Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr6

Rok założenia 1928

Aluna Publishing

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 Common 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	Wroclaw, Poland	Tadeusz Płusa	Warsaw, Poland
Nataliya Gutorova	Kharkiv, Ukraine	Waldemar Priebe	Houston, USA
Marek Hartleb	Katowice, Poland	Maria Siemionow	Chicago, USA
Roman Jaeschke	Hamilton, Canada	Vladyslav Smiianov	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

International Editor:
Lesia Rudenko — l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Distribution and Subscriptions:
Bartosz Guterman — prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

Graphic design / production:
Grzegorz Sztank — www.red-studio.eu

Publisher:
ALUNA Publishing
ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna
www.aluna.waw.pl www.wiadomoscilekarskie.pl
www.medlist.org

REGULAMIN PRZYJMOWANIA 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.nim.nih.gov.mesh/MBrower.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 nawisach 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 odwołanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3—6]. Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
   – zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
   – zależności osobiste,
   – współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
   – sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.

   Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednie lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zapora ghostwriting).
16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidlines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy nof Sciencees' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określanymi przez Komisję Etyczną.
17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 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 przejęcie 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

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Iryna M. Tkachenko, Victor V. Kovalenko, Petro M. Skrypnikov, Yaroslav Y. Vodoriz
REASONING OF ADHESIVE SYSTEM CHOICE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH INCREASED TOOTH WEAR
WYBÓR SYSTEMU KLEJĄCEGO W LECZENIU PACJENTÓW Z PROBLEMEM NASILONEGO ŚCIERANIA SIĘ ZĘBÓW 1129

Milena Paprocka-Zjawiona, Joanna Nowosielska-Grygiel, Łukasz Kikowski, Jerzy Olszewski, Hanna Zielińska-Bliźniewska
ZASTOSOWANIE KRIOCHIRURGII W LECZENIU ALERGICZNYCH I NIEALERGICZNYCH NIEŻYTÓW NOSA
CRYOSURGERY IN THE TREATMENT OF ALLERGIC AND NON-ALLERGIC RHINITIS 1135

Olena V. Said, Valentyna I. Velychko, Halyna O. Danylchuk
ASSESSMENT OF COMPLEX TREATMENT INFLUENCE ON SYSTEMIC INFLAMMATION IN OVERWEIGHT TYPE 2 DIABETES PATIENTS
OCENA WPŁYWU LECZENIA SKOJARZONEGO NA SYSTEMOWY STAN ZAPALNY U OSÓB Z CUKRZYCĄ TYPU 2 I NADWAGĄ 1141

Valerii P. Ivanov, Natalia Y. Osovska, Oksana L. Baranova, Olena V. Iuzvyshyna, Yuliia V. Savitska,Viktor V. Khomovskyi, Ruslan V. Svistilnik
GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY IN PATIENTS WITH AORTIC VALVE AND/OR MITRAL ANNULUS CALCIFICATION
RÓŻNICE PŁCIOWE W KLINICZNYCH CZYNNIKACH ZAAWANSOWANIA MIAŻDŻYCY TĘTNIC WIEŃCOWYCH U CHORYCH ZE ZWAPNIENIAMI ZASTAWKI AORTALNEJ I/LUB PIERŚCIENIA MITRALNEGO 1147

Nataliia M. Onul, Eleonora M. Biletska, Viktor P. Stus, Mykyta Yu. Polion
THE ROLE OF LEAD IN THE ETIOPATHOGENESIS OF MALE FERTILITY REDUCTION
ZNACZENIE OŁOWIU W ETIOPATOGENEZIE SPADKU PŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN 1155

Vera D. Kuroedova, Evheniy E. Vyzhenko, Alexandra N. Makarova, Aleksey A. Stasiuk
OPTICAL DENSITY OF MANDIBLE IN ORTHODONTIC PATIENTS
GĘSTOŚĆ OPTYCZNA ŻUCHWY U PACJENTÓW ORTODONTYCZNYCH 1161

Oksana V. Marusyn
THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY, GLYCEMIA AND LEPTIN LEVEL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
ZWIĄZEK POMIĘDZY OTYŁOŚCIĄ, GLIKEMIĄ ORAZ STĘŻENIEM LEPTYNY U CHORYCH Z CUKRZYCĄ TYPU 2 I ZESPOŁEM METABOLICZNYM 1165

Alina Urbanovych, Galyna Suslyk
CORRELATION BETWEEN ADIPOKINES AND MEDIATORS OF NON-SPECIFIC INFLAMMATION IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DEPENDING ON THE GLYCAEMIC CONTROL
KORELACJA POMIĘDZY ADIPOKINAMI I NIESWOISTYMI MEDIATORAMI STANU ZAPALNEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA KONTROLI GLIKEMII 1169

Irina A. Golovanova, Vladyslav A. Smiianov, Maxim V. Khorosh, Yevheniy V. Smiianov, Olha I. Smiianova
RISK FACTORS OF SMOKING AMONG STUDENTS OF HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF UKRAINE
CZYNNIKI RYZYKA PALENIA PAPIEROSÓW W POPULACJI STUDENTÓW MEDYCYNY NA UKRAINIE 1175

Vasyl D. Moskaliuk, Margarita O. Andrushchak, Yurii M. Andreychyn, Irina V. Balanyk, Ivanna V. Rudan, Andriy V. Andrushchak, Myroslava S. Berezova
CLINICAL-LABORATORY ANALYSIS OF HIV-INFECTIONS AT A CHRONIC DISEASE OF KIDNEYS
KLINICZNO-LABORATORYJNA ANALIZA INFEKCJI WIRUSEM HIV U OSÓB Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBĄ NEREK 1182

Liliya V. Zhyvotovska
THE ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC FACTORS FOR THE PSYCHOSOCIAL MALADAPTATION FORMATION IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE
ANALIZA CZYNNIKÓW PATOGENETYCZNYCH NIEPRAWIDŁOWEJ ADAPTACJI PSYCHOSPOŁECZNEJ U PACJENTÓW Z UZALEŻNIENIEM OD ALKOHOLU 1186

Marcin Cichocki, Tomasz Konecki, Zbigniew Jabłonowski
OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY PATOLOGICZNEJ RAKA STERCZA WEDŁUG SKALI GLEASONA W BIOPSJI IGŁOWEJ I PREPARACIE PO LAPAROSKOPOWEJ RADYKALNEJ PROSTATEKTOMII
CONCORDANCE EVALUATION OF GLEASON SCORE BETWEEN LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMY AND NEEDLE BIOPSY SPECIMENS 1193

PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES

Viktor V. Horodovenko, Vitalii M. Pashkov, Larysa G. Udovyka
PROTECTION OF PATIENTS' RIGHTS IN THE EUROPEAN COURT OF HUMAN RIGHTS
OCHRONA PRAW PACJENTÓW W EUROPEJSKIM TRYBUNALE PRAW CZŁOWIEKA 1200

Halyna O. Vaskivska, Svitlana P. Palamar, Svitlana G. Kondratiuk, Viktorija V. Zhelanova
PSYCHODIDACTIC DETERMINANTS OF THE DEVELOPMENT OF CHILDREN OF PRESCHOOL AGE
PSYCHODYDAKTYCZNE DETERMINANTY ROZWOJU DZIECKA W WIEKU PRZEDSZKOLNYM 1207

Olena M. Pronina, Mykhailo M. Koptev, Nataliia I.Vynnyk, Serhii A. Proskurnya, Borys M. Filenko
CURRENT VIEW ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE FRONTAL SINUS: LITERATURE REVIEW
AKTUALNY STAN WIEDZY NA TEMAT BUDOWY I FUNKCJI ZATOKI CZOŁOWEJ: PRZEGLĄD LITERATURY 1215

Галина В. Пятакова, Валерия В. Матан, Екатерина И. Лебедева, Тимур Н. Беркалиев
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ СОВЛАДАНИЯ С СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ У ПОДРОСТКОВ
PSYCHOLOGICAL RESOURCES OF COPING WITH SOMATIC ILLNESS IN ADOLESCENTS 1219

