Joanne B. Tan et al. *Immunity* 2009; 30: 254–63. DOI 10.1016/j.immuni.2008.12.016
8. William C. Aird Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium I. Structure, Function, and Mechanisms *Circ Res*. 2007; 100: 158-173. DOI: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a
9. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of spleen: a case report describing cytology, histology, immunoprofile and differential diagnosis S. O'nder et al. *Cytopathology*. 2012 Apr;23(2):129-32. DOI:10.1111/j.1365-2303.2011.00901.x
10. Hamsa S.M., Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 87: 1-7. DOI: 10.1139/Y08-103.
11. The sensing of poorly deformable red blood cells by the human spleen can be mimicked in vitro Guillaume Deplaine et al. *BLOOD*. 2011; 117(8): e88-e95. doi:10.1182/blood-2010-10-312801

12. Savagea AE, Kiemnec-Tyburczyk KM, Ellisonb KM, Fleischer RC, Zamudio KR. Conservation and divergence in the frog immunome: pyrosequencing and de novo assembly of immune tissue transcriptomes. *Gene*. 2014; 542 (2): 98–108. doi.org/10.1016/j.gene.2014.03.051.
13. Goralsky L.P., Khomych V.T., Kononsky O.I. Fundamentals of histological technology and morphofunctional methods of research in norm and pathology: teaching. manual. Zhitomir: Polissya. 2016; 288 с.
14. Dunaevskaya O.F. Morphological features of the spleen of warm-blooded animals. *Biological Gazette of Bogdan Khmelnytsky MDPU. Melitopol*. 2016; 6 (3): 399-406.
15. Bricker N.K., Raskin R.E. Densmore C.L. Cytochemical and immunocytochemical characterization of blood cells and immunohistochemical analysis of spleen cells from 2 species of frog, *Rana (Aquarana) catesbeiana* and *Xenopus laevis*. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012; 41(3): 353–61. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939>
16. Ham A., Cormak D. M. *Histology*. M.: World. 1983; (3): 236-52.
17. Vascular endothelium. Ed. V.V. Kupriyanov, I.I. Bobryk, Ya. L. Karaganov. K.: Health. 1986; 248 с.

Виконане дослідження є частиною наукової тематики кафедри анатомії і гістології факультету ветеринарної медицини Житомирського національного агроекологічного університету «Розвиток, морфологія та гістохімія органів тварин у нормі та при патології», № державної реєстрації 0113V000900.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Оксана Дунаєвська

Житомирський національний агроекологічний університет

Житомир, Україна

тел: +380444544989

e-mail: oksana_fd@ukr.net

Надіслано: 15.04.2018

Затверджено: 20.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE EFFECTS OF DIABETES MELLITUS ON PATIENTS' ORAL HEALTH

WPŁYW CUKRZYCY NA ZDROWIE JAMY USTNEJ

Olexandr S. Barylo, Tetiana M. Kanishyna, Liudmila I. Shkilniak

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization (WHO), the International Diabetic Federation (IDF) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), there is an annual increase in the number of diabetes mellitus patients. At the same time, the incidence and prevalence rate of major dental diseases in Ukraine remains high. Oral health is one of the direct measures indicators of the population's health.

The aim: To study the features of the oral health status of diabetes mellitus patients, incidence and prevalence of dental caries, the extracted teeth rate; to assess the effect of oral health on quality of life.

Materials and methods: A standard oral health survey of 220 female and male patients with diabetes mellitus aged 40 to 60 was conducted. The patients are under dispensary observation at the Vinnytsia Regional Endocrine Dispensary. Dental caries incidence and prevalence indices were calculated. A questionnaire survey of the patients was conducted to collect the information about the self-rating of oral health status, quality of life and social status. The statistical data were processed using Microsoft Excel. The assessment of significance of the surveyed indices difference was carried out using Student's test. Dynamics of morbidity in the surveyed group of patients was studied.

Results: The caries incidence rate by the DMFT Index for all the surveyed patients was high. Within the DMFT Index structure, in all age groups, conspicuous is a high percentage of extracted teeth. Dental caries prevalence comes to 100% in all surveyed groups; 78 % of the surveyed reported a pain-induced quality of life deterioration, discomfort or other oral problems.

Conclusions: Diabetes mellitus has a direct effect on oral health. The level of medical and preventive dental care for diabetes patients must be raised.

KEY WORDS: oral health status, diabetes mellitus, dental caries, incidence, prevalence

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1026-1031

INTRODUCTION

According to the data of the WHO, the International Diabetic Federation (IDF) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), there is an annual increase in the number of diabetes mellitus patients. In Ukraine, 1.2 million diabetes patients are registered, with 85-90% of type 2 diabetes mellitus, mostly people of productive age (40 to 59 y.o.). In the Vinnytsia Region, diabetes mellitus incidence increases every year. Thus, in 2008 the number of patients reached 38 763 people, in 2009 - 40 325, in 2010 - 41 697, in 2011 - 43 491, in 2012 - 45 182, in 2013 - 46 796, in 2014 - 48 257, in 2015 - 49 927 people.

The 2008-2015 growth rates of the number of diabetes mellitus patients in the Vinnytsia Region is shown in Figure 1.

According to the 2015 data, the proportion of diabetes mellitus patients among the region's population made 3%, with a similar rate countrywide.

Oral health is one of the direct measures indicators of the population's health [1].

Equally, the incidence and prevalence rates of major dental disorders in Ukraine remains high [2]. Thus, dental caries prevalence among different cohorts varies from 80% to 98%.

Analyzing the etiological agents and risk factors for the genesis of diabetes mellitus and dental caries and its complications, we note common factors. In particular, diet and dietary pattern contribute considerably to these pathologies genesis.

Over the last 50-60 years, in the majority of countries there have been fundamental changes in people's lifestyles. Food stuffs have become more affordable. The acceleration of the pace of life has increased the need for fast food and frequent quick snacks. Rough food is used more and more seldom. Sweet carbonated drinks have become widespread, especially among the youths. The regular use of sugary drinks has proved to increase the risk of adipositis and type 2 diabetes. Also, it has a specific effect on metabolic processes in the oral cavity. Simple carbohydrates enter metabolism just in the oral cavity, in contrast to proteins, fats and complex carbohydrates. The conditions for carbohydrates uptake by the oral cavity microflora are close to ideal, which consequently affects dental caries incidence and prevalence.

Unfortunately, the population's awareness of the types and methods of diseases and risk factors prevention, the mental set on a healthy lifestyle and its principles is very low [3]. Just when diabetes emerges, its first manifestations change

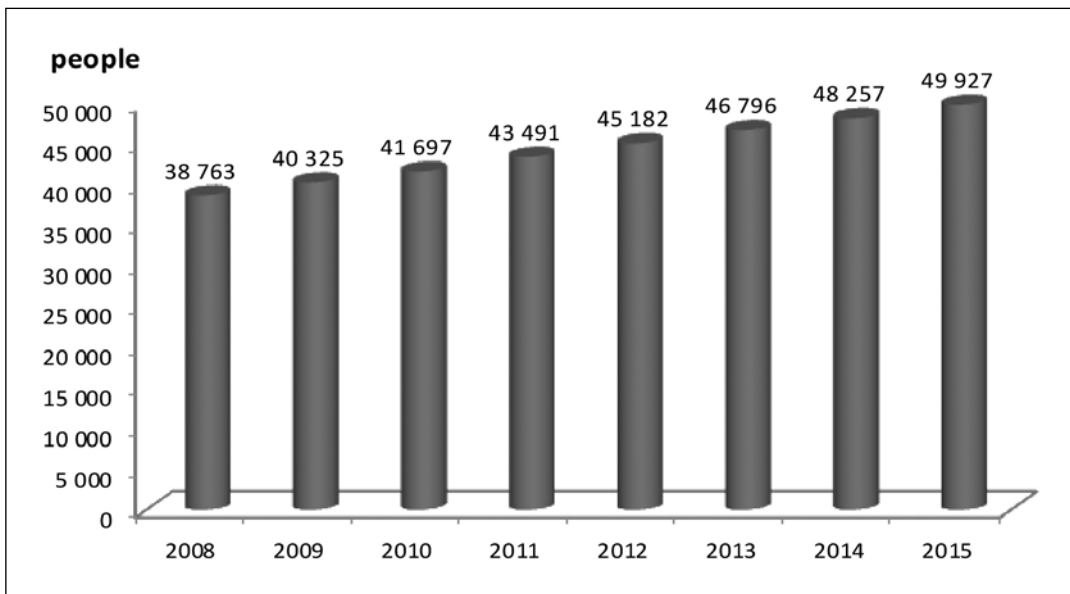


Figure 1. The 2008-2015 growth rates of the number of diabetes mellitus patients in the Vinnytsia Region.

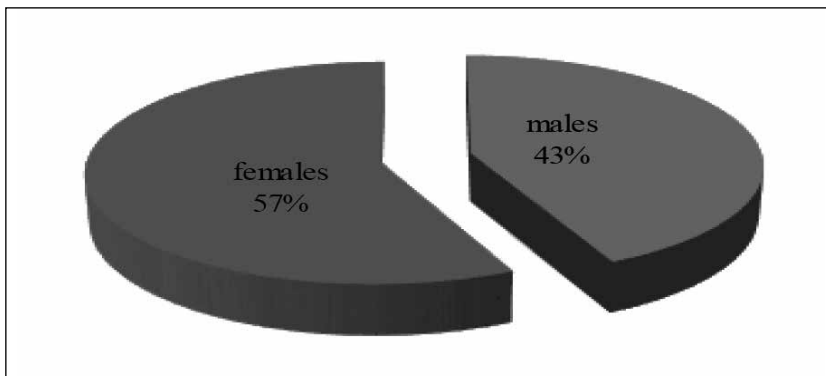


Figure 2. Number of patients by sex.

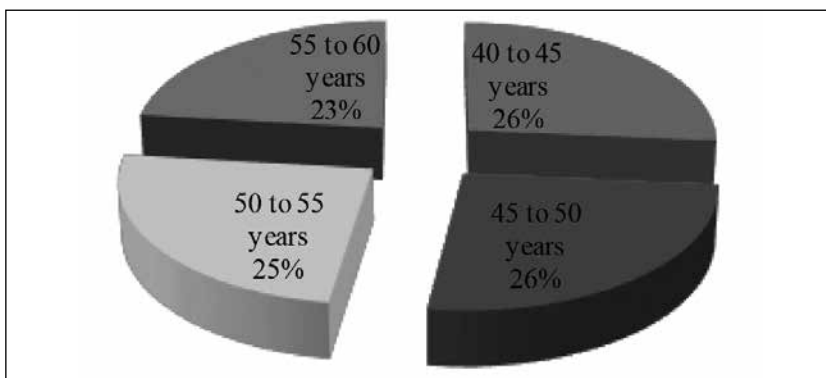


Figure 3. Number of patients by age group.

the oral health status. Lack of saliva (xerostomia) leads to a decrease in nonspecific and cellular immunity and is a cariogenic factor. Paradontal tissues microcirculation disorders lead to decreasing of perfusion and tissues' hypoxia [4], which adds to the development of generalized paradontitis.

Thus, there is an evident association in the genesis of diabetes and oral cavity diseases[5], along with the process of their mutual burdening, when diabetes-associated oral health status of a person changes. Similarly, dental and paradontal diseases can aggravate the course of diabetes

mellitus. Therefore, the study of the oral health status of diabetes mellitus patients is an urgent issue.

THE AIM

To study the features of the oral health status of diabetes mellitus patients, dental caries incidence and prevalence and extracted teeth rates. To analyze how often diabetes patients undergo a tooth extraction operation and to assess the effect of oral health on quality of life of such patients.

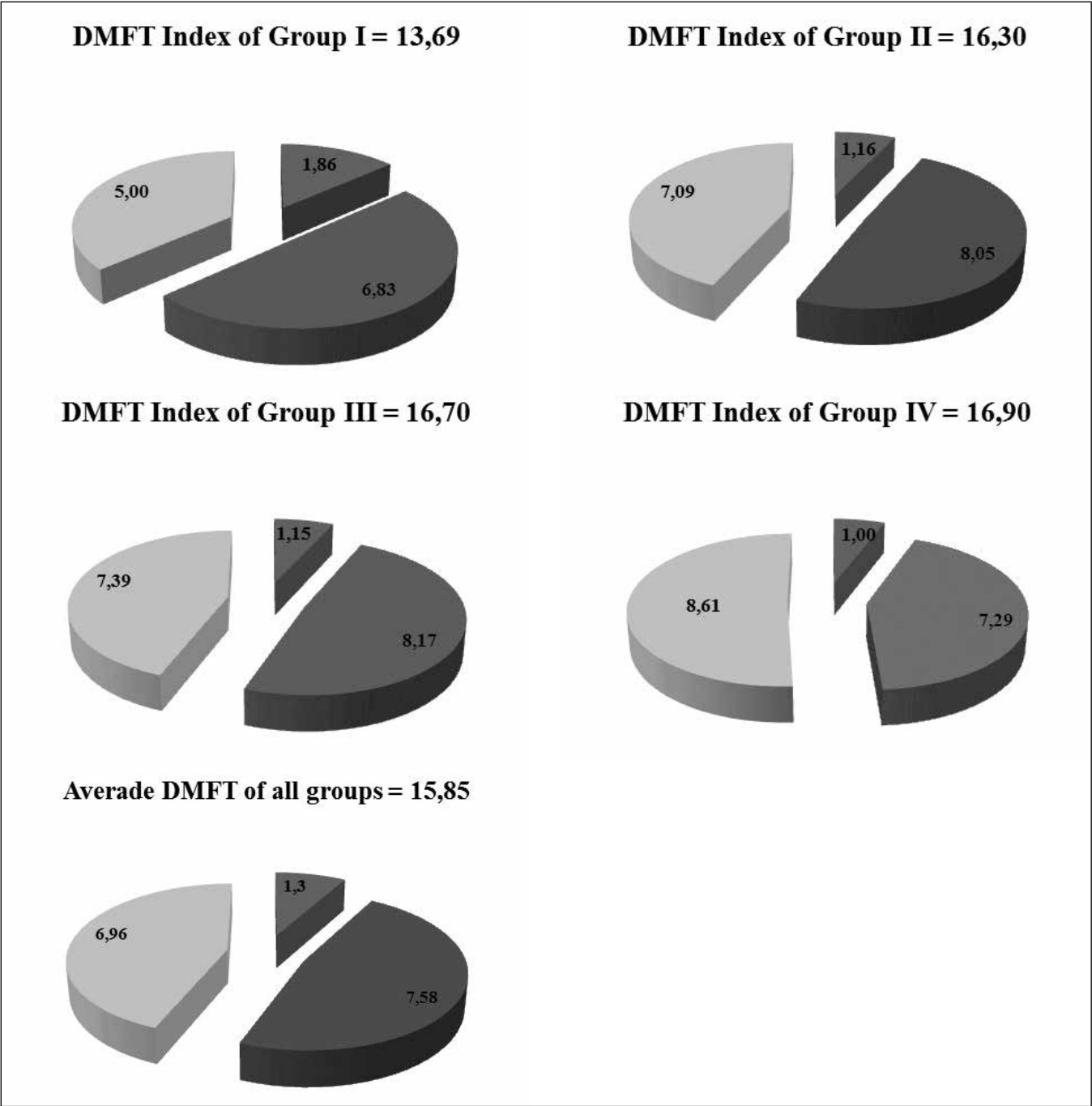


Figure 4. The generalized structure of the DMFT Index by age groups.

MATERIALS AND METHODS

A standard oral health survey of 220 female and male patients with diabetes mellitus aged 40 to 60 was conducted. The patients are under dispensary observation at the Vinnytsia Regional Endocrine Dispensary.

All the patients gave their consent to the participation in the study. For the survey, the epidemiologic methods recommended by the WHO (2013) for evaluation of oral health were used. The collected data were recorded in the WHO card for the adult oral health status evaluation. According to the obtained results caries incidence and prevalence indices were calculated. Caries prevalence

index in the group of examined patients was calculated in the following way:

the number of patients who had caries x 100
the number of examined patients

I.e. the number of patients with different types of caries is divided by number of all examined patients in the group and multiplied by 100.

For the evaluation of caries incidence the DMFT index was calculated for every person out of examined ones (where D - is the number of teeth with caries, M - missing

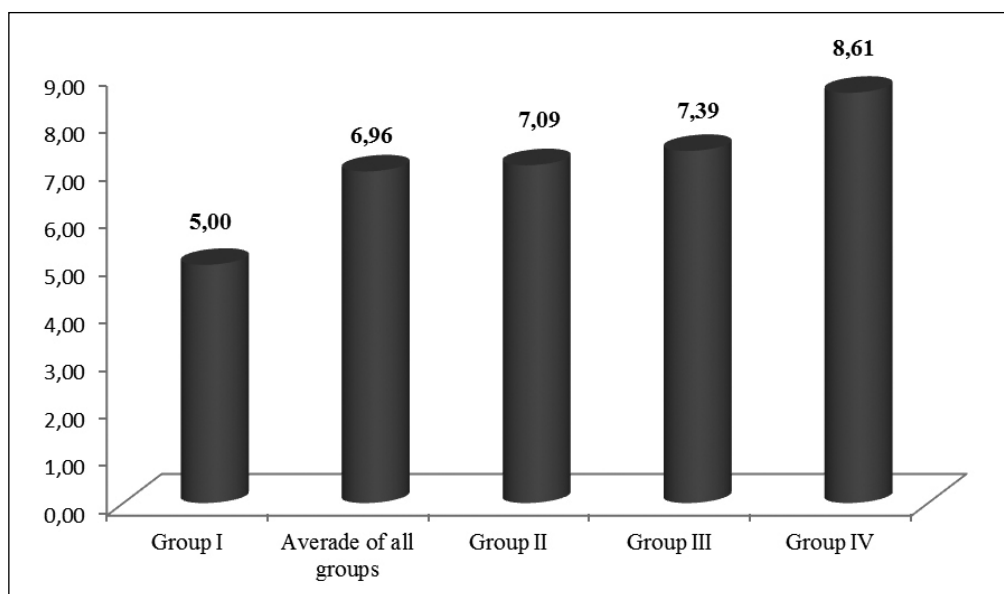


Figure 5. Growth rates of dental caries incidence by age groups.

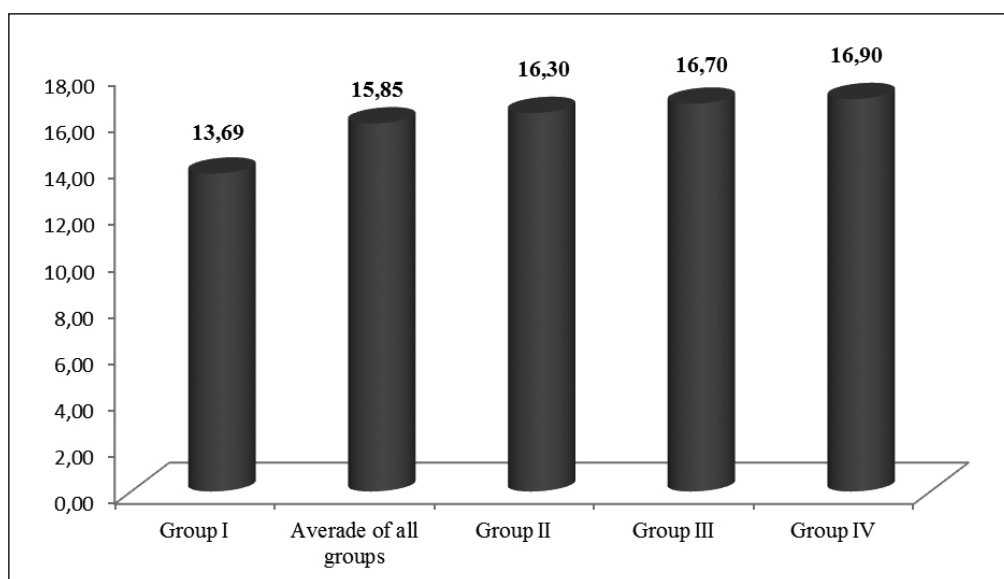


Figure 6. Average number of extracted teeth by age groups.

teeth, F - filled teeth in one examined person) and the caries incidence was determined for all the group according to the following formula:

$$\frac{\text{total number of DMFT indices}}{\text{number of persons who have caries}}$$

A questionnaire survey of all patients was conducted. The survey used the Oral Health Assessment Form for Adults (2013) proposed by the World Health Organization. This questionnaire includes the questions for collection of the information about the self-rating of oral health status, quality of life and social status.

Females constituted 57%, males 43% (Figure 2). To study the dynamics of dental morbidity the patients were divided into following age groups: 40 to 45 years – 58 people, 45 to 50 years – 57 people, 50 to 55 years – 54 people, and 55 to 60 years – 51 people (Figure 3).

The statistical data were processed using Microsoft Excel (biostatistical method of evaluation). The data in the text

and charts show the average value and standard deviation. The assessment of significance of the surveyed indices difference was carried out using Student's test.

RESULTS AND DISCUSSION

None of the 220 surveyed patients had all teeth intact. Thus, the prevalence of caries was 100% in all groups. 208 out of 220 examined patients had their teeth extracted, their number ranging from 1 to a complete edentulism of 3 patients. The DMFT Index of caries incidence for all subjects was high – 15,85 (according to the WHO estimation criteria, the DMFT Index of caries incidence for adults is rated as Very low (<5.0), Low (5.0 to 8.9), Moderate (9.0-13.9), High (> 13.9) .

We compared the age-dependent caries incidence variation in the patients examined, dividing them into 4 age groups: 40-44, 45-49, 50-54, 55-59 y.o. In the 40 to 44 y.o. group, the caries incidence was moderate (13.69),

Table I. Incidence and prevalence of dental caries in the key age groups.

Age group (years)	Prevalence of caries, %	Incidence of caries			
		D	F	M	DMFT
I (40-44)	100	1,86 ± 1,15	6,83 ± 1,57	5,00 ± 2,09	13,69 ± 2,88
II (45-49)	100	1,16 ± 1,14	8,05 ± 4,37	7,09 ± 5,65	16,30 ± 4,79
III (50-54)	100	1,15 ± 1,13	8,17 ± 3,95	7,39 ± 4,41	16,7 ± 4,55
IV (55-59)	100	1,00 ± 1,27	7,29 ± 3,18	8,61 ± 4,46	16,9 ± 4,27
Average of all age groups (40-59)	100	1,3 ± 1,22	7,58 ± 3,48	6,96 ± 4,54	15,85 ± 4,39

in the other groups – high (16.3; 16.7; 16.9 respectively). The Table I shows the DMFT indices for every age group and caries incidence index for all examined patients. The structure of DMFT index is indicated, where D - includes decayed teeth, M - extracted teeth, F - filled teeth. The data in the Chart 1 make possible to evaluate the dynamics of dental morbidity: there is an increase of DMFT indices with aging in examined patients and besides the increase of index appears because of the increase of “M” component (extracted teeth).

The indices did not differ by sex.

The generalized structure of the DMFT Index by age groups is shown in Figure 4. The stable increase of component “M” pays attention: from 5.0 in the group of 40-44 y.o. to 8.61 in the group of 55-59 y.o. The component “D” (number of decayed teeth) is conversely decreased in older age groups: from 1.86 in 40-44 y.o. to 1.0 in 55-59 y.o. examined patients. The component “F” is the lowest in the first group (6.86) and the highest in the third group (7.39).

The dynamics of dental morbidity in examined patients with diabetes mellitus according to the evaluation of DMFT indices is shown on the diagram (Figure 4). The increase of the index with age is observed. When comparing caries incidence DMFT Indices in patients of Group I and IV, Student's test makes 4.6 which is higher than the critical value of this index (3.38) for a predetermined number of observations at a significance level of 0.001.

Consequently, the difference between the DMFT caries indices in patients aged 40-44 and 55-59 is statistically significant (Figure 5).

Within the DMFT Index structure, in all age groups, conspicuous is a large percentage of extracted teeth. The bar chart indicates that in older age groups the DMFT Index increases due to the increase of extracted teeth (Figure 6).

The survey revealed that the majority of the examined (78%) complained of a deterioration in quality of life, induced by pain, discomfort or other oral problems.

Discussion. Epidemiologic dental examinations are regularly organized by the WHO in different countries. These studies indicate the abrupt increase of dental morbidity in countries with middle and low level of incomes, where the food regulations change and unhealthy way of life is accepted [6]. The prevalence of caries in Ukraine is high: from 92.7 to 100 among adults, it has regional differences. According to the literature data the caries prevalence among

the working-age population of Zaporizzhya city is 100%, the caries incidence (DMFT index) is 16.7. The structure of DMFT index among the working-age population is as follows: component “D” (decayed) is 5.99, component “M” (extracted) - 4.32, component “F” (filled) - 6.57 [7]. The caries prevalence among the working-age population of city of Uzhgorod is 100%, the caries incidence (DMFT index) is 16.59, and besides the component “D” (decayed) is 4.55, component “M” (extracted) - 4.88, component “F” (filled) - 6.55 [8]. The results of our study also confirm the high level of dental morbidity in the country: the caries prevalence - 100%, the caries incidence (DMFT index) - 15.85, yet particular qualities in DMFT index structure among the patients with diabetes mellitus aged 40-60 y.o. are found, namely the high number of component “M” (extracted) - 6.96. Therefore, the examined patients with diabetes mellitus more often had the complications of caries which led to loss of teeth, comparing to the people of same age without concomitant diseases.

CONCLUSIONS

Despite the fact that the possibilities of caries treatment and prevention grow every year, the indices of dental caries incidence and prevalence in Ukraine remain high. This was confirmed by the results of the oral health status study of type 2 diabetes mellitus patients aged 40 to 60, whose caries prevalence was 100%, and incidence by the DMFT Index was high.

Moreover, a considerable proportion within the DMFT Index is formed by the M component, which characterizes the number of extracted teeth. This value shows a steady growth associated with the age growth of the surveyed. Thus, an increase of the DMFT Index in older age groups occurs precisely due to the extracted teeth. It should be noted that a tooth extraction in diabetes patients, as well as any other surgical treatment, calls for a particular approach and monitoring of the extraction wound healing.

Quality of life of patients as well as their community relief depend on their oral health. Due to their poor dental health a considerable proportion of the surveyed felt a sense of shame, lacked confidence, and refused to smile.

Therefore, the level of medical and preventive dental care for diabetes mellitus patients must be raised and medical efforts should provide the control of prevalence of dental diseases and renewal of life quality.

Prospects for further studies: The study of pathogenetic features of dental tissue damage in patients of different age and sex groups, associated with type 1 and type 2 diabetes, urges to a basic detailed research, results classification, substantiation and design of individualized therapeutic and diagnostic regimens and algorithms.

REFERENCES

1. Lyakhova N, Kasinets S. The preexposure prophylaxis of stomatological diseases among the population of Ukraine in the practice of the family doctor and the pediatrician. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;3(70): 470–473.
2. Kuzniak N.B, Hodovanets O.I. Stomatologichnyy status ditey iz suputnjoiu somatychnoiu patolohieiu [Stomatological status of children with concomitant, somatic pathology]. *Buk. Med. Herald*. 2010; 1 (53) : 45-47
3. Lyakhova N, Golovanova I, Lysak V et al. Shliachy formuvania zdorovoho sposobu zytta naselennia v praktyci simeynoho likaria. [Ways of forming the healthy lifestyle in the family doctor practice]. *Modern Medical Technology*. 2016; 2: 131-135.
4. Zeliba M.D, Bohachuk M.H, Zarezenko T.P et al. Mikrocirculatorni zminy v hnijno-zapalnomu vohnyschi u chvorych na cukrovij diabet 2 typu. [Microcirculatory changes in necrotic-inflammatory focus in patients with 2 type diabetes mellitus]. *Clinical Anatomy and Operative Surgery*. 2017; 2: 10-12.
5. Biloshicka A. V. Porivnialna ocinka orhanoprotektoynoi diji roslynnykh preparativ na tkanynu pidiazynnoi slynnoi zalozy pry cukrovomu diabeti 2 typu. [The comparative study of herbal remedies protection on sublingual gland tissue during diabetes type 2]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2016; 2 (128): 336-341.
6. Oral Health Surveys Basic Methods 5th Edition. Geneva: World Health Organization; 2013, p. 60-68.
7. Klymenko V.I, Smirnova I.V. Obgruntuvannia funkcionalnoji modeli profilactyzi poshyrenosti ta intensyvnosti poshyrenych stomatolohichnych zachvoriuvan. [Reasoning of prevalence and intensity of widespread dental diseases' prevention functional model Ukraine]. *Nation's Health*. 2015; 2 (34) : 69-75.
8. Melnyk V.S, Izaj M.E, Duhanchyk J.I. Analiz poshyrenosti zachvoriuvan zuboschelepnoji systemy jaki formuiut popyt na stomatolohichni posluhy. [Analysis of the prevalence of diseases of the dentition, which form the demand for dental services]. *Young Scientist*. 2016; 12.1 (40): 166-168.

The work was performed as part of the base project : “Development of complex treatment methods of patients with pathologic processes of maxillofacial area of different etiology considering the individual characteristics”

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflicts of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana Kanishyna

Pirogova, 103, apt.108, 21018, Vinnytsya, Ukraine

tel: +380674931259

e-mail: Kanyshyna@gmail.com

Received: 19.04.2018

Accepted: 20.06.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ РЕСУРСІВ СІЛЬСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF USE OF RESOURCES OF RURAL MEDICINE

Ірина А. Голованова, Оксана І. Краснова, Світлана М. Танянська, Ірина О. Коленко, Марія О. Мельник
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ, УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА, УКРАЇНА

Iryna A. Golovanova, Oksana I. Krasnova, Svetlana M. Tanyanskaya, Irina A. Kolenko, Maria A. Melnik
STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION IN UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL DENTAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Сьогодні через брак фінансових ресурсів сільські медичні та профілактичні установи знаходяться у важкому стані, збільшується неефективне використання наявних коштів. Тому одним з напрямків вирішення проблем щодо поліпшення функціонування сфери охорони здоров'я є визначення рівня ефективності використання наявних ресурсів.

Мета: Дослідження полягає в розробці оцінки ефективності використання ресурсів охорони здоров'я на селі.

Матеріал і методи: Було проведено аналіз та систематизація ключових показників діяльності сфери охорони здоров'я районів Полтавської області. За допомогою кореляційного аналізу була виявлена достовірна кореляція між медико-демографічними, економічними та соціальними показниками, виділені індикатори оцінки ефективності сфери охорони здоров'я. Статистичні дані по медико-демографічним, соціальним та економічним показникам надані Полтавським обласним інформаційно-аналітичним центром медичної статистики. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою програми для статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 21. Був розрахований лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона. Тіснота зв'язу розраховувалась за допомогою шкали Чеддока.

Результати: Для визначення ефективності сільської системи охорони здоров'я ми провели кореляційний аналіз економічних, соціальних і медико-демографічних показників. Оцінка ефективності витрат на охорону здоров'я показала наступні результати. Зі збільшенням бюджетного фінансування системи охорони здоров'я смертність і захворюваність значно знижуються. Істотний прямий зв'язок між бюджетом медичних установ, лікарями всіх спеціальностей.

Висновки: Таким чином, такі медико-демографічні показники, як смертність і захворюваність, можуть використовуватися для оцінки ефективності сільській системі охорони здоров'я шляхом зіставлення їх з економічними показниками. Систематизація показників, що характеризують рівень здоров'я населення, в тому числі медико-демографічні та соціально-економічні показники, дозволяє вибрати серед них найбільш інформативні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: система охорони здоров'я, система охорони здоров'я в сільських районах, ефективність систем охорони здоров'я, показники ефективності, кореляційний аналіз

ABSTRACT

Introduction: Today, due to a lack of financial resources, rural medical and preventive institutions are in serious condition, the inefficient use of available means is increasing. Therefore, one of the directions of solving problems, on improving the functioning of the healthcare sphere, is to determine the level of efficiency of the use of available resources.

The aim: the study is to develop an assessment of the effectiveness of the use of rural health resources.

Materials and methods: The analysis and systematization of key health indicators in the districts of the Poltava region. With the help of correlation analysis, a reliable correlation between medical and demographic, economic and social indicators was revealed, and indicators for assessing the effectiveness of the health care sector were identified. Statistics on medical and demographic and economic indicators of the Poltava region are provided by the Poltava Regional Information and Analytical Center for Medical Statistics. The statistical processing of the obtained data was carried out with the help of a program for statistical analysis IBM SPSS Statistics 21. The Pearson correlation criterion was used. An estimate of the strength of the correlation relation was obtained using the Cheddock table.

Results: In order to determine the effectiveness of the rural health care system, we carried out a correlation analysis of economic, social and medical-demographic indicators. Evaluation of the effectiveness of health care expenditure showed the following results. With the increase in budget financing of the health care system, lethality and morbidity significantly decreases. A significant direct connection between the budget of health institutions, doctors of all specialties and on the other hand - the primary incidence of the population, in our opinion, is associated with an improvement in the detection of diseases by doctors. With an increase in the volume of services provided per person, there is a decrease in mortality and morbidity rates.

Conclusions: Therefore, such medical and demographic indicators as mortality and morbidity can be used to assess the effectiveness of the rural health system by comparing them with economic indicators. The systematization of indicators characterizing the level of health of the population, including medical-demographic and socio-economic indicators, allows you to select among them the most informative.

KEY WORDS: health care system, healthcare system in rural areas, effectiveness of health systems, performance indicators, correlation analysis

Таблиця І. Медико-демографічні показники по районах Полтавської області

№ з/п	Административні одиниці	Первинна захворюваність населення, на 10 тис. населення	Захворюваність на злоякісні новоутворення, на 100 тис. населення	Захворюваність на активний туберкульоз на 100 тис. населення	Кількість народжених, на 1 тис. населення	Кількість померлих, на 1 тис. населення	Природний приріст населення, на 1 тис. населення
1	м. Полтава	5539,1	347,7	48,8	8,6	13,7	-5,1
2	м. Кременчук	4278,1	214,5	36,8	8,5	13,6	-5,1
3	В.Багачанський	3337,6	459,9	67,8	8,4	21,8	-13,4
4	Глобинський	4065,4	544,4	95,7	10,2	22,3	-12,1
5	Гребінківський	4772,9	522,5	97,5	10,5	19,1	-8,6
6	Диканьський	4241,9	457,6	31,5	10,4	17,0	-6,6
7	Зіньківський	4088,6	313,9	34,7	8,8	19,4	-10,6
8	Карлівський	3838,0	606,0	38,2	9,2	17,9	-8,7
9	Кобеляцький	3354,2	583,5	65,9	9,2	22,2	-13,0
10	Козельщинський	3419,1	444,5	102,0	9,0	21,5	-12,5
11	Котелевський	2535,4	448,3	35,6	10,1	17,2	-7,1
12	Кременчуцький	3125,0	402,0	49,7	9,3	20,4	-11,1
13	Лохвицький	4037,0	560,5	34,7	7,8	20,1	-12,3
14	Лубенський	3888,3	603,7	67,5	7,7	19,4	-11,7
15	Машівський	3546,4	350,0	50,9	9,6	16,6	-7,0
16	Миргородський	3488,6	382,0	45,2	8,0	18,3	-10,3
17	Н.Санжарський	3946,8	607,7	86,8	9,5	21,0	-11,5
18	Оржицький	3590,6	483,6	28,8	8,7	19,7	-11,0
19	Пирятинський	3535,6	349,1	78,6	7,0	19,9	-12,9
20	Полтавський	3954,7	452,5	75,5	9,5	17,1	-7,6
21	Решетилівський	2613,6	327,7	56,9	10,4	17,9	-7,5
22	Семенівський	4295,9	295,0	23,6	8,6	21,2	-12,6
23	Хорольський	5092,9	532,0	72,4	8,5	18,9	-10,4
24	Чутівський	4573,1	375,9	69,3	7,4	17,8	-10,4
25	Шишацький	3365,7	441,0	54,0	9,0	19,9	-10,9

Джерело: Складено автором.

ВСТУП

Сьогодні, через недостатню кількість фінансових ресурсів, сільські лікувально-профілактичні заклади знаходяться в скрутному стані [1]. В сільських лікарнях не вистачає сучасного обладнання, кваліфікованих медичних працівників, ліків [2]. Амбулаторії не в повному обсязі забезпечені інформаційними технологіями [3]. Все це відображається на захворюваності та летальності сільського населення і у зв'язку з цим, забезпечення сільського населення якісною та доступною медичною допомогою є одним з головних завдань сфери охорони здоров'я.

Негативний вплив дефіциту фінансування системи охорони здоров'я підсилюється неефективним використанням наявних у галузі коштів та значною диспропорцією у розподілі фінансів між первинною та спеціалізованою медичною допомогою [4]. Постійне зростання витрат на утримання галузі охорони здоров'я потребує удосконалення методів оцінки ефективності її функціонування, розробки шляхів досягнення максимального ефекту при мінімальних витратах ресурсів. Крім того, не можна постійно говорити про вдосконалення управління та не мати достатньої інформації про його ефективність. Удосконалення процесу управління системою охорони

здоров'я має означати, насамперед, пошук відповідних критеріїв ефективності управління [5]. В той же час, існує проблема узагальнення та уточнення визначення показників оцінки діяльності сфери охорони здоров'я та їх взаємозв'язку. Тому, одним з напрямків вирішення завдань, щодо вдосконалення функціонування сфери охорони здоров'я, є визначення рівня ефективності використання наявних ресурсів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Вагомий внесок у дослідження проблем та ефективності державного регулювання охорони здоров'я населення України та сільських регіонів зробили Гнидюк І. В. [6], Булах Т.М. [7], Одринський В.А. [1], Заяц Т.А. [8], Краєвська Н.О. [8], Карамішев Д.В. [5], Медяник Д.І. [9], Чкан І.О. [2]. Аналізу ефективності використання ресурсів сфери охорони здоров'я присвячені праці Уйби В.В. [10], Струмиліна С. Г. [10], Трофіменко Г.С. [11], Чернишова В.М. [10], Пушкарьова О. В. [10], Стрельченко О.В. [10] та інших. Однак у науковій літературі ще бракує робіт, в яких комплексно розроблена система оцінки ефективності діяльності охорони здоров'я сільських територій. Розробка економічного аналізу охорони здоров'я залишається актуальною проблемою.

Таблиця II. Соціальні показники по районах Полтавської області

№ з/п	Адміністративні одиниці	Кількість населення	Доходи населення на одну особу у рік, грн.	Загальний обсяг прямих іноземних інвестицій на одну особу населення, дол. США	Обсяг наданих послуг населенню у розрахунку на 1 особу, грн.	Кількість безробітних
1	м. Полтава	284942	4854	365,2	2105,6	2400
2	м. Кременчук та район	261838	4136	168,5	981,0	2800
3	В. Багачанський	24684	3707	0	51,3	725
4	Глобинський	43390	4391	0	42,0	1400
5	Гребінківський	22438	4407	0	105,1	339
6	Диканський	18950	4623	9,4	66,8	473
7	Зіньківський	34211	3547	0	591,2	807
8	Карлівський	33740	3568	22,9	154,3	1100
9	Кобеляцький	41975	4127	0	27,5	1000
10	Козельщинський	19368	3831	0	26,3	410
11	Котелевський	19608	3325	0	56,5	373
12	Лохвицький	42620	4418	1118,0	21,5	739
13	Лубенський	77524	3644	4,2	7,8	13 00
14	Машівський	19490	6454	0	30,3	13 00
15	Миргородський	70036	3742	114,6	11,8	1000
16	Н,Санжарський	34174	5231	0	24,9	581
17	Оржицький	23996	3773	2,8	46,1	786
18	Пирятинський	31349	3298	202,9	123,2	979
19	Полтавський	67257	4702	121,1	89,0	941
20	Решетилівський	26211	3557	47,5	49,1	434
21	Семенівський	25090	3720	17,3	13,9	357
22	Хорольський	34143	4284	0,1	103,5	522
23	Чутівський	22904	3587	0,9	41,3	626
24	Шишацький	20148	4967	0	9	719

Джерело: Складено автором.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження є оцінка ефективності використання ресурсів сільської медицини. Результати проведеного дослідження дозволять органам управління підвищити ефективність функціонування охорони здоров'я на селі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи № 0113U004778 „Наукове обґрунтування технологій управління та організації різних видів медичної, в тому числі стоматологічної, допомоги дорослому та дитячому населенню в період реформування системи охорони здоров'я”. Був проведений аналіз та систематизація ключових показників діяльності сфери охорони здоров'я районів Полтавської області. За допомогою кореляційного аналізу була виявлена достовірна кореляція між медико-демографічними, економічними та соціальними показниками, виділені індикатори оцінки

ефективності сфери охорони здоров'я. Статистичні дані по медико-демографічним, соціальним та економічним показникам надані Полтавським обласним інформаційно-аналітичним центром медичної статистики. Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою програми для статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 21. Був розрахований лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона. Тіснота зв'язку розраховувалась за допомогою шкали Чеддока.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Реформа медицини на селі є частиною медичної реформи України, вона передбачає додаткове фінансування сільської медицини, що в подальшому сприятиме наданню якісної медичної допомоги у селах. В умовах реформування уряд все більше має забезпечувати ефективне й результативне використання бюджетних коштів. Розрахунок економічної ефективності пов'язаний з пошуком найбільш економічного використання наявних

Таблиця III. Економічні показники системи охорони здоров'я по районах. Полтавської області

№ з/п	Адміністративні одиниці	Бюджет закладів охорони здоров'я, тис. грн.	Потужність амбулаторно-поліклінічних установ	Кількість лікарняних ліжок, на 10 тис. населення	Кількість лікарів, на 10 тис. населення	Рівень госпіталізації на 100 жителів
1	м. Полтава	277992,4	6240	51,5	35,1	27,5
2	м. Кременчук та район	231859,9	4290	56,4	31,7	20,3
3	В.Багачанський	23167,5	536	45,8	23,1	21,6
4	Глобинський	38573,7	1268	63,3	21,6	26,2
5	Гребінківський	21461	770	51,8	22,6	19,7
6	Диканський	16277,4	737	41,9	26,2	18,1
7	Зіньківський	33058	903	53,5	23,1	22,6
8	Карлівський	30663,9	728	43,5	23,8	22,3
9	Кобеляцький	35649,1	751	62,4	21,9	21,5
10	Козельщинський	15995,8	433	51,0	20,9	16,5
11	Котелевський	17411,6	505	44,2	21,8	24,2
12	Лохвицький	41361,4	1109	42,1	21,7	16,6
13	Лубенський	16332,2	1491	46,5	26,2	24,1
14	Машівський	21237,3	522	37,1	22,4	23,3
15	Миргородський	71170,7	1675	52,2	25,3	20,8
16	Н. Санжарський	28968,2	924	42,5	22,3	20,2
17	Оржицький	21689,8	911	49,8	18,5	17,7
18	Пирятинський	23673,6	701	37,7	18,6	20,3
19	Полтавський	59337,2	1023	34,8	27,1	20,7
20	Решетилівський	18916,6	772	38,3	23,5	24,8
21	Семенівський	20208,2	300	43,2	17,3	19,7
22	Хорольський	31905	777	46,4	24,0	23,5
23	Чутівський	8962,6	472	43,7	19,5	20,8
24	Шишацький	25536,9	739	53,1	20,6	21,9

Джерело: Складено автором на основі [10,11]

ресурсів і є необхідною складовою в оцінці функціонування системи охорони здоров'я. Економічні аспекти охорони здоров'я мають на меті пошук нових методів раціонального використання ресурсів [11]. Покращення функціонування системи охорони здоров'я та показників здоров'я населення неможливо без оцінки ефективності використання ресурсів галузі охорони здоров'я.

Основним завданням системи охорони здоров'я є збільшення тривалості життя, збереження і зміцнення здоров'я кожної людини, надання медичної допомоги у випадку втрати здоров'я. Саме тому, підвищення ефективності реформування охорони здоров'я на селі повинне бути пов'язане з оцінкою впливу фінансування медицини на демографічні та медико-соціальні показники, тобто насамперед на захворюваність та летальність. Оцінку ефективності охорони здоров'я сільської місцевості проведемо на прикладі Полтавської області.

Чисельність населення Полтавської області на 2017 року становила 1423,4 тис. осіб, з яких сільське населення складає 37,9% [12,13]. Вивчення тенденцій

захворюваності та поширеності хвороб серед населення є однією з важливих складових стратегічного планування ефективної діяльності медичної галузі. Протягом останніх років демографічна ситуація в Полтавській області (табл. I), як і в цілому по державі, характеризується високим рівнем смертності, що при існуючих показниках народжуваності призводить до від'ємного приросту населення [12,13]. Як наслідок, чисельність населення області за вказаний період зменшилась. Кількість померлих на 1 тис. населення найбільша у Глобинському, Кобеляцькому, В. Багачанському та Н. Санжарському районах. Кількість померлих в цих районах майже у 1,7 рази вища, ніж у м. Полтава та м. Кременчук.

Найбільш виражене зростання показників захворюваності зафіксовано в Хорольському та Гребінківському районах. У структурі поширеності хвороб серед дорослого населення стабільно переважають хвороби системи кровообігу [14], органів дихання та новоутворення. Первинна захворюваність населення

Таблиця IV. Кореляційний зв'язок економічних та медико-демографічних показників по районах Полтавської області

№ з/п	Кореляція показників	$r_{x,y}$
1	Рівень госпіталізації на 100 жителів – Кількість померлих, на 1 ти., населення	-0,296266
2	Потужність амбулаторно-поліклінічних установ – Кількість померлих, на 1 тис. населення	-0,642497
3	Потужність амбулаторно-поліклінічних установ – Природне зменшення населення	- 0,531152
4	Потужність амбулаторно-поліклінічних установ – Захворюваність на злоякісні новоутворення, на 100 тис. населення	-0,323479
5	Потужність амбулаторно-поліклінічних установ – Захворюваність на активний туберкульоз	-0,164135
6	Кількість лікарняних ліжок, на 10 тис. населення – Первинна захворюваність, на 10 тис. населення	0,165095
7	Кількість лікарняних ліжок, на 10 тис. населення – Кількість померлих, на 1 тис. населення	- 0,209283
8	Кількість лікарняних ліжок, на 10 тис. населення – Природне зменшення населення	-0,240602
9	Кількість лікарняних ліжок, на 10 тис. населення – Захворюваність на злоякісні новоутворення, на 100 тис. населення	0,107163
10	Кількість лікарняних ліжок, на 10 тис. населення – Захворюваність на активний туберкульоз	0,150458
12	Кількість лікарів усіх спеціальностей, на 10 тис. населення – Природне зменшення населення	- 0,614035
13	Кількість лікарів усіх спеціальностей, на 10 тис. – Первинна захворюваність населення, на 10 тис. населення	0,442677
14	Кількість лікарів усіх спеціальностей, на 10 тис. населення – Кількість померлих, на 1 тис. населення	-0,733566
15	Бюджет закладів охорони здоров'я – Первинна захворюваність, на 10 тис. населення	0,472732
16	Бюджет закладів охорони здоров'я млн. грн. – Кількість померлих, на 1 тис. населення	-0,542592
17	Бюджет закладів охорони здоров'я, млн. грн. – Природне зменшення населення	- 0,561409
18	Бюджет закладів охорони здоров'я, млн. грн. – Захворюваність на активний туберкульоз	-0,192671
19	Бюджет закладів охорони здоров'я, млн. грн. – Захворюваність на злоякісні новоутворення, на 100 тис. населення	-0,407747
20	Рівень госпіталізації на 100 жителів – Первинна захворюваність населення, на 10 тис. населення	-0,083909
21	Рівень госпіталізації на 100 жителів – Захворюваність на активний туберкульоз, на 100 тис. населення	- 0,137160

Джерело: Самостійно розроблено авторами

найбільша у великих містах області, що свідчить про високу виявляємість захворювань за рахунок ефективної роботи лікарняних закладів. Захворюваність на злоякісні новоутворення на 100 тис. населення найбільша у Карлівському, Лубенському, Лохвицькому районах, при цьому вона майже у 2 рази більше, ніж у великих містах області. Таке соціальне захворювання, як туберкульоз, раніше зустрічалося у містах значно частіше, ніж у сільській місцевості, за рахунок щільності та скупченості населення та гіршої їжі та екології, ніж у селі. Зараз у багатьох районах воно є значно більш поширеним, аніж у великих містах, а в деяких районах зустрічається навіть у 2,5-2,8 рази частіше. Таким чином, за демографічними показниками Полтавська область відноситься

до регіонів, де протягом останніх років спостерігається неухильне зменшення чисельності населення.

Соціальні показники по районах Полтавської області дуже різняться (табл. II), що пов'язано з різним ступенем розвитку в них промисловості, сільського господарства та торгівлі [12,13]. Так доход населення на 1 робітника у 2016 році був найбільший у Машівському (6,5 тис. грн.) та Н. Санжарському (5,2 тис. грн.), найменший – в Пирятинському районі (3,3 тис. грн.). Також по районах суттєво відрізняється такий показник як загальний обсяг прямих іноземних інвестицій на одну особу населення, найбільший він у Лохвицькому районі (1118,0 дол. США), в багатьох районах Полтавської області він взагалі відсутній.

Таблиця V. Кореляційний зв'язок соціальних та медико-демографічних показників по районах Полтавської області

№ з/п	Кореляція показників	$r_{x,y}$
1	Доходи населення на одну особу у рік, тис. грн., – Захворюваність на активний туберкульоз, на 100 тис. населення	- 0,143919
2	Доходи населення на одну особу у рік, тис. грн. – Захворюваність на злоякісні новоутворення, на 100 тис. населення	0,187095
3	Обсяг наданих послуг у розрахунку на 1 особу, грн. – Кількість померлих, на 1 тис. населення	-0,647089
4	Обсяг наданих послуг у розрахунку на 1 особу, грн. – Захворюваність на активний туберкульоз, на 100 тис. населення	-0,255787

Джерело: Самостійно розроблено авторами

При аналізі економічних показників системи охорони здоров'я Полтавської області (табл. III) привертає увагу бюджет закладів. Більша частина коштів виділяється на фінансування міст області, а саме, міста Полтава та Кременчук. Кількість лікарняних ліжок була найбільшою у Глобинському районі (63,3), а найменшою – у Полтавському та Машівському районі [Державна служба статистики України]. В той же час, кількість лікарів на 10 тис. населення була найбільшою у м. Полтава та у Кременчуцькому районі, а найменшою – у Семенівському та Оржицькому районі. Потужність амбулаторно-поліклінічних установ коливалась від 6240 відвідувань за зміну у м. Полтава до 472 – у Чутівському районі. Найбільший рівень госпіталізації був у м. Полтава та Глобинському районі.

З метою визначення ефективності використання ресурсів системи охорони здоров'я по районах Полтавської області нами був здійснений кореляційний аналіз економічних, соціальних і медико-демографічних показників та таких показників, як захворюваність та летальність населення. При порівнянні економічних, соціальних та медико-демографічних показників по районах Полтавської області був використаний лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона, за допомогою якого ми визначили кореляційну залежність між показниками. Оцінка ефективності витрат закладів охорони здоров'я Полтавської області показала наступні результати (табл. IV). Звертає на себе увагу, що кореляційний зв'язок між кількістю лікарів усіх спеціальностей та кількістю померлих значно виражений ($r_{x,y} = -0,73$), ніж між кількістю лікарняних ліжок та природним зменшенням населення ($r_{x,y} = -0,24$). В той же час, між кількістю лікарняних ліжок, на 10 тис. населення та первинною захворюваністю населення зв'язку не виявлено ($r_{x,y} = -0,17$).

Зв'язок між кількістю лікарів усіх спеціальностей та кількістю померлих обернений помітний, а між кількістю лікарняних ліжок та кількістю померлих – він слабкий. Тобто, збільшення кількості лікарняних ліжок, на відмінну від кількості лікарів, достовірно не впливає на кількість померлих та первинну загальну захворюваність.

При підвищенні обсягу наданих послуг у розрахунку на 1 особу, грн. спостерігається зниження кількості

померлих, на 1 тис. населення ($r_{x,y} = -0,65$, помірний обернений зв'язок) (таб. V). Також знижується захворюваність на активний туберкульоз при підвищенні обсягу наданих послуг у розрахунку на 1 особу, грн. на одну особу ($r_{x,y} = -0,26$, помірний обернений зв'язок).

Проведене дослідження показує, що при покращенні бюджетного фінансування системи охорони здоров'я достовірно знижується летальність та природне зменшення населення, а також загальна захворюваність. При цьому, найбільше значення має не кількість лікарняних ліжок, а кількість лікарів усіх спеціальностей.

Отже, такі медико-демографічні показники, як летальність та захворюваність можна використовувати для оцінки ефективності системи охорони здоров'я сільської місцевості порівнюючи їх з економічними показниками. Систематизація індикаторів, що характеризують рівень здоров'я населення, дає можливість виділити серед них головні та найбільш інформативні. Знання причин зниження якості здоров'я населення дозволяє прогнозувати ймовірні напрямки його формування в майбутньому.

ВИСНОВКИ

Для покращення галузі охорони здоров'я у сільській місцевості необхідно не тільки поліпшити її фінансування, а й підвищити ефективність використання її обмежених ресурсів. Такі показники, як захворюваність та летальність у співставленні з економічними та соціальними показниками є достовірним відображенням медико-соціальної ефективності медичної галузі.

Впровадження даної методики визначення ефективності галузі охорони здоров'я дозволить оптимізувати використання наявних ресурсів, підвищити ефективність її функціонування та буде позитивним для надання якісної медичної допомоги сільським мешканцям.

REFERENCES

1. Odrinsky V.A. Perevahy reformuvannya pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy na zasadakh simeinoi medytsyny (ohliad literatury) [The advantages of reforming primary health care on the principles of family medicine (literature review)]. Family Medicine. 2007; 3: 4–6.

2. Chkan I. A. Stratehichni reformy Ukrainy – medytsyna v seli. [Strategic reforms of Ukraine - medicine in the village]. Collection of scientific works of the Taurian state agrotechnological university (economic sciences). 2013;1(1): 383–388.
 3. Belikova I.V., Rudenko L.A. K voprosu usovershenstvovaniya informatsionno-analiticheskoy sostavlyayushey v usloviyah reformirovaniya sistemyi zdavoohraneniya Ukrainyi. [On the issue of improving the information-analytical component in the context of reforming the health care system in Ukraine]. Wiadomosci Lwkarskie. 2016; T. LXIX. 2.cz. II: 249–251.
 4. Golovanova I.A., Krasnova O.I. Ekonomichne obgruntuvannya reformy haluzi okhorony zdorovia: dosvid postsotsialistychnykh krain ta dotsilnist yoho vprovadzhennia v Ukraini. [Economic justification for health reform: the experience of post-socialist countries and the feasibility of its implementation in Ukraine]. Economic Annals-XXI. 2014; 3–4 (2): 19–22.
 5. Karamyshev D.V., Udovichenko N. M. Sutnist rozuminnia efektyvnosti upravlinnia systemoiu okhorony zdorovia v suchasnykh umovakh [The essence of understanding the effectiveness of health system management in modern conditions]. State construction. 2008; 1: doi: <http://www.kbuapa.kharkov.ua/e-book/db/2008-1/index.html>.
 6. Gnidyuk I. A. Suchasnyi stan finansovoho zabezpechennia haluzi okhorony zdorovia. [The current state of financial health care]. Economic Annals-XXI. 2015; 155: 73–77.
 7. Bulakh T. M. Sfera okhorony zdorovia na seli: stan, problemy, perspektyvy rozvytku. [Health care in rural areas: status, problems, development prospects]. Business Inform. 2013; 3: 235–238.
 8. Zaiats T.A., Kraievska H.O. Silska infrastruktura okhorony zdorovia Ukrainy: problemy ta perspektyvy rozvytku [Rural Health Infrastructure of Ukraine: Problems and Prospects for Development]. Economy and region. 2014; 3 (46): 57–61.
 9. Medyanik D.I., Lipchanskiy V.O. (2016). Osoblyvosti efektyvnosti upravlinnia zakladamy okhorony zdorovia [Features of management effectiveness of health care institutions]. Scientific notes. 2016; 19: 25–29.
 10. Ujba V.V., Chernyshev O.V., Pushkarev O.V. et al. Ekonomicheskie metodyi upravleniya v zdavoohranenii. [Economic management methods in health care]. Alpha Resource. 2012; 314.
 11. Trofimenko A.S. Zahalnyi analiz osnovnykh pokaznykiv diialnosti medychnykh ustanov Ukrainy [General analysis of the main indicators of medical institutions in Ukraine]. Technological audit and production reserves. 2012; 6/3 (8): 43–44.
 12. State Statistical Service of Ukraine. Statistical Information. 2017. doi: <http://www.ukrstat.gov.ua>
 13. Poltava Regional Information and Analytical Center for Medical Statistics. Directory of indicators of the activities of medical and prophylactic institutions of the region. 2017. Retrieved doi: <http://oiacms.poltava.ua>.
 14. Khorosh M. V., Harkavenko M. O., Holovanova I. A. Risk factors for development of hypertension in Poltava region. Wiadomosci Lwkarskie. 2016; T. LXIX. 2. – cz. II.; 190–197.
- Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи № 0113U004778 „Наукове обґрунтування технологій управління та організації різних видів медичної, в тому числі стоматологічної, допомоги дорослому та дитячому населенню в період реформування системи охорони здоров’я”.*
- Вклад авторів:**
В порядку черговості авторства.
- Конфлікт інтересів:**
Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Оксана І. Краснова

Кафедра соціальної медицини, організації та економіки охорони здоров’я, ВГУЗУ «УМСА»
вул. Шевченко 23, 36000, Полтава, Україна
тел: +380984673750
e-mail: krasnovaoksana197@gmail.com

Надіслана: 02.04.2018

Затверджена: 06.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**JAKOŚĆ ŻYCIA SEKSUALNEGO PACJENTÓW
Z ZESPOŁEM BÓLOWYM DOLNEGO ODCINKA KRĘGOSŁUPA
A NASILENIE ZMIAN RADIOLOGICZNYCH OCENIANYCH
W BADANIU REZONANSU MAGNETYCZNEGO****SEXUAL QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LOW BACK
PAIN AND THE RADIOLOGICAL CHANGES EVALUATED
IN MAGNETIC RESONANCE****Beata Łabuz-Roszak¹, Anna Babińska^{1,2}, Jarosław Skupiński², Elżbieta Czech³, Jarosław Szczygieł⁴, Wojciech Wawrzyniak²**¹KATEDRA I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA²ZAKŁAD DIAGNOSTYKI OBRAZOWEJ, SZPITAL CHIRURGII URAZOWEJ W PIEKARACH ŚLĄSKICH, PIEKARY ŚLĄSKIE, POLSKA³ZAKŁAD BIOSTATYSTYKI, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA⁴I ODDZIAŁ REHABILITACJI NEUROLOGICZNEJ, GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM REHABILITACJI „REPTY”, TARNOWSKIE GÓRY, POLSKA**STRESZCZENIE**

Wstęp: Dane literaturowe dotyczące powiązania zespołu bólowego kręgosłupa z jakością życia seksualnego są nieliczne, zwłaszcza w piśmiennictwie polskim. Brak jest ponadto doniesień dotyczących zależności pomiędzy wynikami badania rezonansu magnetycznego (MR) a zaburzeniami seksualnymi u pacjentów z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowo-krzyżowego (L-S) kręgosłupa.

Cel pracy: Ocena zależności pomiędzy nasileniem zmian zwyrodnieniowo-dyskopatycznych w badaniu MR odcinka L-S kręgosłupa a jakością życia seksualnego u pacjentów z bólami dolnego odcinka pleców.

Materiał i metody: W badaniu uczestniczyło 200 pacjentów (107 kobiet i 93 mężczyzn), skierowanych na badanie MR odcinka L-S kręgosłupa z powodu zespołu bólowego. Dokonano oceny satysfakcji z życia seksualnego aktualnie i przed chorobą przy pomocy autorskiej ankiety oraz pytania ósmego Kwestionariusza Oswestry. Ponadto zastosowano Skalę Natężenia Bólu (VAS – *Visual Analogue Scale*). Obrazy MR analizowano w oparciu o autorską skalę punktacji, oceniając wybrane zmiany radiologiczne na poziomach od L1 do S1. Sumaryczny wynik (SUMA MR) mieścił się w zakresie 0–50 punktów.

Wyniki: Stwierdzono istotne statystycznie obniżenie jakości życia seksualnego w związku z chorobą (6,3 pkt vs 8,9 pkt; $p < 0,001$). Dolegliwości bólowe kręgosłupa nie miały wpływu na życie seksualne jedynie u 36,9% badanych. 26,5% pacjentów było nieaktywnych seksualnie, w tym 7,5% osób deklaroowało, iż przyczyną tego stanu są dolegliwości bólowe. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy nasileniem zmian radiologicznych (SUMA MR) a satysfakcją z życia seksualnego.

Wnioski: Dolegliwości bólowe kręgosłupa wpływają negatywnie na życie seksualne pacjentów. Nie wykazano zależności pomiędzy nasileniem zmian zwyrodnieniowo-dyskopatycznych ocenianych w badaniu MR a jakością życia seksualnego u pacjentów z zespołem bólowym odcinka L-S kręgosłupa.

SŁOWA KLUCZOWE: jakość życia seksualnego, zespół bólowy kręgosłupa, rezonans magnetyczny

ABSTRACT

Introduction: Literature data concerning the association between the back pain syndrome and the quality of sexual life are rare, especially in the Polish literature. There are also no reports on the association between magnetic resonance (MRI) results and sexual satisfaction in patients with low back pain (L-S).

The aim: To assess the association between the severity of degenerative-discopathic changes in the MRI of L-S spine and the quality of sexual life in patients with low back pain.

Materials and methods: The study involved 200 patients (107 women and 93 men), referred for MRI of the L-S spine due to the back pain syndrome. The assessment of satisfaction with sexual life at present and before the disease was made by the self-constructed questionnaire and with the use of the Question No. 8 of the Oswestry Questionnaire (ODI). In addition, the VAS (Visual Analogue Scale) was used. MRIs were analyzed based on the author's scoring scale, assessing selected radiological changes at levels L1-S1. The total score was in the range of 0-50 points.

Results: There was a statistically significant decrease in the quality of sexual life (8.9 points vs 6.3 points) ($p < 0.001$). Back pain did not affect sexual life only in 36.9% of respondents. 26.5% patients were sexually inactive, 7.5% of them declared that pain was the reason for this. There was no statistically significant correlation between the intensity of radiological changes and satisfaction with sexual life.

Conclusions: Back pain affects the patients' sexual life. There was no association between the severity of degenerative-discopathic changes assessed in the MRI and the quality of sexual life in patients with L-S back pain syndrome.

KEY WORDS: quality of sexual life, spinal pain syndrome, magnetic resonance imaging

WSTĘP

Bóle dolnego odcinka kręgosłupa stanowią problem istotny z punktu widzenia zarówno polityki społecznej, jak również ekonomicznej [1]. Często przybierają one charakter przewlekły lub nawrotowy i prowadzą do niepełnosprawności [2]. Następstwem przewlekłego bólu bywa obniżenie sprawności fizycznej, społecznej i zawodowej, co może mieć istotny wpływ na psychikę osób nim dotkniętych, powodując uczucie gniewu i utraty kontroli w różnych

sytuacjach życiowych. W piśmiennictwie coraz większą uwagę zwraca się na problem obniżonej jakości życia seksualnego osób cierpiących na dolegliwości bólowe odcinka lędźwiowo-krzyżowego (L-S) kręgosłupa [3, 4]. Seksualność stanowi integralną część życia człowieka i znacząco wpływa na jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Przewlekły ból i ograniczenie sprawności fizycznej często powodują obniżenie libido oraz zaburzenia funkcji seksualnych, co z kolei może prowadzić do obniżenia jakości

Tabela I. Pytanie nr 8 Kwestionariusza Oswestry (ODI).

A. Moje życie seksualne wygląda tak jak zwykle i nie wywołuje dodatkowego bólu.
B. Moje życie seksualne wygląda tak jak zwykle, ale wywołuje dodatkowy ból.
C. Moje życie seksualne wygląda w przybliżeniu tak jak zwykle, ale powoduje silny ból.
D. Moje życie seksualne jest mocno ograniczone przez ból.
E. Moje życie seksualne prawie nie istnieje z powodu bólu.
F. Z powodu bólu w ogóle nie mogę prowadzić życia seksualnego.

Tabela II. Skala punktacji wybranych zmian radiologicznych uwidocznionych w badaniu MR odcinka L-S kręgosłupa.

Zmiana radiologiczna	0 punktów	1 punkt	2 punkty
korzenie nerwowe	prawidłowe	modelowanie	ucisk
przepukliny krążka międzykręgowego	brak	bulging	protruzja, ekstruzja, sekwestracja
zmiany blaszek granicznych trzonów kręgów według skali Modica	prawidłowe	typ 2, typ 3	typ 1
zmiany degeneracyjne krążków międzykręgowych według skali Pfirrmanna	stopień 1	stopień 2, stopień 3	stopień 4, stopień 5
szczeliny pęknięcia pierścienia włóknistego	brak	-	obecne

Tabela III. Charakterystyka grupy badanej.

Parametr		Kobiety N=107	Mężczyźni N=93	Ogółem N=200	p
Wiek (lata)*		51,08 ±12,68 54,0 (20÷75)	51,82 ± 13,86 52,5 (21÷80)	51,42 ±13,21 54,0 (20÷80)	p>0,05U
BMI (kg/m²)*		27,01±4,47 26,9 (17,1÷40,9)	27,99±4,26 27,8 (18,6÷41,6)	27,13 ± 4,89 26,9 (18,6÷41,6)	p>0,05t
Wykształcenie**	Podstawowe/ Zawodowe	30 (28,0%)	25 (26,9%)	55 (27,5%)	p>0,05χ
	Średnie	41 (38,3%)	46 (49,5%)	87 (43,5%)	
	Wyższe/ Wyższe niepełne	36 (33,7%)	22 (23,6%)	58 (29,0%)	
Stan cywilny**	W związku partnerskim	71 (66,4%)	74 (79,6%)	145 (72,5%)	p=0,037χ
	Panna/Kawaler Rozwiedziony/a Wdowiec/wdowa	36 (33,6%)	19 (20,4%)	55 (27,5%)	
Miejsce zamieszkania **	Wieś	20 (19,0%)	21 (23,0%)	41 (20,9%)	p>0,05χ
	Miasto <100 tys.	51 (48,6%)	45 (49,5%)	96 (49,0%)	
	Miasto >100 tys.	34 (32,4%)	25 (27,5%)	59 (30,1%)	

*Wyniki przedstawiono jako średnia ± odchylenie standardowe oraz mediana (minimum÷maksimum)

**Wyniki przedstawiono jako N (%)

Istotność statystyczną pomiędzy płcią żeńską i męską dla poszczególnych parametrów przedstawiono przy pomocy testów: U - test U Manna-Whitney'a; t - test t-Studenta; χ - test Chi² Pearsona. Za poziom istotności statystycznej uznano p<0,05.

Tabela IV. Deklaracja aktywności seksualnej w grupie badanej (brak danych – 4 badanych).

		Kobiety N=106	Mężczyźni N=90	Ogółem N=196	Test p
Aktywność seksualna *	Tak	68 (65,1%)	74 (82,2%)	143 (71,5%)	p=0,007 χ
	Nie	37 (34,9%)	16 (17,8%)	53 (26,5%)	
	W tym bierność seksualna spowodowana dolegliwościami bólowymi kręgosłupa	10 (9,4%)	5 (5,5%)	15 (7,5%)	p=0,575F

* Wyniki przedstawiono jako N (%)

 χ - test Chi² Pearsona; F- test Fischera**Tabela V.** Wyniki badań ankietowych.

Parametr	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	pU
Ból aktualny * (VAS; pkt pkt 0-10)	6,13±2,09 6,0 (1÷10)	5,90±2,20 6,0 (0÷10)	6,02±2,14 6,0 (0÷10)	p=0,477
Aktualna jakość życia seksualnego * (JŻS; pkt 1-10)	5,71±2,64 5,5 (1÷10)	6,76±2,79 7,0 (1÷10)	6,25±2,76 6,0 (1÷10)	p=0,020
Jakość życia seksualnego przed chorobą * (JŻS; pkt 1-10)	8,61±1,85 10,0 (3÷10)	9,15±1,40 10,0 (5÷10)	8,88±1,65 10,0 (3÷10)	p=0,129

*Wyniki przedstawiono jako średnia ± odchylenie standardowe oraz mediana (minimum÷maksimum)

U - test U Manna-Whitney'a

Tabela VI. Analiza zależności dla aktualnej jakości życia seksualnego oraz wybranych parametrów demograficznych i klinicznych.

Parametr	Aktualna jakość życia seksualnego
Wiek	p<0,001R R=-0,36
BMI	p=0,026R R=-0,19
Wykształcenie	p=0,012H H=9,06
Stan cywilny	p=0,076U
Miejsce zamieszkania	p=0,848H
Aktywność zawodowa	p=0,013U Z=-2,48
Status socjoekonomiczny	p=0,243H
Sprawność fizyczna	p=0,005U. Z=-2,84

R- analiza korelacji rang Spearmanna, U - test U Manna-Whitney'a, H- test Kruskala-Wallisa

życia jednostki, problemów partnerskich i rodzinnych [3]. W konsekwencji u pacjentów cierpiących na dolegliwości bólowe odcinka L-S kręgosłupa częściej rozwijają się stany depresyjne i lękowe [3]. Wszystko to wpływa na znaczne trudności terapeutyczne wśród tych chorych. Poprzednie doniesienia wskazują na silny związek pomiędzy przewlekłymi bólami dolnego odcinka pleców a zaburzeniami funkcji seksualnych i obniżeniem jakości życia seksualnego [4–6]. W chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa (CHZ) może dochodzić do ucisku korzeni nerwowych odpowiadających za unerwienie narządów płciowych, co prowadzi do nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu m.in. zaburzeń

czucia, parestezji, zaburzeń erekcji i ejakulacji [4–8].

Badanie rezonansu magnetycznego (MR) jest badaniem z wyboru u pacjentów z zespołem bólowym odcinka L-S kręgosłupa [9]. Pomimo dokładnego zobrazowania tkanek miękkich i struktur nerwowych, możliwość określenia przyczyny odczuwanego bólu na podstawie wyników badania MR bywa ograniczona. Ponadto w poprzednich badaniach stwierdzono występowanie nieprawidłowości w obrazach MR odcinka L-S kręgosłupa u pacjentów bez dolegliwości bólowych [10, 11]. Z drugiej strony, inne doniesienia wskazują, iż u pacjentów z ostrym bólem obserwuje się większą liczbę zmian radiologicznych

w badaniu MR aniżeli u osób bez dolegliwości [12]. Jednakże nie jest do końca jasne, jaki związek z objawami klinicznymi pacjentów ma nasilenie zmian zwyrodnieniowo-dyskopatycznych obserwowanych w badaniu MR. W codziennej praktyce nie dokonuje się ilościowej oceny zaawansowania ChZK w oparciu o obrazy radiologiczne. Wynika to z faktu, że jak dotąd nie powstało wiarygodne narzędzie ani klasyfikacja, które umożliwiłyby taką ocenę [13]. Na potrzeby niniejszego badania opracowano skalę punktacji poszczególnych zmian radiologicznych ChZK, aby możliwa była ilościowa analiza wyników badania MR.

Pomimo znacznego rozpowszechnienia zespołu bólowego kręgosłupa oraz jego wyraźnego powiązania z obniżoną jakością życia seksualnego pacjentów i związanych z tym trudności terapeutycznych, w piśmiennictwie polskim nadal niewiele jest doniesień poświęconych tym zagadnieniom. Brakuje również publikacji oceniających zależność pomiędzy wynikami badania MR a jakością życia seksualnego pacjentów z zespołami bólowymi kręgosłupa.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy była ocena zależności pomiędzy nasileniem zmian zwyrodnieniowo-dyskopatycznych w badaniu MR odcinka L-S kręgosłupa a jakością życia seksualnego u pacjentów z bólami dolnego odcinka pleców.

MATERIAŁ

Badania przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej w Szpitalu Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich w latach 2015–2017. Wszyscy badani zostali skierowani przez lekarzy poradni specjalistycznych na badanie MR odcinka L-S kręgosłupa z powodu zespołu bólowego tej okolicy. Każdy uczestnik był osobą pełnoletnią, wyraził świadomą zgodę na udział w badaniu i zgłaszał obecnie lub w wywiadzie dolegliwości bólowe odcinka L-S kręgosłupa. Kryteria wyłączenia były następujące: rozpoznana choroba psychiczna, łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI) lub rozpoznane otępienie, dysfunkcja narządu wzroku uniemożliwiająca wypełnienie kwestionariuszy, przebyta operacja neurochirurgiczna kręgosłupa, choroba nowotworowa w wywiadzie, przebyte lub aktywne złamania kręgów, stany zapalne kręgosłupa, zmiany strukturalne kręgów. Komisja Bioetyczna Śląskiego Uniwersytetu Medycznego wydała opinię, iż zgoda komisji na przeprowadzenie powyższego badania nie jest wymagana, gdyż nie jest to eksperyment medyczny.

METODY

OCENA KLINICZNA

Z każdym badanym przeprowadzono dokładny wywiad za pomocą autorskiej ankiety, uzyskując istotne informacje kliniczne i demograficzne. U wszystkich chorych przeprowadzone zostało badanie neurologiczne wraz z oceną funkcji poznawczych za pomocą skali MMSE (*Mini Mental*

State Examination). Z badania wykluczono osoby, u których wynik MMSE wynosił poniżej 27 punktów. Przeanalizowano również skierowania na badania MR. Następnie, po przeprowadzeniu odpowiedniego instruktażu, pacjenci zostali poproszeni o samodzielną ocenę stopnia nasilenia bólu oraz jakości życia seksualnego.

Do oceny jakości życia seksualnego posłużyła ankieta, przygotowana specjalnie do tego celu przez autorów pracy. Pacjenci byli proszeni o ocenę satysfakcji z życia seksualnego w skali od 1 do 10 (gdzie 1 to brak jakiejkolwiek satysfakcji seksualnej, a 10 – pełna satysfakcja). Najpierw oceniano retrospektywnie satysfakcję z życia seksualnego przed pojawieniem się dolegliwości bólowych kręgosłupa, a następnie aktualnie – w trakcie trwania choroby.

Ponadto jakość życia seksualnego oceniano również przy użyciu ósmego pytania z Kwestionariusza Oswestry (ODI – *Oswestry Disability Index*). Jest on wiarygodnym i specyficznym narzędziem diagnostycznym rekomendowanym do oceny stopnia niepełnosprawności u pacjentów z zespołem bólowym odcinka lędźwiowego kręgosłupa [14]. Składa się z 10 pytań dotyczących codziennych czynności; każde z pytań ma 6 odpowiedzi punktowanych od 0 do 5, z których osoba badana wybiera tylko jedną, tę która go dotyczy. Pytanie nr 8 dotyczy życia seksualnego i tylko to pytanie zastosowano w niniejszej pracy (Tab. I).

W badaniu zastosowano również skalę natężenia bólu (VAS – *Visual Analogue Scale*) [15]. Pacjenci byli proszeni o ocenę dolegliwości bólowych kręgosłupa w ostatnim miesiącu w oparciu o skalę VAS (skala od 0 do 10 pkt, gdzie 0 oznacza najsłabszy ból, a 10 najsilniejszy ból w życiu).

OCENA RADIOLOGICZNA

Kolejnym etapem była ocena obrazów MR kręgosłupa (na poziomach od L1 do S1). Wszystkie badania wykonano w projekcjach strzałkowych w obrazach T1-, T2-zależnych i sekwencjach z saturacją tłuszczu oraz w płaszczyźnie osiowej i czołowej w obrazach T2-zależnych, przy użyciu pola magnetycznego o mocy 1,5T (ESPREE SIEMENS MR – 143 pacjentów) lub 3T (MR GE DISCOVERY 750W – 57 pacjentów).

Interpretacji poddano wszystkie przestrzenie międzykręgowe na poziomach od L1 do S1 pod kątem obecności radiologicznych objawów choroby zwyrodnieniowo-dyskopatycznej kręgosłupa. Na każdym poziomie oceniono: stopień ucisku korzeni nerwowych, obecność przepuklin krążka międzykręgowego, zmiany blaszek granicznych trzonów kręgów według skali Modica, zmiany degeneracyjne krążków międzykręgowych według skali Pfirrmanna oraz istnienie szczelin pęknięcia pierścienia włóknistego (HIZ – *high intensity zones*). Dla powyższych zmian ustalono autorską skalę punktacji, przydzielając za każdy z objawów radiologicznych odpowiednią liczbę punktów, osobno dla każdego poziomu przestrzeni międzykręgowej (Tab. II). Oceny dokonywało niezależnie dwóch radiologów. W przypadku braku zgodności kolejnej oceny dokonywał trzeci radiolog. Ostatecznie, po ustaleniu konsensusu pomiędzy trzema opiniami, klasyfikowano zmianę radiologiczną.

Tabela VII. Odpowiedzi na pytanie nr 8 Kwestionariusza Oswestry (brak danych – 43 badanych).

Odpowiedzi	Kobiety N=77	Mężczyźni N=80	Ogółem N=157
Odpowiedź A	25 (32,5%)	33 (41,3%)	58 (36,9%)
Odpowiedź B	27 (35,1%)	25 (31,2%)	52 (33,1%)
Odpowiedź C	7 (9,0%)	6 (7,5%)	13 (8,3%)
Odpowiedź D	6 (7,8%)	14 (17,6%)	20 (12,7%)
Odpowiedź E	9 (11,7%)	1 (1,2%)	10 (6,4%)
Odpowiedź F	3 (3,9%)	1 (1,2%)	4 (2,6%)

Przepukliny krążków międzykręgowych były klasyfikowane zgodnie z międzynarodową nomenklaturą zaproponowaną przez Fardona i wsp. [16]. Jako, że *bulging* nie jest uznawany w piśmiennictwie za przepuklinę krążka międzykręgowego, autorzy postanowili ocenić go niżej niż protruzję, ekstruzję i sekwestrację. Zmiany degeneracyjne krążka były oceniane na obrazach T2-zależnych w projekcjach strzałkowych w oparciu o 5-stopniową skalę stworzoną przez Pfirrmanna [17]. Za stopień 1 nie były przyznawane punkty, ponieważ jest to obraz prawidłowego krążka. Zmiany degeneracyjne blaszek granicznych trzonów kręgów było opisywane według skali Modica [18]. Typ 1 według Modica był oceniany przez autorów wyżej aniżeli typ 2 i 3, z uwagi na fakt, iż poprzednie badania wskazują na znamienny związek pomiędzy nasileniem dolegliwości bólowych kręgosłupa a zmianami radiologicznymi typu 1 według Modica [19–21]. Typ 2 i typ 3 nie wykazywały takiej zależności.

Sumaryczny wynik punktacji wszystkich poziomów stanowi parametr oznaczony jako SUMA MR (L1-S1). Zakres punktowy mieści się w przedziale 0–50 pkt. Na każdym poziomie przestrzeni międzykręgowej maksymalna liczba punktów możliwa do zdobycia wynosiła 10.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analiza statystyczna uzyskanych danych, została przeprowadzona za pomocą programu StatSoft Statistica v. 12, z założonym poziomem istotności $p < 0,05$. Dane zostały przedstawione jako średnia z odchyleniem standardowym i medianą (minimum–maksimum), jak również za pomocą ilości (N) i odsetka. W badaniu zastosowano następujące testy: test U Manna-Whitney’a, test t-Studenta, test χ^2 Pearsona, test Fischera, test Kruskala-Wallisa oraz test kolejności par Wilcozona. Korelacje oceniano za pomocą testu rang Spearmana z oceną siły testu według Stanisa [22].

WYNIKI

Badaniem objęto 200 pacjentów (107 kobiet i 93 mężczyzn; średnia wieku $51,42 \pm 13,21$ roku). Wśród ankietowanych 9 osób nie zgłaszało objawów bólowych ze strony kręgosłupa w ostatnim miesiącu. Charakterystyka grupy badanej przedstawiona została w tabeli III. Mężczyźni istotnie częściej byli w związkach partnerskich aniżeli kobiety ($p = 0,037$).

Czynnych zawodowo było 106 (54,1%) osób, wśród nieaktywnych zawodowo przeważali emeryci ($n = 47$) oraz renciści ($n = 18$), w tym 6 osób uzyskiwało świadczenia rentowe z powodu choroby kręgosłupa. Pacjenci najczęściej oceniali swój status socjoekonomiczny jako „średni” (46,6%), na drugim miejscu jako „dobry” (40,7%). Ocenę „bardzo dobry” podało jedynie 7,4% respondentów. Nikt z badanych pacjentów nie ocenił statusu jako „zły”. Samoocena sprawności fizycznej przedstawiała się następująco: porusza się samodzielnie 37,5%, niewielkie ograniczenie sprawności 58%, porusza się przy pomocy osoby drugiej lub laski/kuli 4,5%, nikt z pacjentów nie poruszał się na wózku inwalidzkim.

W grupie badanej 53 (26,5%) ankietowanych pozostawało nieaktywnych seksualnie, w tym 15 osób (7,5%) deklarowało, iż przyczyną tego stanu są dolegliwości bólowe kręgosłupa. Mężczyźni istotnie statystycznie częściej oceniali się jako osoby aktywne seksualnie ($p = 0,007$) (Tab. IV). Stałego partnera seksualnego zgłosiło 152 (77,6%) respondentów, w tym 73 (68,9%) kobiety i 79 (87,8%) mężczyzn.

U wszystkich chorych przeprowadzone zostało badanie neurologiczne. Jego nieprawidłowy wynik stwierdzono u 76 osób (38%). Objawy rozciągowe zanotowano u 70 pacjentów (35%). Osłabienie zgięcia grzbietowego lub podeszwowego stopy występowało u 13 osób (6,5%). Brak odruchu kolanowego lub skokowego stwierdzono u 15 chorych (7,5%). Zaburzenia czucia o charakterze korzeniowym zanotowano u 18 osób (9%). Zaburzenia ze strony zwieraczy zgłosiła 1 osoba. Zaburzenia potencji deklarowało 17 mężczyzn.

Wyniki badań ankietowych przedstawione zostały w tabeli V. Analiza wykazała istotnie wyższą statystycznie średnią ocenę aktualnej satysfakcji z życia seksualnego u mężczyzn ($p = 0,02$). Również wynik ten był wyższy u mężczyzn przed chorobą, jednak bez istotnej statystycznie różnicy. Średnia ocena aktualnej satysfakcji z życia seksualnego była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z oceną sprzed choroby zarówno dla wszystkich pacjentów ($6,25 \pm 2,76$ vs. $8,88 \pm 1,65$; $p < 0,001$, test kolejności par Wilcozona), jak i w grupie kobiet ($5,71 \pm 2,64$ vs. $8,61 \pm 1,85$; $p < 0,001$) oraz mężczyzn ($6,76 \pm 2,79$ vs. $9,15 \pm 1,40$; $p < 0,001$). Analiza zależności pomiędzy wybranymi parametrami a aktualną jakością życia seksualnego wykazała istotną statystycznie ujemną korelację z wiekiem oraz BMI (Tab. VI). Ponadto na aktualną

ocenę satysfakcji seksualnej miały również istotny wpływ wykształcenie, aktywność zawodowa i sprawność fizyczna. Nie wykazano natomiast takiego związku dla statusu socjoekonomicznego, stanu cywilnego i miejsca zamieszkania.

W tabeli VII zostały podsumowane odpowiedzi respondentów na pytanie 8 Kwestionariusza Oswestry. Życie seksualne 34 pacjentów (21,7%) było mocno ograniczone, prawie niemożliwe lub wykluczone z powodu dolegliwości bólowych kręgosłupa (odpowiedź D, E i F). Łącznie 65 osób (41,4%) deklaroowało występowanie silnego lub dodatkowego bólu w trakcie współżycia, jednak nie ograniczającego go (odpowiedzi B i C). Sumarycznie, w grupie badanej dolegliwości bólowe kręgosłupa wpływały na życie seksualne 52 kobiet (67,5%) oraz 47 mężczyzn (58,8%). Choroba nie wpływała na życie seksualne jedynie 58 respondentów (36,9%).

Średni wynik sumarycznej oceny radiologicznej (L1-S1) wynosił $11,59 \pm 6,73$ i był istotnie statystycznie wyższy u mężczyzn aniżeli u kobiet ($12,88 \pm 6,83$ vs. $10,47 \pm 6,46$, $p=0,015$, test U-Manna Whitney'a). Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy parametrem SUMA MR a średnią oceną aktualnej satysfakcji seksualnej i satysfakcji seksualnej przed chorobą. Analiza rang Spearmanna wykazała istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stopniem natężenia bólu a aktualną satysfakcją seksualną ($p=0,002$, $R=-0,26$).

DYSKUSJA

W niniejszym badaniu poddano ocenie zależność pomiędzy nasileniem zmian radiologicznych widocznych w badaniu MR a jakością życia seksualnego pacjentów z bólami odcinka L-S kręgosłupa i nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy tymi parametrami. W dostępnym piśmiennictwie również zaobserwowano słaby związek pomiędzy liczbą zmian radiologicznych w obrazach MR a objawami klinicznymi pacjentów, w tym głównie z dolegliwościami bólowymi i niepełnosprawnością [13, 23]. W piśmiennictwie brak jest natomiast doniesień badających powiązania radiologiczne z zaburzeniami seksualnymi pacjentów.

Nasze wyniki wskazują jednoznacznie na problem obniżonej satysfakcji seksualnej u pacjentów z bólami odcinka L-S kręgosłupa. W grupie badanej dolegliwości bólowe kręgosłupa wpływają na życie seksualne 67,5% kobiet oraz 58,8% mężczyzn (według odpowiedzi na pyt. 8 ODI). Podobne, choć nieznacznie wyższe, wyniki otrzymali inni autorzy, co może wynikać ze stosowania bardziej szczegółowych kwestionariuszy w tych badaniach. Ambler i wsp. [24] podają występowanie zaburzeń seksualnych u 73% pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi. Badanie przeprowadzone wśród mieszkańców Maroka wskazuje na występowanie zaburzenia funkcji seksualnych u 90% kobiet i 72% mężczyzn z przewlekłym bólem odcinka L-S kręgosłupa [6]. Inne badania [25] podają, iż u 71,1% kobiet i 81,4% mężczyzn z bólami pleców występują problemy seksualne.

Można również zauważyć istotny spadek w średniej ocenie satysfakcji seksualnej po pojawieniu się choroby, zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. Podobne spostrzeżenie podaje Dzierżanowski i wsp. w wynikach swojej pracy [4]. Ponadto

w niniejszym badaniu wykazano, że wraz z nasileniem dolegliwości bólowych spada satysfakcja z życia seksualnego, co znajduje odzwierciedlenie w dostępnym piśmiennictwie [3, 6]. Stwierdziliśmy, iż starszy wiek, wyższe BMI, niższe wykształcenie, brak aktywności zawodowej (osoby na emeryturze, rencie i bezrobotni) oraz ograniczenia sprawności fizycznej związane są z niższą oceną aktualnej jakości życia seksualnego w trakcie choroby. Nikoobakht i wsp. [25] wyciągnęli podobne wnioski. Jednak w przeciwieństwie do w/w autorów, w niniejszej pracy status socjoekonomiczny nie wykazywał takiej zależności. Wyniki te wskazują, iż szybki powrót do pełnej sprawności fizycznej i aktywności zawodowej, poprzez fizjoterapię i redukcję bólu, jest niezwykle istotnym elementem terapii wśród tego typu pacjentów. Długie przebywanie na zwolnieniu lekarskim pogarsza ich jakość życia.

Najważniejszą mocną stroną niniejszej pracy jest fakt, iż jest to pierwsze badanie analizujące związek pomiędzy wynikami badania MR a satysfakcją seksualną pacjentów z dolegliwościami bólowymi pleców. Kolejną – duża grupa badana i szeroka ocena kliniczna, w tym również neurologiczna pacjentów. Ponadto analiza radiologiczna wykonana była wiarygodnie i obiektywnie. Oceny zmian dokonywało niezależnie dwóch radiologów, a w przypadku niezgodności opinii, trzech. Na potrzeby niniejszego badania opracowano skalę punktacji poszczególnych zmian radiologicznych MR, aby możliwa była taka ilościowa ocena zaawansowania ChZK. Podobnym sposobem posłużono się już w poprzednich badaniach [13, 18]. Analizie poddano wszystkie przestrzenie międzykręgowe w odcinku L-S kręgosłupa pod kątem występowania wybranych objawów radiologicznych ChZK w oparciu o standaryzowane, wiarygodne klasyfikacje oraz międzynarodową nomenklaturę [26, 27].

Natomiast ograniczeniem naszego badania jest brak walidowanego kwestionariusza do oceny zaburzeń seksualnych. Jednak ze względu na charakter miejsca przeprowadzanych badań (Zakład Diagnostyki Obrazowej) oraz brak odpowiedniej relacji z pacjentem (pierwszorazowy kontakt, brak intymności i zaufania), postanowiliśmy posłużyć się jedynie skalą oceny satysfakcji seksualnej oraz pytaniem ósmym z ODI. Kolejnym ograniczeniem jest brak oceny wpływu przyjmowanych leków przez pacjentów na jakość życia seksualnego. Większość osób badanych zgłaszała stałe przyjmowanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, które z jednej strony mogą oddziaływać na funkcje seksualne [3], zaś z drugiej zaburzać obraz kliniczny choroby. Wpływ farmakoterapii u pacjentów z bólami kręgosłupa na ograniczenie satysfakcji seksualnej jest kwestią wymagającą dalszych badań.

Ze względu na niewielki związek pomiędzy obrazem radiologicznym a objawami klinicznymi, rutynowe wykonywanie badań MR, bez podejrzenia poważnej choroby podstawowej, u pacjentów z bólami odcinka L-S kręgosłupa nie jest wskazane [28]. Przewlekły ból wpływa negatywnie na jakość życia pacjenta, powodując stany depresyjne i lękowe, co dodatkowo potęgowane jest przez ograniczenia seksualne. Może to oddziaływać na życie partnerskie, rodzinne i społeczne. Wyniki poprzednich badań wskazują, iż pacjenci z przewlekłymi bólami dolnego odcinka kręgosłupa obawiają się rozmowy z lekarzem na temat

zaburzeń seksualnych oraz oczekują większego zaangażowania ze strony medyka w te problemy [29]. Ponadto rozmowa na tematy dotyczące problemów seksualnych powinna przebiegać w odpowiednich warunkach, z uszanowaniem intymności i wrażliwości chorego. W postępowaniu niezwykle ważna jest redukcja bólu poprzez farmakoterapię i fizykoterapię, jednakże również konieczne jest zrozumienie problemów pacjenta.

WNIOSKI

Dolegliwości bólowe odcinka L-S kręgosłupa wpływają negatywnie na życie seksualne pacjentów. Nie wykazano zależności pomiędzy nasileniem zmian zwyrodnieniowo-dyskopatycznych ocenianych w badaniu MR a jakością życia seksualnego u pacjentów z bólami dolnego odcinka pleców.

PIŚMIENICTWO

- Koszewski W. Bóle kręgosłupa i ich leczenie. Poznań: Termedia; 2010.
- Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Euro Med Phys*. 2004;40:9-13.
- Pakpour A, Nikoobakht M, Campbell P. Association of pain and depression in those with chronic low back pain. The mediation effect of patient sexual functioning. *Clin J Pain*. 2015;31:44-50.
- Dzierżanowski M, Dzierżanowski M, Wrzecion K et al. Discopathy of the Lumbar-Sacral Segment and Its Influence on Sexual Dysfunction. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(1):93-100.
- Berg S, Fritzell P, Tropp H. Sex life and sexual function in men and women before and after total disc replacement compared with posterior lumbar fusion. *Spine J* 2009; 9: 987-994.
- Bahouq H, Fadoua A, Hanan R et al. Profile of sexuality in Moroccan chronic low back pain patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 63-68.
- Sawka M. Neurogenne zaburzenia erekcji pochodzenia rdzeniowego. *Seksuol Pol*. 2004;2(1):19-23.
- Sawka M. Neurogenne przyczyny zaburzeń erekcji. *Seksuol Pol*. 2004;2(1):13-17.
- Sąsiadek M, Hendrich B. Diagnostyka obrazowa kręgosłupa z uwzględnieniem nowych technik obrazowania. *Pol Przegl Neurol*. 2010;5(1):38-45.
- Jarvik J, Hollingworth W, Heagerty P et al. Three-year incidence of low back pain in an initially asymptomatic cohort. *Spine*. 2005;30(13):1541-1548.
- Jensen M, Brant-Zawadzki M, Obuchowski N et al. Magnetic Resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*. 1994;331:69-73.
- Hancock M, Maher Ch, Macaskill P et al. MRI findings are more common in selected patients with acute low back pain than controls? *Eur Spine J*. 2011;21(2):240-246.
- Berg L, Hellum C, Gjertsen Ø et al. Do more MRI findings imply worse disability or more intense low back pain? A cross-sectional study of candidates for lumbar disc prosthesis. *Skeletal Radiol*. 2013;42(11):1593-602.
- Smeets R, Koke A, Lin CW et al. Measures of function in low back pain/disorders: Low Back Pain Rating Scale (LBPRS), Oswestry Disability Index (ODI), Progressive Isoinertial Lifting Evaluation (PILE), Quebec Back Pain Disability Scale (QBPDs), and Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 (11):S158-73.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* 1990;13(4):227-236.
- 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.
- Pfirschnig Ch, Metzger A, Zanetti M et al. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration. *Spine*. 2001;26(17):1873-1878.
- Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS et al. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988;168(1):177-186.
- 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. *AJNR AM J Neuroradiol*. 2008;29(5):838-842.
- Albert HB, Manniche C. Modic changes following lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. 2007;16:977-982.
- 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;32:1116-1122.
- Stanisz A. Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. StatSoft Polska. 2007;1:98.
- Arana E, Martí-Bonmatí L, Vega M et al. Relationship between low back pain, disability, MR imaging findings and health care provider. *Skeletal Radiol*. 2006;35(9):641-647.
- Ambler N, Williams AC, Hill P, et al. Sexual difficulties of chronic pain patients. *Clin J Pain*. 2001;17:138-145.
- Nikoobakht M, Fraidouni N, Yaghoubidoust M et al. Sexual function and associated factors in Iranian patients with chronic low back pain. *Spinal Cord*. 2014;52:307-312.
- Heuck A, Glaser Ch. Basic Aspects in MR Imaging of Degenerative Lumbar Disk Disease. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2014;18:228-239.
- Waldt S, Gersing A, Brugel M. Measurements and classifications in spine imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2014;18:219-227.
- Chou R, Fu R, Carrino J, et al. Imaging strategies for low back pain: systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;73:463-472.
- Bahouq H, Allali F, Rkain H et al. Discussing sexual concerns with chronic low back pain patients: barriers and patients' expectations. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1487-1492.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Anna Babińska

Zakład Diagnostyki Obrazowej,
Szpital Chirurgii Urazowej w Piekarach Śląskich
ul. Bytomska 62, 41-940 Piekary Śląskie
tel.: 721406062
e-mail: annababinska88@gmail.com

Nadesłano: 15.06.2018

Zaakceptowano: 04.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ANALIZA EMOCJI ZWIĄZANYCH Z LECZENIEM STOMATOLOGICZNYM****ANALYSIS OF EMOTIONS RELATED TO DENTAL TREATMENT****Katarzyna Białoszewska¹, Krzysztof Owczarek¹, Dorota Olczak-Kowalczyk²**¹ZAKŁAD PSYCHOLOGII I KOMUNIKACJI MEDYCZNEJ, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA²ZAKŁAD STOMATOLOGII DZIECIĘCEJ, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA**STRESZCZENIE**

Wstęp: Skomplikowanym procesem, często występującym w gabinecie stomatologicznym jest doświadczanie emocji. Na podstawie badań przeprowadzonych w różnych krajach, występowanie lęku związanego z wizytą u dentysty szacuje się na około 20%. Wysoki jego poziom, w tym dentofobia, cechuje 5% ogólnej populacji pacjentów. Badania wskazują, że wielu dentystów ma problem z identyfikacją prawdziwych objawów dentofobie oraz wdrożeniem prawidłowego i skutecznego leczenia.

Cel pracy: Przedmiotem artykułu jest analiza emocji związanych z wizytą u stomatologa oraz ich symptomatologia i radzenie sobie z nimi przez pacjenta.

Wyniki: O wystąpieniu stresu decyduje aktualna percepcja jednostki wywołująca emocje a nie obiektywne cechy sytuacji. Lekarz dentysta może ocenić stan emocjonalny pacjenta na podstawie obserwacji objawów fizjologicznych związanych z pobudzeniem autonomicznego układu nerwowego, zachowania oraz zgłaszanych objawów psychosomatycznych. Źródłem cennych wskazówek jest też analiza stylu radzenia sobie z emocjami (*coping*).

Wnioski: Umiejętność rozpoznania stylu radzenia sobie przez pacjenta z emocjami podczas wizyty u lekarza-dentysty sprzyja skutecznemu leczeniu stomatologicznemu oraz stwarza warunki zwiększające zadowolenie i komfort pacjenta.

SŁOWA KLUCZOWE: stomatologia, strach, lęk, dentofobia, komunikacja z pacjentem

ABSTRACT

Introduction: Experiencing emotions is complicated process often related to dental treatment. Based on research conducted in different countries, the occurrence of dental anxiety is estimated at around 20% and 5% of the general population of patients is characterized by high level of anxiety, including dental phobia. Research indicates that many dentists have problems with identification of the symptoms of dental phobia and implementing appropriate and effective treatment.

The aim: The goal of the article is to analyze emotions associated with a dental visit and their symptomatology and patient management.

Results: The occurrence of stress is determined by the current individual perception of the situation that evokes emotions and is not connected with the objective features of the situation. The dentist can assess the patient's emotional condition basing on the observation of physiological symptoms related to stimulation of the autonomic nervous system, behavior and reported psychosomatic symptoms. The source of valuable tips is also the analysis of the style of the coping with emotions.

Conclusions: The dentists ability to recognize the patient's style of coping with emotions makes dental treatment more effective and benefits in increase of patient satisfaction and comfort.

KEY WORDS: dentistry, fear, dental anxiety, dental phobia, communication with the patient

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1046-978

WSTĘP

Strach oraz lęk przed leczeniem stomatologicznym są powszechnymi zaburzeniami, które stają się wyzwaniem zarówno dla pacjentów, jak i dentystów-praktyków [1]. Ponadto, częstość występowania lęku przed leczeniem stomatologicznym nie uległa znaczącej zmianie na przestrzeni wielu ostatnich lat. Według statystyk podanych przez Scotta i Hirschmana [2] w 8-15% populacji występują fobie wywołane gabinetem stomatologicznym oraz/lub opieką dentystyczną. Według badań przeprowadzonych wśród społeczeństw zachodnich, od 3 do 5% populacji ludzi dorosłych cierpi z powodu fobii, a 40% odznacza się strachem przed leczeniem stomatologicznym [3]. Badania skandynawskie podają, że od 7 do 10% populacji cechuje

w tym obszarze wysoki poziom lęku [4,5]. Według Heaton i wsp. [6] lęk przed leczeniem stomatologicznym pojawia się u 11–22% pacjentów. Wysoki poziom, w tym dentofobia, cechuje 5% populacji ogólnej [7]. Leczenie dentystyczne należy do jednej z najczęściej występujących przyczyn strachu. W rankingu wszystkich sytuacji stresogennych zajmuje ono piąte miejsce [8, 9].

Strach przed leczeniem objawia się w różny sposób, co często frustruje lekarza i wprowadza go w zakłopotanie, a w konsekwencji może stać się przyczyną dotkliwych skutków dla pacjenta. Badania wskazują, że wielu dentystów ma problem z identyfikacją dentofobie oraz wdrożeniem interdyscyplinarnego planu leczenia w celu uzyskania efektywnego leczenia stomatologicznego [10].

EMOCJE ZWIĄZANE Z LECZENIEM STOMATOLOGICZNYM

Doświadczenie emocji to proces złożony, który za pośrednictwem autonomicznego układu nerwowego prowadzi do odczuwanych przez człowieka zmian somatycznych. Rdzeń afektywny (*core affect*) jest wspólnym mianownikiem wszystkich zjawisk afektywnych, czyli emocji, uczuć oraz nastroju. Za jego pośrednictwem odczuwane są przyjemność – nieprzyjemność oraz poziom pobudzenia. Problematyka lęku i strachu jest rozległa i złożona. W piśmiennictwie przedmiotu przyjęto rozróżnianie lęku i strachu, aczkolwiek zdarza się, iż pojęcia te używane są zamiennie. W tym miejscu pokrótce zostanie przybliżone znaczenie emocji najczęściej przytaczane w kontekście leczenia stomatologicznego.

Strach jest integralną, czasem pożyteczną reakcją na wydarzenia życiowe, polega na przeżywaniu silnego napięcia emocjonalnego spowodowanego realnie zagrażającymi obiektami lub sytuacjami (np. w zetknięciu z agresywnym zwierzęciem, pędzącym pociągiem itp.) [11].

Lęk można zdefiniować jako reakcję na nieznany bodziec, odbierany jako zagrożenie, którego źródło jest nieznane lub zlokalizowane jest w podświadomości. Może być opisywany jako rozproszone napięcie, które znamionuje nadmierne napięcie mięśni. Zazwyczaj charakteryzuje je kombinacja zróżnicowanych zaburzeń motorycznych. W aspekcie *stricte* emocjonalnym uruchamia mechanizmy obronne wobec różnych zagrożeń. Zaburzenia lękowe rozregulowują wspomniane mechanizmy w dwojaki sposób: nadmierny bądź niedostateczny [12, 13]. Mechanizmy obronne osobowości w ujęciu psychodynamicznym są zdefiniowane jako zniekształcające rzeczywistość, stosowane są w sposób automatyczny a ich funkcją jest zażegnanie lękotwórczej groźby, skierowanej przeciw zintegrowanej wewnętrznie rzeczywistości [14]. Za najważniejszy mechanizm obronny twórca teorii psychodynamicznej – Freud uznawał wyparcie, jako niedopuszczanie do świadomości nieakceptowanych idei, myśli bądź uczuć. Mechanizm obronny wyparcia jest podstawą koncepcji radzenia sobie ze stresem, w której podstawą jest stosunek podmiotu wobec sygnałów zagrożenia – czujność i poznawcze odwracanie uwagi od źródła zagrożenia.

W kontekście zachowania zdrowia jamy ustnej funkcjonowanie tego mechanizmu może mieć wyjątkowo zgubne efekty. Stosowanie wyparcia, mechanizmu obronnego osobowości, przez chorego przy pojawieniu na przykład objawów bólowych powoduje odroczenie w czasie skutecznego leczenia stomatologicznego. Stanowi to otwarcie mechanizmu błędnego koła: zmniejszenie częstości wizyt u stomatologa prowadzące do zaniedbania stanu zdrowia jamy ustnej i w konsekwencji konieczność stosowania coraz bardziej skomplikowanych i przykrych w swoich skutkach procedur medycznych.

MIĘDZYNARODOWA KLASYFIKACJA LĘKU STOMATOLOGICZNEGO

Według DSM-IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 1994) silny lęk przed leczeniem stomatologicznym powinien być postrzegany jako fobia specyficzna,

która definiowana jest jako istotne pobudzenie wywołane ekspozycją na specyficzny bodziec. W konsekwencji uruchamiane są psychofizjologiczne mechanizmy, które prowadzą do zmiany zachowania (wycofanie się lub uniknięcie bodźca lękotwórczego). Sytuacja taka wpływa na osobiste standardy regulacji zachowania dotyczące życia codziennego, społecznego, zawodowego oraz relacje osobiste jednostki [15, 16].

Bezpośrednio przed wizytą w gabinecie stomatologicznym lub w jej trakcie może wystąpić nagła i gwałtowna w swoim przebiegu reakcja emocjonalna. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10), napad lęku wynika z intensywnej obawy i dyskomfortu, które zaczynają się nagle, narastają szybko i trwają co najmniej kilka minut, ale nie dłużej niż dwie godziny. Silnemu lękowi towarzyszą takie objawy, jak wzbudzenie wegetatywne: odczucie bicia lub ciężaru serca albo przyspieszenie jego czynności, pocenie się, drżenie lub dygotanie, suchość w jamie ustnej [17, 18]. Fobie w połączeniu z napadami lękowymi (atak paniki) odnoszą się najczęściej do jej złożonej formy, a powtarzające się ataki mogą stać się przyczyną rozwinięcia się bardziej poważnych zaburzeń psychicznych np. agorafobii, której towarzyszy zgeneralizowany lęk przed wyjściem z domu, mogą się też pojawić objawy hipochondrii oraz dentofoibii [19].

Granica między silnym strachem a umiarkowaną fobią nie jest dobrze zdefiniowana. Fobia powiązana jest z upośledzeniem funkcjonowania, a jej wymiar i ostateczny skutek może stanowić podstawę w różnicowaniu obu emocjonalnych zjawisk. Grupa pacjentów cierpiących z powodu strachu przed leczeniem stomatologicznym również nie jest homogeniczna, charakter strachu i jego następstwa mogą się różnić w zależności od cech osobowości, temperamentu oraz innych czynników psychologicznych [15].

RADZENIE SOBIE Z EMOCJAMI

Psychologiczny model interakcyjny radzenia sobie ze stresem (*coping*) obejmuje stale zmieniające się poznawcze i behawioralne wysiłki stosowane w zaistniałych trudnych sytuacjach. Jednostkę charakteryzuje styl radzenia sobie rozumiany jako trwała osobowościowa dyspozycja do określonego zmagania się z różnymi sytuacjami stresowymi. Wyróżnia się trzy style zachowania w sytuacjach trudnych: styl skoncentrowany na unikaniu, styl skoncentrowany na zadaniu, którego celem jest rozwiązanie problemu oraz styl skoncentrowany na emocjach – jego ostatecznym celem jest zmniejszenie napięcia [20].

STYL SKONCENTROWANY NA UNIKANIU

Styl skoncentrowany na unikaniu jest często wymieniany w aspekcie strachu lub lęku przed leczeniem i jest szerzej opisany w piśmiennictwie jako efekt błędnego koła [21, 22]. Należy stwierdzić, że takie nieracjonalne zachowania prowadzą do niekorzystnych skutków, ponieważ w przypadku długotrwałego unikania leczenia stomatologicznego mogą się pojawić poważne konsekwencje zdrowotne. Pacjenci

przejawiający tendencję do przesadnych reakcji emocjonalnych związanych z leczeniem często odwołują wizyty w gabinecie dentystycznym, czym doprowadzają jamę ustną do stanu wymagającego bardziej traumatycznych i złożonych procedur leczenia, zwykle przeprowadzanych w znieczuleniu ogólnym [1, 23]. Lęk przed dentystą oraz unikanie leczenia mogą prowadzić do zaniedbania stanu jamy ustnej oraz do ogólnoustrojowych problemów zdrowotnych [24]. Agras stwierdza, że pacjenci cierpiący z powodu zaburzeń lękowych są bardziej narażeni na rozwój nadciśnienia tętniczego, które jest głównym czynnikiem zaburzeń układu krążenia oraz chorób serca [25]. Kleinknecht i Bernstein stwierdzają, że osoby cierpiące z powodu fobii mogą doświadczać również jej negatywnych skutków w życiu codziennym (takich jak upośledzone interakcje społeczne czy nadużywanie leków) [21].

STYL SKONCENTROWANY NA ZADANIU

Wiele osób prezentuje zachowania racjonalne, które wykazują wystarczającą dbałość o stan jamy ustnej. Strach czy też lęk przed dentystą nie zaburzył u nich prawidłowo funkcjonującej wyobraźni, którą kieruje rozważa. Takie osoby koncentrują się na zasadach przestrzegania zachowań prozdrowotnych [24]. Vassend stwierdza, że wysoki poziom strachu przed wizytą u dentysty może prowadzić do wytworzenia postawy unikającej, mimo to wielu pacjentów zgłasza się regularnie na wizyty do lekarza-dentysty. Autor przypuszcza, że pacjenci ci wytworzyli odpowiednie strategie radzenia sobie ze strachem bądź dostosowali się do koniecznych potrzeb i zdroworozsądkowych norm [26]. Często jednak jednostki mając świadomość swojego nieracjonalnego podejścia do leczenia stomatologicznego nie są zdolne do samodzielnego poradzenia sobie z tym problemem, korzystają więc z pomocy dentysty w momencie, kiedy ból osiągnie taki poziom, że fizyczne dolegliwości mają pierwszeństwo i nie mogą być w żaden sposób wyparte [11].

STYL SKONCENTROWANY NA EMOCJACH

Pacjent koncentruje się na tym, co jest przyjemne i akceptuje tylko to, co jest wygodne, natomiast odrzuca wszystko to, co nie jest przyjemne i niewygodne. Skutkiem takiej postawy są zachowania o znamionach braku wyobraźni, pacjenci robią to bez większego zastanowienia i nie skupiają się nad negatywnymi skutkami zdrowotnymi, które w efekcie niedostatecznego leczenia muszą w przyszłości wystąpić [11]. Taki styl jest charakterystyczny dla osób, które preferują myślenie życzeniowe i fantazjowanie kosztem efektywnego i racjonalnego działania, mającego na celu usunięcie lub zminimalizowanie bodźca stresowego. U takich osób głównym celem staje się natychmiastowa potrzeba zmniejszenia napięcia emocjonalnego towarzyszącego sytuacji stresowej [27].

SYMPTOMATOLOGIA NEGATYWNYCH EMOCJI W ZAWIĄZKU Z WIZYTĄ U STOMATOLOGA

Emocje, które powstają w trakcie wizyty u stomatologa mają trzy ważne źródła, które lekarz-dentysta powinien uwzględniać w swojej codziennej praktyce.

ASPEKT WEGETATYWNO-SOMATYCZNY

Zarówno psychologiczny, jaki i fizjologiczny poziom odpowiedzi organizmu odnosi się do podstaw zjawiska mechanizmów obronnych „walki i ucieczki” (Cannon) [28]. Taki rodzaj zmian występuje na skutek pojawienia się bodźca stresogennego (strach) i jest chwilową reakcją wobec zagrożenia. Mechanizm stresu uruchamia układ współczulny i przywspółczulny charakteryzujący się wydzielaniem adrenaliny i zespołem związanych z nim objawów, m.in. podwyższenie ciśnienia krwi, wzrost tętna, wzrost napięcia mięśniowego [17, 19, 29]. Objawy będące konsekwencją stresu można zaobserwować podczas wizyty w gabinecie stomatologicznym: suchość jamy ustnej, pocenie się oraz przyspieszenie akcji serca. Mogą one wystąpić też w dzień lub noc przed zaplanowaną wizytą, jak również w poczekalni lub/oraz podczas telefonowania w celu zapisania się na wizytę. Tym objawom towarzyszy również uczucie wyczerpania szczególnie po wizycie u dentysty. Cohen w swojej koncepcji nawiązuje do Ogólnego Zespołu Przystosowawczego Selyego [17, 30, 31]. Na tym poziomie, według Rubin i wsp., pacjenci prezentują rozmaite typy reakcji emocjonalnych. Pierwsza grupa prezentuje problemy z motoryką układu stomatognatycznego: ssanie, gryzienie, zgrzytanie wraz z towarzyszącymi im objawami klinicznymi, które mogą być wyrazem regresji, czyli zachowania charakterystycznego dla wcześniejszych faz rozwojowych. Drugą grupę stanowi histeria, która objawia się zgłaszanymi symptomami i złudzeniami somatycznymi oraz poczuciem depersonalizacji i odrealnienia. Zdarzają się również objawy ze strony przyzębia, jak również odmienny smak, nieświeży oddech podawane jako przykład somatyzacji problemów emocjonalnych. Trzecią grupę stanowią pacjenci manifestujący problem psychosomatycznie jako objawy przypisane do depresji w postaci: zaburzeń endokrynologicznych, zmiany jakości i ilości wydzielanej śliny, dysfunkcja stawu skroniowo-żuchwowego z powodu zmiany napięcia mięśniowego oraz schorzenia periodontologiczne [11, 25, 32, 33].