Pavel Dyachenko, Olha Smiianova, Victoria Kurhanskaya, Alexander Oleshko, Anatoly Dyachenko
EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOCIATED ENCEPHALITIS IN A CASE-SERIES OF MORE THAN 40 PATIENTS
ZAPALENIE MÓZGU ZWIĄZANE Z INFEKCJĄ WIRUSEM EPSTEINA-BARR: SERIA PONAD 40 PRZYPADKÓW 1224

Oleksiy Yu. Cherkun, Dmytro A. Sytnik, Andriy S. Kaliuzhka, Volodymyr D. Sheyko, Volodymyr H. Hryn
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL MANAGEMENT IN LOCAL PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS
OCENA SKUTECZNOŚCI CHIRURGICZNEGO LECZENIA MIEJSCOWYCH ROPNO-SEPTYCZNYCH POWIKŁAŃ OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI 1231

Marek Mazurek, Ewa Papuć, Konrad Rejdak
DEMENCJA – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE
DEMENTIA – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS 1235

Małgorzata Paszkowska
PODSTAWOWE STANDARDY PRAWNE WYKONYWANIA ZAWODU LEKARZA
THE BASIC LEGAL STANDARDS FOR PRACTICING THE DOCTOR PROFESSION 1239

Василь В. Кручаниця, Іван С. Миронюк, Геннадій О. Слабкий
ВРАЖЕНІСТЬ НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ АЛКОГОЛЕМ ТА НАРКОТИКАМИ
ADDICTION TO ALCOHOL AND DRUGS AMONG THE POPULATION OF TRANSCARPATHIAN REGION 1245

Yuliia Lysanets, Olena Bieliaieva, Olena Pisotska, Iryna Solohor, Kseniia Chupryna
MEDICALIZATION IN THE MODERN BRITISH AND AMERICAN ENGLISH: STRUCTURAL AND NARRATIVE ANALYSIS
MEDYKALIZACJA WSPÓŁCZESNEGO JĘZYKA ANGIELSKIEGO BRYTYJSKIEGO I AMERYKAŃSKIEGO: ANALIZA STRUKTURALNA I NARRACYJNA 1250

Anna Szajerska-Kurasiewicz, Dorota Lasyk, Danuta Łoboda, Karolina Simionescu, Michał Gibiński, Jolanta Pol-Romik, Krzysztof S. Gołba
JAK UNIKNĄĆ KONSEKWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH ZESPOŁU OBTURACYJNEGO BEZDECHU SENNEGO?
HOW TO AVOID CARDIOVASCULAR CONSEQUENCES OF THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME? 1254

Oleh V. Syniachenko, Yurii V. Dumanckyi, Yelyzaveta D. Yehudina, Tetiana B. Bevzenko, Tetiana I. Yarmola
BONE TISSUE LESION IN ONCOLOGICAL DISEASE (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH DATA)
ZMIANY W TKANCE KOSTNEJ W CHOROBACH NOWOTWOROWYCH (PRZEGLĄD LITERATURY I ANALIZA WŁASNYCH DANYCH) 1262

Barbara Bober, Martyna Zaleska, Łukasz Kowalski, Kornelia Zaręba, Marek Saracyn
WSPÓŁCZESNA DIAGNOSTYKA NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH
CURRENT DIAGNOSTICS OF NEUROENDOCRINE TUMORS 1267

Marek Mazurek, Ewa Papuć
STYGMATYZACJA OSÓB Z DEMENCJĄ
STIGMATISATION OF PEOPLE WITH DEMENTI 1275

Kostyantyn L. Kosyachenko, Ivanna V. Sakhanda
THE MAIN METHODS OF TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES BY MEDICINAL PLANTS
GŁÓWNE METODY TERAPII CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO Z WYKORZYSTANIEM ROŚLIN LECZNICZYCH 1279

OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Vasyl D.Moskaliuk, Aniuta S.Sydorchuk, Yurii M.Andreychyn, Yurii O.Randiuk, Andrii M.Sokol, Vasyl D.Sorokhan, Nonna A.Bogachyk, Oksana I.Goliar, Yadviga V.Venglovska
FULMINANT MENINGOCOCCEMIA IN ADULT CAUCASIAN MALE
PIORUNUJĄCA MENINGOKOKCEMIA U DOROSŁEGO MĘŻCZYZNY RASY BIAŁEJ 1284

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

REASONING OF ADHESIVE SYSTEM CHOICE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH INCREASED TOOTH WEAR

WYBÓR SYSTEMU KLEJĄCEGO W LECZENIU PACJENTÓW Z PROBLEMEM NASILONEGO ŚCIERANIA SIĘ ZĘBÓW

Iryna M. Tkachenko, Victor V. Kovalenko, Petro M. Skrypnikov, Yaroslav Y. Vodoriz
THE HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Perceiving the high prevalence of direct composite restoration technique usage for the rehabilitation of patients with increased tooth wear, as well as during the sanitation of oral cavity before indirect methods of rehabilitation, there is a necessity in more detailed reasoning of adhesive system application for treatment of dentition with increased tooth wear.

The aim: The purpose of our work was to study the microstructure and chemical compound of hard tissues of teeth on background of increased tooth wear with the presence of a carious process with the application of adhesive systems of 5th and 7th generation.

Materials and methods: The researche of teeth with physiological and increased tooth wear with the presence of carious process in the amount of 40 pcs. was carried out with the help of a raster electron microscope (SEM) Mira 3 LMU (Tescan, Czech Republic) with a maximum resolution of 1 nm and a maximum increase of 1 000 000. Elemental composition of the local area was determined using the X-max 80mm2 energy dissipation spectrometer (Oxford Instruments, UK), integrated into a raster electron microscope.

Results: The number of enamel prisms per square area in the case of increased tooth wear is 19 per 100 microns on average and 22.65 per 100 microns in carious teeth.

Conclusions: Greater permeability is observed in the adhesive system of 7th generation (Adper Easy One), which allows it to be recommended for usege in the cases of severe caries and increased tooth wear.

KEY WORDS: increased tooth wear, morphological features of structure, adhesive system

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1129-1134

INTRODUCTION

INCREASED TOOTH WEAR, ITS ETIOLOGY AND PREVALENCE

Tooth wear is an irreversible physiological process which means the gradual loss of hard tissues of teeth during their function as a part of masticatory apparatus. However, under certain conditions this process can be pathologically accelerated (heredity, metabolic disorders, neurodystrophy and endocrine disorders, accompanied by an imperfections in structure of enamel and dentine, diseases of the gastrointestinal tract, occlusion, occupational hazards, and functional overload of teeth) [1]. According to various authors, the prevalence of this disease varies from 4% to 57% at a young age and reaches 91% in mature people [2,3].

METHODS OF TREATMENT OF THE INCREASED TOOTH WEAR

Rehabilitation of patients with the increased tooth wear implies identification and elimination of etiological factors, as well as restoring the lost volume of hard tissues of teeth. Indirect ceramic and metal restorations [4,5] are supposed to be the most effective methods of treatment, due to their high mechanical strength, precision level of teeth' anatomy restoration as well as their occlusive relationships. However, despite all positive qualities, the most common method of treatment is direct composite technique because of its relative low cost, simplicity and speed of application [6].

THE QUESTION OF ADHESIVE SYSTEM CHOICE

Nowadays, the most common adhesive systems used in practice are the 5th generation ("total etch") and the 7th generation ("self-etching") system. According to Yarova SV application of the 5th generation of adhesives for treatment of caries has more augmented chance of postoperative sensitivity (32% higher) than the usage of 7th generation of adhesive systems [7]. Taking into account this fact and also understanding high prevalence of direct composite restoration techniques usage for the rehabilitation of patients with increased tooth wear, as well as during the sanitation of oral cavity before indirect rehabilitation, there is a necessity in more detailed reasoning of adhesive system application for treatment of dentition with increased tooth wear.

THE AIM

Taking into account the forementioned, the purpose of our work was to study the microstructure and chemical compound of hard tissues of teeth on background of increased tooth wear with the presence of a carious process with the application of adhesive systems of 5th and 7th generation and advising their application for treatment of patients with increased tooth wear.