ASPEKT BEHAVIORALNY

Wysoki poziom lęku wykazuje przyczynowo-skutkowy związek z nieregularnością zachowań zdrowotnych, z mniejszą dbałością o higienę zębów i pogorszeniem jakości życia związanym ze zdrowiem jamy ustnej [26]. Wykazuje również wpływ na zachowania zdrowotne typu: modyfikacja spożywanych pokarmów z uwagi na stan jamy ustnej czy też działań profilaktycznych mających na celu prawidłową jej higienę oraz wizyty kontrolne. Ze względu na aspekt behawioralny pacjent może również skarżyć się na bezsenność lub wybudzanie się w nocy lub w godzinach wczesnoporannych. Takim zaburzeniom często towarzyszą objawy fizjologiczne charakterystyczne dla pobudzenia układu współczulnego [17, 19].

Dentysta może obserwować lęk u pacjenta, bazując na analizie języka werbalnego i niewerbalnego pacjenta. Zachowania lękowe przejawiające się w języku ciała – pozawerbalnym (*body language*) mogą być rozpoznawane przez mimikę twarzy i przybieraną pozycję ciała. Jest to na

ogół: kulenie się, zgarbienie – unikanie wzroku lekarza lub przeciwnie – osoba jest nadmiernie wyprostowana, z głową nienaturalnie odchyloną do tyłu, ze wzrokiem wbitym w dentystę, kontrolująca przebieg zdarzeń z nadmiernym niepokojem i nieufnością. Kolejną zauważalną zmianą są obserwowane przejawy niepokoju, nerwowe ruchy stóp; często pojawiają się: niespokojne poruszanie ramionami, nogami, wstawanie i siadanie bądź przemierzanie gabinetu bez logicznego związku z sytuacją zewnętrzną. Takie zachowania mogą sugerować przygotowanie się do ucieczki, czasem następuje szczere przyznanie się do stanu paniki przez pacjenta [21]. Bywa, że pacjent pedantycznie poprawia krawat czy też kontroluje inne elementy ubioru – są to przykłady kompulsji ruchowej wywołanej stanem emocjonalnym. Powstałe napięcie psychiczne może się przejawiać mimicznymi objawami strachu, wybuchem płaczu bez widocznego powodu, problemami z opanowaniem odruchu wymiotnego, szerokim otwarciem jamy ustnej oraz odwracaniem głowy od lekarza w trakcie zabiegu. Obserwacja zachowania pozawerbalnego pacjenta może stać się istotnym źródłem informacji o przeżyciach związanych z wizytą w gabinecie stomatologicznym [11].

Ze względu na postawę behawioralną spotyka się przykłady zachowań przeciwstawnych dla pacjenta względem wcześniejszych wizyt, np. pacjent rozmowny staje się przesadnie cichy, natomiast osoba spokojna i werbalnie nieaktywna staje się wielomówna. Analizując wypowiedzi pacjenta, można na ogół dostrzec, że odpowiada on szybko, jakby automatycznie, często przerywając pytanie, co uniemożliwia dokończenie kwestii lekarzowi. Pacjenta z dużym poziomem lęku lub strachu charakteryzuje pewien impulsywny, ale zarazem mechaniczny sposób konwersacji, zdarza się też nadmierna ekspresja myśli, często rzucana bez zastanowienia lub kompulsywne łączenie w jednym zdaniu kilku wątków rozmowy. Może też pojawić się wypowiedź o charakterze swoistego słowotoku, która w sposób mniej lub bardziej świadomy ma na celu odroczenie w czasie interwencji stomatologa [11, 32, 33].

ASPEKT POZNAWCZY

Obraz subiektywnego poczucia zagrożenia, który powstaje w związku z wizytą u stomatologa ma często decydujące znaczenie. Różni ludzie tę samą sytuację mogą postrzegać w odmienny sposób; ten sam człowiek różne sytuacje stresowe może oceniać identycznie. O wystąpieniu stresu decyduje aktualna ocena jednostki wywołująca emocje, w mniejszym natomiast stopniu napięcie wywołują obiektywne cechy sytuacji. Proces radzenia sobie z emocjami w trakcie wizyty u stomatologa rozumiany jest jako ciąg zmieniających się strategii towarzyszący zmianom subiektywnej percepcji sytuacji. Elementem emocjonalnej odpowiedzi poznawczej pacjenta jest również przewidywanie krytyki i reprymendy ze strony lekarza, które stanowią źródło często pojawiającego się zachowania w postaci zrzucania odpowiedzialności (*victim blaming*) na inne osoby, między innymi na innego lekarza dentystę [34]. Nadużywanie tego mechanizmu obronnego osobowości

jest destrukcyjny i w modelu zmian zachowania pacjenta według Prochaski i DiClemente, powoduje powrót do fazy kontemplacji oraz prekontemplacji, czyli początkowych faz procesu motywacji, w których m.in. pacjent rozważa wprowadzenie zmian [17, 35].

PODSUMOWANIE

W piśmiennictwie wiele miejsca poświęca się warunkom zapobiegającym występowaniu negatywnych emocji pojawiających się w związku z wizytą u dentysty. Podkreślana jest rola poziomu lęku w występowaniu fobii specyficznych, w tym dentofobii. W wyniku przeprowadzonych wielu badań poznano etiologię i czynniki wpływające na poziom natężenia emocji typu strach i lęk. O wystąpieniu stresu w znacznym stopniu przesądza aktualna ocena pacjenta wywołująca emocje, natomiast w mniejszym stopniu zależy od obiektywnych cech sytuacji. Radzenie sobie ze stresem w trakcie wizyty u stomatologa to niezwykle ważny ciąg stosowania różnych strategii, odpowiadający zmianom subiektywnej percepcji sytuacji. Dla wielu pacjentów przeszłe doświadczenia, często traumatyczne, które wywołują lęk, mogą mieć kolosalny wpływ na przebieg wizyty u stomatologa. Strach przed wizytą czasem jest tak przytłaczający, że może powodować nieadekwatne, dysforyczne reakcje pacjenta na fotelu dentystycznym. Wysoki poziom lęku przyczynia się do nieregularności zachowań zdrowotnych i mniejszą dbałość o higienę zębów. Często jest to czynnik prowadzący w zupełności do zaniechania wizyt w gabinecie dentystycznym. W konsekwencji takie zachowanie wiąże się z pogorszeniem jakości życia w efekcie pogorszenia parametrów zdrowia jamy ustnej. Znajomość potencjalnych stresorów, które odpowiedzialne są za aspekt behawioralny, jak również reakcji neurobiologicznych organizmu na wydarzenie traumatyczne, mogą pomóc lekarzowi otoczyć pacjenta empatią oraz skuteczną opieką stomatologiczną. Zjawisko negatywnych emocji dotyczących leczenia stomatologicznego dotyka również samych lekarzy, którzy podkreślają, iż przebieg i jakość leczenia dysforycznych pacjentów zależy od stresogennych czynników, z którymi są zmuszeni się zmagać w swojej pracy niemal na co dzień [36].

WNIOSKI

Obecność lęku ma bezpośredni związek z nieregularnością zachowań zdrowotnych i często prowadzi do zupełnego zaniechania wizyt w gabinecie dentystycznym. Mniejsza dbałość o higienę zębów w konsekwencji w znacznym stopniu wpływa na jakość życia poprzez pogorszenie stanu zdrowia jamy ustnej. Radzenie sobie z emocjami u pacjenta w istotnym stopniu wpływa także na przebieg wizyty w gabinecie stomatologicznym. Znajomość przez lekarza zagadnień mechanizmów radzenia sobie ze stresem ułatwia interpretację zachowania pacjenta. Umiejętność rozpoznania i radzenia sobie z emocjami podczas wizyty u stomatologa umożliwia zapewnienie niezbędnej pomocy pacjentowi. Stwarza też lepsze warunki sprzyjające przeprowadzeniu

optymalnego leczenia stomatologicznego. W tym celu przydatne mogą się okazać techniki odwracania uwagi od przeprowadzonego zabiegu stomatologicznego (muzyka, telewizja, rozmowa z na tematy neutralne z pacjentem), technika powiedz-pokaż-zrób czy stworzenie przestrzeni i czasu podczas wizyty na rozmowę na temat przeżywanych przez pacjenta emocji i ich etiologii. Szerszy opis metod pracy z pacjentem cierpiącym z powodu negatywnych emocji związanych z leczeniem znajdzie się w oddzielnym artykule.

PIŚMIENNICTWO

1. Lovas J, Lovas D. Rapid relaxation-practical management of preoperative anxiety. *JCDA*. 2007;73(5):437–440.
2. Scott DS, Hirshman R. Psychological aspects of dental anxiety in adults. *J Am Dent Assoc*. 1982;104:27–31.
3. Milgrom P, Fiset L, Melnick S, Weinstein P. The prevalence and practice management consequences of dental fear in major US city. *J Am Dent Assoc*. 1988;166:641–647.
4. Moore R, Birn H, Kirkegaard E, Brodsgaard I, Schuetz F. Prevalence and characteristics of dental anxiety in Danish adults. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21:292–296.
5. Hakeberg M, Berggren U, Carlsson SG. Prevalence of dental anxiety in an adult population in a major urban area in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1992;21:292–296.
6. Heaton LJ, Carlson CR, Smith TA, Baer RA, de Leeuw R. Predicting anxiety during dental treatment using patients' self-reports: Less is more. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(2):188–195.
7. Boman U, Carlsson V, Hakeberg M. Psychological treatment of dental anxiety among adults: A systematic review. *Eur J Oral Sci*. 2013;121:225–234.
8. Fredrikson M, Annas P, Fisher H, Wik G. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Beh Res Ther*. 1996;36:258–264.
9. Agras S, Sylvester D, Oliveau D. The epidemiology of common fears and phobia. *Compr Psychiatry*. 1969;10:151–156.
10. Moore R, Brodsgaard I. Dentists' perceived stress and its relation to perceptions about anxious patients. *Community Dent Oral Epidemiology*. 2001;29(1):73–80.
11. Rubin GJ, Slovin M, Krochak M. The psychodynamics of dental anxiety and dental phobia. *Dent Clin North Am*. 1988;32(4):647–656.
12. Marks IM, Nesse RM. Fear and fitness: An evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethol Sociobiol*. 1994;15:247–261.
13. Appukuttan DP, Tadepalli A, Cholan PK, Subramanian S, Vinayagavel M. Prevalence of dental anxiety among patients attending a dental educational institution in Chennai India – A questionnaire based study. *OHDM*. 2013;12(4):289–294.
14. Fhanér S. Słownik psychoanalizy. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne. 1996:106.
15. Abrahamsson KH, Berggren U, Carlsson SG. Psychosocial aspects of dental and general fear in dental phobic patients. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2000;58:37–43.
16. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Dental Association, 1994.
17. Cohen SM, Fiske J, Newton JT. The impact of dental anxiety on daily living. *BDJ*. 2000;189(7):385–390.
18. Wojtas A, Jakuszkowiak-Wojten K. Terapia lęku panicznego w ujęciu poznawczo-behawioralnym. *Psychiatria*. 2010;7(6):227–233.
19. Little JW. Anxiety disorders: Dental implication. *Gen Dent*. 2002;51(6):562–568.
20. Krawczyk E, Lelek A, Mróz S, Kamenczuk A, Chrostek Maj J. Regulacja stanów emocjonalnych u pacjentów uzależnionych od benzodiazepin – doniesienia wstępne. *Przegl Lek*. 2009;66(6):315–318.
21. Kleinknecht RA, Bernstein DA. The assessment of dental fear. *Behav Ther*. 1978;9:626–934.
22. Berggren U, Hakeberg M, Carlsson SG. Relaxation vs. cognitively oriented therapies for dental fear. *J Dent Res*. 2000;79(9):1645–1651.
23. Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD. Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev*. 2007;27:266–286.
24. Vassend O. Anxiety, pain and discomfort associated with dental treatment. *Behaviour Research and Therapy*. 1993;31:659–666.
25. Agras S. Panic: Facing Fears, Phobias, and Anxiety. New York: Freeman, 1985.
26. Vassend O, Roysamb E, Nielsen C. Dental anxiety in relation to neuroticism and pain sensitivity. A twin study. *J Anxiety Disord*. 2011;25:302–308.
27. Parker JDA, Endler NS. Coping with coping assessment: A critical review. *Europ. J. Person*. 1992;6:321–344.
28. Cannon W.B. The Wisdom of the Body. W. W. Norton & Company, New York. 1932:177–201.
29. Lundgren J, Berggren U, Carlsson SG. Psychosociological reaction in dental phobic patients during video stimulation. *Eur J Oral Sci*. 2001;109(3):172–127.
30. Owczarek K. Psychologia dla pielęgniarstwa. Oficyna Wydawnicza Akademii Medycznej. Warszawa, 2007.
31. Szabo S, Tache T, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief „letter” to the editor of nature. *Stress* 2012;15(5):472–478.
32. Weiner A.A (Editor) ,The Fearful dental patient. A Guide to Understanding and Managing. Wiley-Blackwell. 2011:8–28.
33. Behavioral Dentistry. Mostovsky D, Farida F. 2nd edition willey Blacwell. 2014:131–134.
34. Finch H, Keegan J, Ward K., Sanyal-Sen B. Barriers to Receipt of Dental Care. A Qualitative Research Study. London: Social And Community Planning Research, 1988.
35. Jacob MC, Plamping D. The Practice of Primary Dental Care. London: Wright 1989:89.
36. Cooper CL, Watts J, Kelly M. Jobs satisfaction, mental health and job stressors among general dental practitioners in Uk. *BDJ*. 1987;162:77–81.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Katarzyna Białoszewska

Zakład Psychologii i Komunikacji Medycznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa
tel. 22/ 57 20 533
e-mail: katarzyna.bialoszewska@gmail.com

Nadesłano: 18.04.2018

Zaakceptowano: 29.04.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ
НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ПОШИРЕНOSTІ
СЕРЕД НЬОГО ХВОРОБ****CHARACTERISTIC OF MORBIDITY INDICES AND PREVALENCE
OF DISEASES AMONG THE POPULATION OF TRANSCARPATHIAN
REGION****Василь В. Скрип, Іван С. Миронюк, Геннадій О. Слабкий**

ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», УЖГОРОД, УКРАЇНА

Vasyl V. Skryp, Ivan S. Mironyk, Gennagiy O. Slabkiy

STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY", UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Стан здоров'я людей займає особливе місце у системі цінностей цивілізованої країни. Здоров'я населення країни відображає її соціально-економічне, екологічне, демографічне і санітарно-гігієнічне благополуччя, є одним із соціальних індикаторів суспільного прогресу, важливим чинником, який впливає на якість та ефективність трудових ресурсів.

Мета: Вивчити та проаналізувати показники захворюваності населення Закарпатської області в розрізі адміністративних територій та поширеності серед нього хвороб.

Матеріали та методи: В ході виконання роботи було використано статистичний та бібліосемантичний методи. Матеріалами дослідження стали дані галузевої статистичної звітності Закарпатської області за період 2015–2017 рр.

Результати: В області зареєстрована тенденція до зниження показників поширеності хвороб серед дорослого населення і показників захворюваності дитячого населення і поширеності хвороб серед дітей. Встановлено підвищення показника захворюваності дорослого населення. Показники захворюваності населення та поширеності хвороб мають достовірні відмінності в розрізі адміністративних територій області.

Висновки: Показники захворюваності населення та поширеності хвороб виступають важливим чинником при плануванні реформи системи надання медичної допомоги населенню та обсягів її фінансування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Закарпаття, захворюваність населення, поширеність хвороб**ABSTRACT**

Introduction: The state of people's health takes a special place in the system of values of the civilized countries. The health of the population of the country reflects its socio-economic, environmental, demographic, and sanitary-and-hygienic welfare and is one of the social indicators of society progress, an important factor that impacts the quality and efficiency of labor resources.

The aim: Study and analyze the morbidity and prevalence of disease among the population of Transcarpathian region in terms of administrative areas.

Materials and methods: Statistical and bibliosemantic methods were applied in the course of study. The data of branch statistical reporting of Transcarpathian region for the period 2015–2017 were used as materials for research.

Review: The trend towards decreasing the prevalence of diseases among adult population and morbidity indices and the prevalence of diseases among infants was registered in the region. The increase of morbidity index of adult population was registered. The indices of morbidity and the prevalence of diseases among population show proved differences in terms of administrative areas of the region.

Conclusions: The indices of morbidity and the prevalence of diseases among population work as an important factor when planning a reform in the system of providing medical aid to the population and the level of its financing.

KEY WORDS: Transcarpathian region, morbidity, prevalence of diseases

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1051-1055

ВСТУП

Стан здоров'я людей займає особливе місце у системі цінностей цивілізованої країни. Здоров'я населення

країни відображає її соціально-економічне, екологічне, демографічне і санітарно-гігієнічне благополуччя, є одним із соціальних індикаторів суспільного прогресу,

Таблиця І. Захворюваність дорослого населення Закарпатської області, 2015-2017 рр (на 100 тис дорослого населення).

Адміністративна територія	2015	2016	2017
Закарпатська область	49264,6	51210,6	49 625,0
Берегівський район	53531,6	55959,5	53 957,8
Великобerezнянський район	38273,2	42688,4	43 441,8
Виноградівський район	55316,1	58917,5	60 837,8
Воловецький район	51730,6	52314,4	46 168,2
Іршавський район	60682,7	59337,4	57 641,8
Міжгірський район	38269,7	44214,4	46 402,1
Мукачівський район	38363,8	36574,2	34 385,4
Перечинський район	41924,6	45000,4	42 348,8
Рахівський район	58061,2	55167,9	53 818,3
Свалявський район	39015,3	41975,4	43 205,5
Тячівський район	40201,8	43194,9	46 880,5
Ужгородський район	35932,1	39743,7	40 465,4
Хустський район	71391,8	79862,5	73 400,5
м. Ужгород	43331,8	53226,2	43 050,5

важливим чинником, який впливає на якість та ефективність трудових ресурсів [1,2].

Сучасний період розвитку охорони здоров'я на глобальному рівні характеризується розумінням значущості здоров'я як незаперечної цінності, невід'ємного права і важливого чинника суспільно-економічного поступу суспільства [3]. Декларовані нові можливості для поліпшення здоров'я населення є основою для забезпечення благополуччя теперішніх і майбутніх поколінь жителів планети, її регіонів, окремих країн [4].

Вивчення тенденцій захворюваності та поширеності хвороб серед населення є однією з важливих складових стратегічного планування медичної галузі [5] особливо в умовах реформування системи надання медичної допомоги населенню, яке проводиться наразі в Україні [6,7].

МЕТА

Мета роботи - вивчити та проаналізувати захворюваність дорослого та дитячого населення Закарпатської області в розрізі адміністративних територій та поширеності серед них хвороб.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ході виконання роботи було використано статистичний та бібліосемантичний методи. Матеріалами дослідження стали дані галузевої статистичної звітності Закарпатської області за період 2015-2017 рр.

ОГЛЯД ТА ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження були вивчені та проаналізовані показники захворюваності дорослого населення

Закарпатської області в розрізі адміністративних територій. Отримані дані наведено в табл. І.

Аналіз наведених в табл.І даних вказує на те тенденцію до підвищення показника захворюваності дорослого населення в області з його найвищим значенням в 2016 році - 51210,6. За період дослідження підвищення показника захворюваності дорослого населення зареєстровано в 9 (64,3%) адміністративних територіях, а його зменшення в 5 (35,7%) адміністративних територіях. При цьому гранична різниця показника в розрізі адміністративних територій відрізняється в 2,1 разу: від 34 385,4 в Мукачівському до 73 400,5 в Хустському районі.

В структурі захворюваності дорослого населення провідні місця займають наступні класи хвороб: хвороби органів дихання (35,3%), хвороби органів травлення (7,3%), хвороби системи кровообігу (12,5%), травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин (7,0%).

Наступним кроком дослідження було вивчення та проведення аналізу показників поширеності хвороб серед дорослого населення області. Отримані результати представлені в табл. ІІ.

Аналіз наведених в табл. ІІ даних вказую на зменшення за період дослідження показника поширеності хвороб серед дорослого населення на 1,5% з рівнем в 2017 році 162785,6 на 100 тис дорослого населення. Зменшення даного показника зареєстровано в 10 (71,4%) адміністративних територіях, а його збільшення в 4 (28,6%) адміністративних територіях. При цьому гранична різниця показника в розрізі адміністративних територій відрізняється в 1,3 разу: від 140021,8 в Ужгородському до 185885,6 в Хустському районі. Вище середнього показника по області (162785,6) зареєстровано показник поширеності

Таблиця II. Поширеність хвороб серед дорослого населення Закарпатської області, 2015-2017 рр. (на 100 тис дорослого населення).

Адміністративна територія	2015	2016	2017
Закарпатська область	165382,8	165339,3	162 785,6
Берегівський район	167515,8	161614,2	162 114,2
Великобerezнянський район	144526,5	145950,9	146 021,4
Виноградівський район	149648,6	157071,5	160 466,1
Воловецький район	177505,4	177435,3	169 978,7
Іршавський район	178239,2	177543,7	177 041,8
Міжгірський район	131394,5	135364,3	142 192,7
Мукачівський район	157268,2	152250,7	150 210,7
Перечинський район	157823,0	156883,9	154 147,5
Рахівський район	166929,6	164787,3	162 650,4
Свалявський район	146141,4	148031,3	143 353,2
Тячівський район	162579,5	165886,5	169 353,1
Ужгородський район	153150,6	159425,6	140 021,8
Хустський район	180639,7	188661,0	185 885,6
м. Ужгород	179322,7	189178,5	176 622,2

Таблиця III. Захворюваність дитячого населення Закарпатської області, 2015-2017 рр. (на 1 тис дитячого населення)

Адміністративна територія	2015	2016	2017
Закарпатська область	980,31	938,10	887,85
Берегівський район	1172,47	1171,89	1 223,78
Великобerezнянський район	718,78	801,04	769,52
Виноградівський район	1120,15	1117,74	1 073,05
Воловецький район	1132,24	999,29	780,47
Іршавський район	671,08	589,36	498,69
Міжгірський район	995,33	999,31	877,51
Мукачівський район	1140,92	835,99	834,74
Перечинський район	910,62	912,84	859,66
Рахівський район	1006,90	990,83	1 002,74
Свалявський район	884,25	905,00	887,39
Тячівський район	668,47	660,75	629,44
Ужгородський район	899,65	1000,91	883,44
Хустський район	867,85	867,08	861,87
м. Ужгород	1325,19	1561,97	1 377,12

хвороб серед дорослого населення в Хустському (185885,6), Іршавському (177 041,8), Воловецькому (169978,7), Тячівському (169353,1) районах та м. Ужгород (176622,2).

В структурі поширеності хвороб серед дорослого населення області провідні місця займають наступні класи хвороб: хвороби системи кровообігу (40,2%), хвороби органів дихання (14,0%), хвороби органів травлення (10,8%), хвороби ендокринної системи розлади харчування, порушення обміну речовин (7,7%).

Далі вивчалися та аналізувалися показники захворюваності дитячого населення області. Отримані дані наведено в табл. III.

Аналіз наведених в табл. III даних вказує на тенденцію до зниження показника захворюваності дитячого населення області. За період дослідження зареєстровано зниження показника захворюваності дитячого населення в 10 (71,4%) адміністративних територіях, а його збільшення в 4 (28,6%) адміністративних територіях.

Гранична різниця показника захворюваності дитячого населення в розрізі адміністративних територій відрізняється в 2,8 разу: від 498,69 в Іршавському районі до 1377,12 в м. Ужгород.

Вище середнього показника по області (887,85) зареєстровано показник захворюваності дитячого населення в Берегівському (1 223,78), Виноградів-

Таблиця VI. Поширеність хвороб серед дитячого населення Закарпатської області, 2015-2017 рр. (на 1 тис дитячого населення)

Адміністративна територія	2015	2016	2017
Закарпатська область	1355,76	1318,50	1 265,11
Берегівський район	1414,95	1450,55	1 506,77
Великобerezнянський район	1049,53	1144,58	1 110,46
Виноградівський район	1484,64	1482,55	1 435,74
Воловецький район	1517,08	1587,12	1 393,85
Іршавський район	1058,67	967,95	883,06
Міжгірський район	1311,48	1329,12	1 223,31
Мукачівський район	1560,20	1264,25	1 263,68
Перечинський район	1205,22	1196,06	1 143,63
Рахівський район	1370,78	1329,36	1 328,16
Свалявський район	1233,00	1246,39	1 225,61
Тячівський район	982,88	966,03	944,88
Ужгородський район	1322,67	1593,42	1 300,72
Хустський район	1230,67	1275,48	1 223,39
м. Ужгород	1857,56	2072,26	1 923,33

ському (1073,05), Рахівському (1 002,74) районах та м. Ужгород (1 377,12).

В структурі захворюваності дитячого населення провідні місця займають наступні класи хвороб: хвороби органів дихання (60,4%), хвороби органів травлення (6,6%), хвороби шкіри та підшкірної клітковини (6,0%).

Наступним кроком дослідження було вивчення та проведення аналізу показників поширеності хвороб серед дитячого населення Закарпатської області. Отримані дані наведено в табл. VI.

Аналіз наведених в табл. VI вказує на зменшення показника поширеності хвороб серед дитячого населення області за роки дослідження на 6,6% з рівнем в 2017 році 1265,11 в розрахунку на тисячу дітей. За період дослідження зниження показника поширеності хвороб серед дитячого населення зареєстровано в 11 (78,6%) адміністративних територіях, а його підвищення в 3 (21,4%) адміністративних територіях.

В розрізі адміністративних територій гранична різниця вказаного показника відрізняється в 2,2 рази: від 883,06 в Іршавському районі до 1923,33 в м. Ужгород.

В структурі поширеності хвороб серед дитячого населення області провідні місця займають наступні класи хвороб: хвороби органів дихання (46,5%), хвороби ендокринної системи розлади харчування, порушення обміну речовин (7,6%), хвороби органів травлення (7,1%), хвороби ока та придаткового апарату (5,7%), хвороби шкіри та підшкірної клітковини (5,4%).

ВИСНОВКИ

В області зареєстрована тенденція до зниження показників поширеності хвороб серед дорослого

населення і показників захворюваності дитячого населення і поширеності хвороб серед дітей. Встановлено підвищення показника захворюваності дорослого населення. Показники захворюваності населення та поширеності хвороб мають достовірні відмінності в розрізі адміністративних територій області.

Показники захворюваності населення та поширеності хвороб виступають важливим чинником при плануванні реформи системи надання медичної допомоги населенню та обсягів її фінансування.

REFERENCES

1. Shutov MM, Tkachenko VG, Dorofiyenko VV et al. Trud I zdorovie. Donetsk; 2009: 330 p.
2. Annual report on the state of population health, sanitary-and-epidemiologic situation and the results of healthcare system activity in Ukraine for 2013. Kyiv; 2014; 438 p.
3. Tallinskaya hartiya: Systema zdravooohraneniya dlya zdorovya i blagosostoyaniya [Electronic resource]. – Excess regime: <http://www.euro.who.int/document/E91438r.pdf>. – Title from the screen.
4. Zdorovie-2020: osnovy europeiskoy politiki v podderzhku deistviy vsegо gosudarstva i obshchestva v interesah zdorovya i blagosostoyaniya. ERB WHO; Malta; 10-13 September 2012: 18 p.
5. Medvedovska NV. Otsinka zalezhnosti dinamiky stanu zdorovya dorosloho naselennya Ukrainy vid merezhi ta kadrovoho zabezpechennya zakladiv okhorony zdorovya Ukrainy. Ukraina. Zdorovya natsii. Україна. Здоров'я нації. 2010; 4 (16): 55–59.
6. Postanova CMU "Pro zatverdzhennya Poriadku stvorenniya hospitalnyh okruhin" 30 November 2016 N 932 [Electronic resource]. – Excess regime: <http://www.medcv.gov.ua/archives/2563> - Title from the screen.
7. Zakon Ukrainy "Pro derzhavni finansovi harantii medychnoho obsluhovuvannya naselennya" 19 October 2017 N 2168-VIII [Electronic resource]. – Excess regime: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T172168.html - Title from the screen.

Стаття підготовлена в рамках виконання ініціативної науково-дослідної роботи «Наукове забезпечення реформи охорони здоров'я регіонального рівня», номер державної реєстрації 0112U001923, шифр 51A-2015, термін виконання 2015-2018 рр. Фінансування виконання НДР не проводилося.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Геннадій О. Слабкий

вул. Собранецька, 148

88000, Ужгород, Україна

тел: 0380501711648

e-mail: G.Slabkiy@uzhnu.edu.ua

Надіслана: 22.04.2018

Затверджена: 12.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**DYSKINEZY NAPADOWE – TYPY ZABURZEŃ, ICH PRZYCZYNY I LECZENIE****PAROXYSMAL DYSKINESIAS – DISORDER CATEGORIES, THEIR CAUSES AND TREATMENT****Magdalena Gontarz, Ewa Papuć, Konrad Rejdak**

KLINIKA NEUROLOGII SPSK4 W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Dyskinezy napadowe są zespołami nieprawidłowych ruchów mimowolnych, takich jak ruchy płasawicze, dystoniczne, baliczne czy atetotyczne, bądź ich różnych konstelacji. W zależności od typu napadu czynnikami prowokującymi ataki mogą być nagły ruch, stres, emocje, kawa, alkohol. Zaburzenia napadowe trwają krótko. Charakterystyczne jest samoograniczenie się napadów. Pomiędzy napadami chorzy prezentują prawidłowy obraz czynności ruchowych. Niezmienną cechą wszystkich napadowych dyskinez jest zachowana świadomość podczas ataku. Celem pracy jest usystematyzowanie wiedzy na temat napadowych dyskinez. Opracowanie zawiera syntetyczne informacje opracowane na podstawie analizy literatury specjalistycznej dotyczącej napadowych zaburzeń ruchu. Autorzy skupili się głównie na charakterystyce najważniejszych zagadnień w tym zakresie, do których zaliczono typy zaburzeń, ich przyczyny i sposoby leczenia, a także aspekt psychopatologii jako istotną kwestię mającą znaczący wpływ na komfort życia chorych. Szerzej przedstawiono istotę trzech rodzajów napadów: napadowe dyskinezy wywoływane ruchem, napadowe dyskinezy niewywoływane ruchem oraz napadowe dyskinezy wywoływane wysiłkiem. Wyróżniono dyskinezy pierwotne, o podłożu genetycznym oraz wtórne do innych chorób np. stwardnienia rozsianego. Opisano także sposoby leczenia farmakologicznego lekami przeciepadaczkowymi, benzodiazepinami. Szczególną uwagę zwrócono na holistyczne podejście do problemu diagnozy i leczenia analizowanych zaburzeń ruchu.

SŁOWA KLUCZOWE: dyskinezy napadowe, PRRT2, kryteria Bruna, leczenie**ABSTRACT**

Paroxysmal dyskinesias refer to category of abnormal involuntary movements, such as chorea, dystonia, athetosis, ballism or their various configurations. Depending on the type of seizure, sudden movement, stress, emotions, coffee or alcohol may be the trigger factors. Acute seizures are characterized by short duration and are self-limited. Patients present correct portray of movements between seizures. Intact consciousness during seizure is the invariable characteristic of all paroxysmal dyskinesias. The intent of this work is to systematize knowledge about paroxysmal dyskinesias. This research includes synthetic information developed based on specialistic literature concerned with paroxysmal movement disorders. The authors focused primarily on characteristics of the most important issues in this area, into which types of disorders, their causes and treatment as well as psychopathology aspect having crucial influence on patients' life comfort were included. The essence of three categories of seizures were put across more extensively: paroxysmal kinesigenic dyskinesia, paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia and paroxysmal exercise-induced dyskinesia. Primary dyskinesias with genetic basis and secondary to other diseases, such as multiple sclerosis were distinguished. Modes of pharmacological treatment with antiepileptic drug and benzodiazepines were described. Special concern was put on holistic approach to problem of diagnosis and treatment of analyzed movement disorders.

KEY WORDS: paroxysmal dyskinesia, PRRT, Bruno's criteria, treatment

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1056-1060

WSTĘP

Dyskinezy napadowe (PD – *paroxysmal dyskinesia*) są niejednorodną grupą zaburzeń ruchowych o nieznanym do końca przyczynach. Etiologia wydaje się być wieloczynnikowa. Zaburzenia te charakteryzują się występowaniem krótkich, samoograniczających się ruchów mimowolnych. Ruchy napadowe mają głównie cechy płasawicy, dystonii lub obu tych zaburzeń [1]. Mogą występować jednostronnie, obustronnie lub zmiennie – raz po jednej, raz po drugiej stronie. Napady jednostronne niekiedy rozwijają się, przechodząc w obustronne. W okresach międzyna-

padowych czynności ruchowe pacjentów są prawidłowe, a w badaniu neurologicznym nie stwierdza się odchyśleń od normy. Podczas ataków nie obserwuje się utraty świadomości, mogą natomiast wystąpić zaburzenia mowy spowodowane dystonią.

Pierwszy przypadek dyskinez napadowych odnotował Shuzo Kure w 1892 r. Opisał zaburzenia u 23-letniego mężczyzny, obywatela Japonii, który od 10 lat prezentował napady wyzwalane ruchem. Pierwotnie zaburzenia klasyfikowano jako atypowy wariant choroby Thomsena [2]. W kolejnych latach zostało opisanych coraz więcej

Tab. I. Kryteria diagnostyczne Bruna dla PKD (2004)

Zidentyfikowana przyczyna napadów ruchowych- nagły ruch
Krótki czas trwania (<1 min)
Bez utraty świadomości, bez odczuwania bólu
Wykluczenie innych chorób organicznych mogących wywoływać napady dyskinezy
Dobra odpowiedź na leki przeciwdrgawkowe
Początek objawów między 1. a 20. rokiem życia lub dodatni wywiad rodzinny [4]

podobnych przypadków. Objawy połączono, obejmując je nazwą dyskinez napadowych [3]. W pojęciu tym zawierają się trzy podtypy: dyskinezy wywołane ruchem, dyskinezy nie wywołane ruchem oraz dyskinezy wywołane wysiłkiem [4, 5]. Wymienione warianty zaburzeń podzielone zostały w zależności od czasu trwania, częstotliwości i czynników wywołujących ataki [1]. Istnieje także zespół drgawek dziecięcych z choreoatetozą (ICCA – *infantile convulsion and choreoathetosis*), przemijające dyskinezy u niemowląt, a także napadowe dyskinezy w czasie snu. Nie będą one jednak szczegółowo omawiane w poniższej pracy.

CHARAKTERYSTYKA DYSKINEZ NAPADOWYCH

DYSKINEZY NAPADOWE WYWOŁANE RUCHEM

Najczęstszym zaburzeniem z grupy dyskinez są dyskinezy napadowe wywołane ruchem (PKD – *paroxysmal kinesigenic dyskinesia*). Określane są jako przemijające, nawracające zaburzenia o charakterze ruchów płasawiczych lub dystonicznych. Podczas napadu u niektórych pacjentów obserwuje się także ruchy atetotyczne i baliczne. Przyczyną napadów są ruchy dobrowolne, nagły ruch [4] lub zmiana prędkości [3], jednak istnieją przypadki napadów, które są inicjowane stresem emocjonalnym [6] lub nagłym przestraszeniem chorego. Do innych czynników prowokujących napady należy hiperwentylacja. Podczas ataków nie obserwuje się utraty przytomności. Czas trwania jest zwykle bardzo krótki, od kilku sekund do 5 minut, natomiast częstotliwość napadów dochodzi nawet do 100 napadów na dobę. Znaczne nasilenie zaburzeń ruchowych podczas napadów może grozić upadkiem chorego, dlatego pacjenci z intensywnymi napadami o dużej częstotliwości w ciągu dnia poruszają się za pomocą wózka inwalidzkiego. Chorzy cierpiący z powodu napadowych dyskinez wywołanych ruchem nierzadko mają trudności w wykonywaniu czynności życia codziennego, takich jak jedzenie, mycie się. Wymagają pomocy osób drugich. Duża liczba napadów w ciągu dnia i dość spektakularne ruchy mimowolne przyczyniają się do stopniowego wycofywania chorego z życia społecznego. Chorzy przez obawę wystąpienia ataków w miejscu publicznym izolują się, co skutkuje mniejszą liczbą nawiązywanych relacji, samotnością, a w konsekwencji nawet zaburzeniami depresyjnymi.

D dyskinezy napadowe wywołane ruchem są rzadką chorobą, dotyczą około

1/150 000 ludzi w populacji ogólnej [7], jednak są na pierwszym miejscu, jeśli chodzi o częstość zachorowania

na dyskinezy. Czterokrotnie częściej dotyczą mężczyzn niż kobiet (4:1). Pierwsze objawy pojawiają się w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym. Wiek w chwili ujawnienia się objawów choroby mieści się w przedziale 1–40 lat. Pomyślnie dla pacjentów nasilenie choroby może zmniejszać się wraz z wiekiem [3]. Pierwotne postaci PKD są wrodzone, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, spowodowane mutacją w genie PRRT2.

Do przyczyn wtórnych dyskinez należą mielopatie, choroby metaboliczne, stwardnienie rozsiane, udary. Napadowe dyskinezy wyzwalane ruchem leczone są przede wszystkim lekami przeciwpadaczkowymi [8].

W roku 2004 zostały opracowane kryteria diagnostyczne dla napadowych dyskinez wyzwalanych ruchem (Tab. I. Kryteria diagnostyczne Bruna dla PKD). Zalicza się do nich obecność znanego czynnika wyzwalającego napady, krótki czas trwania napadu (poniżej 1 minuty), brak utraty świadomości, prawidłowy stan neurologiczny w okresach międzynaapadowych, wykluczenie choroby organicznej powodującej objawy podobne do objawów PDK, wiek zachorowania między 1 a 20 rokiem życia lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku PKD. Dodatkowym nowym kryterium jest występowanie mutacji genu PRRT2 jako przypuszczalnej przyczyny- jest to kryterium opcjonalne.

DYSKINEZY NAPADOWE NIE WYZWALANE RUCHEM

D dyskinezy napadowe nie wyzwalane ruchem – PNKD – *paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia* (zespół Mounta-Rebacka) występują rzadziej niż PDK, a częstość ich występowania na świecie jest szacowana na około 1/1 000 000, z proporcją mężczyzn do kobiet 1,4:1. Choroba najczęściej ujawnia się między 1. a 30. rokiem życia. Charakterystyczne są czynniki aktywujące napady, którymi są alkohol, kawa i stres. Ataki mogą być także prowokowane emocjami, zmęczeniem czy podnieceniem, a także hałasem. Odmienne do napadowych dyskinez wywołanych ruchem PNKD trwają zwykle dłużej, najczęściej od około 10 minut do godziny, jednak mogą przedłużać się nawet do 12 godzin. Pomyślnie dla pacjenta PNKD są rzadsze i pojawiają się kilka razy w roku [9, 10]. Częstość napadów przeważnie nie przekracza trzech dziennie, a niejednokrotnie między napadami występują kilkumiesięczne przerwy.

Pierwotne postaci dyskinez napadowych niewywołanych ruchem mogą mieć podłoże genetyczne. Zaburzenia występują wtedy rodzinnie poprzez dziedziczenie w sposób autosomalny dominujący. Zidentyfikowanym genem odpowiedzialnym za występowanie zaburzeń jest MR-1.

Przyczyny niewystępujących rodzinnie dyskinez można doszukiwać się w psychogennych zaburzeniach ruchu. Natomiast do przyczyn wtórnych dyskinez należą na przykład stwardnienie rozsiane czy choroby metaboliczne. W leczeniu tego typu napadów stosuje się benzodiazepiny, klonazepam, acetazolamid.

DYSKINEZY NAPADOWE WYWOŁYWANE WYSIŁKIEM

Dyskinezy napadowe wywoływane wysiłkiem – PED – *paroxysmal exertion-induced dyskinesia* to najradsze zaburzenie z grupy napadowych dyskinez. Ten rodzaj dyskinez nie jest prowokowany stresem, alkoholem, kawą czy zmianami temperatury. Czynnikiem wyzwalającym atak jest długotrwały wysiłek fizyczny, ale także długotrwała wentylacja, wibracja, stymulacja nerwów. Możliwy jest też związek napadów z migreną, hemiplegią, ataksją czy napadem drgawek [3, 11]. Napady te przeważnie trwają od 5 do 30 minut, jednak bywają napady o czasie trwania nawet do 2 godzin. W leczeniu stosowane są acetazolamid, leki przeciwmuskarynowe, benzodiazepiny.

PRZEMIJAJĄCE DYSKINEZY U NIEMOWLĄT

Przemijające dyskinezy u niemowląt są bardzo rzadkimi zaburzeniami. W tej grupie napadów dominują dyskinezy o charakterze dystonicznym takie jak kręcz karku czy skręcanie tułowia. Znamienny jest łagodny charakter dyskinez, obserwuje się samoistne ustąpienie napadów po kilku miesiącach [12].

NAPADOWE DYSKINEZY W CZASIE SNU

Napadowe dyskinezy w czasie snu polegają na przybieraniu określonych pozycji ciała podczas snu, zaburzenia występują głównie w kończynach górnych. Podejrzewa się etiologię padaczkową, która traktuje ataki jako napady padaczkowe z płata czołowego. Inną przyczyną mogą być mutacje w podjednostkach receptora dla acetylocholino skutkujące rodzinnym występowaniem napadowych dyskinez w czasie snu [12].

ROZPOZNANIE I DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Dyskinezy napadowe są heterogenną grupą zaburzeń. Postawienie pewnego rozpoznania nie jest łatwe. Badanie neurologiczne rzadko wykazuje odchylenia od normy. Obrazowe badania głowy, takie jak: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny czy badanie EEG w większym stopniu służą do wykluczenia innych przyczyn zaburzeń ruchowych niż do potwierdzenia rozpoznania dyskinez napadowych. Prawidłowa diagnoza powinna obejmować szczegółowy wywiad uwzględniający początek napadu, czynniki wyzwalające napady, jak również stan chorego po napadzie. Wywiad powinien obejmować przyjmowane przez chorego leki, ponieważ niektóre z nich mogą dawać objawy niepożądane w postaci zaburzeń ruchowych. Do

leków takich należą m.in.: neuroleptyki, trójpierścieniowe leki przecidepresyjne, metoklopramid, lewodopa, leki przeciwhistaminowe. W przypadku dyskinez wywołanych lekami odstawienie preparatu powoduje ustąpienie zaburzeń. Istotną kwestią dla lekarza jest informacja czy chory podczas ataków zachowuje świadomość. By uzyskać taką informację warto współpracować z rodziną chorego bądź zebrać wywiad z naocznymi świadkami napadów. Napady dyskinez z zachowaną świadomością mogą mylnie prowadzić w kierunku rozpoznania padaczki z napadami częściowymi. Dyskinezy napadowe oprócz padaczki trzeba różnicować z innymi chorobami. Wiele z nich może naśladować objawy napadowych dyskinez, np.: tiki, ataksje rdzeniowo-mózdkowe, drgawki, inne zaburzenia ruchowe [13]. Czasem trudności sprawia rozróżnienie napadowych dyskinez wywołanych ruchem (PKD) od napadowych dyskinez wywołanych wysiłkiem (PED). Ataki wyglądają podobnie jednak czynnik sprawczy jest inny – w PKD przyczyną jest nagły ruch, natomiast w PED czynnikiem wyzwalającym są długotrwałe ćwiczenia fizyczne [3].

Przy podejrzeniu dyskinez napadowych warto pomyśleć o wykonaniu badań genetycznych w kierunku mutacji w genie PRRT2, czy MR-1, zwłaszcza jeśli wywiad rodzinny jest dodatni. Potwierdza to rozpoznanie z dużym prawdopodobieństwem. Brak mutacji nie wyklucza jednak rozpoznania dyskinez. Istnieją przypadki z prawidłowym genotypem bądź prawidłowy wynik badań genetycznych spowodowany jest błędem laboratoryjnym lub nieprawidłowym pobraniem materiału do badania.

Dyskinezy napadowe mogą ujawniać się wtórnie do innych schorzeń, takich jak: stwardnienie rozsiane, mielo-patia, porażenie mózgowe, udary i krwotoki, drgawki ogniskowe, zapalenie mózgu, radikulopatia, niedoczynność tarczycy, hipoglikemia [14]. W niektórych przypadkach skuteczne leczenie choroby podstawowej minimalizuje ilość i częstość napadów dyskinez.

ASPEKT ZABURZEŃ PSYCHOLOGICZNYCH U PACJENTÓW Z DYSKINEZAMI NAPADOWYMI

Problematyka zaburzeń psychopatologicznych u pacjentów cierpiących na dyskinezy napadowe wydaje się być niezwykle istotna. Pacjenci chorujący na dyskinezy napadowe są znacznie bardziej narażeni na nieprawidłowości psychopatologiczne. Występowanie wielokrotnych napadów dyskinez w ciągu dnia powoduje wycofanie społeczne chorych. Lęk przed pojawieniem się napadu w miejscu publicznym skutecznie zniechęca chorych do partycypowania w życiu towarzyskim. Nieświadomość społeczeństwa o istocie choroby powoduje stygmatyzację osób cierpiących z powodu dyskinez. Pacjenci stają się z czasem odseparowani, rozluźniają się relacje międzyludzkie. Potrzeba bliskości przynależności nie jest zaspokajana, w konsekwencji czego rozwijają się zaburzenia depresyjne, nerwice lękowo-depresyjne. Osoby te częściej cierpią z powodu lęku, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i fobii społecznych niż ludzie populacji ogólnej [15]. Dominującymi zaburzeniami są depresja i lęk, nierzadko współwystępujące ze sobą [16].

Szeroko pojęte zdrowie psychiczne ma kluczowe znaczenie dla pacjentów. Stres emocjonalny jako czynnik wyzwalający napady dyskinez może powodować zwiększenie częstości, a także długości czasu trwania napadów. W związku z tym osoby chore z towarzyszącymi zaburzeniami psychopatologicznymi mają zwiększone ryzyko częstego występowania napadów, co skutkuje pogorszeniem jakości życia, w tym pogorszeniem relacji międzyludzkich. To znacznie wpływa na komfort życia pacjentów z dyskinezami napadowymi, powodując niższy poziom jakości życia w porównaniu do osób zdrowych [15].

Nieznany jest mechanizm i zmiany psychologiczne zachodzące podczas choroby i w miarę jej rozwoju, jednak wydaje się to być ważnym i interesującym tematem nie tylko dla lekarzy, ale także dla psychologów [16].

LECZENIE

Przed rozpoczęciem leczenia warto przeprowadzić rozmowę z pacjentem, wyjaśniając jakie są przyczyny zaburzeń, uświadamiając go, że choroba nie jest groźna, a po wyeliminowaniu czynników wyzwalających częstotliwość napadów dyskinez znacznie się ograniczy bądź ustąpią całkowicie.

Do rozpoczęcia skutecznego leczenia potrzebne jest postawienie prawidłowego rozpoznania. Większość zaburzeń ruchowych poddaje się leczeniu farmakologicznemu. Często nawet samo wyeliminowanie czynnika wyzwalającego minimalizuje występowanie dyskinez. Błędne rozpoznanie napadów zaburzeń ruchowych jako padaczki może narazić chorego na niepotrzebną terapię przeciwpadaczkową i jej niepożądane skutki, jednocześnie nie lecząc samych napadów dyskinez.

Tradycyjnie dyskinezy napadowe leczone są farmakologicznie. Najbardziej popularnym lekiem jest karbamazepina (CBZ) i oksykarmazepina (OXC) [17]. Są to leki pierwszego rzutu. Pacjentom najczęściej podaje się karbamazepinę, dzięki której skutecznie kontroluje się napady u większości pacjentów [8]. Leczenie zaczyna się od małych dawek, stopniowo je zwiększając, aż do osiągnięcia kontroli napadów. Terapia karbamazepiną nie jest jednak skuteczna w przypadku napadów wyzwalanych przez stres emocjonalny. Jak każdy lek może powodować działania niepożądane w postaci wysypki, zmiany zachowania czy zaburzenia funkcji poznawczych [18].

Alternatywnym leczeniem jest lamotrygina. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wydaje się być nie mniej skuteczna niż karbamazepina i dobrze tolerowana przez pacjentów [8].

W leczeniu napadów dyskinez niewywołanych ruchem u niektórych pacjentów możliwe jest uzyskanie poprawy po włączeniu do leczenia benzodiazepin, klonazepamu czy acetazolamidu. Skuteczne leczenie zaburzeń psychopatologicznych, w tym depresji, lęku, nerwic pozytywnie wpływa na komfort życia pacjentów z dyskinezami napadowymi, znacznie podnosząc poziom jakości ich życia. Efektywna terapia daje szansę na opanowanie, a przynajmniej zmniejszenie częstości napadów dyskinez, co również korzystnie wpłynie na funkcjonowanie w społeczeństwie osób chorych, a także na relacje międzyludzkie.

Istotną kwestią jest to, że duża grupa pacjentów z zaburzeniami psychopatologicznymi jest niezdiagnozowana. Nieprawidłowości w zdrowiu psychicznym u osób z dyskinezami napadowymi często są traktowane jako naturalny skutek choroby.

Zaburzenia depresyjne, lęk, nerwica mogą w większym stopniu wpływać na komfort życia pacjentów i codzienne funkcjonowanie niż częstość i długość samych napadów dyskinez. Dlatego istotne jest wczesne zdiagnozowanie zaburzeń psychopatologicznych u tych chorych. Stwarza to możliwość poprawy jakości życia pacjentów, a także może zmniejszyć częstość występowania napadów. Nie bez znaczenia jest psychoterapia. Pacjenci objęci psychoterapią mogą uczyć się minimalizować stres emocjonalny, który jest czynnikiem wywołującym niektóre napady. Zaletą tej formy pomocy pacjentom jest brak somatycznych skutków ubocznych w przeciwieństwie do farmakoterapii. Zatem efektywne leczenie powinno być holistyczne i obejmować farmakologiczne leczenie dyskinez bądź leczenie choroby podstawowej w przypadku dyskinez wtórnych, z uwzględnieniem terapii towarzyszących zaburzeń psychopatologicznych.

PODSUMOWANIE

Dyskinezy napadowe, pomimo iż nie są często występującymi zaburzeniami wydają się być istotne z uwagi na to, że dotyczą osób młodych dorosłych, w wieku do 30–40 roku życia, dla których napadowe zaburzenia ruchu są istotnym problemem w życiu codziennym. Korzystnie dla pacjentów choroba może być skutecznie leczona, możliwe jest także unikanie bądź ograniczanie czynników wyzwalających napady. Do osiągnięcia efektywnej terapii niezbędne jest postawienie prawidłowego rozpoznania, co nierzadko może sprawiać lekarzom trudności. Dlatego ważne jest zebranie szczegółowego wywiadu, a przy tym współpraca z rodziną pacjenta, uważna obserwacja chorego i różnicowanie zaburzeń z innymi chorobami o podobnej manifestacji. Warto zastosować terapię holistyczną, uwzględniającą leczenie zaburzeń psychopatologicznych, w tym nerwic i depresji, które często towarzyszą chorobie. Pozwoli to poprawić poziom jakości życia pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Gardiner AR, Jaffer F, Dale RC et al. The clinical and genetic heterogeneity of paroxysmal dyskinesias. *Brain* 2015;138:3567–3580.
2. Kure S. Atypical Thomsen's disease. *Tokyo Igakukai Zasshi. J Tokyo Med Assoc* 1892;6:505–514.
3. Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disor* 2011;26:1157–1165.
4. Bruno MK, Hallet M, Gwinn-Hardy K et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal dyskinesia: New diagnostic criteria. *Neurology* 2004;63:2280–7.
5. Bruno MK, Lee HY, Auburger GGW et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007;68:1782–1789.
6. Huang XJ, Wang T, Wang JL et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Clinical and genetic analyses of 110 patients. *Neurology* 2015;85:1546–1553.

7. Spacey S, Adams P. Familial Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia. Gene Reviews, 2013, University of Washington, Seattle.
8. Li F, Lin ZD, Hu Y, Li W, Xue CC, Poonit ND. Lamotrigine monotherapy for paroxysmal kinesigenic dyskinesia in children. *Seizure*; 2016;37:41-44.
9. Benz R, Vieceili A, Taverna C, Schelosky L. Paroxysmal non- kinesigenic dyskinesia due to spinal cord infiltration of low- grade B cell non- Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2012;91:463-465.
10. Pons R, Cuenca- Leon E, Miravet E, et al. Paroxysmal non- kinesigenic dyskinesia due to a PNKD recurrent mutation: report of two Southern European families. *Eur J. Paediatr Neurol* 2012;16:86-89.
11. Zorzi G, Conti C, Erba A, Granata T, Angelini L, Nardocci N. Paroxysmal dyskinesias in childhood. *Pediatr Neurol* 2003;28:168-172.
12. Lewis PR, Timothy AP. Merrit's Neurology. 12th edn. Philadelphia, PA 19106 USA, III wydanie polskie Wrocław 2012, dodruk 2014, 851-854.
13. Ebrahimi-Fakhari D, Kang KS, Kotzaeridou U, Kohlhasse J, Klein C, Assman BE. Child neurology: PRRT2-associated movement disorders and differential diagnoses. *Neurology* 2014;83:1680-1683.
14. Parees I. Clinical commentary on "Paroxysmal kinesigenic dyskinesia-like phenotype in multiple sclerosis" and "Secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis: Clinical-radiological features and treatment. Case report of seven patients". *Mult Scler J* 2017;1-2.
15. Tong HJ. A research of Vicissitude: SCL-90-R and Its Norm (in Chinese). *Psychol Sci* 2010;33:928-930.
16. Wo-Tu T, Xiao- Jun H, Xiao- Li L et al. Depression, Anxiety and Quality of Life in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesie Patients. *Chin Med J* 2017;130(17):2088-2094.
17. Iglesias- Gomez S, Vellido-Olmo FJ, Abella- Corral J et al. Oxcarbazepine in treatment of kinesigenic paroxysmal choreoathetosis. *Rev Neurol* 2005; 41(5); 314-6.
18. Tsao Chang- Yong. Effective treatment with oxcarbazepine in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Child Neurol* 2004;19(4):300-301.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Magdalena Gontarz

ul. Dolińskiego 2/6, 20-128 Lublin

tel. 606 642 644

e-mail: magdag2904@gmail.com

Nadesłano: 08.03.2018

Zaakceptowano: 18.04.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**WCZESNE REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW****EARLY REUMATOID ARTHRITIS****Katarzyna Kolarz, Bożena Targońska-Stępniań, Maria Majdan**

KATEDRA I KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba ogólnoustrojowa, o podłożu autoimmunizacyjnym, charakteryzująca się zapaleniem błony maziowej stawów (*synovitis*) oraz nieodwracalnymi destrukcjami stawów. Rozwój RZS jest procesem wieloetapowym uwarunkowanym obecnością genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka, na podłożu których rozwija się układowa immunizacja. Najlepiej poznany czynnik genetyczny predysponujący do rozwoju RZS jest polimorfizm regionu HLA-DRB1 głównego układu zgodności tkankowej. Wśród czynników środowiskowych znaczenie w patogenezie RZS przypisuje się rozwijającemu się pod wpływem palenia tytoniu zapaleniu błony śluzowej dróg oddechowych oraz przewlekłemu zapaleniu przyzębia wywołanemu przez bakterię *Porphyromonas gingivalis*. Obecność przeciwciał i biomarkerów zapalenia stwierdza się na długo przed wystąpieniem klinicznych objawów zapalenia stawów. Do najlepiej poznanych markerów serologicznych RZS należą: czynnik reumatoidalny (RF – *rheumatoid factor*) oraz przeciwciała antycytrulinowe (ACPA – *anticitrullinated protein antibodies*). Wciąż trwają poszukiwania nowych biomarkerów, które pozwolą na rozpoznanie zapalenia stawów we wczesnej, przeddestrukcyjnej fazie choroby. Badany jest związek przeciwciał przeciwko białkom karbamylowanym (anty-CarP – *anti-carbamylated protein*), adipocytokin czy witaminy D z rozwojem RZS. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że rozpoczęcie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w bardzo wczesnej fazie, określanej jako okno terapeutyczne (*window of opportunity*), wiąże się z osiągnięciem długotrwałych korzyści w postaci długoterminowej remisji, a nawet całkowitego powstrzymania rozwoju choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: reumatoidalne zapalenie stawów, wczesne zapalenie stawów, biomarkery, przeciwciała, adipokiny**ABSTRACT**

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, autoimmune disease characterized by synovitis and irreversible joint destruction. RA development is a multi-stage process conditioned by the presence of genetic and environmental risk factors on the basis of which systemic immunization develops. The best known genetic factor predisposing to RA development is the polymorphism of HLA-DRB1 region of the major histocompatibility complex. Among environmental factors, importance in the pathogenesis of RA is attributed to the development of inflammation of the respiratory tract and chronic periodontitis caused by *Porphyromonas gingivalis*. The presence of antibodies and biomarkers of inflammation is well established before the onset of clinical symptoms of arthritis. The most well-known serological markers of RA include rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated peptide/proteins antibodies (ACPA). The search for new biomarkers that will allow the diagnosis of arthritis in the early, pre-destructive phase of the disease is still underway. The compound of anti-carbamylated protein antibodies (anti-CarP), adipocytokines or vitamin D with development of RA is tested. Several clinical studies have shown that disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy introduced at an early stage, referred to as a "window of opportunity", is associated with long-term benefits in the form of long-term remission and even complete remission of the disease.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, early arthritis, biomarkers, antibodies, adipokines

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1061-1065

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba ogólnoustrojowa, o podłożu autoimmunizacyjnym, charakteryzująca się zapaleniem błony maziowej stawów (*synovitis*) oraz nieodwracalnymi destrukcjami struktur stawowych. Typowy obraz kliniczny RZS obejmuje zapalenie wielu symetrycznych stawów, szczególnie drobnych stawów rąk i stóp. U pacjentów z wysoką aktywnością choroby obserwuje się również objawy pozastawowe, jako wynik zajęcia procesem zapalnym narządów wewnętrznych oraz zaburzenia metaboliczne. Postępujący ubytek masy komórkowej ciała, określanej jako kacheksja reumatoidalna, wiąże się z kompensacyjnym wzrostem masy

tkanki tłuszczowej. Efektem utrzymującej się aktywności zapalnej jest nie tylko postępujące uszkodzenie stawów, ale również rozwój niepełnosprawności oraz istotne skrócenie czasu życia chorych.

Rozwój RZS to proces wieloetapowy, początkowo uwarunkowany obecnością genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka, na podłożu których rozwija się układowa immunizacja. W wyniku postępujących zaburzeń autoimmunizacyjnych pojawia się pierwsza manifestacja kliniczna pod postacią dolegliwości bólowych stawów (*artralgia*), następnie niezróżnicowane zapalenia stawów (*unclassified arthritis*) i w końcu pełnoobjawowy RZS [1]. Obecność przeciwciał i biomarkerów zapalenia stwierdza

się na długo przed wystąpieniem klinicznych objawów zapalenia stawów.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że interwencja terapeutyczna w najwcześniejszej fazie choroby wiąże się z osiągnięciem lepszych wyników leczenia u chorych na pełnoobjawowy RZS. Sugeruje to istnienie fazy tzw. okna terapeutycznego (*window of opportunity*), jako czasu, w którym choroba jest najbardziej podatna na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) [2]. Ocenia się, że w okresie do 12 tygodni od pierwszych objawów klinicznych zapalenia stawów występuje przerastająca oczekiwanie, dobra odpowiedź na leczenie, przynosząca długotrwałe korzyści, w postaci długoterminowej remisji, nawet bez konieczności stosowania leków. Chorzy, u których w tym przedziale czasu rozpoczęto LMPCh, mieli realne szanse na zablokowanie zaburzeń immunologicznych, zahamowanie aktywności, a nawet całkowite powstrzymanie rozwoju choroby, która w późniejszym okresie powoduje nieodwracalne uszkodzenie stawów [2]. Istotnym problemem klinicznym pozostaje jak najwcześniejsze rozpoznanie zapalenia stawów oraz ustalenie biomarkerów, które umożliwiają rozpoznanie RZS we wczesnej, przeddestrukcyjnej fazie choroby. W tym kierunku zmierzają badania naukowe i międzynarodowe zalecenia terapeutyczne.

OBJAWY KLINICZNE WCZESNEGO REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW (WRZS).

Podstawowymi objawami zapalenia stawu są bolesność uciskowa i obrzęk, związane często z ograniczeniem ruchomości stawu. Występowanie tych zmian w badaniu fizykalnym jest niezbędne do rozpoznania zapalenia stawów (*arthritis*).

Ostatnio grupa ekspertów Europejskiej Ligi Przeciwrheumatycznej (EULAR – *European League Against Rheumatism*) zdefiniowała zespół kliniczny określany jako artralgia podejrzana o progresję w kierunku RZS (*arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis*) [1]. Jest to ból stawów, jeszcze bez cech *arthritis*, sugerujący jednak istotnie większe ryzyko rozwoju pełnoobjawowego RZS, w razie występowania określonych cech w badaniu przedmiotowym i podmiotowym pacjenta. Artralgię podejrzaną o progresję w kierunku RZS sugeruje obecność następujących danych z wywiadu:

1. czas trwania objawów >1 rok,
2. występowanie bólu w stawach śródrečno-paliczkowych (*metacarpophalangeal*, MCP),
3. długotrwała sztywność poranna ≥ 60 minut,
4. największe nasilenie objawów w godzinach rannych
5. RZS w wywiadzie rodzinnym oraz w badaniu fizykalnym:
6. trudność w zaciśnięciu ręki w pięść
7. dodatni test ściskania, czyli bolesność podczas ucisku na poziomie stawów MCP [1].

Obecność co najmniej 3 z 7 wymienionych parametrów wykazuje wysoką czułość kryteriów, natomiast wysoka specyficzność wymaga obecności co najmniej 4 z 7 parametrów [1].

Ocenia się, że chorzy z artralgią podejrzaną o progresję do RZS stanowią około 7% pacjentów, którzy są kierowani z powodu bólu stawów do Poradni Reumatologicznej. Wśród nich RZS rozwinię u około 20%, co stanowi niewielką grupę chorych [1]. Jednak ze względu na istnienie *window of opportunity* bardzo cenne wydaje się być zidentyfikowanie tej grupy pacjentów i wdrożenie skutecznej terapii.

W rekomendacjach EULAR dotyczących postępowania we wczesnym zapaleniu stawów, poza badaniem przedmiotowym i podmiotowym, zalecane jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych [morfologia, odczyn Biernackiego (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), kreatyniny, transaminaz, analiza moczu] oraz serologicznych [czynniki reumatoidalny (RF) i przeciwciała antycytrulinowe (*anti-citrullinated peptide/proteins antibodies* (ACPA))] [1]. Trwają również poszukiwania biomarkerów, które jednoznacznie mogłyby wskazać grupę chorych szczególnie narażonych na rozwój agresywnej postaci choroby.

POTRANSLACYJNA MODYFIKACJA BIAŁEK JAKO ŹRÓDŁO AUTOANTYGENÓW

Przełomem w diagnostyce RZS było odkrycie w latach 90. ubiegłego wieku przeciwciał ACPA, które należą do grupy przeciwciał skierowanych przeciwko zmodyfikowanym potranslacyjnie białkom (MPAs – *antimodified protein antibodies*) [4].

Proces cytrulinacji, czyli potranslacyjnej deiminacji reszt argininowych peptydów jest katalizowany przez enzym deiminazę peptydyloargininową (PAD) i powoduje zmianę struktury trzeciorzędowej i właściwości białek. Może on dotyczyć białek w przebiegu reakcji zapalnej lub podczas różnicowania komórek naskórka. Jednak odpowiedź immunologiczna przeciwko białkom cytrulinowanym występuje głównie w RZS. Do białek, które podlegają cytrulinacji i mogą stać się źródłem autoantygenów w RZS należą białka struktur stawowych, takie jak: fibrynogen, wimentyna, kolagen typu II i α -enolaza [5].

Najlepiej poznany czynnik genetyczny predysponujący do rozwoju RZS jest polimorfizm regionu HLA-DRB1 głównego układu zgodności tkankowej (MHC – *major histocompatibility complex*) [6]. Różne podtypy HLA-DRB1 mogą zawierać powtarzającą się sekwencję aminokwasów w trzecim regionie hiperzmiennym łańcucha, określaną mianem wspólnego epitopu (SE – *shared epitope*). Badania wskazują, że jedynie cząsteczki HLA-DR zawierające SE mogą prezentować antygeny komórkom układu immunologicznego, a ich zdolność wiązania jest zdecydowanie wyższa wobec peptydów cytrulinowanych [6]. Sugeruje się, że SE odpowiada za predyspozycję genetyczną do zachorowania na RZS w 30–50% [7].

Udowodniono również wpływ czynników środowiskowych na cytrulinację białek. Rozwijające się pod wpływem palenia tytoniu zapalenie błony śluzowej dróg oddechowych sprzyja lokalnej aktywacji PAD w komórkach nabłonkowych [6]. U palaczy tytoniu obserwuje się obecność

cytrulinowanych białek w płucach oskrzelowych, co może mieć znaczenie w rozwoju odpowiedzi immunologicznej u chorych predysponowanych do rozwoju RZS. Badania wskazują, że osoby z SE palące papierosy mają dodatkowo większe ryzyko rozwoju RZS [7].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na większe ryzyko rozwoju RZS również w związku z przewlekłym zapaleniem przyzębia wywołanym przez Gram-ujemną bakterię beztlenową *Porphyromonas gingivalis*. Drobnoustroj ten, jako jedyna dotychczas poznana bakteria wytwarza PAD, która może powodować cytrulinację zarówno endogennych peptydów, jak i obcych białek [6]. Skutkuje to powstaniem nowych antygenów i może powodować rozwój odpowiedzi immunologicznej, takiej samej jak przeciwko innym cytrulinowanym białkom, co obserwuje się w RZS. Początkowo reakcje immunologiczne zachodzą w jamie ustnej, a następnie ulegają wzmocnieniu w zmienionej zapalnie błonie maziowej stawów. W wyniku zjawiska rozprzestrzeniania się epitopów może dochodzić do podtrzymywania odpowiedzi układu odpornościowego przeciwko autoantygenom cytrulinowanym [7]. Niektóre doniesienia wskazują, że u chorych na RZS można wykryć w płynie stawowym DNA *Porphyromonas gingivalis*, a w surowicy przeciwciała przeciwko tej bakterii. Wśród chorych na RZS częściej niż w zdrowej populacji stwierdza się zapalenie przyzębia, natomiast u chorych z zapaleniem przyzębia częściej rozwija się RZS [7].

Po zainicjowaniu cytrulinacji przeciwciała ACPA pod postacią kompleksów immunologicznych aktywują granulocyty wielojądrowe, makrofagi, komórki tuczne, układ dopełniacza oraz osteoklasty, powodując rozwój zapalenia zarówno lokalnie w błonie maziowej jak i ogólnoustrojowo [6].

ACPA występują u około 50% chorych na WRZS [5]. W populacji ludzi zdrowych występują rzadko, tylko u około 1% osób [8]. Z badań retrospektywnych wynika, że obecność ACPA wyprzedza pojawienie się pierwszych objawów klinicznych RZS nawet o 7 lat. [9]. W przebiegu RZS obecność i miano ACPA koreluje z progresją zmian radiologicznych w stawach. Badanie szwedzkiej populacji SWEFOT wykazało obniżenie stężenia, a w niektórych przypadkach nawet serokonwersję ACPA w trakcie leczenia LMPCh. U pacjentów, u których zaobserwowano tę zależność, stwierdzano również mniejszy postęp destrukcji stawowych [10].

Procesem analogicznym do tworzenia ACPA jest powstawanie przeciwciał przeciwko białkom karbamylowanym (anty-CarP – *anti-carbamylated protein*). Karbamylacja polega na przekształceniu reszt aminowych lizyny do homocytruliny [11]. W swoim badaniu Shi i wsp., potwierdzili, że przeciwciała te mogą być obecne w surowicy na wiele lat przed wystąpieniem pełnoobjawowego RZS [11]. Nie wykazano jednak, jak dotąd, związku między występowaniem tych przeciwciał a aktywnością RZS.

CZYNNIK REUMATOIDALNY (RF) W WRZS

Czynnik reumatoidalny (RF) jest najwcześniej poznany markerem serologicznym RZS. Jest to autoprzeciwciało

skierowane przeciwko regionowi stałemu Fc immunoglobuliny klasy G. W badaniach diagnostycznych RF jest najczęściej oznaczany w klasie IgM (RF-IgM), chociaż występuje również w klasach IgA i IgG. Wykazano, że we wczesnym, przedklinicznym okresie choroby częściej obserwuje się obecność RF-IgA. Seropozytywność dla RF-IgA jest znacząco częstsza na co najmniej 15 lat przed początkiem choroby [4]. Natomiast częstość występowania RF-IgM wzrasta wraz ze zbliżaniem się początku objawów klinicznych RZS.

Wyniki badań wskazują, że obecność RF nasila stymulację makrofagów poprzez kompleksy immunologiczne, co sugeruje, że we wczesnej fazie choroby przyspiesza jej rozwój poprzez współdziałanie z ACPA [4]. Największe ryzyko rozwoju RZS występuje w razie skojarzonej obecności przeciwciał aCCP-2 i RF-IgM [6]. Obecność RF u chorych na RZS ma znaczenie prognostyczne. Jego wysokie miano koreluje z szybkością z progresją destrukcji stawowych oraz rozwojem niepełnosprawności [12].

ADIPOCYTOKINY

Najlepiej poznany oddziaływaniem adipocytokin (adiponektyna, leptyna, wisfatyna, rezystyna) produkowanych głównie przez komórki tkanki tłuszczowej, są ich wpływy metaboliczne związane z regulacją metabolizmu węglowodanów, insulinoopornością i otyłością. Mogą też działać jako hormony, wpływając na homeostazę energetyczną organizmu. Stwierdzono również ich istotny udział w przebiegu przewlekłych procesów zapalnych. U chorych na wczesne zapalenie stawów i WRZS obserwowane są ich podwyższone stężenia. Sugeruje się, że działają prozapalnie i prodestrukcyjnie poprzez indukowanie produkcji cytokin: czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i interleukiny 6 (IL-6) [13]. Jednakże ocena roli adipocytokin w WRZS nadal nie jest jednoznaczna. W niektórych badaniach sugeruje się, że niższe stężenie adiponektyny u otyłych pacjentów jest związane z mniejszą progresją destrukcji stawowych [14].

Trwają również badania dotyczące działania progranuliny, związanej z rozwojem insulinooporności i otyłości. Jej zastosowanie na modelu zwierzęcym zapobiegało rozwojowi zapalenia stawów, prawdopodobnie poprzez blokowanie receptorów TNF [13].

NIEDOBÓR WITAMINY D U CHORYCH NA WRZS

Najnowsze badania wskazują, że niedobór witaminy D może być dodatkowym czynnikiem złej prognozy u chorych na WRZS. Poprzez swoje działanie immunomodulujące witamina D powoduje zahamowanie produkcji IL-17, IL-1, IL-6 oraz TNF- α . Jej niedobór może sprzyjać aktywacji procesu zapalnego. Badania dowodzą, że niedobór witaminy D występował częściej u pacjentów z wysoką aktywnością RZS [15]. Rozważana jest również hipoteza wpływu hipowitaminozy D na percepcję bólu co koreluje z oceną dolegliwości przez chorych na wizualnej skali analogowej (VAS – *visual analog scale*) [15].

ROLA BADAŃ OBRAZOWYCH W DIAGNOSTYCE WRZS

Metodami obrazowania przydatnymi w diagnostyce wczesnego zapalenia stawów, pozwalającymi ocenić obecność i nasilenie cech zapalenia są ultrasonografia (USG) oraz rezonans magnetyczny (MR) stawów. Najczęściej wykorzystuje się badanie USG z pomiarem przepływu w opcji Power Doppler (PD), ze względu na coraz większą dostępność oraz akceptowalne koszty. Z badań wynika, że u około 1/3 pacjentów ze zmianami w MR o charakterze obrzęku szpiku kostnego, zapalenia błony maziowej i nadżerek kostnych w ciągu 1 roku rozwinie się RZS. Uwidocznione w USG lub MR destrukcje oraz zapalenie pochewek ścięgien (*tenosynovitis*) zginaczy lub prostowników rąk mogą być specyficznym, jednak niezbyt czułym markerem wskazującym na rozwój RZS w nieodróżnionym zapaleniu stawów [3]. Uważa się, że badania obrazowe mają znaczenie również w ocenie remisji choroby. Remisja kliniczna nie oznacza całkowitego zahamowania procesu zapalnego, ocenia się, że w co najmniej 1/4 stawów bez obrzęków w badaniu klinicznym, nadal utrzymuje się proces zapalny, a potwierdzona w USG lub MR subkliniczna aktywność choroby prowadzi do stopniowego powstania nadżerek kostnych [10].

Ostatnio podkreśla się jednak, że najlepszym badaniem pozwalającym ocenić *arthritis* pozostaje w dalszym ciągu badanie fizykalne stawów. Zmiany widoczne w USG są bardzo czułe, ale niespecyficzne, na przykład nadżerki stwierdza się aż u 88% osób ze zdrowej populacji [9]. Wykonanie MR zalecane jest obecnie wyłącznie w trudnych przypadkach klinicznych, ze względu na dużą ilość wyników fałszywie dodatnich [9].

REKOMENDACJE EULAR POSTĘPOWANIA WE WCZESNYCH ZAPALENIACH STAWÓW

Według zaleceń EULAR z 2016 r. postawienie diagnozy wczesnego zapalenia stawów powinno być poprzedzone zebraniem dokładnego wywiadu, przeprowadzeniem badania fizykalnego i wykonaniem badań dodatkowych (laboratoryjnych i obrazowych) [3].

Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania obejmują następujące zasady:

1. Chorzy z objawami *arthritis* powinni być skonsultowani przez specjalistę reumatologa w ciągu maksymalnie 6 tygodni od początku objawów, gdyż obrzęk stawu (bez związku z urazem), szczególnie z bólem i sztywnością poranną trwającą dłużej niż 30 minut sugeruje rozpoznanie wczesnego zapalenia stawów.
2. Badanie fizykalne jest metodą z wyboru w celu wykrycia *arthritis*; w przypadkach budzących wątpliwości może być potwierdzone w badaniu USG.
3. U chorych z rozpoznaniem wczesnego, nieodróżnionego zapalenia należy ocenić obecność czynników ryzyka przewlekłej, destrukcyjnej choroby, do których zaliczono: liczbę obrzękniętych stawów, parametry ostrej fazy (CRP, OB), obecność przeciwciał (RF i ACPA) oraz destrukcji w badaniach obrazowych stawów

4. U chorych z ryzykiem rozwoju przewlekłego destrukcyjnego zapalenia stawów należy jak najszybciej rozpocząć LMPCh, nawet przy braku kryteriów klasyfikacyjnych określonej choroby, ze względu na krótki czas trwania *window of opportunity*

5. Spośród LMPCh, metotreksat (MTX) powinien być lekiem pierwszego wyboru i przy braku przeciwwskazań powinien być składową pierwszej linii terapii. Zalecana jest monoterapia MTX, w skojarzeniu z krótkotrwałym leczeniem glukokortykosteroidami (GK) jako terapia pomostowa. Wskazane jest szybkie zwiększenie dawki MTX, od początkowej 10-15 mg/tydzień do maksymalnej 20-30 mg/tydzień, a przy niedostatecznej skuteczności lub nietolerancji zmiana drogi podania na podskórną. W badaniu PROMPT porównywano skuteczność terapii MTX lub placebo u chorych na nieodróżnioną zapalenie stawów, z wysokim ryzykiem rozwoju RZS. Po 1 roku leczenia MTX do rozwoju RZS doszło u 55% chorych leczonych MTX oraz u 100% chorych leczonych placebo, co dowodzi zahamowania progresji do RZS u 45% chorych. Czas do rozwoju pełnoobjawowego RZS był zdecydowanie dłuższy w grupie leczonej MTX niż placebo (22,5 vs. 3 miesiące). Remisję wolną od leków osiągnięto aż u 36% pacjentów, którzy stosowali MTX, natomiast u żadnego chorego otrzymującego placebo [16].

Alternatywą dla leczenia MTX jest sulfasalazyna (SS) i leflunomid (LEF). Leki antymalaryczne, o mniejszej skuteczności klinicznej nie hamują progresji radiologicznej, jednak wykazują korzystne działania metaboliczne. Zalecane są w skojarzeniu z LMPCh lub jako monoterapia u chorych z małą aktywnością choroby.

6. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są lekami objawowymi, powinny być stosowane w minimalnej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy czas, po uwzględnieniu czynników ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego, nerek i sercowo-naczyniowych.
7. GK stosowane systemowo powodują zmniejszenie bólu, obrzęku, hamują również progresję zmian strukturalnych, ale biorąc pod uwagę ich działania niepożądane, powinny być stosowane w najmniejszej możliwej dawce i krótkotrwale (maksymalnie do 6 miesięcy). Mogą być stosowane dostawowo w razie obecności wysięku. Monoterapia GK nie jest wskazana, może utrudniać postawienie właściwej diagnozy i ocenę aktywności choroby.
8. Głównym celem stosowania LMPCh jest osiągnięcie remisji klinicznej. Około 20-30% chorych, którzy nie wykazują poprawy po terapii konwencjonalnymi syntetycznymi LMPCh, jest kandydatami do terapii biologicznymi LMPCH we wczesnym okresie choroby
9. Monitorowanie aktywności choroby powinno obejmować: liczbę stawów bolesnych i obrzękniętych, ocenę aktywności choroby według lekarza i pacjenta, OB, CRP, DAS28 lub DAS44, powinno być przeprowadzane co 1-3 miesiące, aż do uzyskania remisji.
10. Niefarmakologiczne działania (ćwiczenia dynamiczne, terapia zajęciowa) można rozważyć jako środki pomocnicze do farmakoterapii.

11. U chorych na wczesne zapalenie stawów wskazane jest zaprzestanie palenia papierosów, regularne leczenie stomatologiczne, kontrola masy ciała, ocena stanu szczepień i leczenie chorób współistniejących.
12. Istotna dla procesu terapeutycznego jest również edukacja chorego dotycząca samej choroby oraz sposobów radzenia sobie z bólem i inwalidztwem, pomocy w utrzymaniu zdolności do pracy i uczestnictwa w życiu społecznym [3].

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie WRZS stało się prawdziwym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Dzięki postępowi, który dokonał się w terapii RZS, możliwe jest zahamowanie aktywności i postępu choroby, pod warunkiem rozpoczęcia leczenia w bardzo wczesnej fazie, gdy nie utrwaliły się mechanizmy prowadzące do przewlekłej autoimmunizacji.

Możliwość właściwego rozpoznania daje równoczesne zastosowanie wszystkich metod oceny: klinicznej, badań serologicznych, parametrów zapalnych i wyników badań obrazowych. Nadal poszukuje się specyficznych biomarkerów, które umożliwiłyby rozpoznanie WRZS, zwłaszcza nietypowych postaci klinicznych, w jak najwcześniejszej fazie, gdyż w postaciach zaawansowanych jest już chorobą związaną z nieodwracalnymi destrukcjami stawów.

PIŚMIENICTWO

1. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:491-496.
2. Mitchell K.; Pisetsky D, Early rheumatoid arthritis, *Current Opinion in Rheumatology.* 2007; 19: 278-283.
3. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:948-959.
4. Brink M, Hansson M, Mathsson-Alm L et al. Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2016;18:43.
5. Dekkers J, Toes RE, Huizinga TW et al. The role of anticitrullinated protein antibodies in the early stages of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:275-281.
6. England BR, Thiele GM, Mikuls TR. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:57-64.
7. Białowas K, Świerkot J, Radwan-Oczko M. Rola *Porphyromonas gingivalis* w reumatoidalnym zapaleniu stawów i spondyloartropatiach zapalnych *Postępy Hig Med Dosw.* 2014; 68: 1171-1179.
8. Mankia K, Emery P. A new window of opportunity in rheumatoid arthritis: targeting at-risk individuals. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:260-266
9. Boeters DM, Raza K, Vander Helm-van Mil AHM. Which patients presenting with arthralgia eventually develop rheumatoid arthritis? The current state of the art. *RMD Open.* 2017; 14: 3:e000479.
10. Jeka S, Wojciechowski R. Wczesne zapalenie stawów. *Reumatol News.* 2016;1:61-66.
11. van der Woude D, Toes RE. The contribution of autoantibodies to post-translationally modified proteins to inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:195-200.

12. Nell V, Machold K, Stamm T et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1731-1736.
13. Šenolt L. Adipokines: role in local and systemic inflammation of rheumatic diseases, *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:1,1-3.
14. Meyer M, Sellam J, Fellahi S et al. Serum level of adiponectin is a surrogate independent biomarker of radiographic disease progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R210.
15. Bragazzi NL, Watad A, Neumann SG et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: an ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29:378-388.
16. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:926-931.
17. Nam JL. Rheumatoid arthritis management of early disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:267-274.
18. Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30:207-214
19. Heng Cao, Jin Lin, Weiqian Chen, Guanhua Xu & Chuanyin Sun et al. Baseline adiponectin and leptin levels in predicting an increased risk of disease activity in rheumatoid arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Autoimmunity.* 2016; 49: 547-553.
20. El-Hini, SH, Mohamed, FI, Hassan AA. Visfatin and adiponectin as novel markers for evaluation of metabolic disturbance in recently diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2013;33:2283.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Katarzyna Kolarz

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin,
tel. 817244790
e-mail: katarzyna.kolarz@gmail.com

Nadesłano: 30.05.2018

Zaakceptowano: 19.06.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES:
THE PROBLEMS OF LEGAL ENFORCEMENT****TECHNIKI WSPOMAGANEGO ROZRODU: TRUDNOŚCI PRAWNE
Z WDROŻENIEM W ŻYCIE****Vitalii Pashkov, Anna Lyfar**

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRIY NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Today, the use of assisted reproductive technologies (including surrogacy) is an effective method of guaranteeing realization of person's right on maternity or paternity. Through therapeutic efficiency reproductive means have become incredibly popular among population. However, the lack of certain legal relations in the sphere of surrogacy (both at the international level and the national one) leads to the confusion in the theory and practice.

The aim: In this article, the author has set himself the following aims: a) to determine the state of legal regulation of surrogate maternity at national and international levels; b) to focus on problematic moments in legal regulation of surrogacy, which cause such phenomena as medical tourism and human trafficking; c) to investigate the regimes of legal regulation of surrogacy in the countries of the world.

Materials and methods: The methodological framework of the research consists of general scientific and special methods. The dialectical method is used to identify the term surrogacy and its meaning; the method of summarization is applied to the case laws (judgements of European Court of Human Rights and other high legislative bodies of foreign countries). The statistical method is applied to statistical data; the formal method is used for analysing the experience of such foreign countries as the USA (state Illinois, Nevada, California), Sweden, the Netherlands, India, Great Britain. Lastly, the method of comparison is applied to determine the similarities or differences between domestic and foreign legislation.

Review: There are three regimes of surrogacy in the world which contradict one another (altruistic, permitting and prohibiting). The difference between legal regulations of surrogacy contributes expansion of such a phenomenon as medical tourism.

Conclusions: Owing to absence of unified principles and standards on international level in the sphere of surrogacy, subjects of such legal relations are absolutely unprotected. Such phenomena as medical tourism, human trafficking and commercial exploitation of surrogate mothers are extending.

KEY WORDS: surrogacy, medical tourism, reproductive technologies

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1066-1070

INTRODUCTION

Today's using of assisted reproductive technologies is an effective method of guaranteeing of person's right realization on maternity or paternity. That is why since 1978 (the year when such technologies were put into practice for the first time) they have become an ordinary medical services for population. The therapeutic efficiency of such technologies has predetermined the rate of popularization and development in society. This includes relations of surrogacy. Besides, public relations in the sphere of reproductive technologies (especially surrogacy) are not regulated properly on international and national legislative levels so far.

In the absence of necessary level of legal regulation of the relations of surrogacy, numerous problems, connected with human trafficking, medical tourism, right defense of genetic fathers as well as biological mothers appear. All in all, exact statistic data concerning number of using surrogacy do not exist because of two reasons. Firstly, the lack of systematic monitoring (including such countries

as the USA, Canada, Great Britain, where surrogacy was used for the first time) and secondly, the illegality of such relations in a great majority of countries (the existence of illegal and unofficial arrangements).

Thus, in the report of Hague Conference on Private International Law in 2011 the mark was given towards India reproductive industry. According to such estimation, 400 million USD per year till 2012 was occurred to Indian market of medical tourism, as reproductive segment of this industry. India is a country where the use of assisted reproductive technologies in the form of surrogate maternity has obviously increased in recent years due to the lack of relevant legislation, the low cost of infertility treatment and surrogate motherhood services, a weak administrative system.

The statistics establish the fact that surrogacy is profitable and necessary medical service in the world, which is actually behind legal regulation in a great majority of developed countries. As a result, such situation contributes to the development of medical tourism.

THE AIM

Authors have set themselves following aims:

- a) to determine the state of legal regulation of surrogacy at national and international levels;
- b) to emphasize the problem points in surrogacy regulation, which stipulate such phenomena as medical medical tourism and human trafficking;
- c) to investigate legal regulation regimes of surrogacy in the countries of the world.

MATERIALS AND METHODS

The certain types of medical services have been investigated by such scientists as Pashkov V. [2, 3] Hrekov Y., Hrekova M. [4], Olefir A. [5,6], Harkusha A. [7, 8], Hutorova N. [9, 10, 11].

However, in spite of the relevance of analysis, some aspects of surrogacy legal regulation have not been the subject of separate thorough theoretical research. Regarding international regulation it is necessary to note the absence of the international treaties which are supposed to regulate the issues of reproductive technologies (including surrogacy). Albeit, surrogacy is closely connected with human rights, it is believed that international standards in the sphere of human rights are also applied to the analyzed sphere. In particular, the UN Convention on the Rights of the Child sets out the most significant standards of protection, for instance: the right not to be an object of discrimination on the basis of birth or the status of parents (art. 2); child right for immediate taking into account his/her interests in all actions (art. 3); child right to obtain name and nationality [12].

The methodological framework of the research consists of general scientific and special methods. The dialectical method is used to identify the term surrogacy and its meaning; the method of summarization is applied to the case laws (judgements of European Court of Human Rights and other high legislative bodies of foreign countries). The statistical method is applied to statistical data; the formal method is used for analysing the experience of such foreign countries as the USA (state Illinois, Nevada, California), Sweden, the Netherlands, India, Great Britain. Lastly, the method of comparison is applied to determine the similarities or differences between domestic and foreign legislation.

The International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights provides for the right to health (art. 12) and right to maintenance (art. 10). In practice such rights can acquire forms of free prenatal care and treatment for surrogate mother [13].

The Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women requires using the legal measures by States in order to eliminate discrimination against women on the basis of marriage or maternity and to ensure their labour rights (art. 11.2); requires ensuring access to health care services (art. 12.1); including services related to pregnancy, birth, postnatal period, with giving free services, when it is necessary and also providing

adequate nutrition during pregnancy and lactation (art. 12.2) [14].

On the subject of international treaties on surrogacy, the Hague Conference on Private International Law [1] refers to the Convention on the Protection of Children and Cooperation in respect of Intercountry Adoption, which may be used by States in resolving issues concerning international surrogate maternity treaties [15]. However, some of the main requirements of the 1993 Convention in cases of international surrogacy can not be realized in practice due to the fact that surrogacy is significantly different from adoption.

Moreover, the EU addressed the issue of facilitating the circulation of civil status documents within the Union and the recognition of parental rights by law in other EU member states. The lack of attempts to harmonize EU legislation on assisted reproductive technologies and surrogacy, despite the urgency of the issue, is due to the limited jurisdiction of EU institutions in the field of family law. This is stated in the decision of the ECHR "Menesson and Lyabasse v. France" (case of 2014) [17].

In the field of surrogacy, this case is fundamental and single. In this case ECHR admitted that the prohibition of surrogacy should not restrict the rights of children legally born abroad through surrogacy. The court has given a judgement against France only on this basis. Nowadays European countries even those ones, where surrogacy is forbidden, must admit ties of relationship between genetic father, on the one hand, and a child, born abroad by surrogate mother on the another hand officially. Otherwise, the child's right for name would be infringed [17].

In the context of research, it is necessary to pay attention on the experience of foreign countries. The countries where medical tourism, towards using surrogacy prosper are: India, the USA (such states as: California, Illinois, Nevada) the Russian Federation, Taiwan. For decades, the number of surrogacy cases in India has increased. In particular, couples from other countries take decision to undergo surrogacy in India, because of low price services and lack of legislative limits or prohibitions.

In 2006, India adopted National Recommendations on the Accreditation, Supervision and Regulation of the Use of Assisted Reproductive Technologies. However, the recommendations do not contain propositions concerning surrogate mothers', children's and future parents' rights [18, p. 5]. In 2010 India drafted a Law in order to regulate assisted reproductive technologies in response to increase of number of problems, connected with surrogacy, such as: the lack of relevant provisions of the law in this domain and dissemination of exploitation of surrogate (human trafficking). Although, taking into consideration profits from illegal (and therefore unprotected) surrogacy, adoption of the Law is constantly deferring [19]. Albeit, the positive provisions of analyzed draft law are:

- a) mandatory medical insurance of surrogates;
- b) establishing a separate government regulatory body that would focus on licensing and controlling of the quality of the reproductive technologies services in clinics;

- c) regulation of contractual arrangements between biological and genetic parents;
- d) affirmation of requirements to surrogate mother (age of 21-35, Indian citizenship, must have no more than 5 children, the absence of blood relationships with genetic parents);
- e) determination of the order of crossing the border by a child born as a result of the use of auxiliary reproductive technologies for a foreign couple, etc.

The Netherlands apply an altruistic mode of surrogacy, so that law establishes certain conditions for an agreement between future parents and surrogate mother. Thus, according to the rules, prepared by Dutch Department of Obstetrics and Gynaecology, there must be evidence of the fact that future mother has got a serious medical disease and surrogate mother must know future parents of a child and must have her own family. As an additional requirement is that genetic material must be taken from both future parents.

The Dutch system has got a complicated procedure of child's paternity determination. For example, transmission of all parental rights in the process of surrogacy will not take place against the will of any of the parties. It derives from the fact that surrogates have no legal obligations to give a child back to the genetic, as well as future parents are under no obligation to take their genetic child back. If a child is under 6 months of age, future parents are allowed to take him/her home only by consent of the tutorship and guardianship agencies (Art. 24/3 DCC; Art. 1 of the Guardianship of Children Act) [20, p. 2].

In France surrogacy was forbidden in 1991 by the decision of Cour de cassation (the highest court body in France). This prohibition was established by the Law on Bioethics of 1994 and codified in the article 16-7 of Civil Code of France. According to this provision, any agreement with the third party concerning reproduction or bearing a child is void [21].

In Germany, surrogacy agreements are also considered to be unethical and as a result legally invalid. The Germany Law on Embryo Protection as well as the Adoption Law stipulate punishments for individuals and doctors involved in a surrogacy organizing procedure. According to the German law surrogate mother is concerned to be a legal mother of a baby instead of genetic mother of a child [22].

In the USA where surrogacy is allowed in 16 States, the cost of such services is estimated at between \$59. 000 and \$80. 000 [24]. In 2005 state Illinois (and Nevada later) passed the Law of Surrogate Motherhood, which includes requirements, procedures and detail the consequences of surrogacy contracts [25]. This Law is considered to be one of the most progressive among American legislation since it regulates all important issues of surrogacy in a great detail.

In September 2012 the Law which changed to Family Code, regarding surrogacy was passed. The need for this emerged after the appearance of several lawsuits, in which the court had to answer some questions that arose as a result of surrogacy contracts. Moreover, people encountered many difficulties due to the fact that negotiators services

costed about \$40. 000 to \$100. 000 for future parents, while surrogate's payment was still sparse. The changes were supposed to codify and clarify existing precedents as well as to decide the current problems which derive from surrogacy contracts by clarifying and establishing procedural safeguards for all parties of the treaty [26].

One of most important cases of surrogacy, was the case decided by the California Supreme Court on May 20, 1993 (Johnson v. Kalvert), where a court had to decide who would be considered as the biological parents of the child.

In this case a couple has entered into a contract with surrogate mother about bearing and giving birth to a child from their genetic material. During pregnancy period numerous conflict situations occurred between sides and surrogate mother decides to infringe the terms of contract and to keep a child. The California Supreme Court has determined, that both mothers are «natural», one is genetic mother and the second is birth mother. All in all, Supreme Court decided, that a person who was going to give birth to a child and to bring it up as her own, according to the California law is legal mother. Another remarkable case was the Buzanka's case decided by the California Appeal Court on March 10, 1998. In this case future parents decided to undergo a course of artificial insemination by fertilization of the embryo with donor genetic material (ovule and sperm were given by different anonymous donors) and its transfer to surrogate mother's uterus. Over the period of bearing a child a couple started divorce proceedings, when a husband stated, that they do not have common offsprings of marriage, and his wife stated, that the child she is bearing is their common child. A husband rejected the fact of being genetic father. In this, Court of Appeal decided that for husband to be a legal child's father according to law because of intension to become a father independently of genetic relationship [27].

REVIEW AND DISCUSSION

Existing approaches for regulation of social relations in the field of surrogacy can be divided into 3 main groups (regimes) [28, p.10]. Altruistic regime, where surrogacy is allowed by state, but surrogate mother gets compensation only for medical services and other expenditures, connected with pregnancy. Future parents are not allowed to pay for surrogacy services, including bearing and delivering a child. This approach intends to avoid commoditizing both surrogate mother and a child (which in fact has external features of human trafficking). Altruistic regime is applied in such countries as Australia, Canada, Great Britain, the Netherlands, Belgium.

The permitting regime means that surrogacy is legal in the country with certain regulations. It is allowed in such countries as: Georgia, India, Russian Federation, Ukraine. However, there are some variations of legal regime. For example, in Israel surrogate motherhood is controlled by State, therefore, the permission is required on each stage of the procedure. In South Africa contracts with surrogate mother must be confirmed by a court [28, p.10].

Prohibiting regime does not allow enter into the contract. The countries, which have adopted such regime were being leg by moral and ethical principles, such as avoiding of treatment children and surrogates as a commodities. This mode is being used in such countries as: France, Sweden, Hungary, Germany, Italy, Japan, Switzerland, Pakistan, Saudi Arabia, Serbia. Prohibiting regime faces such problems as how to act with imported children, who were born by a surrogate mother abroad. According to the international law, a child who was born as a result of applying reproductive technologies has the same set of rights and freedoms as a child who was born naturally, any forms of discrimination should be excluded [28, p.10].

In a great majority of countries with permitting or altruistic regimes many aspects of the use of auxiliary reproductive technologies and surrogacy services are left irregular, consequently, participants of the social relations are unprotected. Besides, the countries with prohibiting regime collide the necessity to recognize the children, born by a surrogate as a result of medical tourism. It is considered to be the most complicated issues in this domain the problems of ensuring rights of surrogate mother, future parents and child born by a surrogate mother. The analysis of surrogate motherhood, as well as analysis of legislation of foreign countries concerning auxiliary reproductive technologies proved the fact that there are no unified principles and standards in this field.

In general, there is now an increased need for sufficient standards and provisions to protect the rights of participants of surrogacy contracts, such as an informed consent of future parents and surrogate mother; standards and procedures that ensure the welfare of the surrogate mother during the procedure of bearing and delivering a child, including medical expenses compensation, providing psychological support and legal assistance to all parties of the surrogate motherhood treaty, rules for verifying the authenticity of an agreement between future parents and surrogate mother, rules for termination of the contract, licensing conditions for clinics providing assisted reproductive services, certification and quality control, child delivering procedure, the consequences if future parents come from countries, where surrogate motherhood is prohibited by law. The analysis of the Indian law, Illinois law, allowed us to conclude that the law of any country should regulate all above-mentioned aspects of surrogacy. Otherwise, the cases of "medical tourism" will occur more often. For example, in the case (X v. Y) the British couple went to Ukraine in order to sign a surrogacy contract using father's sperm and donor's egg, as a result they had faced problems after returning to the UK due to the process of legal registration of paternity. According to the United Kingdom law, the surrogate mother and her partner or husband remain the legal parents of the child until delivering on to future parents in accordance with the procedure established by British law. Analysing the amount of money for surrogate maternity services, it is important to state that UK law

allows to cover only medical expenses, while the surrogate mother was remunerated for the birth and delivery of a child (the altruistic model). The court had to decide if it can be allowed to recognize the legality of the payment of remuneration (for the services of bearing and delivering of a child), towards Ukrainian surrogate mother. Then, the court faced the constraint of comparisons of paid amount to the reasonable prices. All in all, the court decided that the payment was not excessive, taking into account the comparison of the cost of living in Ukraine and in UK. [29].

CONCLUSIONS

Sum all above-mentioned points up, it is necessary to conclude that:

- 1) The lack of unified principles and standards in the field of on international level causes that subjects of such legal relationships are absolutely unprotected.
- 2) Such phenomena as medical tourism, human trafficking and commercial exploitation of surrogacy are expanding.
- 3) There are three regimes of surrogacy, which contradict each other. The process of globalization and internationalization requires the unification legal regulation of the consequences of applying of auxiliary reproductive technologies (paternity recognition, border crossing etc).
- 4) The legislation of certain American States are sufficiently progressive in the context of legal regulation of surrogacy and its consequences. Taking this fact into consideration it can be used as a sample for legislation of other countries.

REFERENCES

1. Report of the Hague Conference on Private International Law "Issues of Private International Law on the Status of Children, including issues related to international agreements on surrogacy.
2. Pashkov V., Golovanova I., Noha P.: Principle of serviceability and gratuitousness in transplantation? *Wiad Lek.* 2016, 3, 565-569.
3. Pashkov V., Kotvitska A., Noha P. Protecting the rights of producers original medicines. *Wiad Lek.* 2017, 4, 834-838.
4. Pashkov V., Hrekov Y., Hrekova M.: European experience of regulating distance selling of medicines for Ukraine. *Wiad Lek.* 2017, 1, 96-101.
5. Olefir A.A., Pashkov V.M., Bytyak O.Y.: Legal features of the drug advertising. *Wiad Lek.* 2017, 1, 133-139.
6. Olefir A.A., Pashkov V.M. Problems of Rehabilitation of Mentally Ill Person: 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. *Wiad Lek.* 2016, 6, 765-768.
8. Pashkov V., Hutorova N., Harkusha A. Vatrates on medical devices: foreign experience and Ukrainian practice. *Wiad Lek.* 2017, 2, 345-348.
9. Gutorova N., Harkusha A., Pashkov V.: Medical devices software: defining key terms. *Wiad Lek.* 2016, 6, 813-818.
10. Tatsiy V., Gutorova N., Pashkov V.: Legal aspects of cancer diseases prophylactics: patients rights context. *Wiad Lek.* 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. *Wiad Lek.* 2017, 3, 614-619.

12. Convention on the Rights of the Child 44/25 of 20 November 1989. URL: <http://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CRC.aspx>.
13. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights General Assembly resolution 2200A (XXI) of 16 December 1966. URL: <http://www.ohchr.org/EN/ProfessionalInterest/Pages/CESCR.aspx>
14. The Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women. URL: <http://www.un.org/womenwatch/daw/cedaw/text/econvention.htm>.
15. Protection of Children and Co-operation in respect of Intercountry Adoption of 29 May 1993. URL: <https://www.hcch.net/en/instruments/conventions/full-text/?cid=69>.
16. Council of Europe Draft recommendation on the rights and legal status of children and parental responsibilities and Draft explanatory memorandum. URL: <https://7676076fde29cb34e26d759f611b127203e9f2a0021aa1b7da05.ssl.cf2.rackcdn.com/ecj/Draft-recommendation-rights-legal-status-childrenCDCJ-2011-15.pdf>.
17. Case of the European Court of Human Rights "Menesson and Lyabasse v. France" on June 26, 2014, № 65941/11. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/app/conversion/pdf/%3Flibrary%3DECHR%3D003-4804617-5854908%26filename%3D003-4804617-5854908.pdf&prev=search>.
18. Center for Social Studies in India "Surrogate Motherhood — Ethical or Commercial. Centre for Social Research. 2008.88.
19. The draft law "On reproductive technologies" in 2010. URL: <http://icmr.nic.in/guide/ART%20REGULATION%20Draft%20Bill1.pdf>.
20. Vonk M. Maternity for Another: A Double Dutch Approach. Electronic Journal of Comparative Law. 2010. 14.3. 1-12.
21. Civil Code of France URL: <http://www.legifrance.gouv>.
22. Information provided by the Federal Ministry of Foreign Affairs of Germany. URL: <http://www.auswaertiges-amt.de/EN/infoservice/Forums/NanFamilyLaw/Leihmutterschaft.html?Nn=479790>
23. Swedish National Council on Medical Ethics, review of the report "Assistive Reproduction — Ethical aspects. URL: <http://www.smer.se/wp-content/uploads/2013/03/Slutversion-sammanfattning-eng-Assisted-reproduction.pdf>.
24. Nelson E. International Trade and Assisted Reproductive Technologies, Regulatory Issues in Surrogate Motherhood. Journal of Legislation, Medicine and Ethics. 2013. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jlme.12016>.
25. Illinois Law on Surrogate Maternity. URL: <http://www.ilga.gov/law/ilcs>.
26. Senate Senate Analysis of Proposed Amendments, June 11, 2012. URL: <http://leginfo.ca.gov/faces/bilAnalysisClient.xhtml>.
27. California Supreme Court case "Johnson v. Calvert". URL: <http://faculty.law.miami.edu/zfenton/documents/Johnsonv.Calvert.pdf>.
28. Brashovyanu A. International experience in legislative regulation of the use of reproductive technologies (including surrogate motherhood) [Mizhnarodnyi dosvid akonodavchoho rehliuvannia pytannia vykorystannia reproduktyvnykh tekhnolohii (vkluchaiuchy surohatne materynstvo)]. 2013. 60.
29. Richardson W., Wirii L. Legislation on Surrogate Maternity and Medical Ethics. International Journal of Scientific and Engineering Research. 2012. 3. URL: <http://www.ijser.org/researchpaper%5CSURROGACY-LAWS-ANMEDICAL-ETHICS.Pdf>

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Vitalii Pashkov

Department of Civil, Commercial and Environmental Law,
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine
tel: +380532560148
e-mail: poltava_inst@nulau.edu.ua

Received: 26.03.2018

Accepted: 01.06.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**THE PROBLEM OF ORTHODONTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH HEARING DIFFICULTY (LITERATURE REVIEW)****PROBLEMY LECZENIA ORTODONTYCZNEGO U CHORYCH Z KŁOPOTAMI ZE SŁUCHEM (PRZEGLĄD LITERATURY)****Vera D. Kuroyedova, Yuliya K. Sokolohorska-Nykina**

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

ABSTRACT

Results of review of native and foreign publications based on the problem of dental and orthodontic aid to patients with hearing difficulty are presented in this article. Hearing loss affects the ability of a person to communicate with other people. Depriving of opportunities for communication can have a significant impact on everyday life, causing feelings of loneliness, isolation and despair. Spread of dentofacial abnormalities in people with hearing difficulties is very high. Problem of dental aid to patients with hearing difficulties especially with orthodontic one is very topical.

KEY WORDS: orthodontic treatment, malocclusion, deaf people, children with hearing difficulties, caries

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1071-1075

INTRODUCTION

Children's and teenager's health is the main component which reflects the social and economic situation in the state and it is an indicator of well-being [1].

Today dentofacial defects (abnormalities) are the most common among all dental diseases [2], and timely detection of orthodontic pathology and the use of the most effective methods of preventive measures and treatment is the component of time.

Dentofacial system is difficult and unique mechanism in person's organism. Diseases of ears, nose and throat, digestive tract, endocrine and skeletal system, hereditary factors and traumas can cause abnormalities of dentofacial system. In this turn according to subjective and objective criteria timely normalization of occlusion and elimination of myofunctional problems of dentofacial area causes the improvement of general condition [3]. Functional hearing difficulty is one of the factor which causes dentofacial pathologies in children's age [4].

Hearing ability is an important component since the birth and decreased hearing ability and hearing loss can cause retardation and complete absence of speech development and affect his/her intellectual and psychological development and it doesn't allow developing completely and complicates communication with people and isolates from society [5, 6, 7]. So, the problem of deafness in children is global and important in the world [8].

REVIEW AND DISCUSSION

Deaf people contain one of the biggest groups of handicapped ones. According to WHO in 2001, 250 millions had

disability that was connected with hearing loss. 7-9 % of population suffers from decreased hearing, from 0,1 to 0,4 % of newborn children suffer from deafness, and about 1 % of adults also have such problem in economically developed countries of world, also in the USA and countries of Western Europe. In Switzerland more than 650000 people have problems with hearing and 10000 deaf people use the language of gestures [9]. Annually, in Turkey 500 children are born with hearing difficulties and special education is received only by 5,46% of such children. According to WHO information number of people with hearing difficulties to 2020 will increase on 30 % [10].

Accurate data of number of deaf children in Ukraine have not found by us. 300 thousand of children who suffer from hearing difficulty and 1 million of people and 11 thousands of children and 100 thousands of adults with deafness were presented in 2008 [11]. In 2013 children's disability of ear disease and papillary process occupied the fifth place. During 2006 – 2013 the total number of children who have hearing difficulty increased from 8,55% to 9,4% [5].

The main component of people's communication with hearing difficulty is non-verbal communication and it creates the barrier during communication. Deaf people have their own gesture language and culture [12]. Brazilian scientists propose the development of programmes of specialist's training in state institutions to give proper aid to deaf patients such as verbal communication which is created by sign systems [9].

Such scientists as Tarasov D.I., Nasedkin A.N. (in the field of audiopsychology) decided that all causes and factors of

hearing difficulties should be divided into three groups. The first group contains causes and factors that cause the development of hereditary deafness or problems with hearing. The second group contains factors that affect the fetus during pregnancy and cause general intoxication of mother's organism during this period (congenital hearing difficulty). The third one presents factors which affect children's ear during the life (acquired hearing difficulty) [13].

Hearing difficulty after child's delivery with normal functioning hearing can be various. Conductive or neuro-sensorial pathology can be depending on the pathological influence of hearing organ. The stage of hearing change from minor deafness to complete one depends on pathogenic factor and time. Mixed stage of hearing difficulty is during damage of signal and signal perception areas of hearing apparatus [14].

The significant difference of dental diseases in handicapped children of different groups has not revealed but in comparison with ordinary children they have higher level of morbidity and receive lesser attention from dentists [15].

Scientists from different countries are interested in the study of peculiarities of dental health and dental aid to children and teenagers. Timely and effective medical and dental aid to children, teenagers and adults who have hearing difficulties is important public problem [16].

Indices of caries are high and vary from 53,6% to 95,75%, and depend on the country and age of examined [17,18]. Rahman N. A. and others consider that caries spread in children and adults in Malaysia with hearing disorder contains 88,0% and 85,0% [19]. In Russia indices of spread caries in adults who suffer from deafness are maximal 100 %. [20]. Al-Qahtani Z. considers that in group of 6–7-years old deaf children in Saudi Arabia the caries spread contains 95,7%, and in children of 11–12 years old — 93% at intensity 7,35 and 5,12 correspondingly [18].

Index of carious permanent teeth, filled teeth, removed permanent teeth and carious temporary teeth and filled temporary teeth is high one. Age group which contains children who are 6-11 years old component carious of temporary teeth prevails (84,4%) and index of carious permanent teeth is (84,6%). Children who are 12–18 years old component contains 90,2%, and index of filled teeth only contains 9,8% [21]. Untimely sanitation of oral cavity causes to immature removed temporary teeth (to 6 years). It contains 7% [21]. Only 3,1% of deaf children who are from 7 to 14 years old and they do not require dental aid [19].

The necessity of teeth treatment in deaf children is very high and reaches to 90,1% [22], but people who are from 5-22 years old applied to dental help and only 7,14% of deaf people [23]. In 73% of cases in deaf people acute carious process is developed [24].

Oral hygiene is one of factors that cause caries development. In comparison with healthy children in deaf ones there is poor oral hygiene and poor manual skills. So, Semra Ciger, according to results major part of deaf people aged 10-24 years in Turkey have poor level of oral hygiene and there is dental plaque on teeth. [10]. Sokolova I.I. indicates that in major part of observed children in

Ukraine with neurosensory hearing problem hygienic condition of oral cavity is satisfactory [24]. Vichayanrat T. proves that in Thailand poor oral hygiene is present in 42,2% of children with poor hearing and deaf children and in 51,8% of children with normal functioning hearing, so as scientist considers that influence the level of caries occurs as a consequence of poor education of parents and poor oral hygiene. Besides, oral hygiene depends on age and economic status of parents [17]. Deaf patients require proper control and periodic dental examinations and they do not have sufficient knowledge about correct oral hygiene and preventive measures of dental diseases and 94 % brush teeth once a day [25].

High frequency of fruity juices, sweets and carbonated soft drinks also presents the risk group of caries. [26].

Malaysian and Ukrainian scientists believe that 30,9% of observed patients with hearing difficulties have inflammatory process of gingival papillae with hyperemia, swelling, bleeding, but without damage of dental and gingival connection [21, 27].

Examined deaf teenagers in Nigeria more than 90% were ready to take dental examination, but only 12% received dental aid [25].

In children with congenital deafness dysbalance in system of lipid peroxidation and in antioxidative system was determined. The number of secretory immunoglobulin A and activity of lysozyme are lower and activity of urease and the level of dysbiosis are higher in comparison with healthy children that negatively affect protective layers of tissues of oral cavity. Microecology of dental plaque in such children determines significant peculiarities of quantitative and qualitative content of microbiocenosis. Elimination of carious strains *S.mutans* was statistically often and it is unfavorable prognostic criterion. In children with congenital deafness, activity of salivary glands is decreased: decreased speed of salivation decreased indices of pH and impaired local immunity of tissues of oral cavity [28,29,30].

Sokolova I.I. proves that impairment of psychological, immunological and biochemical properties of oral liquid causes the development of dysbiosis of oral cavity and plays an important role in development of dental diseases [24,28,29,30,31]. But, Rahman N. A. indicates that spread of caries in Malaysia of children who are 7 – 14 years old doesn't depend on pH of saliva, middle index of which is 6,8 [19].

European and Russian scientists could not determine the spread of dentofacial abnormalities (2003-2013pp.) in children with hearing difficulties. Indices of presented data range from 19% to 88,5% [10,16,32,33], that require further investigations.

More than 40 years later in native literature was proved that defect of development of dentofacial system occurs more often than in healthy children: in mixed bite – 51,6±0,46%, in permanent one – 49,0±0,36 [34]. Croatian scientist Brozd-Topolkko J. member of European orthodontists 30 years later confirmed that orthodontic problems of dentofacial abnormalities occur on 12,65% more often, than in children with normal hearing [35], but in 15 years Chinese scientist Zhang H.P. did not find

statistical difference between deaf children and healthy ones and he considers that in both groups spread of dentofacial abnormalities is 60%, and deafness did not affect peculiarities of bite. [36].

There is not one thought among scientists about the most widespread pathology of bite (malocclusion) in deaf children and adults.

Barynova L.P. confirmed that pathology of the second group was present in deaf children. ($20,5 \pm 0,18\%$ in mixed bite and $20,8 \pm 0,21\%$ in permanent one [34]. In 28 years Polyanyk N.Ya. confirms this concept and thinks that this case can be present in 2 times more often such as $0,3 \pm 0,53\%$ [37].

Opposite data is presented by Kulahina N.I. (2003p.), who considers that in the structure of dentofacial abnormalities in mixed bite there are transversal and vertical defects: deep ($23,81 \pm 5,32\%$), open ($17,24 \pm 6,35\%$), and crossed ($11,43 \pm 5,32\%$). Based on her idea, pathology of the second group is present in $5,7 \pm 3,93\%$ – $6,34 \pm 2,45\%$, and in permanent bite abnormalities of the first group by Angle's classification are present (84,5%) and pathologies of the structure of hard tissues (32,8%) [33]. Semra Ciger confirms her data, who found out [10], that in Turkish deaf children who are 10-24 years old of dentofacial abnormalities of the group by Angle's classification are present in 75%, the second class of pathologies includes 13%, teeth crowding contains 20,6%, and diastema occurs in 18,7% [10]. There are abnormalities of shape, position, number and size of some teeth in patients with hearing difficulties (in $99,0 \pm 0,71\%$). The author insists on palate formation in children with hearing difficulties differs from normal one as signs of pitting of the upper and lower teeth positioning [37]. Dentoalveolar form (82,2%) of orthodontic pathologies and defects is prevalent one [32].