MATERIALS AND METHODS

The researche of teeth with physiological and increased tooth wear with the presence of carious process in the amount of 40 pcs. was carried out with the help of a raster electron microscope (SEM) Mira 3 LMU (Tescan, Czech Republic) with a maximum resolution of 1 nm and a maximum increase of 1 000 000. Elemental composition of the local area was determined using the X-max 80mm2 energy dissipation spectrometer (Oxford Instruments, UK), integrated into a raster electron microscope.

The technique of morphological study of enamel and dentine of carious teeth with physiological and increased tooth wear was as follows: the teeth were washed in running water, cleaned from dental plaque, dried with filter paper and milled (Fig. 1).

After the selection of the study sites, markings were made in the dentine zone and the enamel zone on order to fix the size of the enamel prisms and dentin tubules (Fig. 2).

Upon completion of the study on the determination of the diameter of enamel prisms and dentine tubules their number was calculated according to the method proposed by Tkachenko I.M. [8] by obtaining a series of digital images of enamel and dentine of the tooth and studied with varying power of magnification. The quantity of prisms per square area predetermines the density of enamel, which, in its turn, has influence on permeability, hardness, tissue resistances it was stated before. The number of dentine tubules characterizes the density of dentine and the features of trophic processes that occur in dentine [9].

Having established the fact of changes in the morphology and chemical composition of dentin and enamel in carious teeth accompanied by physiological or increased tooth wear, the next task of our work was to study the peculiarities of relation between selected resin-based light curing

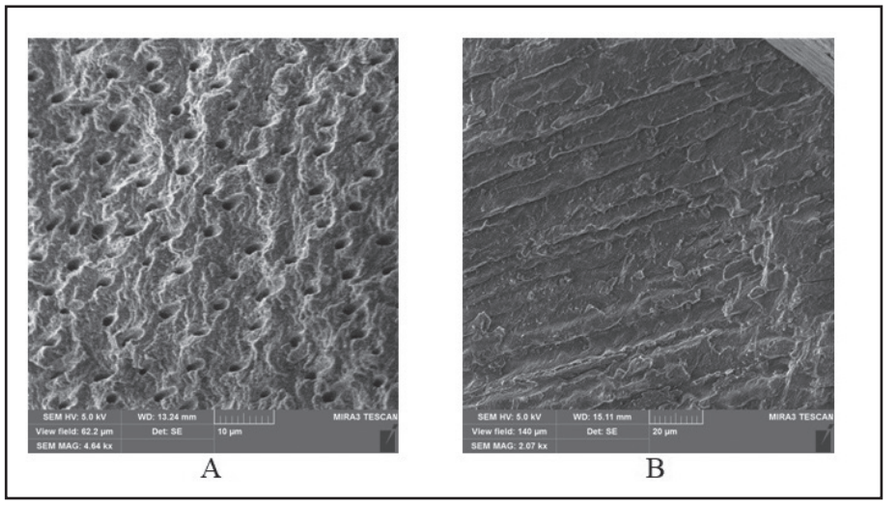


Fig. 1. The studied samples (A - the structure of the dentine of a tooth with increased tooth wear, B - the structure of enamel of tooth with increased tooth wear). Incremental samples 9010x, scale label 10μ, 20μm.

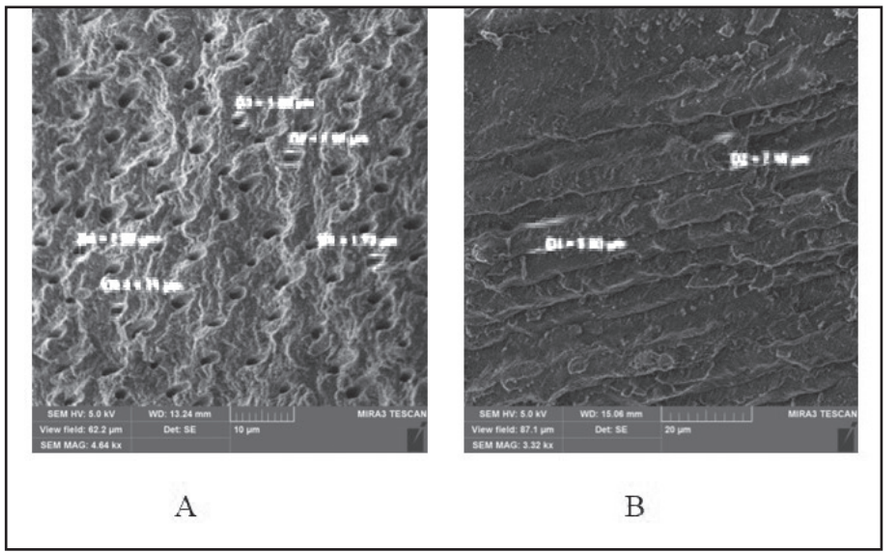


Fig. 2. The studied parts (A - the dimensions of the diameter of the dentin tubules, B - the diameter of enamel prisms). Incremental samples 9010x, scale label 10μ, 20μm.

Table I. Data on the number of enamel prisms, the intervals between them, the number of dentine tubules and their diameter at caries and increased tooth wear is given

Investigated groups	Enamel prisms quantity on 100µm	Interprismatic distance	Dentine tubules quantity on 100 µm	Intertubular distance	Tubular diameter
Group of teeth with physiologic wear (N=20)	22,65-±1,18	0,83±0,05	16,8±0,9	6,83±0,28	1,42±0,08
Group of teeth with increased tooth wear (N=20)	19±0,59*	1,35±0,10*	15,35±0,71	6,75±0,24	1,83±0,37

Notes: * - p <0,05 between the parameters of the studied groups.

Table II. Data on the peculiarities of the chemical structure of enamel and dentine with caries on the background of physiological and increased tooth wear

Parameters of the investigation	Chemical elements							
	C	O	Na	P	Ca	Mg	Cl	Al
Parameters of enamel at physiologic tooth wear (n=20)	5,94±1,61	40,15±1,75	0,75±0,08	18,1±0,40	37,03±1,72	0,24±0,04	0,43±0,08	0,36±0,18
Parameters of dentine at physiologic tooth wear (n=20)	16,97±3,15	42,55±2,71	1,08±0,12	16,2±0,58	33,82±2,82	1,08±0,07	-	-
Parameters of enamel at increased tooth wear (n=20)	7,83±1,03	42,68±1,02	1,1±0,12*	16,96±0,53*	32,1±1,26*	0,28±0,03	0,5±0,13	-
Parameters of dentine at increased tooth wear (n=20)	19,79±1,48*	45,29±1,61	0,96±0,09	16,1±0,52	29,1±1,28*	1,06±0,05	-	-

Notes: * - p <0,05 between the parameters in the area of enamel and dentine in carious teeth with physiological and increased tooth wear.

composited and the generation of adhesive systems with hard tissues of the studied teeth. As an adhesive system, we used a self-etching adhesive system of the 7th generation Adper Easy One (3M Espe) and the 5th - generation Single Bond 2 (3M Espe) [10].

All prepared teeth with with resin-based composite restorations were divided into groups depending on the features of the structure of hard tissues of teeth (a group of teeth with physiological wear, a group of teeth with increased tooth wear) and on the subgroups within each group, depending on the type of sealing material and the selected adhesive system. To adequately evaluation of relationships between filling materials and hard tissues of teeth, we performed the preparation of studied teeth from occlusal surfaces, according to Black's preparation of Class I cavities.

All data obtained during our investigation was statistically processed in the SPSS program for the purpose of detecting correlation links (Pearson criterion).

RESULTS

Data on the number of enamel prisms, the intervals between them, the number of dentine tubules and their diameter at caries and increased tooth wear is given in the Table I.

Comparing the density of of the enamel prisms allocation of the studied teeth, we have noted that the number of prisms per square area in carious teeth and in the teeth with increased tooth wear have certain differences, which may suggest to have different values of enamel resistance in the cases of caries and increased tooth wear. The number of enamel prisms per square area in the case of increased tooth wear is 19 per 100 microns on average and 22.65 per 100 microns in carious teeth [11]

Evaluating the data within each group, we can note that the quantity of prisms in the enamel of teeth has a direct correlation with the intervals between them ($p = 0.0017$). Associating the structure of enamel and dentine, we also have the opportunity to establish direct relationship between the number of enamel prisms and the number of dentine tubules ($p = 0.0421$), as well as the relationship between the diameter of the dentinal tubules and the intervals between enamel prisms ($p = 0.0268$).