It is known that the absence of speech articulation affects negatively the development of dentofacial apparatus of deaf children. "Tongue behavior" of deaf children is different from healthy ones. It was proved by method of cinefluorography. The important fact was observed during research that all deaf children have lesser flexible body of the tongue during speech and similar trajectory of its movement [38].

In 1975 L.P. Barynova pointed out that important pathogenetic factor of formation of dentofacial complex is speech function, because tongue is strong muscular organ and has influence on the formation of dentofacial system so the study of its shape and position in the oral cavity presents practical interest. In children with hearing difficulties, in sagittal abnormalities of bite in physiological rest position of masticatory muscles, tongue position was determined which can strengthen bite defects [34,39]. Abnormal tongue functions can lead to morphological changes even at normal bite and intensifies malocclusion [40]. Deaf patients do not use facial muscles during the speech, electromyographic activity of masticatory muscles and orbicular muscle of mouth is noticed in comparison with children with healthy hearing [41].

Small vestibule of the mouth in 25%, and ankylo-glossia in 8,2% cases was found in children with hearing difficulties of Ukraine [21], in deafmutes in China upper lip tie

was observed in 6,7% (in people with normal hearing in 4,8%) [36]. The possibility of formation of small vestibule of the mouth in DIC contains $12,1 \pm 2,32\%$, ankylo-glossia is presented in $51,5 \pm 3,55\%$, high attachment of lower lip tie is observed in $34,3 \pm 3,37\%$, lateral bands – in $8,1 \pm 1,94\%$, and they increase with age [37].

Among children's harmful habits finger sucking is present in children who are 4-6 years old and in 4,24% [10], during the period of mixed bite in 20% of children with hearing difficulties infantile type of swallowing is observed and in children who are more than 12 years old oral type of breath was present (11,5%), decrease of muscles tonus of perioral area [32].

But people with hearing difficulties require orthodontic aid and they apply to dentist very rarely. So, among 213 examined deaf people in Turkey aged from 10 to 24 none-one received orthodontic aid [10].

It is important that 81% of deaf people were satisfied aesthetics of their smile and they had orthodontic pathology [10].

It was demonstrated that doctor's management with such children plays an important significance [42]. Two thirds of English children with hearing difficulties (63%) had communicative problems with dentists. It was determined by Champion J. by the method of quiz in 2000. [43]. Australian scientists think that this problem can be present because such patients feel neglecting, indifference and misunderstanding [15]. Obtained questionnaire of deaf people and people with poor hearing indicates only 59% of examined understand doctors completely but almost half of dentists (45,3%) are ready to give aid to children with sensory hearing deprivation [42].

Dentists also notice difficulties during dental aid to deaf patients. Successful communication of dentists with deaf patients has important significance for effective help, especially orthodontic one [12,44].

During visit of deaf people a dentist meets with difficulties [16]. Deaf patient can't give complaints during dental visit, necessary information about health condition, past and concomitant illnesses and others. It is difficult to understand patient's complaint, explain the significance of dental intervention, its stages and possible complications, propose possible alternative variants of treatment [42]. It should be noted that patients who have hearing difficulties visit dentist with people who can be as an instructor and use nonverbal methods. Medical face mask is barrier during communication with people who have hearing difficulties and it is necessary to explain any procedure and after that to wear face mask. Children with hearing difficulties in comparison with healthy patients are prone to be excited and they require explanation and demonstration [45]. Mimic reactions which characterize emotional status of patients can demonstrate the condition of the patient [46]. Children with hearing difficulties do not like long-lasting dental procedures and they should be done quickly. Medical staff should explain information by simple sentences [47].

Children and adults with hearing defects have problems with medical institutions because special communicative needs are not considered, and medical staff is not prepared.

CONCLUSIONS

Review of modern native and foreign literature allows concluding that problem of dental aid to patients with hearing difficulties especially with orthodontic one is very topical. Unfortunately, in studied literature data of bite pathology (malocclusion) and structure of dentofacial abnormalities and defects in children with hearing difficulties is complex and opposite. But received information indicates that spread of dentofacial abnormalities in people with hearing difficulties is very high.

It was established that there is not specific system for dental orthodontic aid to this group of patients. Nowadays problem of the development of highly-qualified, economical and realistic programmes to create for prevention of dental disease and malocclusion, programmes of hygienic education and sanitary work among patients with hearing difficulties is actual and requires great attention to world dental education and practice.

REFERENCES

1. AleksEenko, N. V., Scherbina I. M., Bilous A. V.: Poshirenist okremih zuboschelepnih anomaly I deformatsiy u dltey m. Dnlpropetrovska. UkraYinskiy stomatologichnyi almanah. 2012; 2 (1): 101-102.
2. KuroEdova V. D., Galich L.B., Galich L.V.: Struktura zuboschelepnih anomaly u dltey SumskoYi oblasti za zvernenniyam. UkraYinskiy stomatologichnyi almanah. 2013; 6: 68-70.
3. Denga O. V., Kolesnik K. A.: Vzaimosvyaz chastoty zubochelyustnyh anomaly s urovnem somaticheskogo zdorovya (obzor literatury). Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012; 2.3 15(58): 300-304.
4. Nyashin Yu. I., Elovikova, A. N., Korkodinov, Ya. A., et al.: Vzaimodeystvie zubochelyustnoy sistemy s drugimi sistemami chelovecheskogo organizma v ramkah kontseptsii virtualnogo fiziologicheskogo cheloveka. Rossiyskiy zhurnal biomehaniki. 2011; 3: 8-26.
5. Shipko, A. F., Muratov G. R., Senatorova A. S. «Sovremennyye aspekty surdologicheskoy pomoschi detyam Harkovskogo regiona» Aktualni problemi suchasnoYi meditsini: Vlsnik ukraYinskoYi medichnoYi stomatologichnoYi akademiyi. 2014; 14.2 (46): 75-79.
6. Hramova, E. A. Osobennosti sluhovoy funktsii u detey so sluhovoy neyropatiey. Diss. SPb. 2007; 115.
7. Chernysh N.N. Rasprostranennost neyrosensornoy tugouhosti u detey Chelyabinskoy obl. Osnovnyie napravleniya profilaktiki, abilitatsii i reabilitatsii v usloviyah spetsialnogo korrektsionnogo obrazovatel'nogo uchrezhdeniya. Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk. Chelyabinsk : B.i. 2004; 28 s.
8. Kuligina Yu. Neyrosensornaya tugouhost – novyye vozmozhnosti v terapii. Farmatsevticheskii vestnik. 2009; 29 (561): 3
9. Chaveiro N., Porto C. C., Barbosa M. A.: The relation between deaf patients and the doctor. » Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2009; 75.1: 147-150.
10. Ciger S., Akan S.: Occlusal characteristics of deaf-mute individuals in the Turkish population. European journal of dentistry. 2010, 4.2: 128 – 136.
11. Pro shvalennyya KontseptsiiYi DerzhavnoYi programi, «Sluh» na 2008-2012 roki [Elektronniy resurs]. Proekt rozporiadzhennyya Kabinetu Ministriv UkraYini rozrobleniy na vikonannya doruchennyya KMU # 23468/1/1-08 vld 12.05.2008 r. – Rezhim dostupu: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20080521_0.html#2
12. Binggeli T., Lussi A., Zimmerli B.: The deaf patient--information for a barrier-free conversation with patients in dentistry. Schweizer Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odontostomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia. 2008; 119.8: 795-806.
13. Tarasov D. I., Nasedkin A. N., Lebedev V. P., Tokarev O. P. Tugouhost u detey. M.: Meditsina; 1984; 239 s., il.
14. Neyman L.V., Bogomilskiy M.R. Anatomiya, fiziologiya i patologiya organov sluha i rechi: Ucheb. dlya stud. vyssh. ped. ucheb. zavedeniy. M.: VLADOS, 2001; 224 s.
15. Vignehsa, H., Soh, G., Lo, G. L et al.: Dental health of disabled children in Singapore. Australian Dental Journal. 1991; 36.2: 151-156.
16. Suma G., Das U. M., & Akshath B. S.: Dentition status and oral health practice among hearing and speech-impaired children: A cross-sectional study. International journal of clinical pediatric dentistry. 2011; 4.2: 105-108.
17. Vichayanrat T., Kositpumivate W.: Oral health conditions and behaviors among hearing impaired and normal hearing college students at Ratchasuda College, Nakhon Pathom, Thailand. » Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2014; 45.5: 1228.
18. Al-Qahtani, C., Wyne A. H.: Caries experience and oral hygiene status of blind, deaf and mentally retarded female children in Riyadh, Saudi Arabia. Tropical dental journal. 2004; 105: 37-40.
19. Rahman N. A., Yusoff, A., Daud, M. K. M. et al.: Salivary parameters, dental caries experience and treatment needs of hearing-impaired children in a special school for deaf in Kelantan, Malaysia. Arch Orofac Sci. 2015; 10.1: 17-23.
20. Suvorova M.N., Ivanov P.V., Zyul'kina L.A. i dr.: RasprostranYennost i intensivnost kariesa i bolezney parodontu u invalidov po sluhu v penzenskom rayone. Izvestiya vysshih uchebnyh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauka. 2015, 4(36): 115 – 123.
21. Kiltinska, O. V., Billichuk L. M., Koren I. M.: Analiz viznachennyya stanu organiv porozhnini rota u dltey z neyrosensornoyu prigluhuvatlstyu. Novini stomatologiyi. 2013; 2: 74-77.
22. Bhardwaj, V. K., Fotedar, S., Sharma, K. R. et al.: Dentition status and treatment needs among institutionalized hearing and speech impaired children in Himachal Pradesh in India: A cross-sectional study. » SRM Journal of Research in Dental Sciences. 2014; 5.2: 78.
23. Jain M., Mathur, A., Kumar, S. et al.: Dentition status and treatment needs among children with impaired hearing attending a special school for the deaf and mute in Udaipur, India. Journal of oral science. 2008; 50.2, 161-165.
24. Sokolova I. I., Prokopova M.V.: Vivchennyya stomatologichnogo statusu dltey-Invaldliv z vrodzhenoyu gluhotoyu-aktualna problema suchasnoYi stomatologiyi. 2014; 4: 12 – 17.
25. Oredugba, F. A.: Oral health care knowledge and practices of a group of deaf adolescents in Lagos, Nigeria. Journal of public health dentistry. 2004; 64.2: 118-120.
26. Wei H., Wang Y. L., Con, X. N et al.: Survey and analysis of dental caries in students at a deaf-mute high school. Research in developmental disabilities. 2012; 33.4: 1279-1286.
27. Tugeman H., Rahman N. A., Yusoff, A. et al.: Oral Health Knowledge, Practice and Dental Plaque Maturity Status of Hearing-Impaired Children. Sains Malaysiana. 2016; 45.5: 761-768.
28. Sokolova I. I., Prokopova M.V.: Stan okislyuval'nogo gomeostazu ta antioksidantnoYi sistemi tkanin rotovoYi porozhnini v dltey z urodzhenoyu gluhotoyu. Sovremennyya stomatologiya. 2013; 1: 64-67.
29. Sokolova I. I., Prokopova M.V.: Stan mlstsevoYi imunitetu rotovoYi porozhnini u praktichno zdorovih dltey ta u dltey z vrodzhenoyu gluhotoyu pld dlEyu zaproponovanoYi shemi likuvannya ta profilaktiki. Vlsnik problem biologiyi I meditsini. 2014; 3.2: 357-364.
30. Sokolova I. I., Prokopova M.V.: Mikrokologiya zubnoYi blyashki u dltey z vrodzhenoyu gluhotoyu. Vlsnik problem biologiyi I meditsini. 2013; 2.2: 234-239.

31. Sokolova I. I., Prokopova M. V.: Osoblivostl zmlni mlkrobnogo peyzazhu zubnoYi blyashki u dltey z vrodzhenoyu gluhotoyu. Vlsnik problem blologYi I meditsini. 2013; 2.3: 341-347.
32. Tarasova N. V., Galonskiy V. G., Eleseeva O. A.: Ortodonticheskie aspektyi detey i podrostkov s sensornoy deprivatsiey sluhu.» Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2013; 4: 11-17.
33. Kulagina, N. I., Kushner A. N., Karmalkova E. A.: Sravnitelnyiy analiz chastoty vstrechaemosti anomalii prikusa u detey s narusheniem funktsiy sluha i rechi. Sovremennaya stomatologiya. 2003; 2: 44-45.
34. Barinova L. P. Osobennosti etiologii, kliniki i rekomendatsii k lecheniyu prognatyi u gluhih detey. (Kliniko-eksperim. issledovanie). Avtoref dis. ... dokt. med. nauk. L; 1975, 50.
35. Brozd-Topolko J., Rajić A., Bajan M.: Analiza dentalnog zdravlja i učestalost ortodontskih anomalija u zdrave djece i djece oštećena sluha i vida. Acta stomatologica Croatica. 1988; 22.3: 177-187.
36. ZHANG He-Ping, HE Qun, LI Yun-Hai, et al.: The Analysis on the Deaf-mute Student's Malocclusion Condition in Xiamen, China. Strait Journal of Preventive Medicine. 2003; 1: 008.
37. Polyanik N. Ya. Osoblivostl stomatologichnogo zdorov'ya u dltey z vadami sluhu. Avtoref dis. ... kand. med. nauk. K; 2008: 18.
38. Tye-Murray N.: The establishment of open articulatory postures by deaf and hearing talkers. Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 1991; 34.3: 453-459.
39. Barinova L. P. Issledovanie formy i polozeniya yazyika u gluhih i nemyih detey s pomoschyu telerentgenografii. Stomatologiya. 1970; 5: 83 – 85.
40. Graber T. M.: The "three M's": Muscles, malformation, and malocclusion. American Journal of Orthodontics. 1963; 49.6: 418-450.
41. Regalo, S. C., Vitti, M., Hallak, J. E., et al.: Electromyographic analysis of upper and lower fascicles of the orbicularis oris muscle in deaf individuals, in mandibular rest position, compared to hearers. Electromyography and clinical neurophysiology. 2006, 46.4: 211-215.
42. Sidorov, A. A., Bondarenko N. N.: Problemyi sotsialnoy adaptatsii slaboslyshaschih i gluhih v ramkah polucheniya stomatologicheskoy pomoschi. Sovremennyye problemyi nauki i obrazovaniya 2014; 5: 22-25.
43. Champion, J., Holt R.: Paediatric dentistry: Dental care for children and young people who have a hearing impairment. British dental journal. 2000; 189.3: 155-159.
44. Bartolomé-Villar, B., Mourelle-Martínez, M. R., Diéguez-Pérez, M. et al.: Incidence of oral health in paediatric patients with disabilities: Sensory disorders and autism spectrum disorder. Systematic review II. Journal of clinical and experimental dentistry. 2016; 8.3: 344-351.
45. Alsmark S. S., Garcia J., Martinez M. R. et al.: How to improve communication with deaf children in the dental clinic. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet). 2007; 12.8: 576-581.
46. Arutyunov S. D., Soloviyh, E. A., Molchanov, A. S. et al.: Sravnenie emotsionalnogo reagirovaniya gluhonemyih i slyishaschih patsientov na stomatologicheskoy prieme. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2006; 2: 36-42.
47. Prokopova M. V. Osoblivostl nadannya stomatologichnoYi dopomogi dltyam z vadami sluhu. Ukrayinskiy naukovy-medichniy molodizhnyi zhurnal. 2010; 4, 410 – 411.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Vera D. Kuroyedova

Higher state educational establishment,
Ukrainian medical stomatological academy,
Shevchenko str. 23, 36000, Poltava, Ukraine
tel: +380532609624
e-mail: polo_nnipo@ukr.net

Received: 20.03.2018

Accepted: 11.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**APPLICATION OF OZONE THERAPY IN SURGICAL PRACTICE****ZASTOSOWANIE OZONOTERAPII W PRAKTYCE CHIRURGICZNEJ****Svitlana Y. Karatieieva, Svitlana B. Semenenko, Oksana V. Bakun, Oksana I. Yurkiv, Ksenia V. Slobodian**

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Summarizing the review of literary sources, one can conclude that, despite a significant number of scientific papers devoted to the problem of pyoinflammatory complications of diabetes, there remain issues that require further study and solution.

Taking into account the above facts, it becomes obvious that it is necessary to seek for more effective and advanced methods of complex treatment of pyoinflammatory complications of soft tissues, with an emphasis of search efforts on the introduction of effective therapeutic methods of conservative correction into the medical practice, methods of activation of reparative processes, aimed at restriction of invalidizing limb amputations, combined with further improvement of minimally invasive operational and technical innovations in the surgical direction.

KEY WORDS: surgery, diabetes mellitus, ozone, pyoinflammatory diseases

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1076-1070

INTRODUCTION

Diabetes has been significantly widespread in Ukraine, especially in the last decade. There is an exceptionally rapid increase in its morbidity. [1, 2] The treatment of diabetes and its complications is an overwhelming task. In this regard, research and study of diabetes mellitus which makes it possible to identify the presence of a particular pharmacological activity of medicines or new parts in the mechanism of action of medicinal products, is important [3].

In recent days complex therapy in patients with this pathology has been complemented by a wide arsenal of physical methods of treatment. Hyperbaric oxygenation, quantum autohemotherapy, intrahistological electrophoresis have been widely introduced into medical practice. The use of this complex of therapeutic measures in clinical practice, in case of purulent-destructive manifestations, points to the perspective for further research in this direction. Ozone therapy has been widely used for this purpose in recent years [4,5,6,7].

THE AIM

To study the influence of ozone in the complex treatment of patients with diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS

Main tasks and methods of research: the study of the course of purulent complications of diabetes mellitus when ozonotherapy is applied.

REVIEW AND DISCUSSION

Progressive course of pathological states, activated by insufficiency of endogenous insulin in the human body, affects the vascular, nervous and musculoskeletal systems. Disorders of endocrine-metabolic processes, which consistently occur, lead to the tissue necrosis and the necessity of performing surgical interventions in this category of patients aimed at the removal of nonviable tissues [6,8].

Currently, in the aspect of the improvement of surgical care, research programs are aimed at fighting against severe purulent-necrotic lesions [7,9].

Pyoinflammatory diseases of soft tissues in patients with diabetes mellitus are a difficult problem of surgery. Hyperglycemia, intoxication, disturbances of lipid peroxidation processes, antioxidant system and oxidative modification of proteins, microcirculatory exchange disorders contribute to the rapid spread of purulent processes with the development of a mutual burden syndrome. Consequently, the course of pyoinflammatory processes of soft tissues in patients with diabetes needs further study in order to optimize its correction [8,10,11].

Integrated therapy of lesions is determined by their pathogenesis and stage of development. A steady compensation of diabetes remains the basis for therapy and prevention [8]. In this case it is necessary to normalize not only glycemia, but also other types of exchange.

Active surgical sanitation of purulent focus (wide opening, excision of necrotic tissues, active flow drainage) is the basis of tactics for inflammatory processes in soft tissues.

The results of the received literature data show that the use of physiotherapeutic methods of treatment provides significant help in achieving the positive effect of complex

treatment of purulent-necrotic complications in patients with diabetes [12,13,14].

Ozone used for therapeutic purposes is an ozone-oxygen mixture obtained from oxygen using a weak electrical discharge by means of medical ozone generators (ozonizers). The principle of medical ozonizers action is as follows. Oxygen enters into two sequentially connected tubes that are under voltage of different power and form an electric field. Under the influence of a powerful electric field, a portion of the oxygen molecules are decomposed into atoms that react with other oxygen molecules and form ozone molecules. Depending on the voltage and velocity of the gas flow, a different concentration of ozone is achieved. The higher the voltage and the lower the flow rate, the higher the concentration of ozone is and vice versa.

To receive medical ozone it is necessary to supply the oxygen mixture only to pure (medical) oxygen to the ozonator. The use of less pure oxygen, and especially air, is unacceptable because of the presence of a large amount of nitrogen, which in the conditions of high voltage is converted into toxic nitrogen oxide. For this purpose, ozone generators are equipped with destructors, where ozone excess is accumulated and regenerated again into oxygen [8].

In clinical practice, concentrations of ozone-oxygen mixtures at the outlet of an ozonizer in a wide range from 800 µg/l [8] to 100000 µg/liter [8] are used for the preparation of the saline solution for intravenous administration.

After being prepared, the solution should be injected as soon as possible. This is due to the fact that ozone dissolves rapidly in the solution. According to Maslennikov O.V., the concentration of dissolved ozone in the saline solution at room temperature is reduced by 17% after 5 minutes, by 29% after 10 minutes, by 37% after 15 minutes, by 43% after 20 minutes, and twice after 30 min. It should be noted that nowadays there has been developed a device that allows stabilizing the concentration of dissolved ozone in the physiological solution after barbotage during the infusion [7, 15].

The conducted complex research on the determination of the effectiveness of ozone therapy at the local and systemic application indicate its significant advantages compared with other physical methods of local and systemic effects on the metabolic, reparative, detoxification and sanitation processes in the use of this type of treatment in patients with diabetes, complicated with pyoinflammatory processes. It is proved that the systemic application of ozone significantly increases the permeability of cell membranes for glucose, due to the possibility of its direct stimulation of the pentosophosphate shunt and the activation of the processes of aerobic glycolysis, which is sharply suppressed in case of diabetes.

Clinical and experimental studies have found that ozone stimulation of pentosophosphate shunt and activation of aerobic glycolysis increase the production of glutathione, which participates in the synthesis of glycogen and fat from glucose and is involved in the synthesis of proteins. The systemic application of ozone promotes complete oxidation of glucose to the final products of its decomposition, resulting in the restoration of its energy potential. Due to the active ozone action in case of DM, an adequate supply of energy

needs of the body cells is provided and their functionality increases. Blocking of gluconeogenesis process (endogenous glucose formation from glycogen and proteins), which is realized under conditions of parenteral administration of ozonated solutions of 0.9% sodium chloride solution, reduces the rate of proteins decomposition and suppresses catabolic processes in the body of patients with DM. The level of lipid peroxidation is also reduced, which results in the normalization of the energy intensity of the body cells and the restoration of their functional activity [8,16].

The activation of glucose metabolism under the influence of ozone leads to the formation of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes, which improves the oxygen-exchange function of red blood cells and eliminates hypoxic phenomena in the tissues of the body. A decrease in the level of glucosylated hemoglobin in erythrocytes of patients with diabetes has been confirmed, hence there is a significant improvement in the processes of releasing oxygen from erythrocytes and elimination of tissue hypoxia. On the basis of the results of laser fluometry, analysis of coagulogram, dynamics of malonic aldehyde and diene conjugates, the positive effect of ozonotherapy on microcirculation and metabolic processes has been confirmed, along with lowering blood glucose, cholesterol, triglycerides, accompanied with normalization of lipid peroxidation and increased activity of the antioxidant system of the organism. Reducing the level of hyperglycemia and normalizing the processes of absorption of glucose by body tissues, with a significant reduction in cell hypoxia, inhibits the rate of accumulation of sorbitol in the tissues of the body, preventing the development of macro- and microangiopathy. A similar dynamics of changes in metabolic transformations is observed in the study of the level of accumulation of glycosaminoglycans, glucoproteins in the tissues that activate the process of angiopathy and arthropathy development [16, 17].

The use of systemic and local ozonotherapy in patients with pyoinflammatory complications concomitant with diabetes is perspective [6,7, 18]. Studies carried out in recent years have noted that under the conditions of a critical level of changes in metabolic processes in the body tissues caused by angiopathy, the development of purulent-necrotic processes in the presence of polymorphically associated microflora and intoxication of the organism, occurring in the result of it, large-scale autoimmune aggression, the combination of local and the overall healing effect of ozonotherapy has allowed to almost halve the time of cleansing the wound surface from purulent-necrotic masses and to trigger an early activation of regenerative processes [8, 19]. The bacterio-, fungi-, and virucidal effects of ozone with the external use of its modifications, is explained by its oxidative influence on the membrane structures of bacteria and organelles of bacterial cells. In turn, this results in the loss of their viability and reproductive capacity [19, 20].

The indirect effect of ozonolysis products is also significant in this aspect. When the effect of ozonolysis occurs the oxidative cytotoxic properties of formed ozonides, in direct interaction with lipid structures of the membrane of the bacterial cell, stimulate the development of secondary oxidative cytotoxic reactions, which have a detrimental effect on the viability of the bacterial cell [19].

According to microbiological studies, ozone is capable of destroying all known types of gram-positive and gram-negative bacteria, in particular, the *Pseudomonas aeruginosa*, the legionella, all types of lipophilic and hydrophilic viruses, including hepatitis A, B, C viruses and spores of all known pathogenic fungi and protozoa. It has been confirmed that ozone concentrations of 1 to 5 mg/l destroys 99.9% of *E. coli*, *Streptococcus faecalis*, *Micobacterium tuberculosis*, *Cryptosporidium parvum*, *Varavium*, and others within 4-20 minutes. At the ozone concentration of 0.1 mg/l with the time exposure 15-20 minutes, the persistent spores of *Penicillium notatum* [10] are completely destroyed.

The confirmed antiviral effect of ozone on the culture of lymphocytes infected with HIV-1 [6,7,8,18] and the bactericidal effect of ozonized vegetable oil (oral dose – 5 to 10 mg/l and for external use – 12 to 24 mg/l) caused by the presence of ozonides contained in it, formed as a result of the reaction of ozone with its carrier in the places of double bonds of fatty acid. At the expense of oxygen combinations of the ozone-unsaturated acid with the cellular envelope of body cells, a protective zone of their defense is formed, which further prevents the contact of the aggressive agent with the body cells [20].

An important biological effect observed in the systematic application of ozone therapy is the optimization of pro- and antioxidant systems in the body. It is noted that in response to the parenteral administration of ozone, there is a compensatory increase in the activity of antioxidant enzymes: superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in the tissues of the body. The activation of the enzyme and non-enzyme antioxidant systems of the body restores the activity of lipid peroxidation (LPO) process, activates metabolic reactions, with the help of which the precipitated NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) and NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) are accumulated in the Krebs cycle and the function of the pentose phosphate shunt is activated, the last is the protons donor for the restoration of the oxidative components of the non-enzyme antioxidant system (glutathione, vitamin E, ascorbic acid) [6,8].

Shubladze D.K. showed the effectiveness of local use of ozone in the treatment of purulent-necrotic complications in patients with diabetes, namely, the dynamics of wound healing, its epithelization, the number of bed-days spent in the hospital.

Gazin I.K. estimated the positive influence of methods of local ozonotherapy on the process of healing of purulent foot wounds in patients with diabetes mellitus.

Kantsaliyev L.B. used, along with the local application of ozone, the intravenous droplet administration of ozonized saline solution and showed that this method allows to reduce the volume of intervention, to reduce the frequency and volume of high amputations, and also to reduce the frequency of postoperative complications of the stump and to improve the quality of its preparation for orthopedic rehabilitation.

Tsariuk Yu.S. proved that the local effect of therapeutic ozone concentrations and ozone-containing medications possess ex-

tremely strong bactericidal, immunomodulatory, anti-inflammatory, virolytic, fungicidal, cytostatic, analgesic properties and open new prospects for the application of ozone in the treatment of pyoinflammatory complications in patients with diabetes.

The conducted studies on the use of ozonotherapy at the local and systemic application indicate its effectiveness compared to other physical methods. Therapeutic concentrations of ozone (in a physiological solution from 1 mg/l to 6 mg/l, on average 3-4 mg/l with a single dose of 1.2-1.6 mg) activate the immunomodulatory function of the body. When it is injected, on the membranes of phagocytic cells (leukocytes, monocytes, macrophages) hydrophilic compounds – ozonides are adsorbed, through which stimulation of cytokines in these cells is carried out, which, in their turn, promote activation of cellular and humoral immunity, which increases the level of nonspecific system of the organism protection.

CONCLUSIONS

Taking into account the above facts, it becomes obvious that it is necessary to seek for more effective and advanced methods of complex treatment of pyoinflammatory complications of soft tissues, with an emphasis of search efforts on the introduction of effective therapeutic methods of conservative correction into the medical practice, methods of activation of reparative processes, aimed at restriction of invalidizing limb amputations, combined with further improvement of minimally invasive operational and technical innovations in the surgical direction.

Summarizing the review of literary sources, one can conclude that, despite a significant number of scientific papers devoted to the problem of pyoinflammatory complications of diabetes, there remain issues that require further study and solution.

REFERENCES

1. Samyshkin Y., Guillermin A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *Journal of Medical Economics*. 2012; 15: 6-13.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37:14-580.
3. Germanyuk T., Ivko I. Rational choice of monotherapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on the pharmacoeconomical analysis. *Science Rise*. 2014; 4 (5): 69-72.
4. Atkinson M., Herrath M., Powers A.C. et al. Current concepts of the pathogenesis of type 1 diabetes — considerations for attempts to prevent and reverse the disease. *Diabetes Care*. 2015; 38: 979-988.
5. Bolli G., DeVries J.H. New long-acting insulin analogs: from damp studies to clinical practice. *Diabetes Care*. 2015; 38: 541-543.
6. Karatieieva S., Yurkiv O., Semenenko S. et al. Evaluation of the use of ozone therapy in the treatment of inflammatory processes in diabetes mellitus in an experiment. *Gorgian medical news*. 2016;10(259): 58-61.
7. Karatieieva S., Plesh, I., Yurkiv O. et al. New method of treatment of pyoinflammatory soft tissue complications in patients with diabetes mellitus. *Gorgian medical news*. 2017; 3(264): 58-60.
8. Karatieieva S.Yu. Zastosuvannya ozonoterapii z individualnym pidborom dozy pry hniinykh protsessakh u khvorykh na tsukrovyy diabet. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2014; 4 (72): 43-44.

9. Polovyi V., Fundiur V., Zheliba M. ta inshi. Hniini protsesy miakykh tkany: etiologia, patohenez, likuvannia. Chernivtsi: 2013, s. 145–200.
10. Polovyi V., Fundiur V., Zheliba M. ta inshi. Klinichna transfuziologia. Chastyna I. Antyhenni vlastyvoli krovi. Chernivtsi: 2014, s. 100 – 125.
11. Hooshang M., Dale G., Faye W. . ABC Inventory Management Support System With a Clinical Laboratory Application. Journal of Promotion Management. 2012 ;18: 414–435.
12. Kumar S., Shakravarty B. ABC/VED analysis of expendable medical stores at tertiary care hospital. Medical journal armed forces india. 2015; 71: 24–27.
13. Beaudet A., Palmer J., Timlin L. et al. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. Journal of Medical Economics. 2011; 14: 357–366.
14. Andrews M., O'Malley P. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management. JAMA. 2014; 311: 2326–2327.
15. Giwa A., Tayo F. Sost-effectiveness analysis of anti-diabetic therapy in a university teaching hospital. International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR). 2014; 03: 82 – 91.
16. Mishchenko O., Iakovlieva L., Adonkina V. Pharmacoeconomic evaluation of fixed –dose triple combination for antihypertensive therapy in Ukraine. Journal of Health Policy Outcomes Research. 2014; 1: 66–74.
17. Mpondo B. Glycaemic control and glucose-lowering therapy in diabetic patients with kidney diseases. African Journal of Diabetes medicine. 2014; 1: 12–16.
18. Sharma P., Sharma N., Parakh R. et al. Screening of prescriptions in patients of type – 2 diabetes mellitus in a tertiary care teaching hospital. International journal of pharmaceutical research and bio-science. 2014; 3(1) : 401–409.
19. Singh., Awadhesh K. Deciding oral drugs after metformin in type 2 diabetes: An evidence based approach. Indian Journal of Endocrinology & Metabolism. 2014; 5: 617.
20. Ahsen V. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose – lowering therapy in type 2 diabetes. Vase. Healht. Risk. Man. 2013; 9: 155–163.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Svitlana Y. Karatieieva

Higher State Educational Institution of Ukraine
 "Bukovinian State Medical University"
 Russka str. 229b/35, Chernivtsi, Ukraine
 tel: +380662670935
 e-mail: Karatsveta@gmail.com

Received: 10.03.2018

Accepted: 15.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**LEXICAL BORROWINGS FROM CLASSICAL LANGUAGES
IN THE ENGLISH AND FRENCH MEDICAL TERMINOLOGIES:
A COMPARATIVE STUDY****ZAPOŻYCZENIA LEKSYKALNE Z JĘZYKÓW KLASYCZNYCH
W ANGIELSKICH I FRANCUSKICH TERMINACH MEDYCZNYCH:
ANALIZA PORÓWNAWCZA****Maryna P. Melaschenko, Olena M. Bieliaieva, Yuliia V. Lysanets**DEPARTMENT OF FOREIGN LANGUAGES WITH LATIN AND MEDICAL TERMINOLOGY, HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT,
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE**ABSTRACT****Introduction:** The present paper examines the types of terminological borrowings of classical origin in the modern English and French sublanguages of medicine.**The aim:** The authors aim to conduct the lexico-semantic analysis of borrowings from classical languages in the medical terminologies of English and French.**Materials and methods:** The research is based on the corpus of terminological units from *Dictionary of medical terms* and *Dictionnaire des termes médicaux et biologiques et des médicaments*, using structural, typological and comparative methods.**Review:** The terminological units under consideration were analyzed and grouped into three major categories: (1) adapted (assimilated) Latin and latinized Greek terms which underwent certain changes in the modern English and French; (2) non-adapted (non-assimilated) words which preserve the original form of classical languages, and (3) "hybrid borrowings" as a special combination of the previous two types. The research has revealed the fact that modern French has assimilated significantly more terms from classical languages, whereas English most commonly preserves their original (non-adapted) form.**Conclusions:** Terminological borrowings from classical languages constitute an extensive layer of special vocabulary in both English and French sublanguages of medicine. The group of "hybrid borrowings", described in this paper, requires further in-depth study and is of particular interest for linguists and specialists in the field of terminology.**KEY WORDS:** medical terminology, lexical borrowings, calque, terminological unit, affix

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1080-1083

INTRODUCTION

Lexical borrowings constitute one of the main sources for the vocabulary replenishment in the national languages, including the English and French sublanguage of medicine. By the term "sublanguage" we refer to a set of verbal and non-verbal means (and their combinations), which is accepted by a group of professionals, and supplies the needs of oral and written communication, focused on the achievement of professionally significant goals and solutions to professional tasks.

Term is the main structural element of any sublanguage (or LSP) [1]. As L.M. Torshina points out, "terms are the only linguistic means that directly reflect the specificity of the scientific knowledge. With the help of terms, a system of concepts is formed, which is typical of a certain sphere of activity" [2, p. 133].

Taking into account the unique role which the Latin language has played for centuries in the medical sphere, there is an extensive layer of terminological borrowings of classical origin in the modern English and French sublan-

guages of medicine, as in any other national sublanguage of this branch. Despite the fact that linguists [3; 4; 5; 6] have already laid the foundations of the functional stylistics in the nationwide and special vocabulary, the issues of classical borrowings in the sublanguages of medicine remain insufficiently studied, which renders the present paper relevant.

THE AIM

The aim of the research is to analyze the lexical and syntactical borrowings from classical languages in the medical terminologies of English and French. The study of two terminologies belonging to different language families through the lens of classical borrowings will demonstrate the key role of Latin in the development of European languages.

MATERIALS AND METHODS

The material of the study is the corpus of terminology units, presented in the *Dictionary of medical terms* [7]

Table I. Assimilated classical affixes in the English and French sublanguages of medicine

Affix			Examples of terminological units		
Latin	English	French	Latin	English	French
-a	-a*	-e	ansa	ansa	anse
-ia	-y	-ie	dystrophia	dystrophy	dystrophie
-ismus	-ism	-isme	botulismus	botulism	botulisme
-oma	-oma*	-ome	sarcoma	sarcoma	sarcome
-ema	-ema*	-ème	empyema	empyema	empyème
-osis	-osis*	-ose	dermatomycosis	dermatomycosis	dermatomycose
-iasis	-iasis*	-iase	lithiasis	lithiasis	lithiase
-itis	-itis*	-ite	proctitis	proctitis	proctite
-ura	-ure	-ure	ruptura	rupture	rupture
-or	-or*	-eur	rotator	rotator	rotateur
-tio	-tion	-tion	inflammatio	inflammation	inflammation
-as	-ity	-ité	graviditas	gravity	gravité
-ma	-m	-me	cardiogramma	cardiogram	cardiogramme
-sis	-sis*	-ose	necrosis	necrosis	nécrose
-io	-ion	-ion	solutio	solution	solution

Note: * – denotes the non-assimilated affixes in English.

Table II. Calque from classical languages in the English and French medical terminologies

Latin	English	French
antebrachium	forearm	avant-bras
labium leporinum	hare lip	bec-de-lièvre
dens lacteus	milk tooth	dent de lait
dens sapientiae	wisdom tooth	dent de sagesse
costa vera	true rib	côte vraie
cor bovinum	beef heart	cœur de bœuf
cor pulmonale	pulmonary heart	cœur pulmonaire
fundus oculi	eye ground	fond d'œil
radix nervi	nerve root	racine nerveuse
saccus lacrimalis	lacrimal sac	sac lacrymal
ulcus rotundum	round ulcer	ulcère rond
collum femoris	femoral neck	col du fémur
commotio cerebri	brain commotion / cerebral commotion	commotion cérébrale
diplegia facialis congenita	congenital facial diplegia	diplégie faciale congénitale
coma diabeticum	diabetic coma	come diabétique
palatum durum (molle)	hard (soft) palate	palais dur (mou)

and *Dictionnaire des termes médicaux et biologiques et des médicaments* [8].

REVIEW AND DISCUSSION

Having analyzed the dictionary entries, we came to the conclusion that in addition to the adapted (assimilated) and non-adapted (non-assimilated) terminological borrowings [9], the modern English and French sublanguages of medicine also comprise the third group, which we suggest to refer to as “hybrid borrowings” [10].

The first, the most numerous group of lexical borrowings in English and French is represented by terminological units with assimilated Latin affixes (see Table I). This list is by no means exhaustive, and is only intended to illustrate the major tendencies in both sublanguages under consideration.

The table given above demonstrates the changes which Latin underwent in different European languages, as well as the close relationships between English and French due to lexical borrowings from classical languages. The table

Table III. Latin plural endings in the English sublanguage of medicine

Singular	Plural	Singular	Plural
atrium	atria	bacillus	bacilli
bacterium	bacteria	bronchus	bronchi
curriculum	curricula	focus	foci
datum	data	fungus	fungi
medium	media	nucleus	nuclei
ovum	ova	stimulus	stimuli
septum	septa	syllabus	syllabi
serum	sera	vertebra	vertebrae
stratum	strata	analysis	analyses
symposium	symposia	appendix	appendices
criterion	criteria	axis	axes
ganglion	ganglia	crisis	crises
phenomenon	phenomena	diagnosis	diagnoses
apex	apices	paralysis	paralyses
index	indices	thesis	theses

Table IV. Hybrid borrowings in the English and French sublanguages of medicine

Latin	English	French
area cribrosa renis	cribriform area of the kidney	area cribrosa de rein
maceratio foetus	maceration of foetus	maceration du foetus
pemphigus chronicus simplex	simple chronic pemphigus	pemphigus chronique simple
nystagmus vestibularis	vestibular nystagmus	nystagmus vestibulaire
fovea centralis maculae	central fovea of macula	fovea centralis de la macula
lemniscus lateralis	lateral lemniscus	lemniscus latéral
placenta accessoria	accessory placenta	placenta accessoire
tabes dorsalis	dorsal tabes	tabes dorsal
plexus brachialis	brachial plexus	plexus brachial
anus praeternaturalis	preternatural anus	anus contre-nature
area cribrosa papillae renis	cribriform area of the renal papilla	area cribrosa de la papille du rein
prurigo Hebrae	Hebra's prurigo	prurigo de Hebra
purpura thrombocytopenica	thrombopenic purpura / thrombocytopenic purpura / thrombocytopaenic purpura	purpura thrombocytopénique

also illustrates the fact that modern French has assimilated significantly more affixes from classical languages, whereas English most commonly preserves their original (non-adapted) form.

A special type of borrowings in this group is represented by the “calque” units. The term “calque” was introduced into the linguistic terminology at the beginning of the 20th century by Charles Bally. Calque is defined as “borrowing by means of literal translation (usually in parts: words or morphemes)” [4].

The analysis of the corpus of dictionaries [7; 8], allows us to conclude that calque from classical languages (word-by-word and morpheme-by-morpheme translation) holds a

prominent place in both English and French sublanguages of medicine (Table II).

As one can observe from Table II, most of medical calques in English and French are both semantic and syntactic.

The second group of lexical borrowings comprises the non-adapted (non-assimilated) words from classical languages which preserve the original spelling. Such terms are numerous in both English and French: *abdomen*, *acromion*, *uterus*, *foetus*, *pelvis*, *fascia*, *larynx*, *pharynx*, *coccyx*, *manubrium*, *hallux valgus*, *hallux varus*, *crista terminalis*, *placenta accreta* and so on. The prevalence of such lexical units in the English and French sublanguages

is an indisputable proof of the fact that Latin and latinized Greek terms meet the professional communication needs of various branches of medicine.

Another interesting aspect of non-assimilated terminological borrowings in English is the fact that, as a rule, Latin plural forms are also transferred unchangingly (Table III). This tendency, however, is not observed in French

The third group is represented by the terms which we suggest to refer to as “hybrid borrowings”. The uniqueness of these terminological phrases lies in the fact that one of the components is a non-assimilated Latin (or latinized Greek) word, and another one (others) – is an adapted (less often – original) English or French word(s). Examples of such borrowings are given in Table IV.

CONCLUSIONS

Thus, the analysis of lexicographic sources provides the following conclusions: terminological borrowings from classical languages constitute an extensive layer of special vocabulary in both English and French sublanguages of medicine. The terminological units under consideration can be grouped into three major categories: (1) adapted (assimilated) terms which underwent certain changes in the modern English and French; (2) non-adapted (non-assimilated) words which preserve the original form of classical languages, and (3) “hybrid borrowings” as a special combination of the previous two types. The latter group requires further in-depth study and is of particular interest for linguists and specialists in the field of terminology.

REFERENCES

1. Bieliaieva O., Lysanets Yu., Znamenska I. et al. Terminological Collocations in Medical Latin and English: a Comparative Study. *Wiadomosci Lekarskie*. T. LXX. № 1. 2017: 139-143.
2. Torshina L.M. Termin i terminologiya morskogo dela (k probleme izucheniya i obup L.M. Torshina, Yazyk i kul'tura: mater. 6-oy Mezhdunar. nauchi, konf. / Institut mezhpunk rodnymk otnosheniy Kiyevskogo universiteta imeni Tarasa Shevchenko. K.; 1998: 132-139.
3. Capuz J.G. Towards a Typological Classification of Linguistic Borrowing (Illustrated with Anglicisms in Romance Languages). *Revista Alicantina de Estudios Ingleses* 10; 1997: 81-94.
4. Garnier M., Saint-Dizier P. An Analysis of the Calque Phenomena Based on Comparable Corpora. 2nd Workshop on Building and Using Comparable Corpora: from Parallel to Non-parallel Corpora. Proceedings of the Workshop (6 August 2009). Suntec, Singapore: https://www.irit.fr/~Patrick.Saint-Dizier/publi_fichier/paraPSD.pdf
5. Wach S. Calquing English Terminology into Polish. *Academic Journal of Modern Philology*. Vol. 2; 2013: 161-169.
6. Zuckermann G. Hybridity versus Revivability: Multiple Causation, Forms and Patterns. *Journal of Language Contact*. V. 2; 2009: 40-67.
7. Dictionary of Medical Terms (Fourth Edition). London: A&C Black Ltd; 2004: 780.
8. Dictionnaire des termes médicaux et biologiques et des médicaments. Paris: Flammarion Medecine-Science Edition; 2005: 940.
9. Turchin V.V. Pragmatika naukowego termsha. Ivano-Frankivs'k: Fakel; 2004: 227.
10. Bieliaieva E.N. Leksiko-sintaksicheskiye zaimstvovaniya iz klassicheskikh yazykov v sovremennom frantsuzskom podyazyke meditsyny. Olimpiada po latinskemu yazyku i osnovam meditsinskoy terminologii - vazhnaya sostavlyayushchaya kachestva obrazovaniya v XXI veke. Ul'yanovsk: Izd-vo «Vektor-S», 2010: 208-212.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Yuliia V. Lysanets

Higher state educational establishment,
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
e-mail: julian.rivage@gmail.com

Received: 20.02.2018

Accepted: 01.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ANALYSIS OF RISK FACTORS OF ORTHODONTIC PATHOLOGY:
LITERATURE REVIEW****ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA ZABURZEŃ ORTODONTYCZNYCH:
PRZEGLĄD LITERATURY****Natalia A. Lyakhova**

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

ABSTRACT

Introduction: The high dental morbidity of children's population of Ukraine remains one of the topical medical problems of nowadays: in different age groups the frequency of cases of caries, periodontal diseases, developmental disorders and teeth formation is steadily increasing. In recent years, due to the effect of a large number of various etiological factors the frequency of tooth-jaw abnormalities in children has increased significantly.

The aim: The main issue of the study was a comprehensive analysis of literary sources on the risk factors for orthodontic pathology in children.

Materials and methods: Analytical, bibliosemantic, systematic approach.

Review and conclusions: The main cause of an increasing of the prevalence of orthodontic pathology in children is the existence of persistent factors contributing to the formation of this pathology and maintains its stable high level among the population. Only eliminating or reducing the negative impacts of the most significant risk factors that affect the onset of orthodontic pathology, can reduce their prevalence.

KEY WORDS: orthodontic pathology, risk factors, dental anomalies

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1084-1088

INTRODUCTION

The current growth of the pace of life, urbanization, lowering of the quality of food, increasing of the stress level, environmental degradation affects the level of morbidity of the population, especially on the health of the children's population. The health of children and adolescents, including dental ones, is one of the most sensitive indicators that reflect the social and economic situation in Ukraine, the state of the environment, and is an indicator of the well-being of society. The high level of dental morbidity in the children's population of Ukraine remains one of the most urgent medical problems for many years: the frequency of cases of caries, periodontal diseases, developmental disorders and teeth formation has steadily increased in different age groups.

THE AIM

The main issue of the study was a comprehensive analysis of literary sources on the risk factors for orthodontic pathology in children.

MATERIALS AND METHODS

During the research, analytical, bibliosemantic, systematic approach methods were used.

REVIEW AND DISCUSSION

In recent years, the frequency of tooth-jaw abnormalities in children population has significantly increased, due to the effect of a large number of various etiological factors [1, 2, 3, 4, 5].

The probability of the causative factor is well understood in the very well-accepted term "risk factor". In this term, not the absolute force of this reason is shown, but only its possible effect, which under certain conditions may be quantified. This quantitative characteristic is determined by the frequency of the reproduced events [6].

Causes of tooth-jaw abnormalities are extremely diverse. All types of risk factors are divided into three groups on the manageability of their influence: "managed", "difficult to manage", "unmanaged". Most of all risk factors are manageable, that is, timely removal or relaxation of their action prevents the formation of tooth-jaw abnormalities. "Managed" risk factors for the formation of dental anomalies include: reduced or elevated level of fluoride in drinking water; reduction of immunological reactivity of the organism (frequent catarrhal diseases, rickets, etc.); early artificial feeding of infants; wrong position of the body (posture) during sleep and sitting at the table; predominance in the diet of soft food; impaired breathing, swallowing, chewing function; inappropriate use of nipples - dummies; bad habits (sucking fingers, objects, language,

lips, etc.). The “difficult to manage” risk factors include chronic and acute mother’s diseases during pregnancy; pregnancy toxicosis, the threat of abortion, the presence of anemia, premature and postpartum childbirth; complications during childbirth; asphyxia, hypotrophy, hemolytic disease, allergic and infectious diseases of the child, etc. “Unmanaged” risk factors include factors that we can not influence, such as heredity [7].

Factors that lead to the development of tooth-abdominal anomalies in the literature are also divided into endogenous and exogenous, and in the course of their actions - on the innate and acquired.

The etiopathogenetic mechanisms of development of tooth-jaw abnormalities should be considered starting from the intrauterine period, when the action of various etiological factors leads to pathological morphofunctional changes in the dento-jaw system [8].

The formation of bite and functions of the maxillofacial area begins in the fetal period, in close connection with the formation of tissues and organs of the head, neck and the entire bone and muscular system. This process continues after birth and finishing mainly until the age of 15 years.

In the formation of bite and its functions there is distinguish six main periods:

I - intrauterine period

II - period of newborn (from birth to 6 months);

III - period of formation of temporary bite (from 6 months to 3 years);

IV - period of the formed temporary bite (from 3 to 6 years);

V - period of mixed bite (from 6 to 12 years);

VI - period of formation of constant bite (from 12 to 15 years). The tabling of the maxillofacial area and the formation of congenital functions occurs in the intrauterine (fetal) period [9].

The influence of various endo- and exogenous factors that cause the onset and formation of orthodontic pathology can take place at all stages of the formation of the maxillofacial area.

ANTENATAL FACTORS

According to the literature dates, the risk factors that have the greatest impact on the occurrence of dental anomalies there are antenatal factors [10, 11, 12]: short term after previous childbirth in the mother, complications of pregnancy and childbirth, etc. The burdened antenatal history increases the risk of buccal pathology formation by 3.7 times, the development of hypoplasia of enamel in 1.8 times, the development of caries of temporary teeth - 1.3 times among children population from 1.5 to 15 years old [13].

In the antenatal period, the jaw deformation becomes possible due to prolonged pressure on the fetus, which increases with an excess of amniotic fluid, with performing of large physical activity (sports, work), with wearing of a tight “masking” clothing, with excessive nutrition [9].

Proskokova S.V. and his co-authors (2008) conducted a detailed study of the course of pregnancy in mothers whose children had tooth-maxillary anomalies. As a result

of the study, it was found that in over 55% of children with dental anomalies, the pregnancy of the mother occurred with complications in the first and second trimesters. The greatest percentage was due to pregnancy complicated by gestosis, anemia and the threat of pregnancy interruption [14]. Premature infants born to mothers with pregnancy toxicity and diseases of the cardiovascular system, tooth-jaw abnormalities are observed in 40% of cases.

According to scientists views, at the present time, there are no qualitative methods for predicting the development of tooth-maxillary anomalies in children due to medical and social risk factors of a pregnant woman; an algorithm of measures for elimination of adverse risk factors that does not allow to reduce the frequency of this pathology in children is not developed. Therefore, the search for ways for prediction of the development of tooth-jaw anomalies in children, by using of the antenatal risk factors of a pregnant woman is very relevant, there is a need for further research in the prevention of this pathology. Based on the study of the influence of medical and social antenatal risk factors on the occurrence of dental anomalies in preschool children, an algorithm for their prognosis and prevention of these diseases should be developed. [15].

One of the most effective ways of solving this problem is the mandatory involvement of family physicians and pediatricians in the implementation of prevention aimed at reducing the impact of antenatal risk factors [16, 17, 18, 19].

Heredity also plays a significant role in the development of dental anomalies, because the features of the structure of the facial skeleton, the size and shape of the teeth, jaws, dental arches, and the soft tissue profile of the person are transmitted from parents to children. [20, 21]. However, the proportion of hereditary anomalies is small and approximately 14% of the total number of cases.

POSTNATAL FACTORS

As it confirmed by many studies, there is many groups of factors (causes) that can lead to orthodontic pathology, in the postnatal period of the child’s life [22, 23, 24].

Functions of the maxillofacial area (sucking, chewing, swallowing, speech, breathing) are the most significant of a number of postnatal factors that influence the bite formation [25, 26]. In order to avoid problems with the formation of bite, it is necessary to ensure that all functions of the maxillofacial area are formed timely and correct, and in a timely manner prevent the emergence of bad habits and the development of dental caries. In case of occurrence of deviations in the formation of breathing, swallowing, sucking functions as soon as possible, make efforts to normalize these functions.

Frequent cause of the development of anomalies of the tooth-jaw system is also a violation of the physiological balance of the muscles of the maxillofacial area. Formation of pathological types of occlusion is 2-3 times more common in artificial feeding of newborn babies than in children with natural feeding [27, 28]. It should be noted that the presence of one or several etiological factors leads to the appearance of other (cascade), thereby increasing the existing pathology [29].

General somatic diseases. An important role in the development of caries process in children is associated with diseases of the gastrointestinal tract, central and autonomic nervous system, different endocrinopathy, kidney disease, which is caused by a violation of mineral metabolism in these pathological conditions. Delay in physical development as a result of secondary disorders of metabolic processes also contributes to the development of deformations of the tooth-jaw system [30].

An analysis of the results of a comprehensive epidemiological survey [31] of 1562 children of preschool age revealed in 75,36% of the surveyed the presence of general-somatic diseases. The most commonly was found pathology of the organs of the digestive system - 30.02% (469 people). During the dental examination of this category of children in 68.65% of cases (322 persons) defects of the dentition were detected.

With concomitant diseases of other systems of the body, in particular with otorhinolaryngological pathology, the violation of the dental-jaw system is detected from 60% to 90% of cases. Among the anomalies in the form of dental rows in the transversal plane, the narrowing of the tooth rows in the permanent bite on the lower jaw occurs in 37.8% of cases, and in the upper jaw - in 57% of the cases. The distortion of the nasal septum and adenoid vegetation is the most relevant for the formation of maxillo-facial anomalies [32].

Among early childhood illnesses that cause tooth-maxillary anomalies, it is necessary to note rickets in which there is insufficient growth of the bones of the skull base and its height decrease, flattening of the neck, narrowing of the upper jaw, high ghost palate, lagging jaw growth [33].

Another factor that has a significant effect on the correct formation of the maxillofacial area is the trauma of this area [34].

Harmful habits. The presence of harmful habits in children is one of the important factors that leads to the occurrence of orthodontic pathology [35, 36]. In the examination of 12-year-old children (600 persons), tooth-jaw-drop anomalies were detected in 407 persons, which is $67.8 \pm 1.92\%$, while the harmful habits are found in 230 children ($56.5 \pm 3.27\%$) [35].

Caries. Caries of temporary and permanent teeth are one of the most important causes of orthodontic pathology. Caries and its complications (which in 78% of cases lead to defects in certain teeth and dentitions) is one of the main causes of teeth loss in early childhood [37, 38]. The problem of the high level of caries morbidity among the children of preschool age remains relevant both in Ukraine and in other countries. As an example, among the children of Poltava prevalence and intensity of caries are 36.08% and 1.11 for 4 years old children; 51.35% and 1.87 - 5 years old; 66.03% and 4.35 - 6 years old [39, 40, 41].

Such a risk factor as early loss of teeth - before their physiological change, which is associated with the removal of temporary teeth affected by caries, deserves of special attention. Early removal of any of the temporary teeth violates the structure of the dentition, which is lead to a change in the function of the

teeth, initially has a adaptive nature, and later becomes an etiological factor in the occurrence of tooth-jaw deformations [42].

The level of fluorine in drinking water. One of the exogenous factors is the influence of an unfavorable environment (high levels of fluorine in drinking water) on the human body as a whole, as well as on the formation of its organs and systems, including the dental-jaw system. In Ukraine, tooth-maxillary anomalies occupy a significant place and their prevalence is on average 40-65% [43, 44], and in regions with a high level of fluorine content in drinking water, which are Kharkiv, Kyiv, Donetsk, Sumy, Lviv, Poltava regions, etc., more than 80% [45, 46, 47].

Climate. Studies by several authors emphasize the negative impact of natural and climatic factors on the somatic health of children, which is closely related to the correct formation of the tooth-jaw area. For example, the high proportion of sagittal anomalies (36.1%) in some regions is due to the influence of climatic features: sharply continental climate, negative average annual temperature, which in turn are etiological factors in the development of acute respiratory diseases. In the analysis of registration cards surveyed patients have established that the average magnitude of the multiplicity of diseases for acute respiratory infections not less than 3-4 times a year. Conservative treatment for adenoiditis and adenoids was carried out in 74.2% of cases [48].