Thus, the structure of enamel and dentine has peculiarities of morphological structure at different clinical states of hard tissues of teeth. This feature can be associated with a decrease on enamel density, which is associated with a decrease of enamel prisms quantity in the case of increased tooth wear as well as augmentation of interprismatic distance.

The indicated features of enamel and dentine during carious process and increased tooth wear determine different endurance to the masticatory charge, therefore, in our

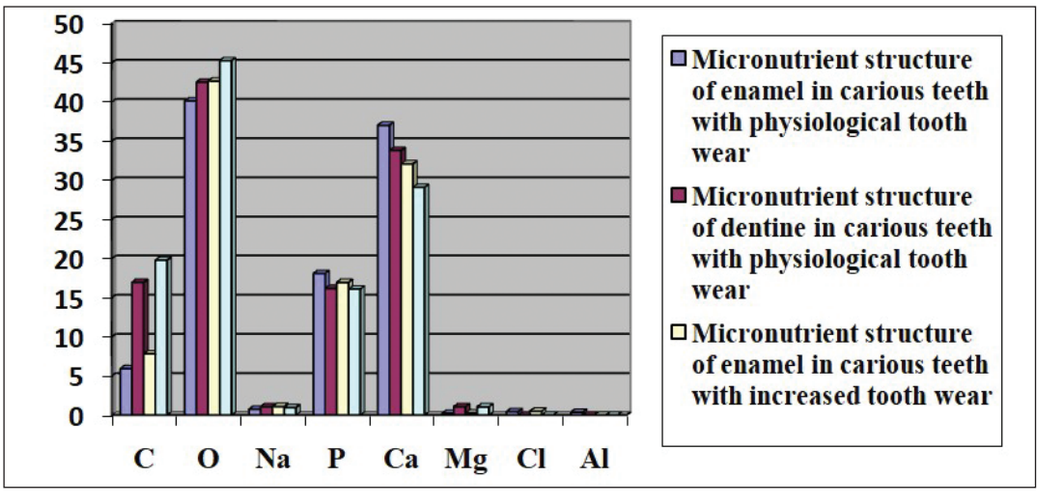


Fig. 3. Features of the chemical structure of enamel and dentine of carious teeth with increased tooth wear.

opinion, the reason of determining the amount, ratio and distribution of microelements at different clinical states of hard tissues of teeth becomes reasonable [12].

Data on the peculiarities of the chemical structure of enamel and dentine with caries on the background of physiological and increased tooth wear is given in Table II.

Evaluating the obtained data we can state that the amount of such an element as calcium has the potential differences in the structure of enamel and in the structure of dentine in carious teeth with physiological and increased tooth wear, that means its amount varies in different types of pathology and determines their development.

The ratio of microelements in enamel and dentine in carious teeth with physiological and increased tooth wear is shown in Fig. 3.

In the structure of enamel with caries and increased tooth wear, some elements like sodium, phosphorus and calcium have an important role as the change in their number causes changes in the structure of hard tissues of teeth, which has a direct relationship with the morphological features of their structure.

Studying correlations between morphological structure and chemical structure in investigated groups of teeth, we must state the following: in the group of carious teeth with physiological wear there is a direct correlation of quantity of enamel prisms with intervals between them, the intervals between the enamel prisms are correlated with the amount of carbon (p = 0,03), the amount of oxygen correlates directly with the amount of sodium (p = 0,01) and has inversed relationship with the amount of phosphorus (p = 0,003) and the amount of calcium (p = 0,0001), phosphorus and calcium that have a direct strong correlation between each other, in most cases and depends on resistance of hard tissues of teeth while magnesium is directly correlated with the level of carbon (p = 0.02).

During the investigation and analysis of the microelementary structure of dentine an inversed relationship of intertubulular dentin quantity with the level of carbon (p = 0,02), direct correlation of the diameter of dentin tubules with the level of phosphorus and the amount per square area (p = 0,03). There is a strong correlation between the level of carbon and magnesium in dentine.

DISCUSSION

Assessing the state of enamel and dentin in carious teeth with increased tooth wear we note the following: the number of enamel prisms has a direct correlation with oxygen (p = 0.03), carbon has a strong invered relation with the level of calcium in enamel (p = 0.0004), calcium, as well as in carious teeth with with physiological wear, has a strong correlation with the level of phosphorus (p = 0.0001), which level depends on the amount of chloride compounds in the enamel. Also, the amount of magnesium has a strong relationship with the amount of sodium, which was not noted in the study of carious teeth with physiological wear.

In the study and analysis of the microelementary structure of dentine it was found the direct relationship between the amount of the intertubulular dentin and the number of enamel prisms in the enamel (p = 0.03) and the number of enamel prisms with the amount of sodium and carbon (p = 0 , 04). The diameter of the dentin tubules is correlated with the amount of calcium in dentine (p = 0.03) and depends on the presence of magnesium (p = 0.01).

The relationships as well as the mutual influence of various components of the system on each other have proved the difference in the processes that occur primarily in enamel and dentine and highlight the features of interactions in teeth with carious process and increased tooth wear, both on the basis of correlation bonds and morphological the structure. The fact of dependence of morphology and chemical composition of dentine on the features of structure of enamel proves the relationship between these histological formations.

Thus, due to the statistical processing of data and the detection of correlations between the morphology and chemical structure of enamel and dentine in carious teeth with increased tooth wear, we have found strong direct and inversed relationships, grace to which we can predict the development of changes in pathological conditions in enamel and dentine.

The results of the determination of chemical structure of hard tissues of teeth, depending on the type adhesive system used, showed that in the study of specimens where the

adhesive system of the 5th generation (Single Bond 2) was used, we have noted the following: on the edge of enamel and the filling material and the area within 5 μm from the boundaries of the material there is an augmentation of the amount of calcium, the amount of phosphorus has no significant differences both as on the boundary with the filling material and on the distance within the enamel. On the edge of enamel and the filling material and the distance of 5 μm from the border with the material there are no significant changes in the amount of calcium, but there are significant differences in the amount of phosphorus from 293.00 ± 1.47 to 451.00 ± 1.96. The amount of oxygen is increased to 1029 ± 2.40. That means that the difference in chemical parameters in different parts of the enamel with the application of the 5th generation of adhesive system (Single Bond 2) in carious teeth with increased tooth wear indicates a different degree of permeability of the system in the enamel, and in particular that different amount of microelements in the contact zone with enamel is formed after its etching and contacts with the adhesive system. The distance between the filling material and enamel in the experimental subgroups does not have a significant difference and equals, respectively, 10.75 ± 0.48 and 12.00 ± 0.41.

Studying the components of dentine in the same subgroups, we note a significant difference in the amount of calcium and phosphorus in the area with adhesive material, increased amount of oxygen and carbon. A significant increase of calcium and phosphorus in natural teeth is observed in the dentin site at a distance of 5 μm from contact with the 7th generation of adhesive system a significant raise of values of calcium and phosphorus to the numbers 112.5 ± 0.87 and 153.50 ± 1.26 respectively, and to the values of 181.00 ± 1.22 and 239.25 ± 2.69 in the teeth with an increased tooth wear comparing to the values at the contact area with adhesive system. The higher permeability to the microelements in this subgroup shows a significant increase in the amount of barium (an element from the resin-based composite material), both in the areas adjacent to the adhesive system and on the distance of 5 microns - 33.0 ± 1.21 and 12.75 ± 1.03 respectively. More active processes of exchange in dentine are caused by an increased amount of carbon in the investigated areas 386.00 ± 2.2 and 266,75 ± 2.5 respectively.