Socio-economic factors. Socio-economic factors, according to research data, occupy a significant place among the causes of orthodontic pathology [49]. For example, during an epidemiological survey of 528 children of boarding schools and 122 children of a general school (control group) at the age of 7, 9, 12 and 15 years of the city of Lviv, the results of the study showed that the prevalence of tooth-jaw abnormalities in the examined children of the main group is $84,09 \pm 1,59\%$, in control group its level is significantly lower - $66,39 \pm 4,28\%$ ($p < 0,05$). In the course of the survey, no children were found, among the surveyed children of boarding schools that would be on orthodontic treatment. At the same time, among the children of the control group these were fixed at level $19,67 \pm 3,60 \%$. [50].

CONCLUSIONS

Thus, according to scientific literature, the reason for the increase in the prevalence of tooth-maxillary anomalies and deformations in children is the existence of persistent risk factors that contribute to the formation of this pathology and maintain a stable level of it among the population. In accordance with modern scientific concepts, orthodontic pathology is one of the multifactorial diseases and it arises as a result of the complex interaction of a large number of endogenous and exogenous factors, that is, the development of orthodontic pathology has a polyetiological character. Only by eliminating or reducing the negative impact of the most significant risk factors that affect the development of tooth-maxillary anomalies and deformities can reduce their prevalence.

REFERENCES

- Denha O.V., Mirchuk B.M., Radzhab M. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii i kariiesu zubiv u ditei u period rannoho zminnoho prykusu. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2004; 1-2: 48-50.
- Denga O.V., Ivanov V.S., Gorokhivskiy V.N. [i dr.]. Monitoring stomatologicheskoy zabolavayemosti u detey Ukrainy. *Dentalnyye tekhnologii*. 2004; 6 (14): 2-6.
- Holovko N.V., Halych L.B., Kulish N.V. [ta in.]. Poshyrenist ZShhAv ditei ta pidlitktiv Poltavskoi oblasti. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2006; 5:48-52.
- Khoroshilkina F.Ya. Ortodontiya. — Moskva: MIA; 2006. s. 26-34.
- Lyubov V. Smaglyuk. Alevtina N. Belous. Planirovaniye obyema i srokov ortodonticheskogo lecheniya patsiyentov s tranverzalnymi anomaliiyami prikusa. *Wiadomości Lekarskie*. 2016; tom LXIX, 2 (II): 258-261.
- Zuyeva L.P., Yafayev R.Kh. *Epidemiologiya*. SPb.: FOLIANT; 2005. 752 s.
- Suntsov V.G. Distel V.A., Losev A.B. Faktory riska v vozniknovenii zubochelyustnykh anomalii i deformatsiy u detey Respubliki Altay. *Institut stomatologii*. 2005; 3: 4648.
- Janzed D.L. Current imaging of temporomandibular joint abnormalities; a pictorial essay. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 1998; 49-1: 21-34.
- Terekhova T.N. Faktory riska razvitiya zubochelyustnykh anomalii. *Sovremennaya stomatologiya*. 2013; 1: 24-27.
- Sydorenko A. Yu. Osoblyvosti formuvannia tymchasovoho prykusu v ditei, narodzhennykh vid materiv hrup ryzyku (ohliad literatury). *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2016; 2: 86-91.
- Drohomyretska M.S., Akhmad Salekh Khaliif Salama. Morfolohichni ta morfometrychni doslidzhennia tkanyn zuboshchelepnoho aparatu u ditei z porushenym perebihom antenatalnoho periodu. *Klinichna medytsyna*. 2016; Tom XXI (1): 96-103.
- Chuykin S. V. Faktory riska vozniknoveniya zubochelyustnykh anomalii u detey (Obzor literatury). *Problemy stomatologii*. 2010. № 4, C. 55-60.
- Lazareva. H.A. Obosnovaniye kompleksnoy profilaktiki zubochelyustnykh anomalii i deformatsiy v rannem detskom vozraste v usloviyakh Zabaykalia: avtoref. dis. .kand. med. nauk. Omsk. 1992. 22 c.
- Proskokova S. V. Sostoyaniye zubochelyustnoy sistemy u detey g. Khabarovska i Khabarovskogo kraia. *Ortodontiya*. 2008; 1: 6-7.
- Smahliuk L. V., Kulish N. V., Sydorenko A. Yu. Dyspanseryzatsiia dytiachoho naselennia — holovna skladova profilaktychnoi ortodontii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014; Vyp. 3, Tom 1 (110): 326-329.
- Volosovets T. M. Doroshenko O. M., Doroshenko M. V. Stomatolohichni aspekty u diialnosti simeinykh likariv. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia*. 2014; 1 (59): 74-78.
- Natalia A. Lyakhova, Svetlana S. Kasinets. The preexposure prophylaxis of stomatological diseases among the population of ukraine in the practice of the family doctor and the pediatrician *Wiadomości Lekarskie*. 2017; tom LXX, 3 (I): 470-473.
- Liakhova N. O., Filatova V. L., Holovanova I. A. Profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoriuvan sered dytiachoho ta dorosloho naselennia Ukrainy v praktytsi simeinoho likaria Ukraina. *Zdorovia natsii*. [Lyakhova N. O., Filatova V. L., Golovanova I. A. Prevention of dental diseases among the children and adult population of Ukraine in the practice of family doctor Ukraine. The health of the nation.] 2016; 1-2 (37-38): 132-136
- Liakhova N. O., Holovanova I. A. Profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoriuvan sered dytiachoho ta dorosloho naselennia Ukrainy v praktytsi simeinoho likaria. *Upravlinnia zakladom okhorony zdorovia*. [Lyakhova N. O., Golovanova I. A. Prevention of dental diseases among the children and adult population of Ukraine in the practice of family physician. Management of the health care institution]. 2016; 4: 62-67.
- Stohler C.S. Phenomenology, epidemiology, and natural progression of the muscular temporomandibular disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997; Vol.83, 1: 77-81.
- Sugavara N. A survey on condition of outpatients at prosthodontics. *Kokubyo-Gakkai-Zasshi*. 1998; Vol. 65, 2: 251-259.
- Smahliuk L. V., Sheshukov D. V. Bilous A. M. [ta in.]. Konstytutsionalni osoblyvosti budovy tila suchasnykh molodykh liudei iz normalnoiu okliuziieiu zubnykh riadiv v period postiinoho prykusu. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2013; 2 (38): 169-172.
- Bilous A. M., Kulish N. V., Smahliuk L. V. Zistavlennia morfofunktsionalnoho stanu zuboshchelepnoi dilianky y oporno-rukhevoho aparatu v patsiientiv v perekhresnom prykusom. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2013; 4:58-60.
- Smahliuk L. V., Kulish N. V., Bilous A. M. Kompleksne likuvannia ortodontychnykh patsiientiv iz transversalnymy anomaliiamy prykusu. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2014; 2: 74-76.
- Smahliuk L.V. Trofymenko M.V. Vzaïmozv'язok funktsii yazyka iz stanom prykusu u ditei ta pidlitktiv. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2005; T.12, 1 (1): 87-89.
- Smahliuk L. V. Trofymenko M. V. Narushenye funktsyi cheliustno-lytsevoi oblasti kak vedushchyy etiologicheskyy faktor formirovaniya zubocheliustnykh anomalii v pervyy peryod smennogo prykusa. *Ortodontiya*. 2007; 3 (39); 79.
- Kuroiedova V. D., Dmytrenko M. I. Koreliatsiinyi analiz faktoriv ryzyku u patsiientiv iz zuboshchelepnykh anomaliiamy, uskladnenykh skupchenistiu zubiv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015; Вип. 2, том 2 (119): 143-145.
- Iakubova I. I., Kryzhalko O. V., Isaieva N. S. Vyvchennia ta analiz pre-, pery-, postnatalnykh faktoriv, shcho vplyvaiut na stomatolohichne zdorovia ditei. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2009; 3: 57-59.
- Ellingsen R., Vandevanter C., Shapko P., Spiro G. Temporal variation in nasal and oral breathing in children. *American Orthodontics*. 1995; Vol. 107, 3: 411-417.
- Damynov T. A. Rol obshchyykh faktorov v patoheneze razvytiya deformatsiy zubocheliustnoi systemy u detei. *Stomatolohiya detskoho vozrasta y profylaktyka*. 2001; 2: 33-36.
- Fanaykov V. A. Profylaktyka zubocheliustnykh anomalii u detei doskolnoho vozrasta putem zameshcheniya defektov zubnykh riadov v usloviyakh krupnoho promyshlennoho horoda: avtoref. dys. .kand. med. nauk. Perm, 2008. 22 c.
- Voliak Yu.M., Popovych V.I. Zv'язok zakhvoriuvan nosovoi porozhnyyn z zuboshchelepnykh anomaliiamy. *Rynolohiia*. 2016; 3-4: 38-44.
- Voliak Yu. M. Ozhohan Z. R. Poshyrenist, etiologiia i vplyv zuboshchelepnykh anomalii na formuvannia lytsevoho cherepa. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2014; T. 21 (2): 13-16.
- Sokolova I. I., Denysova O. H., Stoian O. Yu. Travmatychni urazhennia shchelepno-lytsevoi dilianky u ditei: navchalnyi posibnyk dlia likariv-interniv stomatolohichnoho profiliiu. *Kharkiv, KhNMU*, 2018, 86 s.
- Kaskova L.F., Marchenko K.V., Berezhna O.E. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii u ditei z urakhuvanniam shkidlyvykh zvychoh ta vidnoshennia do ortodontychnoho likuvannia. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2015; Tom 15, 1(49): 17-20.
- Kuroiedova V. D., Halych L. B., Halych L. V. Struktura zuboshchelepnykh anomalii u ditei sumskoi oblasti za zvernenniam. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2013; 6: 68-70.
- Holovko N.V. Profilaktyka zuboshchelepnykh anomalii. *Vinnytsia: Nova knyha*; 2008, c. 172 – 177.

38. Khoroshilkina F.Ya. Ortodontiya. Moskva: MED. inform–agenstvo; 2006. 217–237, 396–408.
39. Olha V. Sheshukova, Valentina P. Trufanova, Tetiana V. Polishchuk et al. Monitoring of efficiency of dental caries management in children's temporary teeth throughout Poltava oblast. Wiadomości Lekarskie. 2018; tom LXXI, 3 (II): 761-767.
40. Kaskova L. F., Shepelia A. V. Poshyrenist kariiesu tymchasovykh zubiv u ditei m. Poltava. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2008; 8 (4): 30-32.
41. Povorozniuk V. V., Zadorozhna I. V., Pavliuk T. D. Strukturno-funktsionalnyi stan zubiv i parodonta u ditei, shcho prozhyvaiut u riznykh rehionakh Ukrainy (kliniko-epidemiolohichne doslidzhennia). Visnyk stomatolohii. 2011; 4: 105-106.
42. Potapchuk A. M., Ravis O. Yu., Zombor K. V. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii sered ditei shkilnoho viku Zakarpatskoi oblasti . Problemy klinichnoi pediatrii. 2013; 1 (19): 58-63.
43. Dmytrenko M. I., Korovina L. D. Chastota skupchenosti zubiv pry riznykh vyдах zuboshchelepnykh anomalii. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2014; 14, 4 (48): 5 –7.
44. Smahliuk L. V., Smahliuk V. I. Stan prykusu v doroslykh patsiiientiv. Ukrainysky stomatolohichnyi almanakh. 2012; 3: 50 – 53.
45. Holovko N. V., Halych L. B., Kulish N. V. [ta in.] Poshyrenist zuboshchelepnykh anomalii v ditei i pidlitkiv Poltavskoi oblasti. Ukrainysky stomatolohichnyi almanakh. 2006; 5: 48–52.
46. Chukhray N. L., Bezvushko E. V., Dzhafer Khatem. Poshyrennist anomalii zubnykh riadiv u ditei z rehionu z pidvyshchenym umistom ftoru. Ukrainysky stomatolohichnyi almanakh. 2012; 2: 109 – 110.
47. Bielikova I. V. Poshyrenist ta intensyvni kariiesu sered dytiachoho naselennia, yake vzhivaie pytnu vodu z dzherel riznoi mineralizatsii (na prykladi Poltavskoi oblasti). Ukrainysky stomatolohichnyi almanakh. 2008; 5: 29-30.
48. Popova E. S., Petrova A. M., Dzhaferova S. M. Struktura ortodontycheskoi zaboлеваemosti u detei v peryod vremennoho prykusa, prozhyvaiushchykh v h. Chyte. Sbornyk trudov kraevoi nauchno-praktycheskai konferentsii vrachei stomatolohov y cheliustno-lytsevykh khyrurhov «Aktualnye voprosy stomatolohyy y cheliustno-lytsevoi khyrurhyy» 12 fevralia 2016, Chyta, s. 88-93.
49. Iryna A. Holovanova, Natalia A. Lyakhova, Olga V. Sheshukova et al. Studying the skills attitudes on factors affecting dental health of children. Wiadomości Lekarskie. 2018; LXXI, 3 (II): 640-647.
50. Smoliar N. I., Fur M. B. Poshyrenist i struktura zuboshchelepnykh anomalii sered ditei shkil-internativ. Lvivskyi klinichnyi visnyk. 2015; 2 (10) 3 (11): 46-50.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Natalia A. Lyakhova

Higher state educational establishment,
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
e-mail: natanew2017@ukr.net

Received: 30.03.2018

Accepted: 12.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ZNACZENIE SZLAKU PD-1/PD-L1 W PATOGENEZIE RAKA JAJNIKA****THE MEANING OF PD-1/PD-L1 PATHWAY IN OVARIAN CANCER PATHOGENESIS****Patrycja Piętak, Natalia Pietrzyk, Anna Pawłowska, Dorota Suszczyk, Wiesława Bednarek, Jan Kotarski, Iwona Wertel**
I KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ I GINEKOLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA**STRESZCZENIE**

Rak jajnika stanowi poważny problem diagnostyczny oraz kliniczny. Nowotwór złośliwy jajnika należy do grupy najbardziej śmiertelnych nowotworów, dlatego ciągle poszukuje się nowych, alternatywnych metod jego terapii. W ostatnich latach badacze zwracają uwagę na wykorzystanie immunoterapii w leczeniu raka jajnika. Aktualnie wzrasta liczba prowadzonych badań nad zastosowaniem inhibitorów szlaku PD-1/PD-L1 (*programmed cell death-1*), ponieważ wykazano ekspresję receptora PD-1 oraz jego ligandu na komórkach nowotworowych oraz komórkach układu immunologicznego u chorych na raka jajnika. Zwiększona ekspresja PD-1/ PD- L1 stanowi jeden z mechanizmów hamowania odpowiedzi przeciwnowotworowej poprzez indukcję tolerancji immunologicznej. Ważną rolę w aktywacji szlaku programowanej śmierci komórki przypisuje się mikroświadokowi nowotworowemu (TME – *a tumor microenvironment*). W niniejszej pracy opisano znaczenie szlaku PD-1/PD- L1 w patogenezie raka jajnika oraz aktualne wyniki badań klinicznych z wykorzystaniem inhibitorów tego szlaku. Liczne badania kliniczne skupiają się na sprawdzeniu skuteczności immunoterapeutyków zarówno w formie monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Obiecujące wyniki wstępnych faz badań stanowią podstawę do podjęcia działań na większą skalę. Być może pozwoli to w przyszłości na stosowanie inhibitorów szlaku PD-1/PD-L1 w terapii raka jajnika.

SŁOWA KLUCZOWE: rak jajnika, receptor programowanej śmierci komórki, PD-1, PD-L1, szlak PD-1/PD-L1, immunoterapia, inhibitory punktów kontrolnych**ABSTRACT**

Ovarian cancer is a serious diagnostic and clinical issue. It belongs to the group of cancers with the highest mortality rate, that is why new, effective methods of therapy have been sought after. In recent years, researchers have been paying attention to the use of immunotherapy in the treatment of ovarian cancer. Currently, the number of studies with the use of PD-1/PD-L1 pathway inhibitors is increasing. It has been reported that PD-1 receptor and its ligand are expressed on tumor cells and immunology system cells in patients with ovarian cancer. Increased expression of PD-1/PD-L1 is one of the inhibition mechanisms of the anti-tumor response by induction of peripheral tolerance. That seems why blocking PD-1/PD-L1 may be so important. A significant role in activation of programmed death cell-1 is attributed to tumor microenvironment (TME). In this review we have described the meaning of PD-1/PD-L1 pathway in ovarian cancer pathogenesis and current results of clinical trials using PD-1/PD-L1 inhibitors. Numerous clinical trials are focused on the effectiveness of immunotherapies as both monotherapy and combination therapy. The promising results of initial research phases are the basis for taking action on a larger scale. Perhaps this will allow in the future to use inhibitors of the PD-1/PD-L1 pathway in the treatment of ovarian cancer.

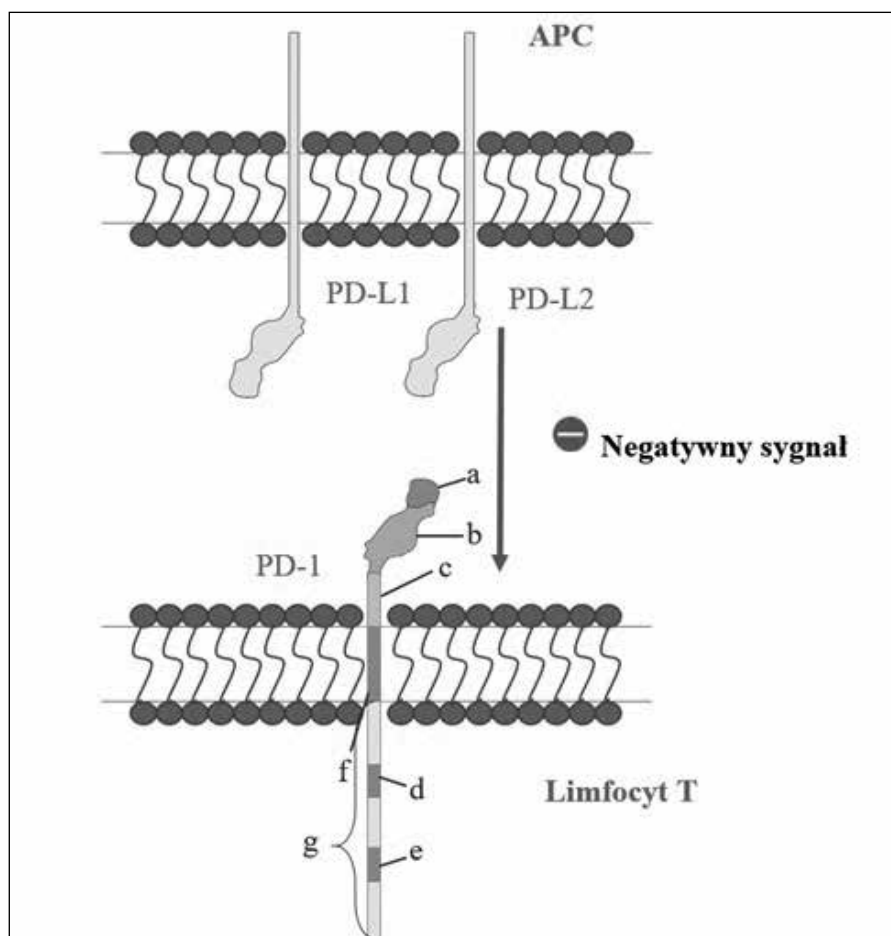
KEY WORDS: ovarian cancer, programmed cell death-1, PD-1, PD-L1, PD-1/PD-L1 pathway, immunotherapy, immune checkpoints

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1089-1094

WSTĘP

Rak jajnika (OC – *ovarian cancer*) jest jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów ginekologicznych. W 2012 roku na świecie odnotowano prawie 239 tys. nowych przypadków zachorowań oraz ponad 150 tys. zgonów spowodowanych OC. Wysoka śmiertelność chorych na OC jest wynikiem braku bądź występowaniem niespecyficznych symptomów we wczesnych stadiach choroby [1]. Przyczynia się do tego także brak swoistych markerów diagnostycznych OC [2]. Szacuje się, że około 90% pacjentek, u których wykryto raka jajnika w stadiach I i II według FIGO (*International Federation of Gynecologists and Obstetricians*) udaje się wyleczyć. Wskaźnik 5-letniego przeżycia sięga w tej grupie nawet 70%. Natomiast zmniejsza się do około 30% u pacjentek, u których wykryto OC w zaawansowanym stadium (III i IV wg FIGO) [1]. Niestety, u ponad połowy pacjentek OC diagnozowany jest w III oraz IV stopniu FIGO [3]. U 80% pacjentek dochodzi do remisji choroby, jednakże w przeciągu 18 miesięcy u ponad 60% pacjentek obserwuje się jej nawrót. Dlatego ważne jest projektowanie nowych metod leczenia OC, włączając w to immunoterapię [1].

Główną funkcją układu immunologicznego jest ochrona organizmu przed patogenami pochodzenia zewnętrznego oraz własnymi komórkami starzejącymi się, nowotworowymi bądź zainfekowanymi. Należy podkreślić, że rozpoznawanie antygenów (Ag) jest selektywne, aby układ odpornościowy nie atakował komórek zdrowych. Wiąże



a – sekwencja sygnałowa (peptyd liderowy); b – domena IgV-podobna; c – 20-aminokwasowy fragment (łodyga, ang. stalk); d – motyw ITIM; e – motyw ITSM; f – domena transbłonowa; g – domena wewnątrzkomórkowa (ogon cytoplazmatyczny).

Ryc. 1. Przekazywanie negatywnego sygnału przez szlak sygnałowy PD-1 i PD-L1/PD-L2 oraz budowa receptora PD-1.

się to z wytworzeniem tolerancji wobec autoantygenów. Istotną rolę w tych procesach odgrywają limfocyty T regulatorowe (Treg) oraz negatywne receptory na limfocytach (*immune checkpoints*), które utrzymują równowagę pomiędzy skuteczną odpowiedzią odpornościową a tolerancją na własne antygeny [3, 4].

Kluczowym negatywnym regulatorem odpowiedzi immunologicznej jest receptor PD-1 (*programmed cell death-1*), który odgrywa rolę w ograniczaniu aktywacji, proliferacji i funkcji efektorowych limfocytów T przez co przyczynia się do podtrzymania tolerancji obwodowej w wielu typach tkanek [5–7]. Zapobiega to powstawaniu chorób o podłożu autoagresywnym [8].

Odpowiedź immunologiczna rozpoczyna się od kontaktu komórki prezentującej antygen (APC – *antigen-presenting cell*) z limfocytym. Do aktywacji limfocytów T niezbędne jest otrzymanie dwóch sygnałów pochodzących od APC, np. komórki dendrytycznej (DC – *dendritic cells*) [4, 9]. Pierwszym sygnałem jest rozpoznanie przez receptor TCR na limfocycie antygenu prezentowanego przez APC w kontekście głównego układu zgodności tkankowej (MHC – *major histocompatibility complex*) klasy I lub II [4, 9]. Do pełnej aktywacji limfocytów T konieczny jest również drugi sygnał pochodzący od cząsteczek kostymulujących. Sygnałem tym będzie np. połączenie cząsteczek CD80, CD86 na APC z ligandami receptora TCR (CD28) czy CD40 na powierzchni limfocytów T [10, 11]. Otrzymanie

obydwu sygnałów umożliwia wytworzenie synapsy immunologicznej, transmisję sygnału oraz aktywację limfocytu T [12]. W przypadku braku drugiego sygnału, limfocyt T wchodzi w stan anergii, czyli staje się niewrażliwy na dalsze pobudzenie Ag [13]. Trzeci sygnał, sygnał proliferacji stanowią cytokiny lub czynniki wzrostu obecne w środowisku, gdzie prezentowany jest Ag nowotworowy.

W nadrodzinie CD28 wyróżnia się zarówno receptory stymulujące, które pobudzają wzrost i stymulują różnicowanie limfocytów i produkcję cytokin, jak i hamujące aktywację limfocytów. Negatywnych sygnałów mogą dostarczać punkty kontroli układu immunologicznego, które stanowią aktualnie cel immunoterapii i są przedmiotem intensywnie prowadzonych licznych badań przedklinicznych i klinicznych [14]. Ich przykładem jest receptor programowanej śmierci (PD-1), antygen 4 związany z limfocytym T cytotoksycznym (CTLA-4), atenuator limfocytów B i T (BTLA) oraz receptory LAG-3, TIM-3, VISTA [4, 15, 16].

Receptor PD-1 ulega indukowanej ekspresji na aktywowanych komórkach T i B, monocytach, komórkach NKT oraz DC [7, 17–19]. Jego indukcja zachodzi głównie dzięki sygnałom od receptorów TCR oraz BCR i jest kontynuowana podczas pobudzenia antygenem [17, 18]. W przypadku długotrwałych zakażeń wirusowych, PD-1 wprowadza limfocyty efektorowe w tzw. stan „wyczerpania”, podczas którego odwracalnie tracą one zdolność do produkcji cytokin [20, 21]. Podobnie podczas rozwoju nowotworu

zachodzi przewlekła ekspozycja na Ag. Dochodzi wtedy do wzrostu ekspresji receptorów PD-1.

Receptor PD-1 to glikoproteina o masie cząsteczkowej 50-55 kDa. Jest on kodowany przez gen *PDCD-1*, zlokalizowany na długim ramieniu (2q37) chromosomu 2 [8, 12, 22, 23]. PD-1 zbudowany jest z 288 aminokwasów, które składają się na peptyd liderowy, domenę IgV-podobną oraz 20-aminokwasowy fragment, który oddziela domenę IgV-podobną od błony komórkowej. Sama błona komórkowa jest perforowana przez domenę transbłonową, natomiast w cytoplazmie jest zlokalizowana domena wewnątrzkomórkowa (Ryc. 1) [4]. Cząsteczka PD-1 jest monomerem i brak w niej mostków disiarczkowych [12, 17]. Dopiero połączenie wszystkich domen pozwala na ekspresję funkcjonalnej glikoproteiny PD-1. Receptor ten jedynie przekazuje sygnał do komórki, nie pełni jednak roli enzymatycznej [4]. W obrębie domeny wewnątrzkomórkowej znajdują się tyrozyny w dwóch motywach aminokwasowych [8, 24, 25]. Kluczowy dla zachowania funkcji tyrozyny jest motyw dystalny ITSM oraz motyw proksymalny ITIM, charakterystyczny dla receptorów hamujących przekazywanie sygnału [13, 26]. Motyw ITSM jest niezbędny do przekazywania sygnałów hamujących. Po związaniu receptora z ligandem w motywie ITSM dochodzi do fosforylacji tyrozyny i rekrutacji cząsteczki sygnałowej do C-końcowej tyrozyny (w ITSM). W badaniach *in vitro* wykazano, że cząsteczką sygnałową jest fosfataza fosfotyrozyny 2 (SHP-2), rzadziej SHP-1 [27, 28]. Następnie, SHP-1 prowadzi do fosforylacji Ras i zahamowania aktywności szlaku 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI-3K) [8, 26, 29, 30]. W konsekwencji zostaje zahamowana aktywność kinazy Akt, co prowadzi do upośledzenia metabolizmu energetycznego komórek [4, 29]. Dodatkowo PD-1 zapobiega fosforylacji kompleksu kinazy ZAP-70 i CD3 ζ . Zablockowanie tego połączenia jednocześnie hamuje przekazywanie sygnału od receptora TCR [30].

Receptor programowanej śmierci-1 jest aktywowany po związaniu z ligandem PD-L1 (B7H1) i/lub PD-L2 (B7-DC). Skutki tego oddziaływania to: hamowanie szlaku receptora TCR lub BCR, zmniejszenie syntezy cytokin i białek, które promują przeżycie komórki (np. białko Bcl-2) oraz zwiększenie produkcji IL-10, cytokiny immunosupresyjnej, która hamuje odpowiedź odpornościową [7, 31].

Cząsteczki PD-L1 oraz PD-L2 należą do transbłonowych glikoprotein typu I. Białko PD-L1 ulega indukowanej ekspresji na limfocytach T i B, makrofagach, komórkach dendrytycznych [13, 28, 32], a także na komórkach supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej (MDSCs) [15]. Ponadto ekspresję PD-L1 wykazano na komórkach niehematopoetycznych – śródbłónka naczyń, wysepek trzustkowych, neuronów, astrocytów, trofoblastu [18, 27, 33].

Ekspresję PD-L1 wykazano w licznych nowotworach, w tym również w raku jajnika. U chorych na raka jajnika ekspresję PD-L1 wykazano na komórkach nowotworowych, a także na limfocytach T, B, makrofagach oraz DC izolowanych z guza i węzłów chłonnych. Hamanishi i wsp. wykazali, że wysoka ekspresja PD-L1 koreluje z krótszym przeżyciem pacjentek z rakiem jajnika. Ponadto autorzy

wykazali zależność pomiędzy wysoką ekspresją PD-L1 a niższym odsetkiem komórek cytotoksycznych (CD8⁺) infiltrujących raka jajnika [34]. Odmienne są obserwacje Webb i wsp., którzy stwierdzili ekspresję PD-L1 głównie na CD68⁺ makrofagach. W przeprowadzonych przez nich badaniach wykazano pozytywną zależność pomiędzy ekspresją PD-L1 a obecnością limfocytów o fenotypie CD8⁺CD103⁺PD-1⁺ oraz Treg infiltrujących raka jajnika. Poziom ekspresji PD-L1 w poszczególnych typach histologicznych OC był zróżnicowany. Webb i wsp. wykazali najwyższą ekspresję PD-L1 w surowiczym raku jajnika (57,4%), następnie w typie śluzowym (26,7%) i endometrioidalnym (24%). Najniższą ekspresję PD-L1 stwierdzono natomiast w typie jasnokomórkowym raka jajnika (16,2%) [15]. Autorzy wykazali ponadto pozytywną zależność pomiędzy ekspresją PD-L1 a całkowitym czasem przeżycia w surowiczym typie raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości (HGSC) [15]. W innych badaniach wykazano zależność pomiędzy wysoką ekspresją PD-L1 w płynie otrzewnowym chorych na OC a powstawaniem przerzutów w obrębie jamy otrzewnej [35].

Komórki nowotworowe mają zdolność modulacji i wymykania się spod kontroli układu odpornościowego. Mogą one tłumić odpowiedź przeciwnowotworową przez wysoką ekspresję PD-L1/PD-L2, a także zwiększenie ekspresji receptora PD-1 [7, 36, 37]. Ponadto, szlak PD-1/PD-L1 promuje przeżycie komórek raka [38], a jednocześnie nasila apoptozę limfocytów, które atakują komórki nowotworowe charakteryzujące się wysoką ekspresją PD-L1 [36, 39]. Zwiększona ekspresja ligandu PD-L1 powoduje także spadek liczby limfocytów Tc, które naciekają raka jajnika oraz indukuje tolerancję obwodową w tych limfocytach [34]. Dzięki temu wyżej opisany szlak sygnałowy stanowi mechanizm, wykorzystywany przez komórki nowotworowe w celu hamowania odpowiedzi przeciwnowotworowej (przez zwiększenie ekspresji ligandu lub/i receptora PD-1 na limfocytach) [7, 36, 37].

Jednakże dokładny mechanizm modulacji ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz receptora PD-1 na komórkach T nie jest znany. Przypuszcza się, że ekspresja receptora PD-1 oraz jego ligandów zależy od mikrośrodowiska nowotworowego [4, 15, 39, 40]. Do czynników zwiększających ekspresję receptora PD-1 na limfocytach T należą: IFN typu I i II, TNF alfa [41], oraz IL-2, IL-7, IL-10, IL-15 [18, 42]. Wykazano, iż ekspresja PD-L1 indukowana jest przez cytokiny takie jak, IFN- γ , IL-2, IL-7, IL-15, IL-10 czy IL-32 γ [15, 42–44]. Stanem indukującym ekspresję PD-L1 jest ponadto hipoksja [15, 45].

Ekspresja PD-L2 jest mniej powszechna i wykazano ją na aktywowanych komórkach dendrytycznych, monocytach/makrofagach oraz w tkankach niehematopoetycznych [6, 26] i mastocytach szpiku kostnego (BMMC – *bone marrow-derived mast cells*) [7]. Ponadto, PD-L2 ulega ekspresji na 50–70% spoczynkowych komórek (*resting cells*) otrzewnej [46]. Ekspresję mRNA dla PD-L2 wykazano także w narządach, takich jak: wątroba, serce, łożysko i trzustka [47, 48].

Mimo że PD-L2 charakteryzuje się znacznie większym powinowactwem do receptora PD-1 niż PD-L1, za re-

gulację odpowiedzi układu immunologicznego zależną od PD-1 odpowiedzialny jest ligand PD-L1 [4, 49, 50]. Ekspresja receptora PD-1 oraz ligandów PD-L1/PD-L2 została ponadto stwierdzona w populacji limfocytów B pamięci i w ośrodkach namnażania (GC – *germinal center*), co świadczy o udziale szlaku sygnałowego PD-1/PD-L w regulacji odpowiedzi humoralnej [51].

PERSPEKTYWY IMMUNOTERAPII W RAKU JAJNIKA Z ZASTOSOWANIEM PRZECIWCIAŁ ANTY- PD-1, ANTY- PD-L1/L2

Poznanie szlaku programowanej śmierci komórki związanej z receptorem PD-1 pozwoliło na zaprojektowanie badań klinicznych w formie immunoterapii, z wykorzystaniem zarówno przeciwciał przeciwko receptorowi PD-1 (niwolumab, pembrolizumab), jak i przeciwko ligandowi PD-L1 (awelumab, BMS- 936559, durwalumab, atezolizumab) w terapii raka jajnika.

Hamanishi i wsp. [14] przeprowadzili pierwsze badania dotyczące zastosowania niwolumabu w terapii raka jajnika. Niwolumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, w klasie IgG4, które wiąże się z receptorem PD-1. Hamuje to jego wiązanie z PD-L1 lub PD-L2 [14] oraz może zwiększać przeciwnowotworową aktywność limfocytów T [14, 52]. W 2015 roku opublikowano wyniki II fazy badań. Do badania zakwalifikowano 20 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika opornym na leczenie związkami platyny. Niwolumab podawano dożylnie, co dwa tygodnie w dawkach 1 lub 3 mg/kg podczas dwóch równoległych badań kohortowych (obejmujących po 10 pacjentek). Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie (*best overall response*) wyniosła 15%, natomiast wskaźnik kontroli choroby u wszystkich 20 pacjentek wyniósł 45%. U dwóch osób stwierdzono trwałą (>350 dni) odpowiedź na leczenie (w kohorcie 3 mg/kg). Co interesujące, w jednym przypadku był to rak jasnokomórkowy, który charakteryzuje się gorszym rokowaniem niż najczęściej występujący rak typu surowiczego [53]. Uznano, że dawka 3mg/kg jest bardziej korzystna niż dawka 1 mg/kg, ponieważ posiada lepszy profil farmakologiczny, cechuje się większą skutecznością, bez istotnego zwiększenia toksyczności. U pacjentek włączonych do badania klinicznego stwierdzono, że średni czas przeżycia bez progresji choroby wynosił 3,5 miesiąca, a mediana całkowitego przeżycia 20 miesięcy. Wykazano skuteczność kliniczną niwolumabu u pacjentek z rakiem jajnika opornym na platynę, jednak autorzy badania podkreślają konieczność przeprowadzenia badań klinicznych na większą skalę [14].

Innym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko PD-1 jest pembrolizumab, który uniemożliwia interakcję pomiędzy PD-1 a ligandami PD-L1/L2. Do fazy Ib badań klinicznych włączono 26 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajo-wodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej [54]. Warunkiem kwalifikacji była ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych ($\geq 1\%$) oraz niepowodzenie wcześniejszej terapii. Pembrolizumab podawano dożylnie, w dawce 10 mg/kg,

co dwa tygodnie przez okres dwóch lat lub do konieczności wykluczenia pacjentki z badania z powodu potwierdzenia progresji choroby bądź niedopuszczalnej toksyczności. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (całkowity odsetek odpowiedzi) wyniósł 11,5%, natomiast wskaźnik kontroli choroby 34,6%. W badanej grupie 85% pacjentek zostało w przeszłości poddanych terapii przeciwko nawracającej lub rozsianej chorobie nowotworowej jajnika, w tym 38,5% przeżyło 5 lub więcej terapii. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 1 pacjentki, odpowiedź częściowa wystąpiła u 2 pacjentek, stabilizację choroby potwierdzono u 6 pacjentek [54–56].

Drugim celem immunoterapii w raku jajnika jest ligand PD-L1. Awelumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, w klasie IgG1 skierowanym przeciwko PD-L1. Poprzez wiązanie z PD-L1 hamuje jego interakcję z receptorem PD-1 [56]. Badanie przeprowadzone z wykorzystaniem awelumabu jest największym dotychczasowym badaniem związanym ze szlakiem programowanej śmierci [57]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie 124 kobiet z nawracającym lub opornym na leczenie rakiem jajnika wyniósł 9,7%, natomiast wskaźnik kontroli choroby 54%. Ekspresja PD-1 była możliwa do oceny w 74 przypadkach, 57 kobiet (77%) wykazywało zwiększoną ekspresję PD-L1. W tej grupie pacjentek współczynnik obiektywnych odpowiedzi wyniósł 12,3%, natomiast w grupie kobiet bez nadmiernej ekspresji PD-L1 5,9%. W toku znajduje się III faza badań klinicznych nad awelumabem [57, 58].

Przeprowadzono także badania z wykorzystaniem innego przeciwciała monoklonalnego przeciwko PD-L1 – BMS-936559. Do I fazy badań klinicznych Brahmer i wsp. [59] zakwalifikowali m.in. 17 pacjentek z rakiem jajnika. U 5,9% wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, a u 17,6% uzyskano stabilizację choroby. Wszystkie pacjentki otrzymywały dawkę 10 mg/kg. Trwają również badania nad skutecznością durwalumabu – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko białku PD-L1 [56].

Aktualnie prowadzone są także badania nad połączeniem czynników immunoterapeutycznych w leczeniu raka jajnika [56]. W ostatnim czasie rozpoczęto badania nad stosowaniem tremelimumabu (przeciwciała skierowane przeciwko CTLA4) w skojarzeniu z durwalumabem, oraz z durwalumabem połączonym z chemioterapią I rzutu w leczeniu m.in. zaawansowanego raka jajnika. Zaplanowano także kilkanaście badań klinicznych nad skutecznością pembrolizumabu w skojarzeniu m.in. z epakadostatem (selektywny inhibitor IDO1), niraparibem (inhibitor PARP), akalabrutinibem (nieodwracalny inhibitor kinazy tyrozynowej Burtona), peksydartinibem (inhibitor receptora CSF-1), inhibitorem VEGF, pegylovaną, rekombinowaną ludzką IL-10 oraz standardową chemioterapią w raku jajnika [56]. Rozpoczęto także badania nad połączeniem awelumabu z pegylovaną liposomalną doksorubicyną [58]. Trwają badania nad atezolizumabem (przeciwciała przeciwko PD-L1) w połączeniu z bewacizumabem oraz w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym lub bez niego, w terapii nawracającego raka jajnika opornego na leczenie

związkami platyny [56]. Również Fukumura i wsp. [60] sugerują prowadzenie badań nad skutecznością preparatów antyangiogennych w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych tj. PD-1/ PD-L1, tak aby osiągnąć jak najlepsze rezultaty terapii onkologicznej. Zachęcają także do oszukiwania nowych skutecznych metod leczenia skojarzonego.

Obecnie żaden z wymienionych inhibitorów punktów kontrolnych nie posiada rejestracji FDA do terapii raka jajnika, ze względu na brak wystarczających dowodów skuteczności oraz niski odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Wstępne badania kliniczne przedstawiają obiecujące rezultaty, dlatego planowane są kolejne próby kliniczne monoterapii na większą skalę [14] a także kontynuowanie badań z wykorzystaniem skojarzonego leczenia immunoterapeutykami. Należy również dążyć do skoordynowania badań klinicznych prowadzonych w różnych ośrodkach, tak aby możliwe było przeprowadzenie badań na większej grupie pacjentów, co pozwoli na uzyskanie wyników o wysokiej jakości [61]. Jest to istotna kwestia, która może ułatwić dopuszczenie danego immunoterapeutyku do stosowania w terapiach onkologicznych.

Z pewnością w kolejnych badaniach należy uwzględnić różnice w odpowiedzi immunologicznej w różnych typach raka jajnika a także zwrócić uwagę na możliwą toksyczność dawek oraz występowanie działań niepożądanych, w tym ryzyko występowania niepłodności u młodych kobiet poddawanych terapii [1]. Kluczowe ponadto wydaje się znalezienie odpowiedzi na pytania dotyczące wpływu mikrośrodowiska nowotworu (TME – *tumor microenvironment*) na przebieg choroby oraz interakcji nowotworu z układem immunologicznym gospodarza [56]. Rozwój immunoterapii w leczeniu onkologicznym w ostatnich latach pozwala sądzić, że inhibitory szlaku PD-1/ PD-L1, PD-L2 będą w przyszłości częściej wykorzystywane w terapii raka jajnika.

PIŚMIENICTWO

- Zhu X, Lang J. Programmed death-1 pathway blockade produces a synergistic antitumor effect: combined application in ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(5):e64.
- Maine CJ, Aziz NHA., Chatterjee J et al. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63(3):215-224.
- Hamanishi J, Mandai M, Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int Immunol.* 2016;28(7):339-348.
- Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematol Pol.* 2012;43(2):132-145.
- Probst HC, McCoy K, Okazaki T, Honjo T, van den Broek M. Resting dendritic cells induce peripheral CD8+ T cell tolerance through PD-1 and CTLA-4. *Nat Immunol.* 2005;6(3):280-286.
- Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses. *Eur J Immunol.* 2003;33(10):2706-2716.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
- Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19(7):813-824.
- Emens LA, Kok M, Ojalvo LS. Targeting the programmed cell death-1 pathway in breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(2):142-147.
- Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:233-258.
- Grewal IS, Flavell RA. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:111-135.
- Siwiec A, Majdan M. The role of the PD-1 protein in pathogenesis of autoimmune diseases, with particular consideration of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Postepy Hig Med Dosw. (online)* 2015;69:534-542.
- Schwartz RH, Mueller DL, Jenkins MK, Quill H. T-cell clonal anergy. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1989;54(2):605-610.
- Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4015-4022.
- Webb JR, Milne K, Kroeger DR, Nelson BH. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):293-302.
- Le Mercier I, Lines JL, Noelle RJ. Beyond CTLA-4 and PD-1, the Generation Z of Negative Checkpoint Regulators. *Front Immunol.* 2015;6:418, doi: 10.3389/fimmu.2015.00418.
- Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* 1996;8(5):765-772.
- Yamazaki T, Akiba H, Iwai H et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol.* 2002;169(10):5538-5545.
- Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunol Rev.* 2009;229(1):114-125.
- Nishimura H, Agata Y, Kawasaki A et al. Developmentally regulated expression of the PD-1 protein on the surface of double-negative (CD4-CD8-) thymocytes. *Int Immunol.* 1996;8(5):773-780.
- Freeman GJ, Wherry EJ, Ahmed R, Sharpe AH. Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1-PD-1 ligand blockade. *J Exp Med.* 2006;203(10):2223-2227.
- Finger LR, Pu J, Wasserman R et al. The human PD-1 gene: complete cDNA, genomic organization, and developmentally regulated expression in B cell progenitors. *Gene* 1997;197(1-2):177-187.
- Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, Kawauchi M, Honjo T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics* 1994;23(3):704-706.
- Long EO. Regulation of immune responses through inhibitory receptors. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:875-904.
- Sidorenko SP, Clark EA. The dual-function CD150 receptor subfamily: the viral attraction. *Nat Immunol.* 2003;4(1):19-24.
- Okazaki T, Maeda A, Nishimura H, Kurosaki T, Honjo T. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(24):13866-13871.
- Nishimura H, Honjo T, Minato N. Facilitation of beta selection and modification of positive selection in the thymus of PD-1-deficient mice. *J Exp Med.* 2000;191(5):891-898.
- Mazanet MM, Hughes CC. B7-H1 is expressed by human endothelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis. *J Immunol.* 2002;169(7):3581-3588.
- Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005;25(21):9543-9553.

30. Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC θ . *FEBS Lett.* 2004;574(1-3):37-41.
31. Dong H, Strome SE, Matteson EL et al. Costimulating aberrant T cell responses by B7-H1 autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111(3):363-370.
32. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999;5(12):1365-1369.
33. Ishida M, Iwai Y, Tanaka Y et al. Differential expression of PD-L1 and PD-L2, ligands for an inhibitory receptor PD-1, in the cells of lymphohematopoietic tissues. *Immunol Lett.* 2002;84(1):57-62.
34. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(9):3360-3365.
35. Abiko K, Mandai M, Hamanishi J et al. PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction. *Clin Cancer Res.* 2013;19(6):1363-1374.
36. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(19):12293-12297.
37. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54(4):307-314.
38. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood* 2008;111(7):3635-3643.
39. Dong H, Strome SE, Salomao DR et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8(8):793-800.
40. Blank C, Brown I, Peterson AC et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2004;64(3):1140-1145.
41. Yao S, Wang S, Zhu Y et al. PD-1 on dendritic cells impedes innate immunity against bacterial infection. *Blood* 2009;113(23):5811-5818.
42. Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP et al. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol.* 2008;181(10):6738-6746.
43. Taube JM, Young GD, McMiller TL et al. Differential Expression of Immune-Regulatory Genes Associated with PD-L1 Display in Melanoma: Implications for PD-1 Pathway Blockade. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3969-3976.
44. Wolffe SJ, Strebovsky J, Bartz H et al. PD-L1 expression on tolerogenic APCs is controlled by STAT-3. *Eur J Immunol.* 2011;41(2):413-424.
45. Noman MZ, Desantis G, Janji B et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med.* 2014;211(5):781-790.
46. Zhong X, Tumang JR, Gao W, Bai C, Rothstein TL. PD-L2 expression extends beyond dendritic cells/macrophages to B1 cells enriched for V(H)11/V(H)12 and phosphatidylcholine binding. *Eur J Immunol.* 2007;37(9):2405-2410.
47. Latchman Y, Wood CR, Chernova T et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261-268.
48. Tseng SY, Otsuji M, Gorski K et al. B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells. *J Exp Med.* 2001;193(7):839-846.
49. Youngnak P, Kozono Y, Kozono H et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(3):672-677.
50. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167-3175.
51. Good-Jacobson KL, Szumilas CG, Chen L, Sharpe AH, Tomayko MM, Shlomchik MJ. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells. *Nat Immunol.* 2010;11(6):535-542.
52. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-2454.
53. Crotzer DR, Sun CC, Coleman RL, Wolf JK, Levenback CF, Gershenson DM. Lack of effective systemic therapy for recurrent clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):404-408.
54. Varga A, Piha-Paul SA, Ott PA et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: Interim results from a phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2015;33 (Suppl; abstr 5509). [Abstr #5510].
55. Gadducci A, Guerrieri ME. Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecological Cancers: Update of Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer Res.* 2017;37(11):5955-5965.
56. Bose CK. Immune Checkpoint Blockers and Ovarian Cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017;38(2):182-189.
57. Disis ML, Patel MR, Pant S et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: A phase Ib, open-label expansion trial. *J Clin Oncol* 2015;33 (Suppl; abstr 5509). [Abstr #5509].
58. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, Devgan G, Monk BJ. Avelumab (anti-PD-L1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer: JAVELIN Ovarian 200 Phase III study design. *Future Oncol.* 2018; doi: 10.2217/fon-2018-0070.
59. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455-2465.
60. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;ePub - PMID: 29508855.
61. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol.* 2018;29(1):84-91.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Iwona Wertel

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081, Lublin
e-mail: iwonawertel@wp.pl

Nadesłano: 21.05.2018

Zaakceptowano: 13.06.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**INHIBITORY EZH2 NOWĄ OPCJĄ TERAPEUTYCZNĄ W LECZENIU
NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO CHŁONIAKA GRUDKOWEGO****EZH2 INHIBITORS AS A NEW THERAPEUTIC OPTION
FOR THE TREATMENT OF RELAPSED OR RECURRENT
FOLLICULAR LYMPHOMA****Michał Kwiatek¹, Łukasz Pruchniewski¹, Joanna Kwiatek², Maciej Kaźmierczak¹,
Krzysztof Lewandowski¹**¹KATEDRA I KLINIKA HEMATOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU, POZNAŃ, POLSKA²KLINIKA REUMATOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU, POZNAŃ, POLSKA**STRESZCZENIE**

Chłoniak grudkowy (FL – *follicular lymphoma*) jest najczęściej występującym chłoniakiem indolentnym (łagodnym). Pierwszoliniowe leczenie oparte jest na immunonochemioterapii z wykorzystaniem przeciwciała anti-CD20 – rytuksymabu i charakteryzuje się wysokim odsetkiem odpowiedzi. Choroba jednak jest w większości przypadków niewyleczalna. W trakcie jej przebiegu dochodzi do częstych wznów oraz transformacji do innych chłoniaków o wyższym stopniu złośliwości. Leczenie nawrotów FL jest trudnym problemem klinicznym stąd prowadzone są prace nad wykorzystaniem nowych leków. Pierwsze wyniki prowadzonych badań klinicznych nad zastosowaniem tazemetostatu – inhibitora EZH2 u chorych z opornym lub nawrotowym FL z potwierdzoną obecnością mutacji EZH2 pokazują, że leczenie to może być alternatywą dla stosowanych obecnie schematów, opartych na immunochemioterapii.

SŁOWA KLUCZOWE: chłoniak foliкулярny, mutacja EZH2, inhibitory EZH2**ABSTRACT**

Follicular lymphoma (FL) is the most common of indolent non-Hodgkin's lymphomas. Its first-line treatment, based on immuno-chemotherapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab, is characterized by a high overall response rate to therapy. However, the disease is not curable in most cases and frequent relapses and transformations to other higher-grade lymphomas are observed. The effectiveness of the treatment of relapsed or refractory FL is not satisfactory, therefore the novel drugs are under investigation. Data from clinical trials with tazemetostat (an EZH2 inhibitor) in a group of patients with confirmed presence of the EZH2 mutation showed that this treatment may be an alternative to currently used chemotherapy regimens.

KEY WORDS: follicular lymphoma, mutation EZH2, inhibitors EZH2

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1095-1098

WSTĘP

Chłoniak grudkowy (FL – *follicular lymphoma*) jest drugim po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*) najczęściej występującym chłoniakiem nie-Hodgkina w Stanach Zjednoczonych Ameryki i Europie Zachodniej. Wśród chłoniaków o indolentym (powoli postępującym) przebiegu zajmuje pierwsze miejsce [1].

U chorych bezobjawowych z małą masą guza stosuje się strategię polegającą na obserwacji (*watch and wait*), bez leczenia. W przypadku zaistnienia wskazań do leczenia, w zależności od stadium zaawansowania choroby, stosuje się radioterapię (IF-RT – *involved-field radiotherapy*) lub/i immunochemioterapię z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 – rytuksymabu.

Będący standardem w pierwszej linii leczenia schemat CHOP-R (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon, rytuksymab) pozwala na uzyskanie odpowiedzi (ORR – *overall respondent rate*) u ponad 90% chorych [2]. Leczenie podtrzymujące oparte o monoterapię rytuksymabem w sposób znaczący wydłużyło przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – *progression free survival*), nie wpływając jednocześnie na długość całkowitego przeżycia chorych (OS – *overall survival*). [3]. Mimo dużej efektywności leczenia, w większości przypadków choroba jest niewyleczalna [2]. U chorych, którzy uzyskali remisję całkowitą często dochodzi do nawrotów choroby. W części przypadków obserwuje się transformację do innych chłoniaków o wyższym stopniu złośliwości, stąd w przypadku wznowy wskazana jest weryfikacja rozpoznania

histopatologicznego. Casulo i wsp. w oparciu o analizę blisko 600 chorych z FL wykazali, że u 19% pacjentów dochodziło do wznowy choroby przed upływem dwóch lat od zakończenia immunochemioterapii wg schematu CHOP-R. Wpływało to znamienne na 5-letnie przeżycia w porównaniu z pacjentami, u których remisja po leczeniu utrzymywała się przez okres dłuższy niż 24 miesiące (50% vs. 90%) [4]. Szybka wznova po zastosowanym leczeniu, będąca niezależnym czynnikiem prognostycznym oraz liczne działania niepożądane po zastosowaniu immunochemioterapii są przyczyną konieczności poszukiwania nowych metod leczenia FL. Jedną z nich jest zastosowanie inhibitorów enzymu uwarunkowanego obecnością mutacji genu EZH2, której występowanie potwierdzono u blisko 30% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego [5]. Pierwsze wyniki prowadzonych badań klinicznych nad zastosowaniem tazemetostatu – inhibitora EZH2 u chorych z opornym lub nawrotowym FL, z potwierdzoną obecnością mutacji EZH2 pokazują, że leczenie to może być alternatywą dla stosowanych obecnie schematów opartych o chemioterapię [6].

PRZEWIDYWANIE NAWROTU CHŁONIAKA GRUDKOWEGO I JEGO TERAPIA

Dla chorych z chłoniakiem grudkowym opracowano skalę prognostyczną FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) opartą na analizie pięciu czynników: wiek pacjenta w momencie rozpoznania (powyżej i poniżej 60. roku życia), stopień zaawansowania choroby wg Ann Arbor w momencie rozpoznania (I-II i III-IV), stężenie hemoglobiny (poniżej i powyżej 120 g/L), stężenie dehydrogenazy mleczanowej (w normie i powyżej normy) oraz liczba lokalizacji węzłowych (poniżej 4 lokalizacji lub 4 i więcej). Pozwala ona zakwalifikować pacjentów do jednej z trzech grup: niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Przynależność do danej grupy wpływa na przewidywany okres przeżycia [7, 8]. W 2015 roku Pastore i wsp. zaproponowali nowy algorytm prognostyczny m7-FLIPI, który jest rozszerzeniem skali prognostycznej FLIPI o czynniki genetyczne mające wpływ na przebieg FL oraz stan ogólny określony wg skali sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) w momencie rozpoznania choroby. Wykazali, że klinicznie istotnych jest siedem mutacji, których obecność powinna być analizowana przed rozpoczęciem leczenia: EZH2, ARID1A (dwie mutacje prognostycznie korzystne) oraz MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP i CARD11 (mutacje prognostycznie niekorzystne) [9].

Skala FLIPI pozwala także na podział pacjentów leczonych w pierwszej linii rytuksymabem na dwie grupy ryzyka (niskie / pośrednie i wysokie) wczesnego nawrotu choroby. Umożliwia również przewidywanie transformacji histopatologicznej chłoniaka grudkowego w chłoniaka o wyższym stopniu złośliwości [10, 11]. Czynniki wpływającymi niekorzystnie na długość przeżycia chorych są:

- zły stan ogólny w momencie rozpoznania choroby,
- nacieczenie przewodu pokarmowego,
- nieuzyskanie całkowitej remisji po pierwszej linii leczenia.

Natomiast na czas wolny od progresji choroby negatywnie wpływają:

- zwiększona ekspresja BCL-2 oraz CD10 w badaniu immunohistochemicznym,
- zły stan ogólny pacjenta w czasie rozpoznania,
- niskie stężenie albumin w surowicy,
- obecność limfocytozy we krwi oraz nacieczenie przewodu pokarmowego [12].

Leczenie nawrotowego lub opornego FL z uwagi na częstość występowania oraz charakter kliniczny choroby (nawrotowość) stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej hematologii. Bardzo istotnym klinicznie aspektem jest konieczność ponownej weryfikacji histopatologicznej FL w przypadku każdorazowego stwierdzenia choroby nawrotowej lub opornej na leczenie z uwagi na wysoki odsetek transformacji FL do chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości. Standardowe leczenie nawrotowego lub opornego FL opiera się o te same rodzaje terapii, które są wykorzystywane w przypadku zaawansowanego FL w leczeniu pierwszoliniowym: immunochemioterapię (oprócz schematu CHOP-R rozważyć należy schemat BR – bendamustyna z rytuksymabem oraz schematy z zastosowaniem fludarabiny), radioimmunoterapię, rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z lenalidomidem (schemat LR). Terapia w tych przypadkach powinna być inna niż ta zastosowana u pacjenta w pierwszej linii leczenia. Nie zaleca się stosowania rytuksymabu w przypadku stwierdzenia nawrotu FL w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia stosowania tego leku [13, 14]. W przypadku pacjentów z nawrotowym FL, kwalifikujących się do intensywnej terapii, rozważyć należy autoprzeszczepienie komórek hematopoetycznych [15].

Głównym celem zastosowania leków nowej generacji (terapia celowana) jest nie tylko zmniejszenie działań niepożądanych w porównaniu z powszechnie obecnie stosowaną immunochemioterapią, ale przede wszystkim wydłużenie i poprawienie jakości życia poprzez stosowanie terapii celowanej, powikłanej mniejszą liczbą działań niepożądanych. Grupami leków, z którymi wiąże się największe nadzieje, są przeciwciała monoklonalne anty-CD20 nowej generacji, leki immunomodulujące, takie jak: lenalidomid, inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory ścieżki sygnałowej PI3K (*phosphoinositide 3 kinase*), inhibitory bcl-2 (białka regulujące apoptozę) oraz inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (*checkpoint inhibitors*) [16–18].

Dużą nadzieję w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym FL wiąże się także z leczeniem epigenetycznym, w tym inhibitorami EZH2.

ZNACZENIE MUTACJI MODYFIKUJĄCYCH PROCESY EPIGENETYCZNE W FL

Mutacje epigenetyczne to mutacje modyfikujące procesy, będące dziedzicznymi mechanizmami regulującymi ekspresję genów (m.in. metylację DNA i modyfikację histonów), niezależnie od zmian w sekwencji samego DNA. Ich funkcjonowanie odpowiedzialne jest za utrzymanie prawidłowej struktury chromatyny i kontrolę nad ekspresją

genów. Zaburzenia w obrębie mechanizmów epigenetycznych, prowadzące do powstania nieprawidłowej chromatyny i zaburzeń transkrypcji, które współwystępują z mutacjami genetycznymi są odpowiedzialne za rozwój i progresję chorób nowotworowych [19]. Zaburzenia epigenetyczne, występujące w FL dotyczą: metylacji histonów, acetylacji histonów oraz remodelingu nukleosomu. Za poszczególne nieprawidłowości odpowiedzialne są mutacje warunkujące upośledzone funkcjonowanie enzymów biorących udział w procesach epigenetycznych: CREBBP i EP300 (acetylacja histonów); EZH2 i KMT2D (metylacja histonów); SWI/SNF, H1/H2, MEF2B (remodeling nukleosomu) [20].

MUTACJE MODYFIKUJĄCE METYLOTRANSFERAZĘ EZH2

Opisano występowanie 10 mutacji somatycznych (dwie z nich: Y646N, Y646F są najczęstsze) zaburzających działanie metylotransferazy EZH2 będącymi mutacjami nabycia funkcji (*gain of function*). Mutacje te odpowiedzialne są za upośledzenie procesu metylacji histonu H3 lizyny 27 (H3K27) kontrolowanego przez metylotransferazę EZH2 (*enhancer of zeste homolog 2*). Według Huet i wsp., na podstawie analizy 159 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym PRIMA, występuje ona u 29% (n=46) pacjentów z rozpoznaniem FL [5]. Bodor i wsp. wykazali obecność jednej z 10 mutacji zaburzających działanie EZH2 u 27% pacjentów z FL (n=101) [21]. Nieprawidłowa metylacja H3K27, upośledzająca epigenetyczny mechanizm hamujący podział komórki, uważana jest za jeden z czynników warunkujących powstawanie chłoniaków B-komórkowych, w tym FL [22]. Mutacje EZH2 nie są specyficzne dla chłoniaków, ich obecność wykazano także w nowotworach gruczołu krokowego, piersi, nerki, jelita grubego, szyjki macicy, układu moczowego oraz w niedrobnokomórkowym raku płuc, chrzestniakomięsakach i czerniakach [23–25].

Występowanie mutacji EZH2 jest czynnikiem prognostycznie korzystnym w momencie rozpoznania FL. Wspominana powyżej analiza pacjentów z badania PRIMA, wykazała, że jej obecność wydłuża czas wolny od progresji choroby u pacjentów z remisją choroby, nie ma jednak wpływu na całkowite przeżycie [5].

INHIBITORY EZH2 – PIERWSZE WYNIKI STOSOWANIA U CHORYCH Z FL

Z uwagi na udowodniony związek pomiędzy nadmierną ekspresją EZH2 a chorobami nowotworowymi rozpoczęto prace nad lekami będącymi inhibitorami metylotransferazy EZH2. Doprowadziło to do opracowania nowych cząsteczek o takim mechanizmie działania [26, 27]. Jedną z nich jest cząsteczka EPZ 6438 – tazemetostat [27]. Analiza grupy 64 pacjentów (21 pacjentów z chłoniakami b-komórkowymi oraz 43 pacjentów z guzami litymi), którzy otrzymali tazemetostat w pierwszej fazie badań klinicznych (lek podawano w dawkach w zakresie od 100 do 3200 mg / dziennie w kolejnych podgrupach

pacjentów), wykazała niską toksyczność leku. Jedynym powikłaniem o 4. stopniu toksyczności była małopłytkowość, którą w tym stopniu nasilenia stwierdzono u jednej osoby w grupie 64 badanych chorych. Poza tym najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi o mniejszym stopniu nasilenia były: nudności, niedokrwistość, przewlekłe zmęczenie i skurcze mięśniowe. Prowadzone badanie wykazało skuteczność leku u pacjentów z niezłośliwymi chłoniakami B-komórkowymi. Efektywność leku w połączeniu z wysokim profilem bezpieczeństwa spowodowała rozpoczęcie badań klinicznych 2 fazy [28]. Na Międzynarodowej Konferencji dotyczącej Chłoniaków Złośliwych (*International Conference on Malignant Lymphoma*) w Lugano w 2017 roku zaprezentowane zostały wyniki wieloośrodkowych badań dotyczących stosowania tazemetostatu u pacjentów z FL oraz DLBCL [6]. Wykazano, że całkowity odsetek odpowiedzi u pacjentów z FL, u których stosowano co najmniej 3 linie leczenia, z obecną mutacją genu EZH2 wynosił 92% (n=12), a bez obecności mutacji 26% (n=14). Dużo mniejszy ORR obserwowano u pacjentów z DLBCL leczonych tazemetostatem – 29% (n=5) u chorych z potwierdzoną mutacją oraz 15% (n=18) bez mutacji EZH2 [29].

U części chorych z mutacją EZH2 stwierdzano oporność na leczenie tazemetostatem. Jej mechanizm polega na zaburzeniu ścieżki sygnałowej kinazy 3-fosfatydilinozytolu oraz występowaniu innych specyficznych mutacji. Istnieje możliwość przełamania tej oporności przy zastosowaniu innych leków z grupy inhibitorów EZH2. Obecnie, we wcześniejszej fazie badań klinicznych są cząsteczki UNC1999 oraz EED226 [30].

PODSUMOWANIE

Zastosowanie inhibitorów EZH2, jak i pozostałych leków nowej generacji, wymaga dalszych badań klinicznych 3 fazy. Już obecnie zauważalna jest jednak ich wysoka skuteczność u chorych z FL z obecną mutacją EZH2. Wymusza to natomiast wprowadzenie nowych standardów diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej chłoniaka grudkowego.

PIŚMIENICTWO

1. Smith A, Crouch S, Lax S et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575–1584.doi:10.1038/bjc.2015.94
2. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725–3732.doi:10.1182/blood-2005-01-0016
3. Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer*. 2014;120(12):1830–1837.doi:10.1002/cncr.28659

4. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516–2522. doi:10.1200/JCO.2014.59.7534
5. Huet S, Xerri L, Tesson B et al. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations. *Blood Cancer J*. 2017;7(4):e555. doi:10.1038/bcj.2017.32
6. Morschhauser F, Salles G, P. M et al. INTERIM REPORT FROM A PHASE 2 MULTICENTER STUDY OF TAZEMETOSTAT, AN EZH2 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMAS. *Hematological Oncology*. 2017;35:24–25. doi:10.1002/hon.2437_3
7. Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:216–225. doi:10.1182/asheducation-2007.1.216
8. Montoto S, Lopez-Guillermo A, Altes A et al. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1484–1489. doi:10.1093/annonc/mdh406
9. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111–1122. doi:10.1016/S1470-2045(15)00169-2
10. Buske C, Hoster E, Dreyling M et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006;108(5):1504–1508. doi:10.1182/blood-2006-01-013367
11. Gine E, Montoto S, Bosch F et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(10):1539–1545. doi:10.1093/annonc/mdl162
12. Du XY, Hu K, Zhao W et al. [Clinical Features, Treatment and Prognostic Factors of 94 Patients with Follicular Lymphoma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;26(3):756–764. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2018.03.021
13. Martin P. Management of relapsed/refractory follicular lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16 Suppl 10(4):1–12.
14. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2018;93(2):296–305. doi:10.1002/ajh.24937
15. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172–1179. doi:10.1016/j.bbmt.2018.03.022
16. Devan J, Musilova K, Janikova A et al. [Novel Findings in Follicular Lymphoma Pathogenesis and the Concepts of Targeted Therapy]. *Klin Onkol*. 2017;30(4):247–257. doi:10.14735/amko2017247
17. Cheah CY, Fowler NH. Novel agents for relapsed and refractory follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(1):41–48. doi:10.1016/j.beha.2017.11.003
18. Becnel MR, Nastoupil LJ. Follicular Lymphoma: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(7):32. doi:10.1007/s11864-018-0550-0
19. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128(4):683–692. doi:10.1016/j.cell.2007.01.029
20. Korfi K, Ali S, Heward JA et al. Follicular lymphoma, a B cell malignancy addicted to epigenetic mutations. *Epigenetics*. 2017;12(5):370–377. doi:10.1080/15592294.2017.1282587
21. Bodor C, Grossmann V, Popov N et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 2013;122(18):3165–3168. doi:10.1182/blood-2013-04-496893
22. Morin RD, Johnson NA, Severson TM et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet*. 2010;42(2):181–185. doi:10.1038/ng.518
23. Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res*. 2008;647(1-2):21–29. doi:10.1016/j.mrfmmm.2008.07.010
24. Chase A, Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2613–2618. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2156
25. Velichutina I, Shakhovich R, Geng H et al. EZH2-mediated epigenetic silencing in germinal center B cells contributes to proliferation and lymphomagenesis. *Blood*. 2010;116(24):5247–5255. doi:10.1182/blood-2010-04-280149
26. Bauge C, Bazille C, Girard N et al. Histone methylases as novel drug targets: developing inhibitors of EZH2. *Future Med Chem*. 2014;6(17):1943–1965. doi:10.4155/fmc.14.123
27. Gulati N, Beguelin W, Giulino-Roth L. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) inhibitors. *Leuk Lymphoma*. 2018;1–12. doi:10.1080/10428194.2018.1430795
28. Italiano A, Soria JC, Toulmonde M et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):649–659. doi:10.1016/S1470-2045(18)30145-1
29. Makita S, Tobinai K. Targeting EZH2 with tazemetostat. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):586–587. doi:10.1016/S1470-2045(18)30149-9
30. Bisserier M, Wajapeyee N. Mechanisms of resistance to EZH2 inhibitors in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2018;131(19):2125–2137. doi:10.1182/blood-2017-08-804344

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Kwiatek Michał

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP
ul. Szamarzewskiego 82/84, 61-101 Poznań
tel.: 793 602 210
e-mail: m.kwiatek@flosmed.pl

Nadesłano: 20.06.2018

Zaakceptowano: 10.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В
БИОЛОГИИ****USE OF STOMATOLOGICAL INDEXES IN BIOLOGY****Андрей В. Зайцев, Нина А. Передерий, Анжела В. Ваценко, Наталья А. Улановская-Цыба, Сергей И. Дубинин,
Валентин А. Пилюгин, Елена В. Силкова, Елена Б. Рябушко, Оксана В. Овчаренко**

ВЫСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ, УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА, УКРАИНА

**Andrey Zaytsev, Nina Perederii, Angela Vatsenko, Natalia Ulanovska-Tsyba, Sergey Dubinin, Valentin Pilugin,
Elena Silkova, Olena Ryabushko, Oksana Ovcharenko**

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

РЕЗЮМЕ**Введение:** Вопрос о междисциплинарном использовании знаний всегда был актуальным. Знания, полученные в одной области науки, могут оказаться эффективными в решении проблем другой дисциплины.**Целью работы** является показание возможности использования показателей кариозного процесса в качестве маркеров биологии.**Материалы и методы:** Материалом служили антропологические коллекции Полтавского краеведческого музея и Полтавского национального педагогического университета им. В.Г. Короленко на предмет заболевания кариесом зубов. Методом послужил сравнительный анализ показателей кариеса в стоматологии и показателей изменчивости в биологии.**Выводы:** Медицинские показатели, взятые за период от века и более, можно представлять в виде показателей изменчивости человеческой популяции (например - нормы реакции в биологии). Динамика подобного представления указывает на изменения в диапазоне нормы реакции в различных средовых условиях. Сопоставляя данные из исторических источников об условиях проживания населения, можно судить о силе реагирования индивида и популяции в целом на определенные факторы окружающей среды. Интерполяция показателей в будущее может указать изменение нормы реакции на действующий сейчас раздражитель в будущем.**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кариес, биология, генотип, фенотип, норма реакции**ABSTRACT****Introduction:** The issue of the interdisciplinary use of knowledge has always been topical. Knowledge obtained in one area of science can be effective in solving problems of another discipline.**The aim** of the work is to show the possibility of using indicators of the carious process as markers of biology.**Materials and methods:** The material based on anthropological collections of Poltava Museum of Local History and Poltava National Pedagogical University of V.G. Korolenko for the disease of dental caries. The method was a comparative analysis of caries in dentistry and indicators of variability in biology.**Conclusions:** Medical indicators taken for a period of a century or more can be represented as indicators of the variability of the human population (for example, the reaction rates in biology). The dynamics of such a representation indicates changes in the range of reaction rates in different environmental conditions. Comparing data from historical sources on living conditions of the population, one can judge the strength of the response of the individual and the population as a whole to certain environmental factors. Interpolation of indicators in the future may indicate a change in the rate of response to the currently acting stimulus in the future.**KEY WORDS:** caries, biology, genotype, phenotype, norm of reaction

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1099-1103

ВВЕДЕНИЕ

Между научными направлениями не существует четкой границы, поэтому области человеческого познания зависимы друг от друга. Однако им свойственна узкая специализация. Это приносит свою пользу – позволяет достичь результатов в разработке частных вопросов.

Но имеет и негативную сторону – затрудняет движение вперед. Поэтому направлениям науки свойственен диалог, приводящий их к взаимообогащению. Такой междисциплинарный синтез в настоящее время все чаще начинает рассматриваться как один из важнейших аспектов возникновения нового знания [1,2].

Проблема междисциплинарных знаний всегда была остроактуальной. Ведь знания, полученные в одной области науки, могут более эффективно помочь продвижению вперед в другой области, так или иначе связанной с первой. Однако подобное наиболее эффективно, если существуют предпосылки о возможности их использования. XXI век, по мнению некоторых ученых, будет столетием отраслей, основанных на силе человеческого интеллекта. Это еще более обуславливает необходимость кооперации между науками [3].

Подобное обстоятельство, в частности, указывает на актуальность интерпретации изучения твердотканых субстанций организма в медицине, в том числе – зубов в стоматологии, ведь анализ этого изучения также может быть использован в смежных областях знаний.

ЦЕЛЬ

Цель написания статьи – возможность применения анализа стоматологического материала дисциплинами, не занимающимися вопросами патологии человеческого организма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала использованы выводы, сделанные на основе изучения антропологических коллекций, собранных сотрудниками Полтавского краеведческого музея, Полтавского национального педагогического университета им. В.Г. Короленко на предмет заболевания кариесом зубов [4,5].

Методом послужил сравнительный анализ показателей кариеса в стоматологии и показателей изменчивости в биологии [6].

ОБЗОР И ОБСУЖДЕНИЕ

Во многих стоматологических работах указано, что кариес зубов занимает одно из наиболее проблематичных мест среди заболеваний человека в современности. Вследствие этого кариесу придают неоднозначную организменную и социальную значимость [7,8,9]. Поэтому изучением кариозной патологии занимаются специалисты из разных областей науки [10, 11, 12, 13, 14].

Некоторые факты, установленные в процессе изучения кариеса, необъяснены. Данное обстоятельство заставляет более внимательно и серьезно отнестись к его изучению [15,16,17].

Затронутый вопрос касается в том числе и биологии, в частности – генетики. Связью между генотипом и кариозной патологией занимались многие исследователи. В прошлом веке некоторые исследователи указывали на влияние наследственности на конституцию зуба и его предрасположенность к кариесу, также отмечали, что морфологические признаки зубов (наличие и строение бороздок, ямок, размеры зуба, их дифференцированность) влияют на их кариесрезистентность. Группа ученых также изучала распре-

ление кариеса в семьях, отличающихся «накоплением» случаев «кариесной атаки» [18].

Были также установлены отношения между кариесом и другими, зависящими от генотипа, показателями. В частности: химический состав слюны, составляющие гуморального иммунитета, элементы клеточного иммунитета, строение челюстей, особенности прикуса и наличие некоторых патсостояний [19].

В XXI-м веке В.Р. Окушко указал, что доминирование наследственной предрасположенности к кариесу должно быть положено в основу современной кариесологии. Он выдвинул гипотезу об эпигенетическом (эпигенетический – относящийся к взаимодействию генетических факторов в процессе развития организма [20]) характере наследования этого заболевания [21]. Другие исследователи также утверждают, что изучение генетических и эпигенетического механизмов в возникновении и развитии кариеса зубов позволит получить новые научные данные, которые дополнят и расширят имеющиеся знания в этой области, что может стать основой для разработки этиологически и патогенетически обоснованных способов лечения и профилактики кариозной патологии [22]

Вышеприведенные положения указывают на неразработанность темы кариеса в генетических рамках вследствие недостаточности знаний. Однако кроме эмпирического существует феноменологический метод познания и объяснения материального и духовного мира, который используется в мировой философии, а также в естествознании и медицине [23]. Согласно ему, описывать явления и предсказывать их течение можно, не вникая в причины [24]. Приняв этот тезис за основу, к изучению кариозного процесса можно привлечь более общую дисциплину – биологию.

Чарльз Дарвин ввел в науку понятие «определенной изменчивости», которое соответствует «адаптивной модификации», т.е. модификационной (фенотипической) изменчивости. Это изменения в организме, связанные с изменением фенотипа вследствие влияния окружающей среды и носящие в большинстве случаев адаптивный характер. Генотип при этом не изменяется [25].

Модификационная изменчивость характеризуется рядом свойств:

1. Это ненаследуемые изменения, за исключением длительных модификаций, которые передаются при бесполом, вегетативном и партеногенетическом размножении.
2. Эти изменения всегда определены, т.е. определенный фактор всегда вызывает определенные изменения.
3. Степень модификационного изменения обычно прямо пропорциональна силе или длительности действия фактора.
4. Модификационные изменения, как правило, адаптивны, т.е. полезны, за исключением морфозов и фенокопий.
5. Модификации обратимы, т.е. если вызвавший их

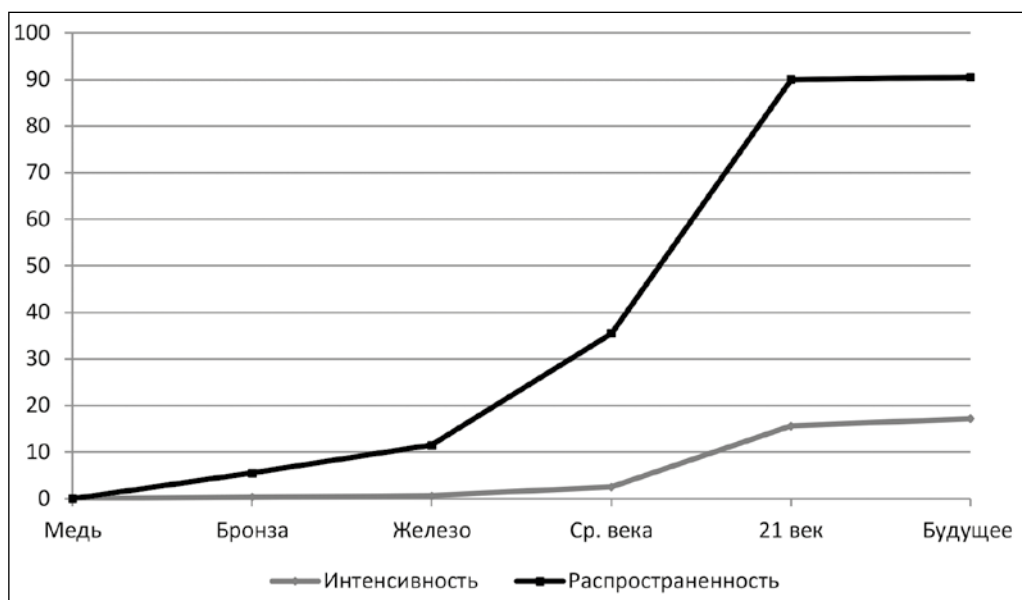


Рис. 1. График изменения показателя интенсивности и распространенности кариеса зубов в разные исторические эпохи (%).

фактор прекращает действие, то изменения исчезают. Исключения составляют морфозы и фенкопии, поскольку они возникают при воздействии факторов в ходе онтогенеза, а онтогенез необратим.

6. Модификационные изменения носят групповой характер.

7. Модификационные изменения небеспредельны.

Причинами модификационной изменчивости являются регуляция действия генов и нарушение в онтогенезе экспрессии генетической информации на разных стадиях – от транскрипции до образования активной белковой молекулы [26].

Из седьмого свойства следует понятие о пределе проявления модификационной изменчивости, который называется нормой реакции. Модификационная изменчивость обусловлена генотипом и имеет различия у особей данного вида. Объясняется норма реакции также спектром возможных уровней экспрессии генов, из которого выбирается тот, который наиболее подходит для данных условий окружающей среды. Норма реакции имеет пределы или границы для каждого биологического вида. Она генетически детерминирована и наследуется. Для разных признаков пределы нормы реакции различны [27].

Для оценки кариеса зубов согласно рекомендациям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) используют показатели распространенности и интенсивности кариеса. Интенсивность поражения кариесом определяется индексом КПУ зубов и КПУ полостей. Она может быть определена как у одного обследуемого, так и у группы индивидов. Индекс КПУ зубов – это сумма кариозных (К), запломбированных (П) и удаленных (У) вследствие осложнений кариеса зубов у одного обследованного. При определении этого и других средних величин индексов интенсивности у

значительного количества населения их сумма разделяется на количество обследованных.

Показатель распространенности характеризует процент лиц, пораженных кариесом. Он определяется отношением числа людей с кариесом к общему количеству обследованных [28].

На основе изучения этих показателей на собранном одонтологическом фоссильном и субфоссильном материале был проведен сравнительный математический многофакторный анализ (метод точечных графов) патологии [29,30].

Результаты исследований были трансформированы в графики. В этой работе представлены графики изменения показателя интенсивности и распространенности кариеса зубов от эпохи меди с прогнозированием в будущее (рис. 1). Графики показывают динамику показателей кариеса зубов – их эволюцию в различные исторические периоды на территории современной Украины. В эти периоды на человеческую популяцию, живущую на указанной территории, воздействовали различные средовые факторы [31, 32].

При экстраполяции результатов графиков на положения биологии, очень похоже, что их ветви представляют собой не что иное как вышеописанные изменения дентальных органов в виде кариозной патологии вследствие смены воздействий факторов окружающей среды, т.е. – изменения фенотипа. Это представляет собой не что иное, как показатели нормы реакции. Рис.1.

Динамика графиков показывает, что кариозный процесс за время своего существования в выбранном интервале развития человеческой популяции осуществил несколько количественных и качественных изменений. Заметен одновременный положительный тангаж ветвей распространенности и интенсивности, однако, угол его различный.

ВЫВОДЫ

1. Медицинские показатели, в частности – показатели распространенности и интенсивности кариеса, взятые за длительный исторический период, занимающий временной отрезок от века и более, можно представлять в виде показателей изменчивости человеческой популяции (такие как норма реакции в биологии, например).
2. Динамика подобного представления указывает на изменения в диапазоне нормы реакции в различных средовых условиях.
3. Сопоставляя данные из исторических источников об условиях проживания населения, можно судить о силе реагирования индивида и популяции в целом на определенные факторы окружающей среды.
4. Интерполяция показателей в будущее может указать изменение нормы реакции на действующий сейчас раздражитель в будущем.

REFERENCES

1. Averyanov A.N. Systemnoye poznanie mira [System knowledge of the world: methodological problems]. Politizdat; 1985, 263.
2. Yaskevich Ya.S. Filosofiya i metodologiya nauki. Voprosi i otveti: polnyi kurs podgotovki k kandidatskomu ekzaminu [Philosophy and methodology of science. Questions and answers: a full course of preparation for the candidate exam]. Minsk: Higher school; 2007, 656.
3. Shubina N.L. Nauchnaya communicatsiya: poiski razumnogo compromissa [Scientific communication: the search for a reasonable compromise]. News of the Hertsen' Russian State Pedagogical University. 2009; 104: 87-96.
4. Artemyev A.V. Evolyutsiyni osoblivosti rozvitku zahvoryuvan na karies zubiv u lyudini: avtoref. dis. na zdobuttya stupenya cand. med. nauk: spets. 14.01.22 «Stomatologiya» [Evolutionary peculiarities of the development of diseases of dental caries in humans: author's abstract for obtaining the degree of candidate of Medical Sciences: specialty 14.01.22 «Stomatology»]. Poltava: 2012, 19.
5. Kaskova L.F. Evolyutsionnie osobennosti razvitiya kariesa u cheloveka. [Evolutionary peculiarities of the development of a caries in humans] / L.F. Kaskova, A.V. Zaitsev, A.V. Artemyev. – K.: Center for the surveying of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ukrainian Society for the Protection of Historical and Cultural Monuments, 2013, 80.
6. Simanovsky S.I. Sravnitelniy analiz kak method issledovaniya v politicheskoy nauke [Comparative analysis as a method of research in political science]. Vesti BDPU. 2002; 4: 165-171.
7. Zaytsev A, Vatsenko A, Perederii N et al. A study of dental caries problem in its biological aspect. Medical teacher. 2017; 39: 1402–1407.
8. Petrushanko T, Chereda V, Loban G. Yakisniy sklad microbiocenozy porozhnini rota osib molodogo viku z riznoyu intensivnistyu kariesu [Qualitative composition of microbiocenosis of the mouth of persons of young age with different caries intensity]. World of Medicine and Biology. 2013; 1: 57-58.
9. Terapevtichna stomatologiya: Pidruchnik dlya studentov stomatologichnih facultetov vishchih medichnih navchalnih zakladiv IV akreditatsii u dvoh tomah [Therapeutic dentistry: A textbook for students of dental departments of Higher Medical Education Institutions of IV level of accreditation in two volumes / Edited by prof. A.K. Nikolysin]. Poltava: «Divosvit»; 2005, 392.
10. Buzhilova A.P. Homo sapiens: istoriya bolezni [Homo sapiens: history of disease]. M.: Languages of Slavic culture; 2005, 320.
11. Ronlin D.G. Bolezni drevnih lyudey [Diseases of ancient people] Science; 1965, 305.
12. Dobrovolskaya M.V. K metodike raboti s materialami krematsii. [About the method of work with cremation materials]. Brief Communications of the Institute of Archeology. 2010; 234: 85-98.
13. Zubova A, Molodin V, Chikisheva T. Pervye rezultati sravnitel'nogo analiza odontologicheskikh haracteristic populyatsiy odinovskoy kulturi: k vorosu o yuzhniy migratsiyah [The first results of the comparative analysis of the odontological characteristics of the populations of the Odino culture: the question of southern migration]. Problems of Archeology, Ethnography and Anthropology of Siberia and the Adjacent Territories. 2016; V. XXII: 292-298.
14. Marphina O. Istoriya antropologicheskikh issledovaniy v Belarusi [The History of Anthropological Studies in Belarus]. Minsk: Belarusian Science; 2015, 405.
15. Okushko O.R. K «teoreticheskoy stomatologii» [To «theoretical dentistry»]. New in dentistry. 2003; 4: 4-6.
16. Zaitsev A, Kotelevskaya N, Boichenko O et al. Antagonizm Dyubua v sovremennih usloviyah [Dubois antagonism in modern conditions] Ukrainian Dental Almanac. 2016; 1 (1); 33-36.
17. Perederii N.A. Funktsionalnost microbioti pri parazitologii [Functionality of microbiota in pathology]. World of Medicine and Biology. 2017; 3 (61): 177-181.
18. Meditsinskaya i klinicheskaya genetika dlya stomatologov; uchebnik dlya vuzov [Medical and clinical genetics for stomatologists: a textbook for high schools, edited by O.O. Yanushevich .M.: GEOTAR-MEDIA; 2009, 400.
19. Nasledstvennost karies – peredaetsya li karies po nasledstvu – stomatologicheskii portal [Heredity and caries - caries are inherited by the heritage – stomatological portal] MyDentist.ru <http://mydentist.ru/blog/nasledstvennost-i-karies/>
20. Ecologicheskii entsiklopedicheskii slovar [tekst], [dlya studentov i prepodavateley estestvennonauchnih i ekonomicheskikh facultetov vuzov], [nauch.red. V.V. German] [Ecological Encyclopedic Dictionary, [Text], [For Students and Teachers of Natural Sciences and Economics Faculties of Universities], [scientific edition by V.V. German] Chisinau: Editorial Board of the Moldavian Soviet Encyclopedia. 1990; 406.
21. Okushko V.R. Nasledstvenniy faktor kariesa v kachestve epigeneticheskogo fenomena [Hereditary factor of caries as an epigenetic phenomenon] Innovations in dentistry. 2013; 1: 43-46.
22. Litinskaya O.V. Perspektivi vivchennya genetichnih i epigenetichnih chinnikov u vinekenni ta rozvitku kariesu [Prospects for the study of genetic and epigenetic factors in the appearance and development of dental caries] Clinical Dentistry. 2016; 3: 10-14.
23. Fenomenologiya. – Filosofiya. Osnovniye ponyatiya filosofii Phenomenology. - Philosophy. Basic concepts of philosophy. <https://progs-shool.ru/obshhij-kurs-filosofii/488-fenomenologiya.html>
24. Gnedenko B.V. Ocherki po istorii matematiki v Rossii [Essays about the history of mathematics in Russia]. M.-L.: OGI; 1946, 247.
25. Dubinin S, Ulanovskaya-Tsiba N, Vatsenko A. Osnovi medichnoi biologii: navchalniy posibnik z medichnoi biologii, parazitologii i genetiki dlya studentiv VNMZ Ukraini IV rivnya akreditatsii [The basis of Medical Biology: A Manual for Medical Biology, Parasitology and Genetics for the students of the HMEI of Ukraine IV accreditation level. Poltava; 2012, 336.
26. xarakteristika-modifikacionnoie-izmenchivosti-i-ee-znachenie-i-selekcii <http://www.phytology.ru/razmnojenie-rastenii/xarakteristika-modifikacionnoie-izmenchivosti-i-ee-znachenie-i-selekcii.html>
27. Modifikatsionnaya izmenchivost [Modificational variation] Wikipedia https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%87%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C

28. Terapevtichna stomatologiya. Pidruchnik dlya studentiv stomatologichnogo facul'tetu vishchih navchalnih zacladiv IV rivnya akkreditatsii / za red. A. Nikolishina [Therapeutic dentistry. Tutorial for Students of the Department of Dentistry of Higher Medical Educational Institutions IV level of accreditation / Edited by Anatoliy Nikolishin] – 2nd Edition, corrected and supplemented. Vinnitsa: New Book; 2012, 680.
29. Artemyev A.V. Evolutsiyni osoblivosti rozvitku zahvoryuvan na karies zubiv u lyudini: avtoref. dis. na zdobuttya stupenya cand.med.nauk: spets. 14.01.22 «Stomatology» [Evolutionary peculiarities of the development of diseases of dental caries in humans: author's abstract. dis. for obtaining the degree of candidate of Medical Sciences: specialty 14.01.22 «Stomatology»]. Poltava: 2012; 19.
30. Kaskova L.F. Evolutsiyni osobennosti razvitiya kariesa u cheloveka [Evolutionary features of human caries development] / L.F. Kaskova, A.V. Zaitsev, A.V. Artemyev - K.: Center for the Surveying of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ukrainian Society for the Protection of Historical and Cultural Monuments; 2013, 80.
31. Artemyev A.V. Evolyutsiyni osoblivosti rozvitku zahvoryuvan na karies zubiv u lyudini: avtoref. dis. na zdobuttya stupenya cand.med.nauk: spets. 14.01.22 «Stomatology» [Evolutionary peculiarities of the development of diseases of dental caries in humans: author's abstract. dis. for obtaining the degree of candidate of Medical Sciences: specialty 14.01.22 «Stomatology»]. Poltava: 2012; 19.
32. Kaskova L.F. Evolutsiyni osobennosti razvitiya kariesa u cheloveka / L.F. Kaskova, A.V. Zaitsev, A.V. Artemyev [Evolutionary features of human caries development] - K.: Center for the Surveying of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ukrainian Society for the Protection of Historical and Cultural Monuments. 2013, 80.

Данная статья является фрагментом научно-исследовательской работы «Механизмы влияния болезнетворных факторов на стоматологический статус лиц с соматической патологией, пути их коррекции и блокирования» № 0115 U001138.

Вклад авторов:

В порядке очерёдности авторов.

Конфликт интересов:

Автора не заявляют о конфликте интересов.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Нина А. Передерий

ул. Соборности, 50, кв. 47, 36000 Полтава, Украина

тел: +380683488826

e-mail: perederii.nina@gmail.com

Прислана: 21.04.2018

Утверждена: 10.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE**ASSORTMENT OF HERBAL MEDICINES OF THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES****ASORTYMENT PREPARATÓW ZIOŁOWYCH W LECZENIU CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO****Ivanna V. Sakhandia, Kostyantyn L. Kosyachenko**
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE**ABSTRACT**

Introduction: Medicinal plants are an effective means of prevention of many cardiovascular diseases in high-risk groups. Also, they are often used as a means of adjuvant therapy. Centuries of experience in the use of medicinal plants in folk medicine is the result of their relatively high efficiency and their wide distribution in natural ecosystems, and sometimes close to human habitation.

The aim of this work is to study the assortment of herbal medicinal products and to consider examples of the basic methods of treatment of cardiovascular diseases with medicinal plants.

Materials and methods: In the work the marketing method, monitoring methods, logical generalization, grouping and graphic method of research were used. A comparative analysis of the assortment and economic availability of cardiologic drugs of plant origin, presented on the pharmaceutical market of Ukraine.

Review: As the study showed, in the period under review the total assortment of the Ukrainian phytopreparation market had a pain of two thousand titles, namely: 2280, which was about 17%, that is almost a fifth of the officially published figure for all drugs registered for period 2001-2016 years (13,5 thousand). This is a rather high indicator, indicating the importance of drugs with medicinal plant raw materials (MP RM) for the treatment and prevention of various diseases. Among the medicinal forms of plant almost half (41,8%) falls on the share of liquid forms: solutions for internal or external use, for injections, drops, syrups, etc., 31,6% are solid dosage forms: capsules, powders, etc. More than 13% of the assortment for soft forms: ointments, liniments, suppositories, etc. Among medicines there are also medicinal herbal remedies in the form of collections, briquettes, tea, whose specific gravity is 9,1%. Other dosage forms, which account for only 3,7%, represented by aerosols (15 items), concentrates, cubes.

Conclusions: The list of plants that have been shown to reflect the main approaches to the herbal medicine of diseases of the cardiovascular system: it is the use of cardiac glycosides the first high-performance drugs to treat heart failure; the P-active compounds that strengthen blood vessels and regulate the body's metabolism; a variety of alkaloids, including stimulating activity of the organism, which is important, such as hypotension. The analysis of the assortment of phytopreparations on the Ukrainian market showed that the assortment of medicines is characterized as a dynamic system that is constantly updated for a set of domestic drugs or registration for the first time in Ukraine of herbal preparations that have won consumer preferences abroad.

KEY WORDS: cardiovascular diseases, hypertension, medicinal plants

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1104-1108

INTRODUCTION

In recent years, the rapidly growing incidence of cardiovascular diseases, which are beginning to appear in younger people. However, adherence to medication therapy, prescribed as primary prevention, our population is very low. Development of adverse reactions to medication drugs as they are hypersensitive, allergic addiction, negative reaction on the part of other organs and systems, significantly reduces the effectiveness of treatment. The way out of this situation may be drugs of medicinal plants, which continue to play a significant role in the arsenal of therapeutic agents.

In developed countries, mortality from cardiovascular diseases are among the highest. This is due to a heavy load on the nervous system, which soon leads to hypertension, sedentary lifestyle of many people, because of what the body does not receive required to maintain the normal op-

eration of all systems of exercise, poor diet, which leads to the deposition of atherosclerotic plaques in blood vessels. Result of human exposure to these factors are heart attacks and strokes. For the treatment of cardiovascular diseases are developed and used various medications.

Plants with healing properties this is the first medication that a person has used. Many are now common pharmaceutical drugs extracted from herbs or created by using them. The peculiarity of many medicinal plants are a non specific effect on the body, the side effects of a number of medicinal plants is not as pronounced [1]. A number of herbs are grown on plantations as a raw material for the pharmaceutical industry.

The urgency of the use of herbal medicinal products in the treatment of diseases of the cardiovascular system is primarily due to the very low probability of the develop-

ment of unforeseen side effects, as well as the presence in their composition of active components with proven efficacy, such as alkaloids and glycosides. The sufficiently pronounced clinical effect, the possibility of prolonged use and the combination of these drugs with other drugs are of great importance in the treatment of patients with functional disorders and chronic diseases.

In connection with the introduction of evidence-based clinical practice in clinical practice, the conduct of large-scale studies of clinical efficacy and safety of medicines, the development of agreed standards for the treatment of the most common diseases, the role and place of cardiological drugs, which today are widely used in the treatment of many, in particular cardiovascular diseases, is the subject of lively discussion of doctors and scientists.

THE AIM

The aim of this work is to study the assortment of herbal medicinal products and to consider examples of the basic methods of treatment of cardiovascular diseases with medicinal plants.

MATERIALS AND METHODS

The assortment of medicinal plants that are used for the prevention and treatment of cardiovascular diseases; the study the parameters of the evaluation of their assortment.

The parameters of the assortment evaluation were quantitative and qualitative characteristics:

- the breadth of the range (number of registered funds);
- structure (on drugs, manufacturers, medicinal forms, types of medicinal plants, pharmacotherapeutic actions).

REVIEW AND DISCUSSION

There are the following cardiovascular diseases:

- Heart diseases are related to the violation of the blood supply of the heart muscles (complication - myocardial infarction), breach of potassium and calcium, disruption of the nerve fibers of the heart;
- vascular diseases are associated with increased permeability of blood vessels, narrowing them;
- diseases of the cardiovascular system as a whole are hypertension, hypotension etc.

CARDIAC GLYCOSIDES

These are substances that selectively stimulate the activity of the cardiac muscle of heart failure, a therapeutic concentration little effect on the operation of a healthy heart. As a result of their action in the heart muscle increases the content of calcium ions are involved in muscle contraction. Moreover, they will reactivate vagus nerves and the contraction of the heart slows, causing bradycardia or eliminating characteristic of heart failure a tachycardia (a sharp increase in heart rate and heart rate weakness). They change the nature of nerve impulses through the nervous

system of the heart, causing a partial flow of impulses from the atria to the ventricles (atrioventricular block). Cardiac glycosides increase the automaticity of the heart.

Glycoside molecule consists of a balance of carbohydrate - glucone and insipidus parts are aglycone. The aglycone of cardiac glycosides is pergidrotsiklopentanofenantren of structure. The molecules are decomposed in the light, so plants that contain cardiac glycosides, after collection are stored in a dark place [2].

P-ACTIVE COMPOUNDS (FLAVONOIDS)

These are substances that reduce permeability and fragility of blood vessels. The body can not produce them on their own, so this group of compounds like vitamins is not indicated. This group includes rutin, catechin, coumarin, anthocyanins etc. These substances are involved, along with vitamin C in the redox of processes in the body, protects ascorbic acid from oxidation. Lack of flavonoid resulting in increased permeability and capillary fragility, resulting in hemorrhages appear on the skin and subcutaneous tissue, especially in areas which are subjected to physical stress. The excess of P-active compounds excreted with urine [3].

THE ALKALOIDS

This nitrogen-containing substances of diverse structure, a common property which - in an alkaline reaction solution and reacting with acids to form salts. Many alkaloids act on the nervous system by activating or blocking certain channels. The vinca alkaloids are expand small vessels.

Potassium is slows and weakens the heart muscle. Lots of potassium comprise, such as apricots, but the concentration of potassium in them is not high enough to provide a pronounced therapeutic effect. Fruits of *Prunus armeniaca* are often a component of nutritional therapy for hypertension.

After studying the assortment of medicinal plants that are used for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, we decided to study the parameters of the evaluation of their assortment.

The parameters of the assortment evaluation were quantitative and qualitative characteristics:

- the breadth of the range (number of registered funds);
- structure (on drugs, manufacturers, medicinal forms, types of medicinal plants, pharmacotherapeutic actions) [4].

The results of the analysis are presented in the form of absolute (number) and relative (percentage in %) indicators. The index of renewal is calculated as the ratio of the number of new drugs (for three to five years) to the total number of funds in the group.

Characteristic of the domestic phytopreparation market for 2001-2016 is presented in Table I, the grouping of data is given in accordance with the percentage of phytopreparations on the Ukrainian market.

As the study showed, in the period under review the total assortment of the Ukrainian phytopreparation market had a pain of two thousand titles, namely: 2280, which was about 17%, that is almost a fifth of the officially pub-

Table I. Assortment of the Ukrainian phytopreparation market (2001-2016)

Phytopreparation groups	Total phytopreparations		Production, %		Upgrade index
	abs.	proportion, %	domes.	foreign	
1. Medicinal plants, raw materials and preparations from them	584	25,6	100,0	-	0,1
2. Medicinal products	572	25,1	49,1	50,9	0,7
3. Substances and excipients	18	0,8	84,2	15,8	0,2
4. Multivitamins	23	1,0	4,5	95,5	1,0
5. Homeopathic remedies	1023	44,9	4,7	95,3	1,0
6. Means of nutrition and dietary supplements	60	2,6	8,3	91,7	1,0
Total	2280	100,0	36,3	63,4	0,7

lished figure for all drugs registered for this period (13,5 thousand). This is a rather high indicator, indicating the importance of drugs with medicinal plant raw materials (MP RM) for the treatment and prevention of various diseases [5].

Structural analysis of the investigated segment of the pharmaceutical market (Figure 1) showed that the largest share of the assortment (44,9%) is occupied by homeopathic remedies that have been distributed and officially recognized in the last decade.

Approximately in equal shares, and quite significant (the fourth part), in the potential phytopreparation market the following groups are represented:

- 1) «Medicinal plants, raw materials and preparations from them» - 25,6%;
- 2) «Medicinal products» - 25,1%.

The remaining groups occupy in the structure of minor proportions of 0,8-2,6% [6].

Analysis of the segmentation of the above-mentioned groups on the basis of production evidence indicates that a third of the assortment (36,6%) is phytopreparations of domestic producers (Figure 2).

The study of the structure of the drug assortment according to the types of pharmacotherapeutic action (according to the data provided in the State Register) showed that among the main groups antimicrobial, antiviral means for systemic use – 15,7% (98), for the respiratory system – 13,0% (81), for the treatment of the cardiovascular system – 13% (81), for the treatment of the digestive system – 9,1% (57), antitumor – 8,3% (52), for the treatment of the nervous system – 6,4% (40).

Most often, domestic drugs are made from raw materials of valerian, hawthorn, dog rose, ginseng, mint, eucalyptus, chamomile, licorice, lily of the valley, garlic and other plants [7].

When studying the structure of the assortment by types of dosage forms, it was established that a large proportion of the first group was occupied by medicinal herbal preparations in the form of raw materials, collections, briquettes – 65,4% (Figure 3). Phytopreparations (ready-made medicines) are liquid (balms, oils, extracts, etc.) and solid forms:

21,2 and 12,2%, respectively, a small fraction – 1,2% soft forms (suppositories, ointments).

Medicinal preparations with substances of plant origin are offered by 40 foreign manufacturers. Germany ranked first in the ranking of producing countries, which registered a quarter of drugs – 24,9% (97 drugs), the second Ukraine – 20,5% (80), France third – 10,2% (40), fourth and fifth places occupy Slovenia and India 5,9-6,4% (23-25 drugs). The number of drugs produced in the last 35 countries varies from 16 (Belarus) to 1 phytopreparation (a whole group of countries, in particular the United Kingdom, Indonesia, the Netherlands, etc.) (Fig. 4).

The study of the structure of the assortment of domestic phytopreparations for therapeutic action showed that antiseptic (13,7%), choleric (7,7%), strengthening (7,1%), anti-inflammatory (7,1%), antiviral (7,1%), cardiogenic (6,1%), locally irritating (5,5%), spasmolytic (5,5%) funds. There are also sedative, antiulcer, antimicrobial, antihemorrhoid, adaptogens, analeptic, antitumor, lipid-lowering, analgesic, diuretics and other phytopreparations in the assortment.

CONCLUSIONS

1. Above we have discussed some of the plants used to treat cardiovascular diseases. The list of plants that have been shown to reflect the main approaches to the herbal medicine of diseases of the cardiovascular system: it is the use of cardiac glycosides – the first high-performance drugs to treat heart failure; the P-active compounds that strengthen blood vessels and regulate the body's metabolism; a variety of alkaloids, including stimulating activity of the organism, which is important, such as hypotension. A number of medicinal plants are representatives of ruderal flora (*Leonurus cardiaca*). This leads to extensive use of plants in medicine.
2. We have seen that the plants are widely used in medicine. A large part of modern pharmaceuticals used for the treatment of cardiovascular diseases are the continuation of the approaches that were started using herbal medicines.

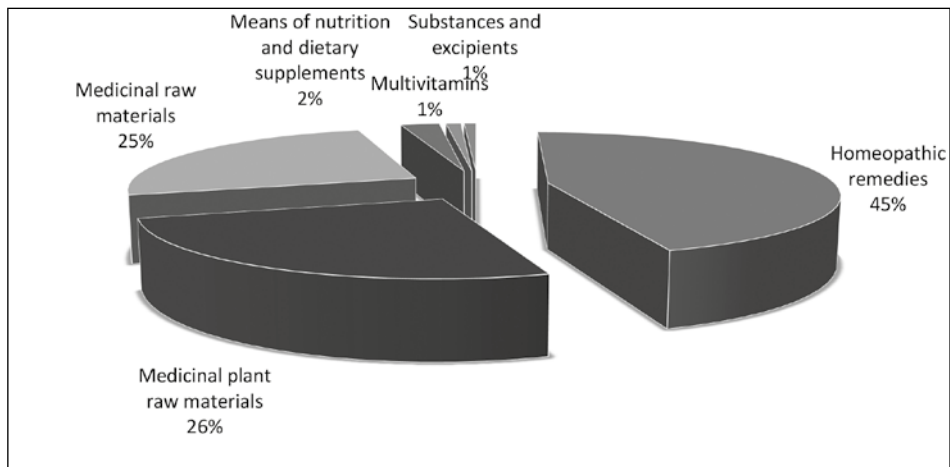


Fig. 1. Structural analysis of the phytopreparation market, %.

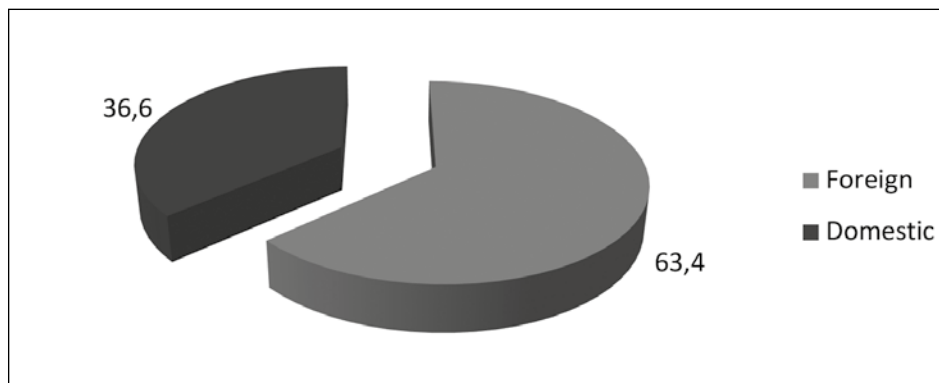


Fig. 2. Structure of the Ukrainian market of phytopreparations according to the production feature (%).

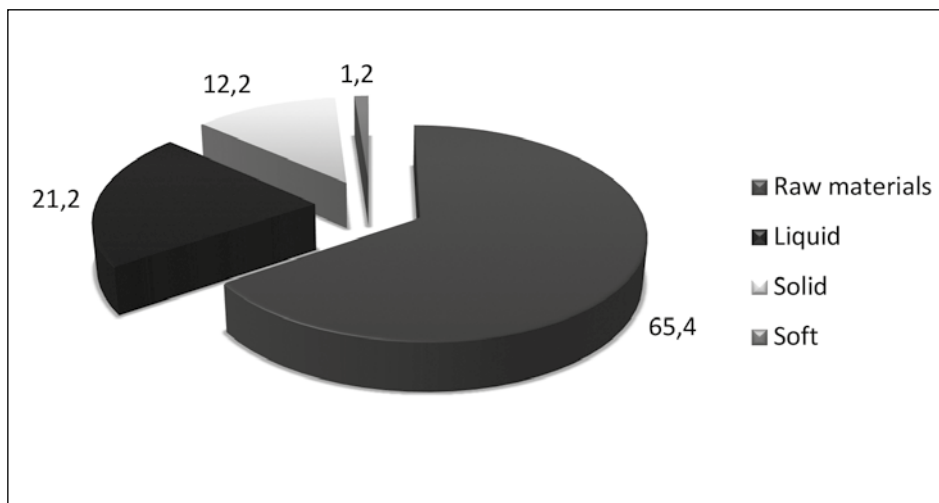


Fig. 3. Structure of assortment of phytopreparations of the group «Medicinal plants, raw materials and preparations from them» by types of medicinal forms (%).

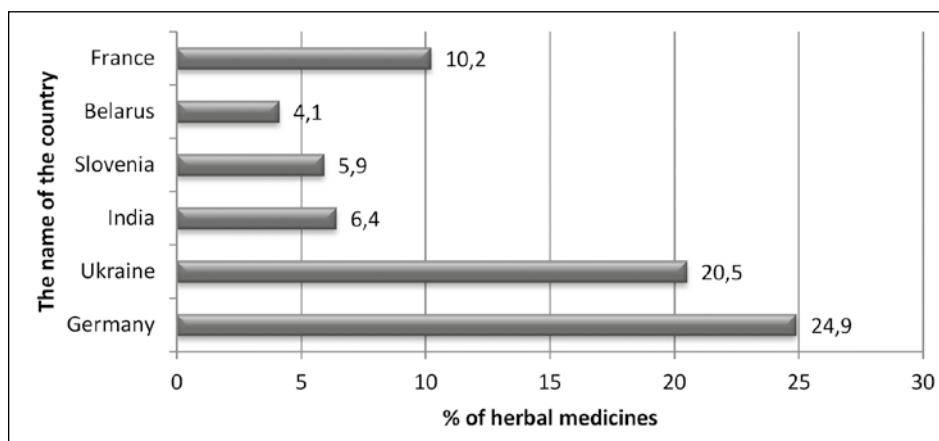


Fig. 4. Rating of foreign countries representing herbal medicines (%).

3. The analysis of the assortment of phytopreparations on the Ukrainian market showed that the assortment of medicines is characterized as a dynamic system that is constantly updated for a set of domestic drugs or registration for the first time in Ukraine of herbal preparations that have won consumer preferences abroad.

REFERENCES

1. Conti A, Paladini B, Magazzini S et al. Comparative cost of chest pain unit versus coronary care unit management of acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2010;6:716-731.
2. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart K. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2012;78(2):92-116.
3. Apazov AD. Legislative and economic foundations for the formation of a civilized pharmaceutical market. *New pharmacy.* 2011;12:9-12.
4. Gromovik BP. Characteristics of the main methods of determining the competitiveness of medicines. *Pharmaceutical Journal.* 2012;3:7-11.
5. Zaliska OM. Pharmacoeconomics: theory and practice. *Pharmaceutical Journal.* 2010;2:10-16.
6. Zaliska OM. Use of pharmacoeconomic evaluation methods in Ukraine: Methodological recommendations. *Lviv:* 2012, 23 p.
7. Sakhandia IV. Analysis of assortment of phytopreparations in Ukraine. *Harkiv:* 2017, p. 46-49.

This work was carried out in the framework of the research work «Organizational and technological research of medicinal and cosmetic products» (registration number № 0114U001826).

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Ivanna V. Sakhandia

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

tel: +380991943687

e-mail: sahanda.ivanna@ukr.net

Received: 10.05.2018

Accepted: 20.07.2018

ОПИС ПРИПАДКА
CASE REPORT**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ
ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)****A FAVORABLE OUTCOME OF PREGNANCY WITH
WILSON-KONOVALOV DISEASE (A CLINICAL CASE)****Михаил М. Падруль, Анна А. Олина, Гульнара К. Садыкова**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПЕРМЬ, РОССИЯ

Michail M. Padrul, Anna A. Olina, Gulnara K. Sadykova

E. A. VAGNER PERM STATE MEDICAL UNIVERSITY, PERM, RUSSIA

РЕЗЮМЕ

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) является полисиндромным наследственным заболеванием, связанным с избыточным накоплением меди из-за задержки ее выведения из организма. Состояние репродуктивной системы у пациенток с БВК изучено недостаточно. Доказано, что медь является микроэлементом, необходимым для синтеза эстрогенов, секреции простагландинов в эндометрии. Согласно результатам исследований, у пациенток детородного возраста с БВК, не получающих адекватную терапию, нарушается репродуктивная функция. Часто отмечается аменорея, самопроизвольные выкидыши, бесплодие. Нарушение репродуктивной функции при данном заболевании связано в первую очередь с печеночной недостаточностью и токсичностью меди. При отсутствии лечения медь, не связанная церулоплазмином, проникает из плазмы в ткани, нарушая функцию яичников посредством снижения ароматазной активности. В основе этих нарушений – токсическое влияние меди на яичники. Беременность при БВК не противопоказана при отсутствии печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Во время беременности отрицательный баланс меди, кроме соблюдения диеты и медикаментозной терапии поддерживается дополнительным расходом меди на строительство тканей плода, а в последующем на лактацию. Наступление беременности желательно только после нормализации активности трансаминаз и перехода в фазу поддерживающей терапии. Лечение не должно прекращаться, т.к. риск отмены лечения во время беременности превосходит риск при его продолжении. К настоящему времени накоплен достаточный опыт терапии d-пеницилламином, триентином, препаратами цинка во время беременности и доказано отсутствие тератогенного действия. В статье представлен клинический случай благоприятного исхода беременности при БВК. Данный пример свидетельствует о том, что применение хелатов и солей цинка у пациенток с БВК ассоциируется с положительным исходом беременности для матери и плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Вильсона-Коновалова, беременность, репродуктивная система**ABSTRACT**

Wilson-Konovalov's disease (DWK) is a polysynndrome hereditary disease associated with excessive accumulation of copper due to the delay in its removal from the body. The condition of the reproductive system in patients with DWK is not well understood. It is proved that copper is a microelement necessary for the synthesis of estrogens, the secretion of prostaglandins in the endometrium. According to the results of the study, in reproductive age patients with DWK who do not receive adequate therapy, the reproductive function is impaired. Often amenorrhea, spontaneous abortions, infertility are noted. Violation of the reproductive function in this disease is associated primarily with liver failure and toxicity of copper. In the absence of treatment, copper, not bound by ceruloplasmin, penetrates from the plasma into the tissues, disrupting the function of the ovaries by reducing aromatase activity. At the heart of these disorders is the toxic effect of copper on the ovaries. Pregnancy in DWK is not contraindicated in the absence of liver failure and portal hypertension. During pregnancy, the negative balance of copper, in addition to adherence to diet and drug therapy, is supported by additional consumption of copper for the construction of fetal tissues, and subsequently for lactation. The onset of pregnancy is desirable only after the normalization of transaminase activity and the transition to the phase of maintenance therapy. Treatment should not stop; The risk of withdrawal of treatment during pregnancy is greater than the risk of continuing it. To date, sufficient experience has been accumulated in the treatment of d-penicillamine, trientine, zinc preparations during pregnancy and the absence of teratogenic action. The article presents a clinical case of a favorable outcome of pregnancy in (DWK). This example shows that the use of chelates and zinc salts in patients with (DWK) is associated with a positive pregnancy outcome for the mother and fetus.