The distance between the filling material and the dentine has a significant difference in the distance values between the filling material and hard tissues of teeth and better with the application of the following adhesive system was found in the subgroup of carious teeth with increased tooth wear with parameters 43.5 ± 0.65 and 15.25 ± 0.48 respectively. That means that the permeability of the dentine for the Single Bond 2 adhesive system is higher in the subgroup with increased tooth wear, which ultimately has influence on the reduction of the distance between dentine and composite resin. In the investigation of adhesive system of 7th generation (Adper Easy One) on carious teeth with increased wear, the following changes were detected: for the enamel the amount of calcium and phosphorus has the maximum values for the all indices of this area for which can be explained by the peculiarities of the application of adhesive system without smear layer elimination. The amount of fluoride in the investigated subgroup where the 7th generation of adhesive system was used comparing to the subgroups where the 5th generation of adhesive system was used has a significantly higher value 77.00 ± 1.83 and 101.25 ± 9.4 with significant differences between the subgroups of simply caries teeth and carious teeth accompanied by the increased tooth wear, which causes higher permeability of enamel in the case of increased wear. Significant changes at the limit of 5 microns from the applied adhesive in the enamel area have not been noted, calcium and phosphorus parameters were stable, the amount of fluorine and barium on the studied areas have no significant differences. Due to the greater permeability of the enamel in the group with increased wear and caries the distance between the enamel and resin-based composite is 14.41 ± 0.41, and in the subgroup without the increased tooth wear is 21.5 ± 0.65.

In the study of the dentine zone in these subgroups, we also have the opportunity to note the increase in the amount of calcium and phosphorus in relation to the all studied materials. The distance between dentine and resin-based composite in the subgroups is 24.00 ± 0.58 and 8.75 ± 0.48 respectively. That has a significant difference in values and proves the relation of the morphological structure, particularly dentine, and the peculiarities of dentin permeability.

Thus, after conducting the study of chemical structure of enamel and dentine of carious teeth with physiological and increased tooth wear applying various adhesive materials, we can state the following: when considering the morphology of the enamelin the carious teeth a direct correlation type of the number of enamel prisms with the number of interprismatic intervals (at p = 0.001) is noted.

The intervals between the prisms, according to the statistical processing, have an inverse relation with the amount of magnesium (p = 0,025). Thus, more intervals between the prisms the smaller amount of magnesium in the enamel, which in its turn will affect the resistance of the enamel. The intervals between the prisms also have a reverse correlation with the amount of phosphorus and carbon (p = 0.001).

The amount of carbon in enamel has a direct correlation with phosphorus and magnesium (at p = 0.001). The amount of oxygen has a strong direct correlation with calcium and phosphorus (p = 0.0001), which have a direct strong correlation type. In dentine study, the diameter of tubules has a direct correlation with the amount of phosphorus (p = 0.002), the amount of intertubulular dentine depends on the amount of carbon with high significance (p = 0.0001) with the amount of magnesium. The quantity of enamel prisms has a direct correlation with the gap between the resin-based composites and enamel (p = 0.003).

Studying enamel of teeth with increased tooth wear we note the direct dependence of number of enamel prisms to the amount of oxygen (p = 0.003). Calcium has a direct correlation with oxygen (p = 0.0004) and magnesium directly correlates with the amount of sodium in enamel. In dentine the volume

of intertubular dentine is associated with the number of enamel prisms (p = 0.04), and the diameter of dentine tubules is associated with calcium (p = 0,003). The distance between dentine and resin-based composite depends on the amount of phosphorus (p = 0.002). The total number of enamel prisms and dentine tubes is directly related to the amount of carbon (p = 0. 03) and the amount of calcium (p = 0. 0007).

Assessing the differences in the indicators of increased tooth wear and the presence of a carious process, we can note a significant difference in values of sodium, calcium in the area of enamel and magnesium in the area of dentine (p <0.05). Were also observed differences in the area of enamel in the preparation zone with a significant difference in magnesium values between the two groups, at a distance of 5 μm from the preparation zone (in the area of the smear layer) differences in the amount of strontium, magnesium and carbon. In dentine directly in the area of preparation there are reliable differences in the amount of silicon, magnesium and zinc.

CONCLUSIONS

Relying of the results of our research it can be concluded that:

1. Relation of morphological structure of enamel and dentine, both in teeth with carious process and with increased teeth wear exists.
2. Dependence of the structure of enamel and dentine, both in teeth with carious process and with increased tooth wear from their microelement composition.
3. Inhomogenity of the microelement structure of enamel after application of different adhesive systems during conservative treatment. The maximum values of calcium and phosphorus responsible for the resistance of hard tissues are noted after the usage of resin-based composite material and the adhesive system of 7th generation (Adper Easy One), both in teeth with increased wear and carious process.
4. Greater permeability is observed in the adhesive system of 7th generation (Adper Easy One), which allows it to be recommended for usege in the cases of severe caries and increased tooth wear.

REFERENCES

1. Dvornik WM. Pidgotovka i protezuvannya hvorih na patologichne sturannya tverdih tkanin zubiv [Preparation and prosthetic treatment of patients with pathological abrasion of hard tissues of teeth]. Ukrainian medical stomatological academy; 2001
2. Tkachenko IM. Structurni osobluvosti rotovoi ridynu v patsientiv z pidvyshennoi stertisty tverdih tkanin zubiv [Structural features of oral fluid in patients with increased erosion of hard tissues of teeth]. Ukrainian Stomatological Almanac. 2013; 1: 17-21.
3. Fastovets OO. Kliniko-patogenetichne obgruntuvannya kompleksnogo likuvannya patologichnogo stirannya zubiv [Clinical and pathogenetic substantiation of the complex treatment of pathological wear of teeth]. Bogomolets National Medical University; 2012
4. King PA. Tooth surface loss: 5. Adhesive Techniques. Br Dent J. 1999; 186 (7): 321-6.
5. Mehta SB, Banerji S, Millar BJ, Suarez-Feito JM. Current management of tooth wear: Part 2. Active restorative care 1: The management of localized tooth wear. Br Dent J [Internet]. 2012; 212 (2): 73-82.
6. Perez CDR, Gonzalez MR, Prado NAS, De Miranda MSF, MacDo MDA, Fernandes BMP. Restoration of noncarious cervical lesions: When, why, and how. Int J Dent. 2012; 2012
7. Yarova SP, Popov RV, Hanich IG, Gorky M. Klinichna otsinka adgezyvnuh system totalnogo protravlennya i samoprotravlyvalnyh [Clinical evaluation of total etching and self-etching adhesive systems]. Ukrainian Stomatological Almanac. 2012; 4: 60-53.
8. Tkachenko IM. Vyznachennya shilnosti emali zubiv yak kriteriy viniknennya pidvyshennoi stertisty zubiv [Determination of the density of enamel of teeth, as a criterion for the appearance of increased tooth wear]. World of Medicine and Biology. 2012; 2: 1-40.
9. Tkachenko IM, Skoryk MM. Doslidzennya korelyatsiynih zvyazkiv mofologitchnogo na microelementogo sklady emali zubiv pry fiziologichniy stertosti[Investigation of correlation bonds of morphological and microelement composition of enamel of teeth with physiological wear]. Ukrainian Stomatological Almanac. 2012; 2 (93): 256-60.
10. Kovalenko VV, Tkachenko IM. Osoblivosti vibory plombuvalnogo materialy v klinitsi terapevtichnoi stomatologii v zalezhnosti vid stanu tverdih tkanin zubiv [Features of the choice of filling material in the clinic of therapeutic dentistry, depending on the condition of solid teeth tissues]. World sci 2017; 4 (November): 47-51.
11. Tkachenko IM, Kovalenko VV. Morfologitchni ta himichni osoblivosti emali na riznih dilyankah pri pidvisheniy ta fiziologichniy stertosti zubiv za dannumi electronnoi microskopii [Morphological and chemical features of enamel on different sites with increased and physiological wear of teeth according to electronic microscopy]. In: Innovative Technologies in Medicine: Experience in Poland and Ukraine. 2017 132-6
12. Tkachenko IM. Osobluvosti vzaemozvyazky mizh klinichnimi ta laboratornymi parametrami rotovoi porozhnini patsientiv y yakih ne mae patalologitchnoi stertosti tverdih tkanin zubiv [Features of the relationship between clinical and laboratory parameters of the oral cavity in patients who do not have pathology of hard tissues of teeth]. World of Medicine and Biology. 2014; 60 (45): 5-14.

This review article is a fragment of scientific topic of the chair of propaedeutics of therapeutic stomatology "Morpho-functional features of the oral tissue and their influence on the treatment and selection of therapeutic materials"; state registration number No. 0115U001112.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Iryna M. Tkachenko
Chair of propaedeutics of therapeutic dentistry
17 Zalizna Street, 36001, Poltava, Ukraine
tel: +380505353181
e-mail: tkachenkoirmix@gmail.com

Received: 20.05.2018
Accepted: 19.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ZASTOSOWANIE KRIOCHIRURGII W LECZENIU ALERGICZNYCH I NIEALERGICZNYCH NIEŻYTÓW NOSA

CRYOSURGERY IN THE TREATMENT OF ALLERGIC AND NON-ALLERGIC RHINITIS

Milena Paprocka-Zjawiona[1,3], Joanna Nowosielska-Grygiel[2], Łukasz Kikowski[3], Jerzy Olszewski[2], Hanna Zielińska-Bliźniewska[1,2]

[1] ZAKŁAD ALERGOLOGII I REHABILITACJI ODDECHOWEJ II KATEDRY OTOLARYNGOLOGII UM W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA
[2] KLINIKA OTOLARYNGOLOGII, ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ, AUDIOLOGII I FONIATRII II KATEDRY OTOLARYNGOLOGII UM W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA
[3] OŚRODEK PROFILAKTYKI I REHABILITACJI CREATOR SP. Z O.O., ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Leczenie farmakologiczne zarówno alergicznych, jak i niealergicznych nieżytów nosa nie zawsze jest skuteczne.

Cel pracy: Ocena skuteczności leczenia chorych z alergicznym i niealergicznym naczynioruchowym nieżytem nosa z zastosowaniem zabiegów krioablacji.

Materiał i metody: Badaniami objęto 60 chorych, w tym 28 kobiet i 32 mężczyzn, w wieku 17-76 lat (średnia 39 lat) z nieżytami nosa. Pacjentów podzielono na 2 grupy: I grupa – 18 chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa; II grupa – 42 chorych z przewlekłym niealergicznym naczynioruchowym nieżytem nosa. Metodyka badań obejmowała: wywiad, badanie przedmiotowe otolaryngologiczne, rynomanometryczne wykonywane przed zabiegiem i 3 miesiące po zabiegu. Zabieg krioablacji małżowin nosowych przeprowadzano w znieczuleniu miejscowym, nasiękowym za pomocą 1% roztworu ksylokainy aparatem Cryo-S firmy CryoFlex Poland.

Wyniki: Po zastosowanej krioablacji w obu badanych grupach stwierdzono znamienna, statystycznie poprawę, zarówno w subiektywnej ocenie objawów niedrożności nosa, jak i w średnich wartościach rynomanometrycznych przepływów powietrza przez przewody nosowe podczas wdechu i wydechu.

Wnioski: Leczenie kriochirurgiczne nie jest terapią pierwszego rzutu w leczeniu alergicznych i niealergicznych naczynioruchowych nieżytów nosa oraz nie niweluje przyczyn choroby. Może być ono jednak u części chorych skuteczną metodą postępowania i uzupełnieniem dotychczasowego leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: kriochirurgia, alergiczne nieżyty nosa, niealergiczne naczynioruchowe nieżyty nosa

ABSTRACT

Introduction: Pharmacological treatment of both allergic and non-allergic rhinitis is not always effective.

The aim: Assessment of the effectiveness of treatment of patients with allergic and non-allergic vasomotor rhinitis using cryoablation procedures.

Material and methods: The study involved 60 patients, including 28 women and 32 men, aged 17-76 years (the average age 39) with rhinitis. All participants were assigned into two groups: I group – 18 patients with chronic allergic rhinitis; II group – 42 patients with chronic non-allergic vasomotor rhinitis. The research methodology included: anamnesis, otolaryngological physical examination, rhinomanometer test, performed before and 3 months after the procedure. The cryoablation of nasal turbinates was performed under local anesthesia,with a 1% xylocaine solution using the Cryo-S device from CryoFlex Poland.

Results: After the cryoablation treatment, in both groups the statistically significant improvement was observed both in the subjective assessment of symptoms of nasal obstruction and in the mean rhinomanometry of air flows through the nasal passages during inspiration and exhalation.

Conclusions: Cryosurgical treatment is not the first-line treatment for the treatment of allergic and non-allergic vasomotor rhinitis, it does not remove the causes of the disease. However, it may be an effective method of treatment for some patients and a supplement to existing treatment.

KEY WORDS: cryosurgery, allergic rhinitis, non-allergic vasomotor rhinitis

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1135-1140

WSTĘP

Kriochirurgia jest obecnie powszechną metodą leczenia, która ma zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, m.in.: onkologii, ginekologii, dermatologii, jak i otorynolaryngologii [1]. Polega ona na miejscowym wymrażaniu chorej tkanki pod kontrolą wzroku i w konsekwencji jej niszczeniu [2]. Niska temperatura bezkrwawo blokuje drobne naczynia tętnicze i żylne, umożliwiając oddzielenie tkanki wymrożonej, głównie zmienionej chorobowo, od tkanki zdrowej [3]. Stanowi ona często uzupełnienie dotychczasowego leczenia zachowawczego, które niekiedy nie przynosi oczekiwanych efektów terapeutycznych. Kriochirurgia ma zastosowanie w leczeniu zmian różnego rodzaju, zarówno o charakterze łagodnym, jak i nowotworowym. To

właśnie ze względu na fakt, iż jest to metoda bezkrwawa, stanowi ona coraz częściej metodę z wyboru w leczeniu m.in. alergicznych i niealergicznych nieżytów błony śluzowej nosa [4, 5]. Zalety te powodują, iż kriochirurgia znalazła szerokie zastosowanie w tzw. chirurgii jednego dnia, czyli w systemie leczenia chirurgicznego obejmującego określone procedury lecznicze niewymagające hospitalizacji pacjenta, gdyż nie dochodzi do naruszenia ciągłości skóry i stąd brak jest niedogodności związanych z krwawieniami czy warunkami tradycyjnej operacji chirurgicznej [6, 7]. Oddziaływanie kriochirurgiczne w większości przypadków jest bezbolesne i nie wymaga wstępnego znieczulenia, a odczucia w czasie jego trwania sprowadzają się do lekkiego pieczenia, swędzenia, uczucia drętwienia. Zabieg jest krótki. Bezpośrednio po zabiegu, w fazie rozmrażania może pojawić się nieznaczny ból, który szybko ustępuje. Dzięki kriochirurgii problem zakażeń nie występuje lub może wystąpić niezmiernie rzadko [8, 9].

Mechanizm, który usuwa tkanki zmienione patologicznie polega na zamierzonym wywołaniu ich kriodestrukcji w mechanizmie martwicy. Wielkość krionekrozy zależy od bezpośredniego kontaktu sondy ze zmianą poddaną zabiegowi [10]. Z wielu obserwacji wynika, że niezwykle istotne dla wywołania głębokiej nekrozy są wielkość i kształt sondy. Końcówka sondy powinna pokrywać całą zmianę chorobową. Do zabiegów można używać krioaplikatorów w kształcie: igły, łopatki, stożka, walca, itp. Aby osiągnąć hipotermię, przeprowadza się we wnętrzu kriosondy przez mały otwór sprężony pod dużym ciśnieniem gaz (podtlenek azotu, dwutlenek węgla, argon lub specjalne mieszaniny gazów). Powłoka kriosondy schładza się w wyniku efektu Joule-Thompsona. W czasie kilku sekund wytwarza się bardzo niska temperatura (-85°C ~ -65°C). Śmierć komórki następuje przy temperaturze -30°C ~ -20°C. Nekroza komórek jest konsekwencją zamrożenia i rozmrożenia komórek. Podczas zamrażania krystalizacji ulega płyn wewnątrzkomórkowy, a następnie zniekształca on struktury wewnątrzkomórkowe. Dochodzi do odwodnienia komórki oraz denaturacji białek na błonie komórkowej. Odpowiedź komórek na krioablację jest tym silniejsza, im większa jest zawartość wody w tkankach. Wywoływany jest miejscowy szok termiczny oraz staza żylna, tętnicza i włośniczkowa. Wynikiem tych procesów jest zahamowanie metabolizmu komórki. W konsekwencji dochodzi do oddzielenia tkanki wymrożonej, głównie zmienionej chorobowo, od tkanki zdrowej. Objawy uboczne, takie jak przekrwienie i ból, są zwykle słabo nasilone i szybko ustępują. Proces gojenia w przypadku błony śluzowej odbywa się przez martwicę rozpływną. Po usunięciu zmiany chorobowej dochodzi do regeneracji poprzez nawarstwienie zdrowego nabłonka. Nie pojawiają się zwłóknienia i blizny, a proces odnowy trwa około 30 dni [11, 12].