KEY WORDS: Wilson-Konovalov's disease, pregnancy, reproductive system

ВВЕДЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гепатocereбpальная дистрофия (ГЦД) является полисиндромным наследственным заболеванием, связанным с избыточным накоплением меди из-за задержки ее выведения из организма [1, 2, 3]. Распространенность ее составляет 1-9 случаев на 100000 населения [2, 4]. Информация о встречаемости болезни Вильсона-Коновалова (БВК) в Российской Федерации (РФ) в настоящее время отсутствует.

Патогенез ГЦД связан со множественными (около 380) мутациями гена АТР7В, расположенного на длинном плече 13-й хромосомы, в локусе 13q14.3 и кодирует медьтранспортную АТФ-азу Р-типа – АТР7В. Дефект этого гена приводит к нарушению синтеза белков, осуществляющих транспорт меди, в первую очередь церулоплазмينا [5]. Наиболее частой мутацией, приводящей к возникновению БВК в европейских популяциях, является точечная мутация с.3207С>А в экзоне 14, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту (His1069Gln). Клинические симптомы заболевания наиболее выражены у пациентов-гомозигот, имеющих 2 идентичные мутации, однако наибольшее число пациентов являются компаунд гетерозиготами, т.е. имеют различные мутации в гомологичных хромосомах, каждая из которых унаследована от одного из родителей. Индивидуумы, имеющие одну мутацию, как правило, не имеют клинических симптомов заболевания, но могут передать ее половине своего потомства. Так как БВК наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вероятность рождения больного ребенка у родителей-гетерозигот составляет 25%.

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В. Матричная РНК (мРНК) АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах, гепатоцитах и сосудистом сплетении головного мозга. Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг. АТФ-аза 7В осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмينا функционально активного церулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма.

Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Нарушение выведения меди из организма приводит к ее накоплению в органах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном АТФ-азы 7В медь первоначально начинает накапливаться в печени. Поэтому у детей болезнь обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени, что клинически проявляется в возрасте старше 4-5 лет, хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень трансаминаз. Печеночная манифес-

тация является наиболее частой и отмечается у 40-50% больных. После того, как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь, прежде всего в ЦНС, что ведет к нейропсихическим симптомам. В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Другими органами и системами, которые поражаются при БВК, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1, 2, 6].

Прогноз развития заболевания при своевременной диагностике и начале лечения, соблюдении пациентом рекомендаций по лечению и мониторингу благоприятный [2, 3]. Без лечения БВК является хроническим прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидности и сокращению продолжительности жизни. Наиболее частой причиной смерти являются фульминантная печеночная несостоятельность и печеночная недостаточность вследствие декомпенсированного цирроза печени [3].

Основными тестами, используемыми для диагностики заболевания, являются показатели обмена меди: церулоплазмин сыворотки, общая и свободная медь сыворотки, суточная экскреция меди с мочой, содержание меди в ткани печени. Характерные томографические проявления ГЦД изучены недостаточно ввиду как редкой частоты встречаемости заболевания, так и относительно короткой историей методов нейровизуализации. Общим томографическим признаком всех нейродегенеративных заболеваний с достоверно большей частотой является суммарная и (или) региональная атрофия вещества головного мозга в отличие от выраженного поражения белого вещества в перивентрикулярных зонах (лейкоареоз), что более характерно для дисциркуляторной энцефалопатии [6, 7].

Сравнительно новым методом оценки прогрессирования фиброза печени является эластометрия печени. Максимальная диагностическая точность эластометрии отмечена у больных со стадией фиброза печени F3 и F4 [8].

ДНК-диагностика болезни Вильсона-Коновалова на сегодняшний день проводится рутинно методом прямого автоматического секвенирования всей кодирующей последовательности и экзон-интронных областей гена АТР7В.

Основными методами лечения БВК является применение медьэлиминирующих препаратов, соблюдение строгой диеты со сниженным количеством меди в рационе и, при необходимости, проведение трансплантации печени. Целью терапии в бессимптомной стадии развития заболевания является предотвращение появления признаков заболевания и нормализация измененных лабораторных показателей; в стадии клинических проявлений – стабилизация и частичная регрессия основных симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей. Основным элементом терапии БВК является хелатная

терапия. На данный момент в мире для лечения ГЦД используются следующие комплексобразующие препараты: d-пеницилламин, триентин, тетратиомолибдат и унитиол, препараты цинка [8, 9].

Препараты цинка впервые были использованы для лечения БВК в начале 1960-х годов. Цинк связывает медь в кишечнике и таким образом индуцирует энтероцитный металлотионеин – белок, богатый цистеином, который представляет собой эндогенный хелатор металлов. Связанная медь не абсорбируется и выводится из организма с калом. Поскольку медь попадает в ЖКТ также со слюной и желудочным соком терапия цинком может способствовать отрицательному балансу меди и снижать ее накопление в организме. Цинк может эффективно действовать, индуцируя повышение уровня металлотионеина [10].

Состояние репродуктивной системы у пациенток с болезнью Вильсона – Коновалова изучено недостаточно. Однако, доказано, что медь является микроэлементом, необходимым для синтеза эстрогенов и секреции простагландинов. Согласно результатам исследований, у пациенток детородного возраста с ГЦД, не получающих адекватную терапию, нарушается репродуктивная функция, что проявляется в виде аменореи, невынашивания беременности, бесплодия [11]. По мнению С. Langner, Н. Denk [12] нарушение репродуктивной функции при данном заболевании связано в первую очередь с печеночной недостаточностью и токсичностью меди. При отсутствии лечения медь, не связанная церулоплазмином, проникает из плазмы в ткани, нарушая функцию яичников посредством снижения ароматазной активности. В основе этих нарушений – токсическое влияние меди на яичники. Однако, результаты исследований свидетельствуют, что у пациенток, которые получают надлежащее лечение, возможен благоприятный исход беременности [12].

Беременность при БВК не противопоказана при отсутствии печеночной недостаточности и portalной гипертензии. Во время беременности отрицательный баланс меди, кроме соблюдения диеты и медикаментозной терапии поддерживается дополнительным расходом меди на строительство тканей плода. Наступление беременности желательно только после нормализации активности трансаминаз и перехода в фазу поддерживающей терапии. Лечение не должно прекращаться, т.к. риск отмены лечения во время беременности превосходит риск при его продолжении [11, 12, 13]. К настоящему времени накоплен достаточный опыт терапии d-пеницилламином, триентином, препаратами цинка во время беременности и доказано отсутствие тератогенного действия. [10, 11]. Риск развития фульминантной печеночной недостаточности или гемолитических кризов при отмене терапии (и как следствие материнской и перинатальной смертности) существенно перевешивает риск развития аномалий плода. Пристальное внимание нужно уделять наличию варикозного расширения вен пищевода. При наличии высокой степени расширения вен пищевода рекомендуется их лигирование до бере-

менности. В литературе имеется достаточно сведений о приеме препарата во время лактации без негативного воздействия на ребенка [10].

Необходимо отметить, что исследования по влиянию БВК на течение беременности до настоящего времени ограничены относительно небольшим количеством наблюдений. У нелеченных женщин с ГЦД специалисты обнаружили высокую частоту повторных выкидышей по сравнению с теми, кому проводилась специфическая терапия. После публикации первых сообщений об эффективности D-пеницилламина препарат стали применять у беременных с БВК. Установлено, что данный препарат в дозе 500 мг/сут безопасен для плода и в то же время эффективен для лечения этого заболевания [9, 11, 13]. I.H. Scheinberg et al. сообщили о благополучных исходах 20 беременностей у пациенток с подтвержденной ГЦД [14].

Согласно мнению специалистов, оптимальный вариант ведения родов определяется физикальным статусом пациентки [13, 14]. При отсутствии симптомов болезни могут быть рекомендованы роды через естественные родовые пути, кесарево сечение – при наличии акушерских показаний. Полагают, что накопление меди в матке может способствовать развитию отслойки плаценты [15].

В настоящее время единственной возможностью предупреждения БВК является медико-генетическое консультирование, т.к. заболевание наследуется как аутосомно-рецессивный признак [1]. Поскольку частота гетерозигот в общей популяции примерно равна 1:90-100 человек, вероятность того, что больной с БВК будет иметь больного ребенка, составляет около 1:180 новорожденных. Так как риск родить больного ребенка невысокий, в качестве адекватного скринингового теста может рассматриваться определение концентрации церулоплазмينا сыворотки после достижения ребенком возраста одного года (исключая популяции с высокой частотой родственных браков). В возрасте после трех лет рекомендуется повторное биохимическое исследование (включая определение концентрации церулоплазмينا сыворотки и экскреции меди с мочой). Если в семье были идентифицированы причинные мутации гена АТР7В, диагностика носительства может быть проведена молекулярно-генетическими методами.

Пrenатальная диагностика при беременности с риском рождения больного с БВК проводится путем молекулярно-генетического анализа фетальных клеток, полученных с помощью биопсии ворсин хориона (на 10-12 неделе). Важно, чтобы оба мутантных аллеля, являющихся причинами заболевания в данной конкретной семье были идентифицированы до проведения дородовой диагностики.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 39 лет, 16.02.17 г. доставлена машиной скорой медицинской помощи в родильное отделение Медикосанитарной части (МСЧ) №9 имени М.А. Тверье

г. Перми с диагнозом: Беременность 34 недель. Угрожающие преждевременные роды. Болезнь Вильсона-Коновалова (мозжечково-гиперкинетическая форма).

Аллергологический анамнез спокойный. Гемотрансфузий не проводилось. Наследственный анамнез не отягощен.

Болезнь Вильсона-Коновалова установлена в 1996 г., когда впервые появились жалобы на тремор конечностей, рекомендован постоянный прием купренила в дозировке 4 таблетки в сутки. Однако, с 2000 по 2013 гг. по собственной инициативе пациентка назначенное лечение не проводила, у невролога не наблюдалась. С декабря 2013 г. отмечалось ухудшение состояния, прогрессирующее нарушение ходьбы, тремор конечностей, нарушение речи, глотания. По рекомендации невролога больная возобновила прием купренила 12 таб/сут (2014г.) → 6 таб/сут (2015г.) → 4 таб/сут (2016г.) и цинкита по 1 таблетке в день.

Репродуктивный анамнез: менструации с 15 лет, по 5-6 дней, продолжительность цикла 30 дней. Начало половой жизни в 24 года. Муж, со слов пациентки, здоров. Первичное бесплодие в течение 17 лет, по поводу чего не обследована. В 2016 г. наступила первая спонтанная беременность. Учитывая наличие психотических расстройств, в сроке гестации 10 недель проведен консилиум, рекомендовано прерывание беременности согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 03.12.2007 г. №736 (класс VI Болезни нервной системы, пункт 13 Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона), наличие печеночной недостаточности и портальной гипертензии с риском кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, психотические расстройства).

От прерывания беременности пациентка отказалась, прием купренила прекратила. Беременность протекала без акушерских осложнений. В сроке гестации 34 недели появились тянущие боли внизу живота, по поводу чего обратилась в городскую службу скорой медицинской помощи и была госпитализирована в родильное отделение.

Состояние при поступлении средней тяжести. Объективно: правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы бледные. Отмечаются гиперкинетические сокращения мышц. АД 105/70 мм рт. ст., 106/74 мм рт. ст. Пульс 75 уд/мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот увеличен за счет беременной матки. Матка возбудима при пальпации. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 130 ударов в минуту. Шевеление плода ощущает хорошо. Неврологический статус. В сознании, отмечается слабость. Критика снижена. Глазные щели D=S, зрачки D=S. Зрачковые реакции удовлетворительные. Парез вертикального взора. Тригеминальные точки безболезненные. Чувствительных расстройств нет. Носогубные складки несколько асимметричны. Язык по средней линии, в пробе Черни дрожит, веки дрожат. Дизартрия, дисфония, слюнотечение. При питье – поперхивание. Сухожиль-

ные рефлексы высокие, выше слева, патологических рефлексов нет. Мышечный тонус дистонический. Мышечная сила сохранена. В позе Ромберга не стоит. Менингеальные симптомы – отрицательные.

Повторно проведен консилиум. Диагноз основной: беременность 34 недели. Сопутствующий: гепатолентикулярная дегенерация, мозжечково-гиперкинетическая форма, тяжелое прогрессирующее течение с грубыми нарушениями двигательных функций. Атактический синдром. Бульбарные расстройства (дисфагия, дизартрия). Психоорганический синдром. Хронический гепатит с сохраненной функцией печени. Вторичная тромбоцитопения. Миопия II ст. Дефицит массы тела. Установлен риск материнской и перинатальной смертности, массивной кровопотери, послеоперационных гнойно-септических осложнений, тромбоэмболических осложнений, полиорганной недостаточности, ухудшения течения основного заболевания. Заключение консилиума: учитывая тяжесть соматической патологии, родоразрешить больную путем операции кесарева сечения с дальнейшим лечением основного заболевания в условиях многопрофильной больницы.

18.02.17 г. пациентка родоразрешена путем кесарева сечения. От проведения хирургической стерилизации пациентка отказалась. Извлечен недоношенный мальчик с двукратным тугим обвитием пуповины вокруг шеи. Новорожденный отделен от матери, передан реаниматологам. Масса – 2307 г, рост – 47 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Течение операции без особенностей, кровопотеря составила 400 мл. С целью профилактики гипотонического кровотечения интраоперационно введен пабал 10 мкг внутривенно. После операции больная переведена в отделение реанимации.

В послеоперационном периоде состояние пациентки тяжелое с положительной динамикой. По результатам лабораторного обследования выявлена умеренная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов 113×10^9 /мл), лимфопения (3-6%), снижение уровня меди (3,32 мкмоль/л) и церулоплазмина (121 мг/л). Лечение: антибактериальная терапия (цефтриаксон), инфузионная терапия, токолитики (окситоцин), обезболивание, зондовое питание, профилактика тромбоэмболических осложнений (фрагмин), специфическая терапия (купренил), препараты цинка. Учитывая положительную динамику в состоянии, по заключению консилиума специалистов больная переведена в неврологическое отделение на лечение основного заболевания, где находилась в течение одного месяца, получала специфическое лечение, после чего пациентка была выписана домой.

Состояние новорожденного. После рождения проведены первичные и реанимационные мероприятия санация верхних дыхательных путей, респираторная терапия СРАР. На фоне проводимых мероприятий дыхание регулярное, неэффективное, одышка легкой степени в виде втяжения нижних межреберий. ЧД - 70

в мин, ЧСС - 164 в мин, SpO₂ – 94%, кожные покровы розовые. Лечение: инфузионная терапия (глюкоза с компонентами), парентеральное питание, гемостатическая терапия, фототерапия. Состояние стабилизировалось, на 9 день переведен в отделение патологии новорожденных, где находился в течении 1 месяца, после чего выписан домой. Основной диагноз: транзиторное тахипноэ новорожденных. Сопутствующие: Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, острый период, синдром двигательных дисфункций. Малые аномалии развития сердца. Функционирующий артериальный проток. Открытое овальное окно. Фоновые: Недоношенность 34 недели. Были даны рекомендации по дальнейшему обследованию, в частности определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови в 1 год, в 3 года, при его повышении – проведение медико-генетического обследования.

ВЫВОДЫ

Таким образом, собранные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что применение хелатов и солей цинка у пациенток с БВК ассоциируется с положительным исходом беременности для матери и плода. Предполагают, что это обусловлено тем, что плод «забирает» часть меди из кровеносного русла матери, а также повышением уровня церулоплазмينا во время беременности. Однако прерывание специфической терапии D-пеницилламином может привести к опасному для жизни пациентки обострению [11, 13, 14].

В целях снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, необходимо своевременно решить вопрос о методе контрацепции, так как беременность на фоне данного заболевания протекает неблагоприятно, а правильно подобранный метод контрацепции служит профилактикой развития тяжелых осложнений для жизни женщины. Несмотря на то, что БВК не является противопоказанием для использования гормональной контрацепции, наличие таких осложнений, как печеночная и почечная недостаточность, не позволяют использовать данный метод. В таком случае оптимальным выбором будет являться хирургическая стерилизация или внутриматочная контрацепция.

REFERENCES

1. European Association for Study of Liver. Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. Journal of Hepatology. 2012;56:671–685.
2. Ponomarev V. V. Bolezn' Vil'sona-Konovalova - «velikiy khameleon» [Wilson-Konovalov's disease is a "great chameleon"]. Mezhdunarodnyy neurologicheskii zhurnal. 2010; 3:161-165.
3. Konovalov N.V. Gepatotserebral'naya degeneratsiya [Hepatocerebral degeneration]. Moskva; 1960; p.250-300.
4. Ponomarev V.V. Redkie neurologicheskie sindromy i bolezni [Rare neurological syndromes and diseases]. Sankt-Peterburg; 2005; p.115-121.
5. Wilson A., Schlade-Bartusiak K., Tison J. et al. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease. Biochemie. 2009; 91(10):1342-1345

6. Agudo J., Valdos M., Acosta V. et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2008; 100(8):456-461.
7. Costa da M., Spitz M., Bacheschi L. et al. Correlation to pretreatment and posttreatment brain MRI. Neuroradiology. 2009; 21(10):627-633.
8. Steindl P., Ferenci P., Dienes H.P. et al. Wilson's disease in patient presenting with liver disease: diagnostic challenge. Gastroenterology. 1997; 113(1):212-8.
9. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S. et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease. Exp. Clin. Transplant. 2008; 6(4):261-263.
10. Linn F.H., Houwen R., Hattum J. et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. Hepatology. 2009; 50(5):1442-1452.
11. Kovalev M.I., Ardzinba K.B., Poleshchuk V.V. Sostoyanie zhenskoy reproduktivnoy sistemy pri bolezni Vil'sona – Konovalova [The condition of the female reproductive system in the case of Wilson-Konovalov's disease]. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 5: 9-14.
12. Langner C., Denk H. Wilson disease. Virchows Arch. 2004; 445(2): 111-8.
13. Sinha S., Taly A.B., Prashanth L.K. et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2004; 217(1): 37-40.
14. Scheinberg I.H., Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine treated patients with Wilson's disease. N. Engl. J. Med. 1995; 293:1300-2000.
15. Theodoridis T.D., Zepiridis L., Athanatos D. et al. Placenta abruption in a woman with Wilson's disease: a case report. Cases Journal. 2009; 2: 8699-8701

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Гульнара Садыкова

Ул. Мира, 29-68, Пермь, Россия

тел: +79024798742

e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru

Прислана: 30.03.2018

Утверждена: 12.07.2018

RAPORT
REPORT**PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN THE ADULT POPULATION
IN POLAND – THE UP-TO-DATE ANALYSIS****SZCZEPIENIA PRZECIW PNEUMOKOKOM W POPULACJI
OSÓB DOROSŁYCH W POLSCE – BIEŻĄCA ANALIZA****Andrzej M. Fał¹, Dorota M. Fał², Dorota Kiedik¹, Barbara Gad-Karpierz³**¹ ZAKŁAD EKONOMIKI I JAKOŚCI W OCHRONIE ZDROWIA, KATEDRA ZDROWIA PUBLICZNEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW
ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU, WROCŁAW, POLSKA² POLSKIE TOWARZYSTWO ZDROWIA PUBLICZNEGO, WARSZAWA, POLSKA³ GRUPA LUX MED, WARSZAWA, POLSKA

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1114-1121

INTRODUCTION

Chronic respiratory tract diseases and chronic cardiovascular diseases are, apart from the cancer, the main causes of morbidity and mortality in developed countries. These diseases affect primarily people over 40 years of age, and their incidence increases further with age. The main diseases in these groups: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ischemic heart disease and heart failure (HF) belong to the group of chronic diseases of civilization with at least partially defined risk factors. Several elements are important in limiting their impact on the population health as well as on their social and economic effects:

- Above all, prevention - the most effective and the most cost-effective way to fight the disease;
- Chronic treatment - i.e. the treatment of a disease in a stable period from the moment of its diagnosis;
- Prevention and treatment of exacerbations, which have the greatest impact on disease progression, and on the other hand there are periods of the disease with the largest use of healthcare resources;
- Rehabilitation - i.e. the attempt to minimize the permanent impact of the disease on the body.

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most serious health problems in the world. It is the fourth most common cause of deaths, and in the US - the third one (GOLD 2018). Exacerbations of COPD present as sudden deterioration of the patient's health, most often manifested by symptoms intensification (including dyspnea and cough). Symptoms maintain at least 24 hours and force patients to change their treatment and/or visit the doctor. Exacerbations are most often caused by bacterial (pneumococcal) and viral respiratory tract infections (GOLD 2018) [1]ⁱ. At the same time, COPD poses a very important economic problem related to both direct costs

of chronic therapy and therapy of exacerbations as well as indirect costs (absentism, giftism, disability). According to the EY report published in 2017, the direct cost of COPD treatment is PLN 441 million (2015), and indirect costs can reach up to PLN 6.5 billion [2]ⁱⁱ.

It is estimated that around 384 million people suffer from COPD in the world (2010). This is approximately 11.7% (95% CI 8.4% - 15.0%) of the whole population. Three million people die every year from COPD, and with the current trend in 2030 it could be as high as 4.5 million people a year (WHO) (Fig. 1.) [3].

In Poland, HF is a common cause of premature mortality and has a significant impact on the standard expected years of life lost. Of all diseases in Poland, HF was in third place in terms of contributing to the life loss in women after vascular diseases of the brain and ischemic heart disease, and before the cancer. In men, HF was in the 6th place before all types of cancers except for lung cancer. The prognosis clearly shows that the incidence of HF in coming years will increase significantly with population aging. For HF diagnostics and treatment the National Health Fund (NHF) spends 3.2% of funds.

The number of hospitalizations due to HF in Poland is the highest among all OECD countries (2013 - 547 hospitalizations due to HF per 100,000 inhabitants (OECD - 257)). In total, NHF spends PLN 900.9 million per year for treatment (2016), and the total cost for the economy is estimated at almost PLN 4 billion [5].

Multimorbidity means the coexistence of several important chronic disease in the same patient. For obvious reasons, its frequency increases with the age of patients. The exacerbation of one of diseases by decompensation usually causes an exacerbation of the remaining, and reaching a stable state, i.e. bringing the patient out of the exacerbation,

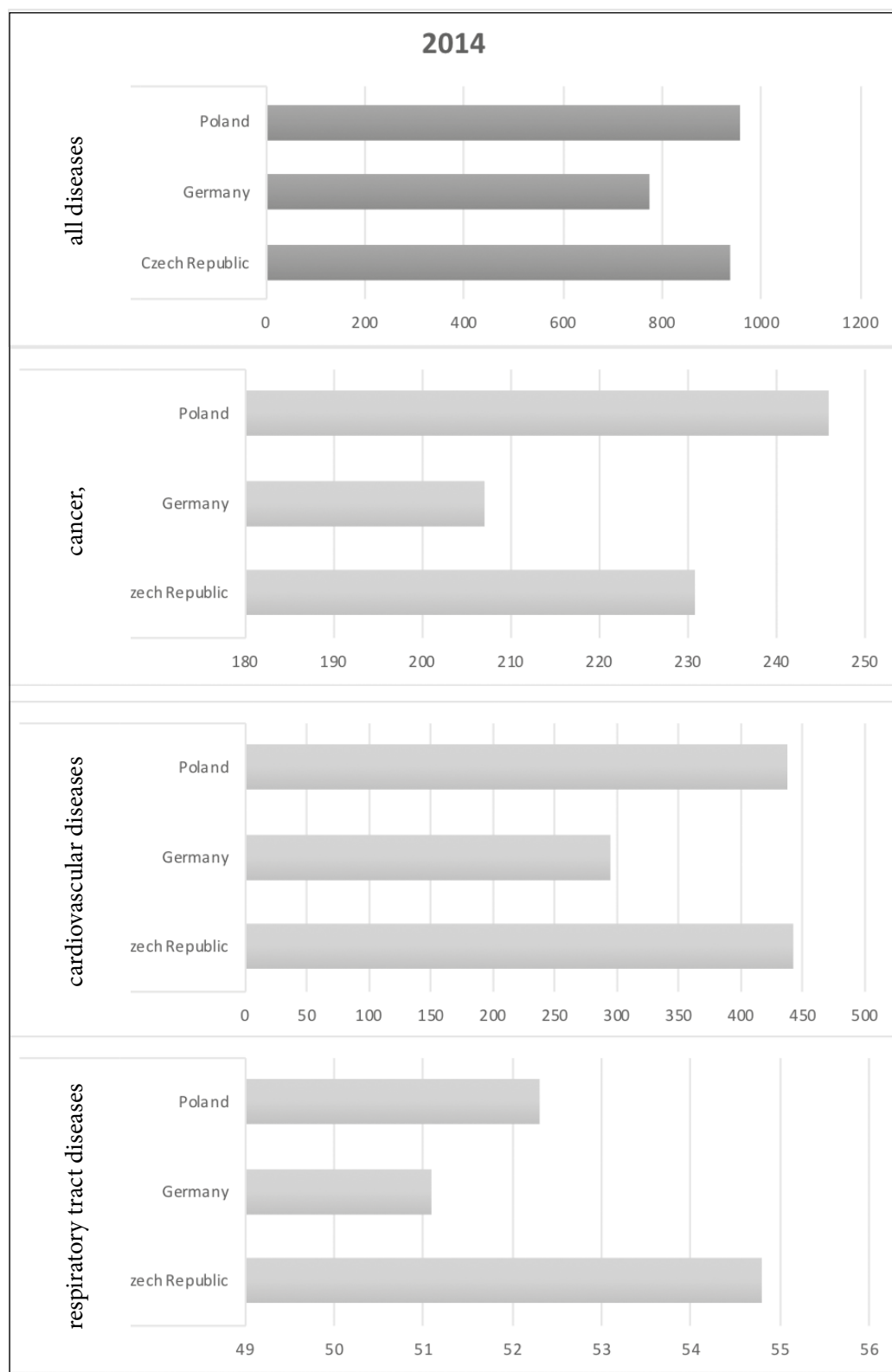


Fig. 1. Mortality in selected countries in 2014. Own work based on OECD data [4].

requires much more time, longer hospitalization, and more intensive pharmacotherapy. It has a negative impact on the health-related quality of life (HRQoL) and it is significantly more cost-intensive than the treatment of patients with a single disease. Infections, including pneumococcal

ones, are a frequent factor decomposing and initiating exacerbations in patients with chronic diseases, and in particular in patients with multimorbidity.

In all European countries there is a significant and progressive process of population aging. Together with the

Table 1. CDC recommendations for vaccinations in adults (February 2017) [8].

VACCINE	INDICATION	Pregnancy	Immuno-compromising conditions (excluding human immunodeficiency virus (HIV))	HIV infection CD4+ T lymphocyte count		Men who have sex with men	Kidney failure, end-stage renal disease, receipt of hemodialysis	Heart disease, chronic lung disease, chronic alcoholism	Asplenia (including elective splenectomy and persistent complement component deficiencies)	Chronic liver disease	Diabetes	Healthcare personnel	
				<200 cell/μl	≥200 cell/μl								
Influenza			One dose IIV annually			One dose IIV or LAIV annually	One dose IIV annually					One dose IIV or LAIV annually	
Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap)	Tdap each pregnancy		Substitute one-time dose Tdap with Td booster, the boost with Td every 10 years										
Varicella			Contraindicated	Two doses									
Human papillomavirus (HPV) Female			Three doses before age of 26			Three doses before age of 26							
Human papillomavirus (HPV) Male			Three doses before age of 26			Three doses before age of 21							
Zoster			Contraindicated	One dose									
Measles, mumps, rubella (MMR)			Contraindicated	One or two doses									
Pneumococcal 13-valent conjugate (PCV13)						One dose							
Pneumococcal polysaccharide (PPSV23)						One or two doses							
Meningococcal			One or more doses										
Hepatitis A						Two doses							
Hepatitis B						Three doses							
Haemophilus influenzae type B (Hib)		Only patients after HSCT	One or three doses										

For all persons in this category who meet the age requirements and who lack documentation of vaccination or have no evidence of previous infection. Zoster vaccine recommended regardless of prior episode of zoster.

Recommended if some other risk factor is present (e.g. on the basis of medical, occupational, lifestyle or other indications)No recommendations

increasing percentage of people aged 65+ in the society, the incidences of chronic respiratory tract diseases, chronic cardiovascular diseases as well as the risk of *Streptococcus pneumoniae* infection are increasing. Diseases caused by pneumococcal infection are classified in two groups: invasive and non-invasive diseases. With age, the risk of the development of the invasive pneumococcal disease increases. In European Union countries, patients over 65 years of age constitute approximately 50% of the total number of registered cases. Exacerbations due to infection in chronic diseases (including COPD and HF) are classified in the group of non-invasive diseases, while their frequency also increases significantly with age.

Recommendations of the American Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

suggest the validity of preventive vaccinations against *Streptococcus pneumoniae* in risk groups and in the elderly. They recommend routine vaccination with a 13-valent pneumococcal (PCV13) conjugate vaccine for people over 65 years of age [6]. The European Union of Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the International Association of Geriatricians and Gerontologists - European Region (IAGG-ER) recommend the vaccination of people over 60 years of age and re-vaccination every 5 years, in particular in adults leaving in nursing homes and undergoing repeated hospitalizations. The European League Against Rheumatism (EULAR) recommends vaccination against influenza and *Streptococcus pneumoniae* in people over 65 years of age (table 1) [7].

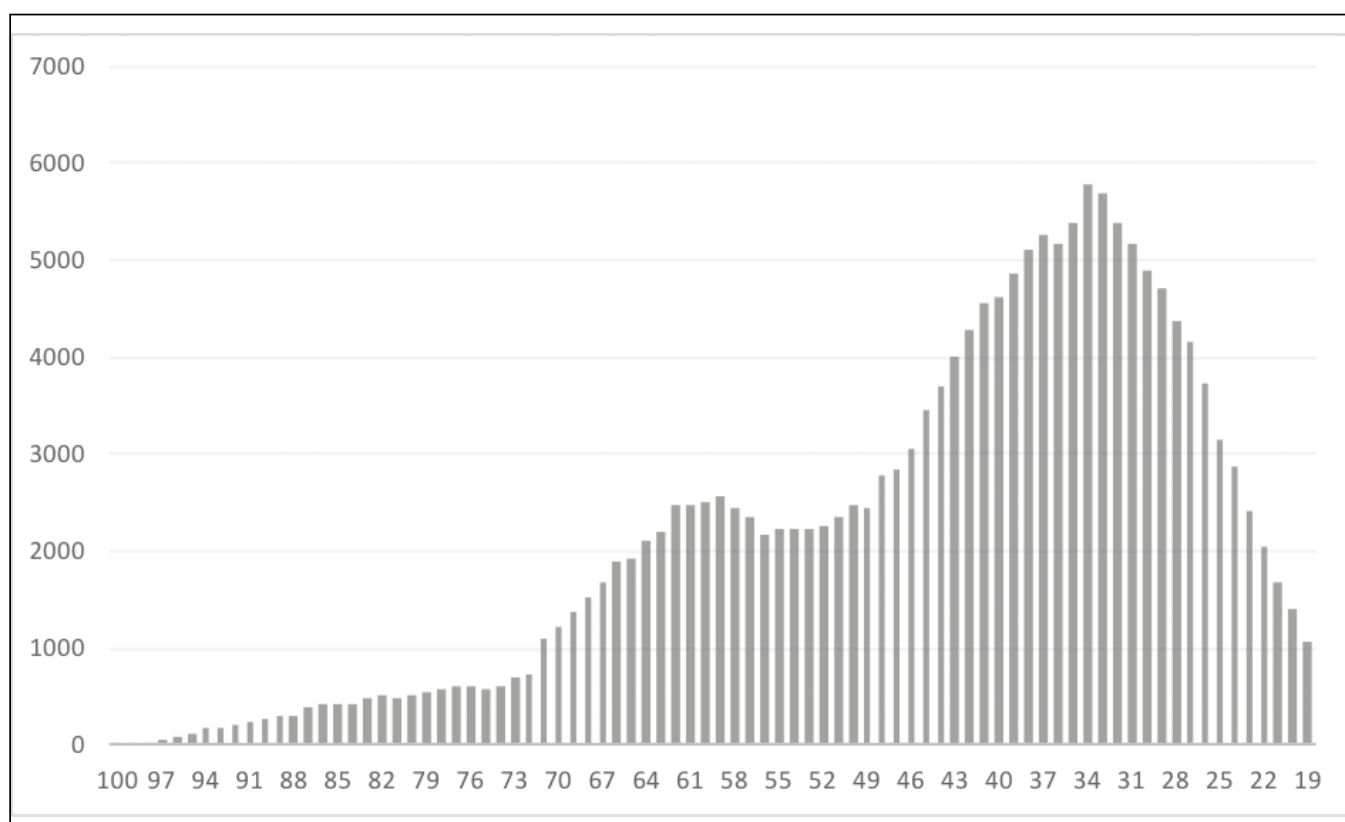


Fig. 2A. Age distribution of the studied population aged 19-100 years (176 480 patients from a sample of 200,000 patients randomly selected from all patients of the LUX MED group)

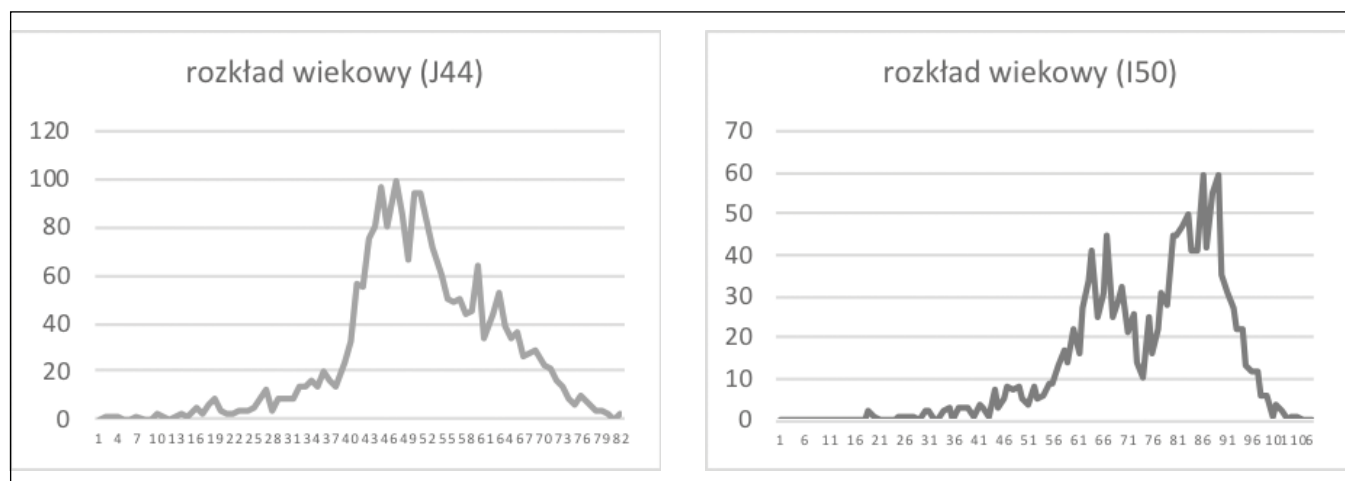


Fig. 2B. The population of patients with J44 (and related) and I50 (and related) diagnoses.

In addition, most European countries implement immunization programs against pneumococcal bacteria based on age and risk factors. However, there are quite large differences in the choice of the vaccine (PPSV vs. PCV). Immunizations with polysaccharide vaccines are currently recommended in 17 European countries - however, they differ in the choice of risk groups. Eight countries recommend PPSV23 for all people over 65 years of age, five countries recommend vaccinations over 60

years of age and four countries recommend vaccination only in selected risk groups [9].

In each case, COPD and HF (or more generalized: chronic respiratory tract and cardiovascular diseases) are risk groups for which vaccination is particularly recommended. Despite these recommendations, pneumococcal vaccination is not a widely recognized method of prophylaxis in either COPD or HF. There is definitely no prospective long-term research and no research conducted according to the outcomes research protocol.

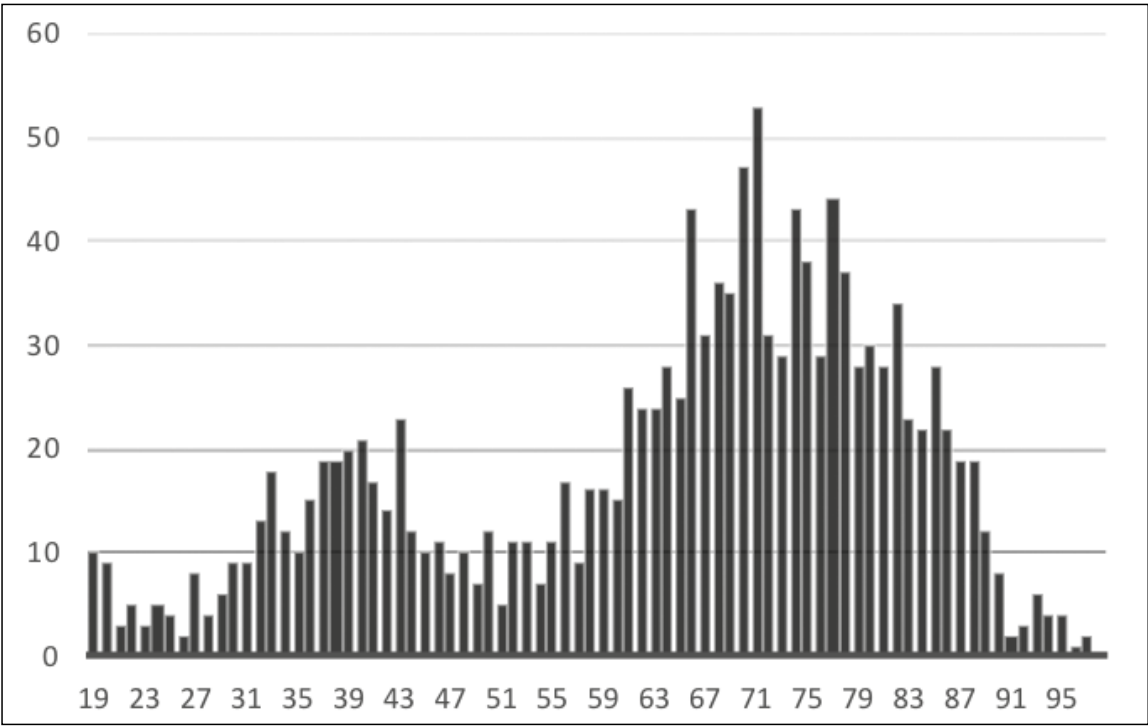


Fig. 3. Age distribution in the population of adult patients vaccinated against pneumococcal bacteria.

ASSUMPTIONS

This preliminary report assessed the frequency of pneumococcal vaccinations in the adult population in Poland and the impact of these vaccinations on the course of chronic respiratory tract and cardiovascular diseases. The following variables were used as parameters of the effect assessment: the number and the total length of sick leaves associated with primary diagnosis one year before and one and two years after the vaccination, and the number of medical visits (AOS - outpatient specialist care) related to baseline diagnosis in the same period.

DATA

The study was conducted in the patient population of medical centers associated with the LUX MED group. At the time of the study the population counted 1.9 million patients, of whom the number of patients covered by permanent pre-paid medical care, i.e. a subscription or a health insurance, was 1.1 million patients. This is important because the group of these patients had better access to specialist doctors than patients who only used healthcare in the public system. All patient data were anonymized according to the rules for dealing with sensitive data.

Population selection might not have been fully representative for the whole country population for several reasons. Firstly, the LUX MED Group centers are located only in cities, which eliminates from the assessment a large part of the rural population, secondly the services analyzed are financed in a different mode than from public funds and thirdly, the analysis is carried out post hoc based on existing data and not in the form of a prospective study.

Table 2. The number of pneumococcal vaccination shots depending on the patient's age.

Over 18 years of age	
The number of vaccination shots	The number of patients
6	2
5	35
4	4413
3	4588
2	3596
1	9960
Below 18 years of age	
The number of vaccination shots	The number of patients
6	0
5	0
4	0
3	0
2	0
1	1385

Despite these limitations, the current analysis is the largest Polish analysis in this respect and should be the starting point for further research.

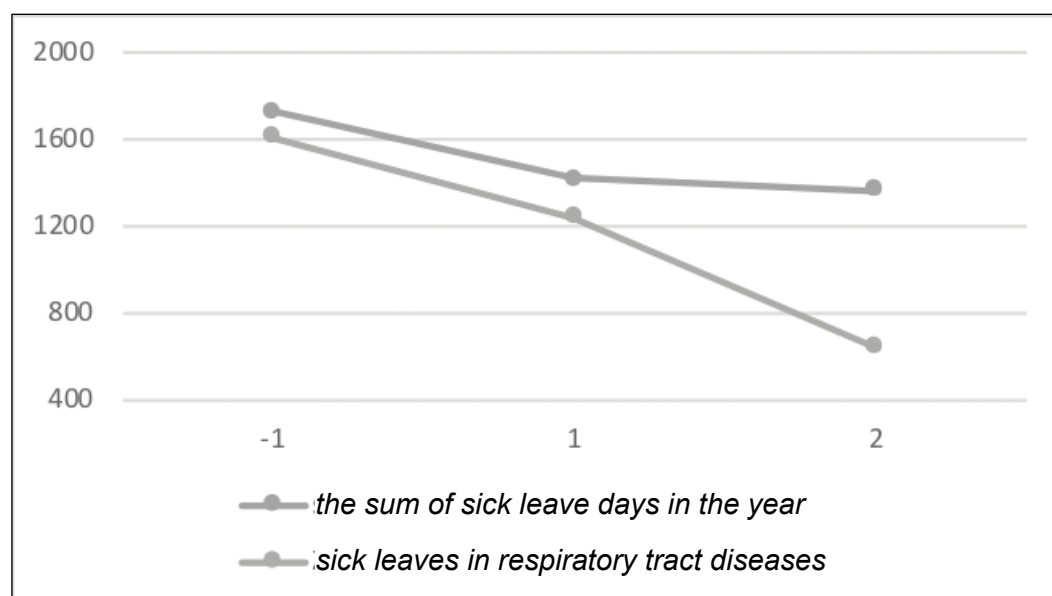


Fig. 4. The sum of sick leave days in the year; sick leaves in respiratory tract diseases.

Table 2. Sick leave statistics.

Sick leave statistics	The whole vaccinated population		Respiratory tract diseases		Cardiovascular diseases	
Comparison with values from the last 12 months before vaccination	1 year after vaccination	2 years after vaccination	1 year after vaccination	2 years after vaccination	1 year after vaccination	2 years after vaccination
Difference in the number of days of sick leave	18%	21%	23%	60%	25%	38%
The difference in the number of people who were on sick leave in a given year	-1%*	26%	-4%	32%	-11%	17%

*sign “-” means the increase in a given year

ANALYSIS

Patient databases were segregated into groups of patients with medical diagnosis of chronic lung diseases (ICD-10 codes: J40-J47) and chronic heart failure (ICD-10 code: I50). There were 61,719 patients with the basic diagnosis of chronic lower respiratory tract diseases (group A). In this group there were excluded neoplasms and specific inflammations, but there were included patients diagnosed with J44 code, i.e. other chronic obstructive pulmonary diseases (2,100). The group B (I50 code, HF) comprised of 1362 patients.

In the whole analyzed population of patients vaccinated against pneumococcal bacteria there were 1385 adult patients, i.e. over 18 years, with the following age distribution:

- between 19 and 40 years of age – 223
- between 41 and 64 years of age – 341
- over 64 years of age – 821

There were two peaks of vaccination. The first one was in the age range of 30 - 47 years, i.e. among people with high

professional activity, most often having families. The most likely stimulating factors were: infections with a pathogen carried by children from a kindergarten/school and vaccination funded by the employer (in Poland about 5% of entities declare financing vaccination against pneumococcal bacteria as part of the health package for employees). In the second group (the age range of 59 - 87 years) the probable stimulating factors were: the diagnosis of chronic diseases and/or intensification of their symptoms as well as prevention programs financed by local government units (Fig. 2A).

Depending on the diagnosis in the examined population of adults with lung diseases (ICD 10 codes: J00-J99) there were 250 vaccinated patients, including 126 patients diagnosed with chronic lower respiratory tract diseases (J40-J-47), and 50 patients with the diagnosis of J44 (Fig. 2B). Whereas there were 377 adults diagnosed with heart diseases (ICD 10: I00-I99) and vaccinated against pneumococcal bacteria, including 14 people diagnosed with chronic HF (I-50).

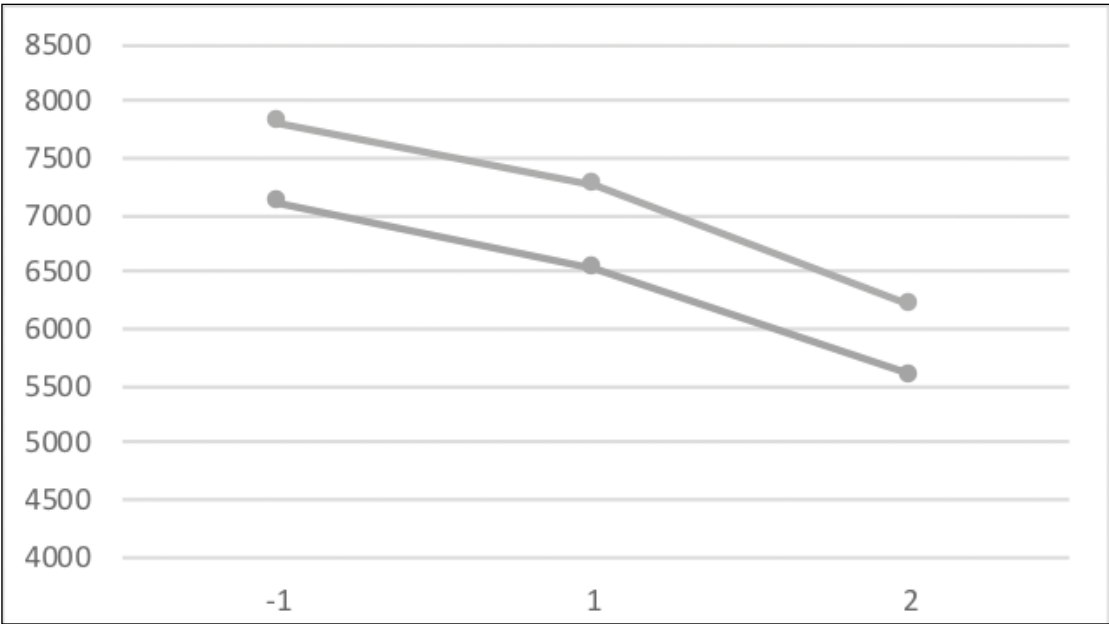


Fig. 5. The sum of visits number in the year – respiratory tract diseases; the sum of visits number in the year.

Table 3. Analise of the sum of medical visits

Medical consulta- tions statistics	Whole vaccina- ted population		Respiratory tract diseases		Cardiovascu- lar diseases		J45 code	
Comparison with values from the last 12 mon- ths before vaccination	1 year after	2 years after	1 year after	2 years after	1 year after	2 years after	1 year after	2 years after
Difference in the number of visits	7%	21%	8%	21%	6%	17%	12%	23%
Difference in the num- ber of people with visits in a given year	0	13%	0	15%	-2%	8%	1%	19%

*sign “-“ means the increase in a given year

Subgroups vaccinated with different vaccines were not compared. All patients over 18 years of age were vaccinated at most once. The age distribution is shown in Figure 3. Table 2 presents also multiple vaccinations in the group of people below 18 years of age (for comparison only, data are not analyzed in this report).

The widely accepted indicator of economic effectiveness is the sum of days of sick leave in a year. In the studied group of people vaccinated against pneumococcal bacteria, the rate of people taking the sick leave was only 23%. This is due to a significant percentage (59%) of people in the retirement age. However, in the group of people in the working age (18-65 years), this percentage was 58%, which is also a fairly low indicator probably resulting from high involvement in work of employees (a significant part of the population has health care provided by the employer). This allows to conclude that sick leaves were issued only in case of a serious illness. The associations were studied in the whole vaccinated population as well as in the group A and the group B in the 12 months preceding vaccination and in

the first and second year after vaccination (Figure 4 and Table 2 applies to all vaccinated people in the study population).

The analysis shows that sickness absence significantly decreased after pneumococcal vaccination (by 18% in the first year and by 21.4% in the second year). Among patients with lower respiratory tract diseases, sickness absence decreased by 23% and 60.3%, respectively. In people diagnosed with cardiovascular diseases, the decrease was 25% in the first year and 38% in the second year after vaccination.

The decrease was associated not only with the total number of days of sick leave in the year, but also with the number of patients taking the sick leave. In all studied groups, the numbers were particularly reduced in the second year after vaccination: by 26% in the whole vaccinated population, by 32% in people with lung diseases and by 17% in people diagnosed with cardiovascular diseases (Table 2).

Taking into account the indirect cost of one day absence in work (according to the calculation of production cost

factors - approximately PLN 300), the average reduction of indirect costs per one professionally active vaccinated person in the first year after vaccination was PLN 173, in the second year - PLN 204, and for a patient with lower respiratory tract diseases: PLN 886 and PLN 2307, respectively.

The widely accepted indicator of medical effectiveness of vaccination is the number of medical consultations related to the primary diagnosis in the 12 months preceding vaccination and in the first and second year after vaccination (Figure 5 and Table 2 apply to all vaccinated in the studied population).

The analysis showed that the number of consultations also decreased significantly after vaccination against pneumococcal bacteria (in the first year by 7%, in the second year - by 21%) regardless of the analyzed subgroups (cardiovascular and respiratory tract diseases). In the group of people diagnosed with J44 (COPD), a greater decrease was observed, respectively by 12% and 23%, and in people with asthma - by 9% and 27% (Fig. 5, Table 4).

Also, in the case of medical consultations, similarly as in sick leaves, a decrease in the number of patients after vaccination was observed. In the second year after vaccination these drops were: by 13% in the total vaccinated population, by 15% in people with lung diseases, and by 8% in people with cardiovascular disease.

CONCLUSIONS

1. Vaccination against pneumococcal bacteria in the adult population is economically justified. In the context of reducing indirect costs in working people savings can reach up to 60% of the original costs of absenteeism in patients with lower respiratory tract diseases.
2. In the studied population, pneumococcal vaccination seemed to alleviate the course of chronic diseases - especially chronic respiratory tract diseases, which reflected in the decrease in the number of medical visits and the number of patients paying them.
3. Studies on representative populations are recommended in order to precisely determine the economic effect of vaccinations against pneumococcal bacteria depending on the age and patient's diagnoses.

This Report was created as a part of an educational grant founded by Pfizer Poland Ltd.

REFERENCES

1. <http://goldcopd.org/gold-reports/>.
2. <http://www.ey.com/pl/pl/industries/life-sciences/koszty-pochp-w-polsce>.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
4. http://stats.oecd.org/OECDStat_Metadata/ShowMetadata.ashx?Dataset=HEALTH_STAT&Coords=%5BVAR%5D.%5BCICDALLC%5D&ShowOnWeb=true&Lang=en; Dostęp 22.11.2017.
5. http://ingos.pl/public/userfiles/pdf/Ocena_kosztow_niewydolnosci_serca_w_Polsce_z_perspektywy_gospodarki_panstwa.pdf.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older—United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2013;62(Suppl 1):1.
7. Michel JP, Gusmano M, Blank PR, Philp I. Vaccination and healthy ageing, how to make life-course vaccination a successful public health strategy. *Eur Geriatr Med.* 2010;1(3):155–165.
8. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>; Dostęp 22.11.2017.
9. Bulira-Pawelczyk J, Partyka O, Fal AM. Epidemiologia i profilaktyka inwazyjnych zakażeń pneumokokowych w grupie osób dorosłych. *Public Health Forum* 2017;3(11):153-161.

CORRESPONDING AUTHOR

Andrzej M. Fal

Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii CSK MSW
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
e-mail: amfal@wp.pl

Received: 15.12.2017

Accepted: 20.03.2018

Opublikowano za: *Public Health Forum* 1/2018

POLSKA BIBLIOTEKA MEDYCZNA W KIJOWIE OTRZYMAŁA IMIĘ PROF. ZBIGNIEWA RELIGI

Zanim Polska Biblioteka Medyczna otrzymała imię profesora Zbigniewa Religi minęło sześć pełnych lat. Zaczęło się od 2011 roku, kiedy to pełnomocnik prezesa ORL – dr. Mieczysława Szatanka udał się do Kijowa w sprawie utworzenia Działu Polskiej Książki Medycznej przy Narodowej Naukowej Bibliotece Medycznej Ukrainy. Ogromna pomoc i wsparcie przysły ze strony prof. Anatola Świącickiego – ówczesnego prorektora Kijowskiego Uniwersytetu Medycznego im. A. Bohomolca i Rafała Wolskiego – polskiego konsula generalnego w Kijowie, a także dr. Tadeusza Pawlikowskiego – absolwenta KUM i delegata OIL. Zgoda dyrektora generalnej NNBMU Raisy Pavlenko i wicedyrektor Tatiny Ostapenko i ogromna życzliwość pracowników NNBMU otworzyły drogę do współpracy.

Kolejnym etapem tworzenia DPKM, nazywanego też Centrum Polskiej Książki Medycznej było zwrócenie się z prośbą o wsparcie do darczyńców. Polskie Wydawnictwa Medyczne, jak Aluna, Borgis, Agora, Czelej, Medycyna Praktyczna, Elsevier, Terapia, Medical Tribune Polska, Termedia, Via Medica, Znak, odpowiedziały pozytywnie na nasz apel. Także wielu lekarzy przekazywało swoje księgozbiory do DPKM w Kijowie.

W roku 2011 wraz z prof. Anatolem Świącickim uczestniczyliśmy, na zaproszenie śp. prof. Andrzeja Szczeklika, w sesji poświęconej Polskim Towarzystwom Medycznym na obczyźnie. Była to pierwsza konferencja na której miałem zaszczyt przedstawić projekt CPKM w Kijowie.

Rok 2013 był bardzo ożywiony, decyzją dr Anny Wajszczuk-Religi i Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. Prof. Zbigniewa Religi księgozbiór z gabinetu profesora Religi w Zabrze przekazano do DPKM w Kijowie. Do Warszawy przyjechały Panie Dyrektor NNBMU, zainicjowano współpracę pomiędzy Biblioteką WUM i NNBMU. W 2015 roku delegacja ORL gościła na zaproszenie Dyrektora NNBMU w jubileuszu 85-lecia NNBMU. Rok 2016 to rok jubileuszowy i bardzo ważny dla Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie. W czerwcu odbył się IX Kongres Polonii Medycznej. Podczas Kongresu miała miejsce specjalna, jubileuszowa sesja poświęcona pięcioletniej współpracy pomiędzy NNBMU i OIL. Na zakończenie sesji podpisano umowę o współpracy pomiędzy NNBMU a OIL o utworzeniu Polskiej Biblioteki Medycznej w Kijowie przy NNBMU.

Dwunastego października 2016 roku z udziałem delegacji ORL i licznych gości uroczystie otwarto w Kijowie pierwszą na świecie Polską Bibliotekę Medyczną. Zbiory Biblioteki liczyły już 5000 woluminów. W 2016 roku WUM podarował około 700 woluminów dla PBM.

Dwunastego października 2017 roku Polska Biblioteka Medyczna w Kijowie otrzymała imię prof. Zbigniewa Religi. PBM wzbogaciła się także o pamiątki po Profesorze przekazane przez dr Annę Wajszczuk-Religę

Krzysztof Królikowski
Pełnomocnik Prezesa Okręgowej Rady Lekarskiej w Warszawie
ds. Polskiej Biblioteki Medycznej w Kijowie im. Prof. Zbigniewa Religi