W otorynolaryngologii kriochirurgia działa szczególnie korzystnie w przeroście małżowin nosowych. Wskazaniem jest również tzw. blokada nosa bez względu na fakt czy jest wynikiem reakcji alergicznej czy infekcyjnej [13, 14]. Kolejno wskazaniami do kriochirurgii są również krwawienia z nosa, zarówno z małżowin nosowych dolnych, przegrody nosa, jak i krwawienia z tylnej części nosa. Za pomocą kriochirurgii można leczyć również: przewlekłe przerostowe zapalenie migdałków podniebiennych, neuralgie nerwu trójdzielnego, chrapanie. Zastosowanie kriochirurgii hamuje proces zapalny i prowadzi do pełnej anatomicznej i funkcyjnej sprawności ustroju. Tak samo za pomocą kriochirurgii mogą być skutecznie leczone wszelkie procesy zapalne, nowotwory łagodne, stany przedrakowe błony śluzowej jamy ustnej i gardła, tj.: włókniaki, brodawczaki, naczyniaki, polipy, leukoplakie, itp. [15, 16].

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia chorych z alergicznym i niealergicznym naczynioruchowym nieżytem nosa z zastosowaniem zabiegów krioablacji.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 60 chorych w wieku 17–76 lat (średnia 39 lat), w tym 28 kobiet w wieku 17–61 lat (średnia 34 lat) i 32 mężczyzn w wieku 20–76 lat (średnia 43 lat), z alergicznymi i niealergicznymi naczynioruchowymi nieżytami nosa. Czas trwania objawów wynosił średnio 3 lata. Wszyscy pacjenci okresowo przyjmowali leki obkurczające naczynia, leki przeciwhistaminowe ogólnie i miejscowo czy glikokortykosteroidy donosowe, uzyskując poprawę jedynie w okresie ich przyjmowania. Pacjenci z potwierdzoną w wywiadzie alergią mieli wykonane (w ramach poradni alergologicznej) testy skórne na powszechnie występujące alergeny wziewne. Wśród badanych 14 osób zgłaszało w wywiadzie nikotynizm, co stanowi 23% badanych. Są to pacjenci, którzy pomimo stosowanego leczenia nie uzyskali ustąpienia dolegliwości pod postacią surowiczych katarów czy upośledzenia drożności nosa.

Na podstawie wywiadu i wyników badań dodatkowych osoby badane podzielono na 2 grupy:

I grupa – 18 chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa;

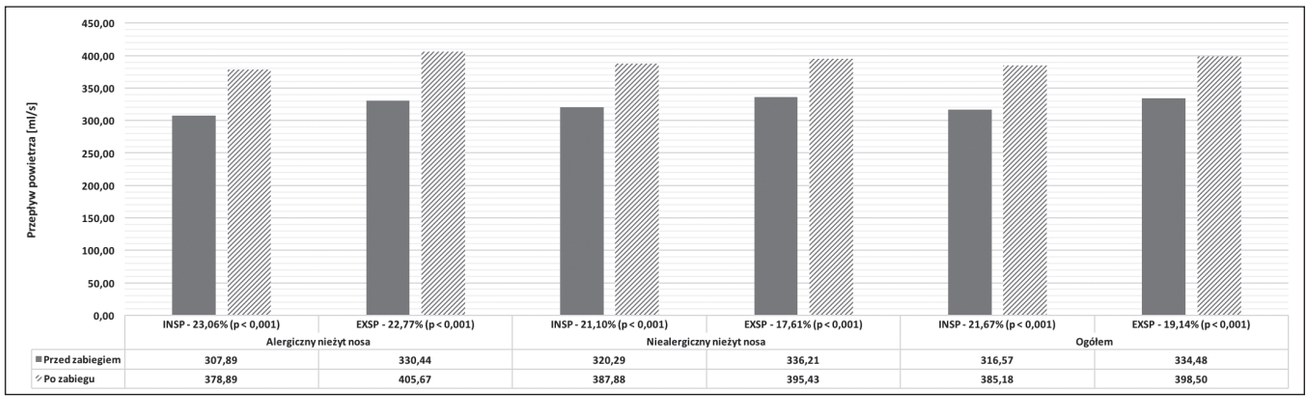
II grupa – 42 chorych z przewlekłym niealergicznym naczynioruchowym nieżytem nosa.

Metodyka badań obejmowała: wywiad, badanie przedmiotowe otolaryngologiczne, badanie rynomanometryczne wykonywane przed zabiegiem i 3 miesiące po zabiegu krioablacji. Badanie rynomanometryczne przeprowadzono za pomocą aparatu typu Homoth, oceniając przepływ przez przewody nosowe, oddzielnie prawy i lewy, przy użyciu oliwek.

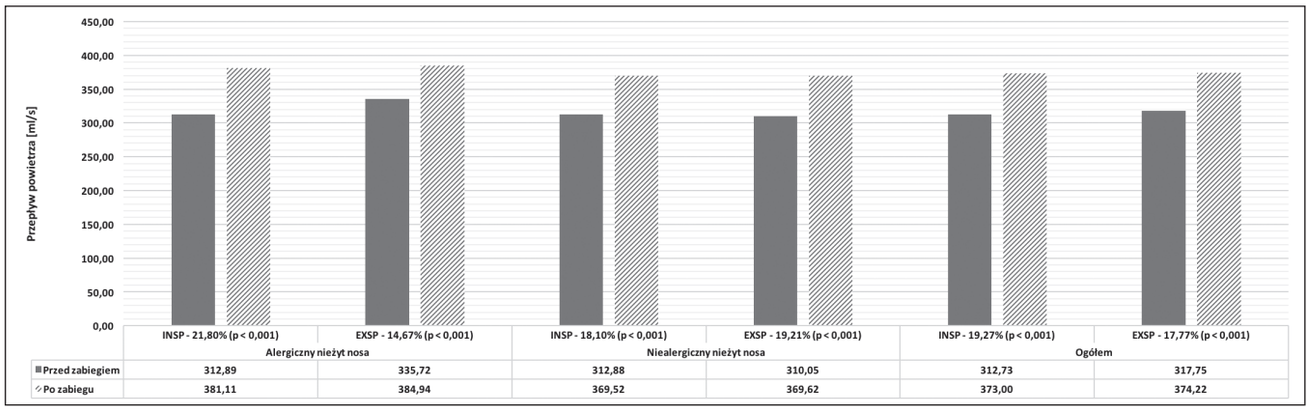
ZABIEG KRIOABLACJI

Zabieg obustronnej krioablacji małżowin nosowych dolnych przeprowadzano w znieczuleniu miejscowym, nasiękowym 1% roztworem ksylokainy (po wcześniejszym wykonaniu próby uczuleniowej) aparatem Cryo-S firmy CryoFlex Poland. Zabieg polegał na przyłożeniu płaskiej sondy w kształcie łopatki (L-50) na zewnętrzne powierzchnie małżowiny nosowej dolnej, z następowym włączeniem zamrażania. Technika zabiegu składała się, z 3 etapów: zamrażania (30 s), odmrażania (3 min) i ponownego zamrażania (30–50 s).

Otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej za pomocą testu Chi^2, przyjmując poziom istotności $p<0,001$.



Ryc. 1. Zestawienie średnich wartości przepływu powietrza oraz względnej poprawy w prawym przewodzie nosowym podczas wdechu i wydechu ogółem oraz w grupach chorych przed zabiegiem i 3 miesiące po zabiegu.



Ryc. 2. Zestawienie średnich wartości przepływu powietrza oraz względnej poprawy w lewym przewodzie nosowym podczas wdechu i wydechu ogółem oraz w grupach chorych przed zabiegiem i 3 miesiące po zabiegu.

WYNIKI BADAŃ

Po zastosowanej krioablacji w obu badanych grupach stwierdzono znamienna, statystycznie poprawę, p<0,001, zarówno w subiektywnej ocenie objawów niedrożności nosa, jak i w średnich wartościach rynomanometrycznych przepływów powietrza przez przewody nosowe podczas wdechu i wydechu.

Oceniaja,c przepływ powietrza dla ogółu w badaniu rynomanometrycznym oddzielnie przez każdy z przewodów nosowych przed zabiegiem zbadano średnie wartości wyjściowe przepływu w przedziale 320–336 ml/s. Natomiast po zabiegu średnie wartości przepływu powietrza dla ogółu wynosiły 369–405 ml/s, (Ryc. 1 i 2).

W odniesieniu do prawego przewodu nosowego nie stwierdzono istotnych różnic przepływów między grupami, zarówno w czasie wdechu, jak i wydechu w badaniu wyjściowym. Po zabiegu krioablacji w obu grupach uzyskano istotną poprawę zarównopodczas wdechu, jak i wydechu. Nieznacznie mniejszą poprawę podczas wdechu uzyskano w grupie I w porównaniu z grupa, II, natomiast podczas wydechu nieznacznie mniejszą poprawę uzyskano w grupie II w porównaniu z grupą I (Ryc. 1).

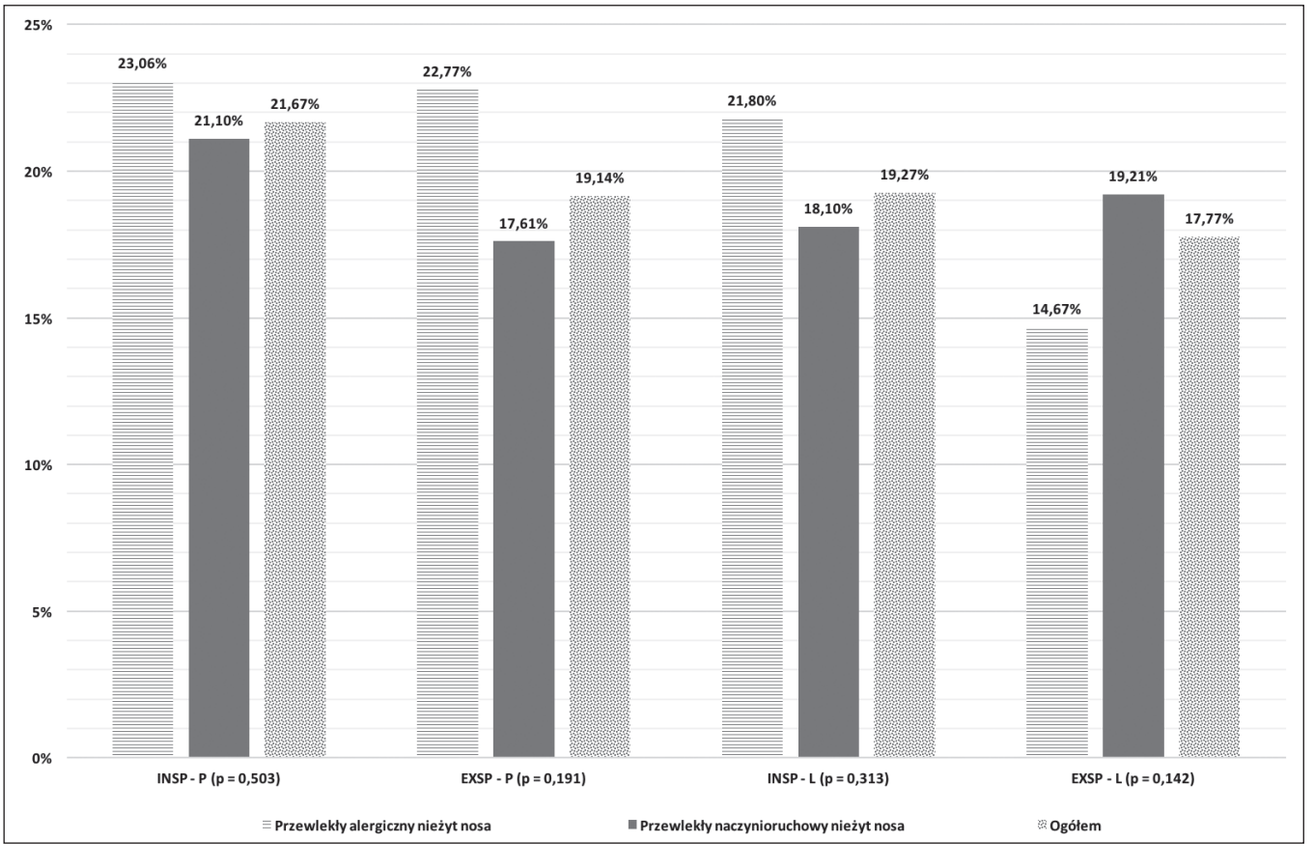
W odniesieniu do lewego przewodu nosowego, nie stwierdzono istotnych różnic przepływów mie,dzy grupami, zarówno w czasie wdechu, jak i wydechu w badaniu wyjściowym. Po zabiegu krioablacji w obu grupach uzyskano istotna, poprawe, podczas wdechu, jak i wydechu. Nieznacznie mniejsze poprawy zaobserwowano w grupie II w porównaniu z grupa, I (Ryc. 2).

Po zabiegu drożność nosa istotnie poprawiła się w obu grupach, zarówno podczas wdechu, jak i wydechu, względna zmiana przepływu powietrza przez przewody nosowe plasuje się w przedziale 14–23% poprawy (Ryc. 3).

Oceniając średnie wartości przepływu powietrza z podziałem na płeć, w odniesieniu do obu przewodów nosowych po zabiegu krioablacji, w obu grupach uzyskano istotna, poprawe, podczas wdechu, jak i wydechu. Nieznacznie gorsze poprawy uzyskano w grupie kobiet w porównaniu z grupa, mężczyzn (Ryc. 4).

DYSKUSJA

Kriochirurgia jest powszechnie stosowaną metodą leczniczą i należy do najstarszych metod leczenia. Pierwsze wzmianki o zastosowaniu niskich temperatur w praktyce medycznej pochodzą z czasów starożytnego Egiptu. Już Hipokrates zalecał stosowanie obniżonej temperatury jako miejscowego środka znieczulającego, zmniejszającego obrzęk i krwawienie [17]. Od 1961 roku wprowadzano zamknięty system oziębiania aplikatorów. Stopniowo wprowadzano metalowe sondy miedziane lub srebrne. Szeroki asortyment krioaplikatorów pozwala na użycie kriosondy o odpowiednim kształcie, a tym samym poprawne wykonanie zabiegu. Kriochirurgia ma tę przewagę



Ryc. 3. Względna zmiana przepływu powietrza [ml/s] w przewodzie nosowym prawym i lewym we wdechu i na wydechu u badanych pacjentów według typu nieżytu nosa.

nad elektrokoagulacją, że jest prawie bezbolesna i doprowadza do zniszczenia tkanki usytuowanej powierzchownie, przy czym nie uszkadza głębszych struktur. Powierzchowne zniszczenie nabłonka umożliwia jego regenerację. Kręcicki [17] wykazał, że możliwa jest także regeneracja nabłonka rzęskowego. Powstałe blizny są cienkie i nie deformują powierzchni.

W najnowszym piśmiennictwie rzadko spotyka się doniesienia opisujące zastosowanie zabiegów krioablacji w leczeniu naczynioruchowych czy alergicznych nieżytów nosa, co wskazuje, że zapomina się o tej alternatywnej metodzie leczenia.

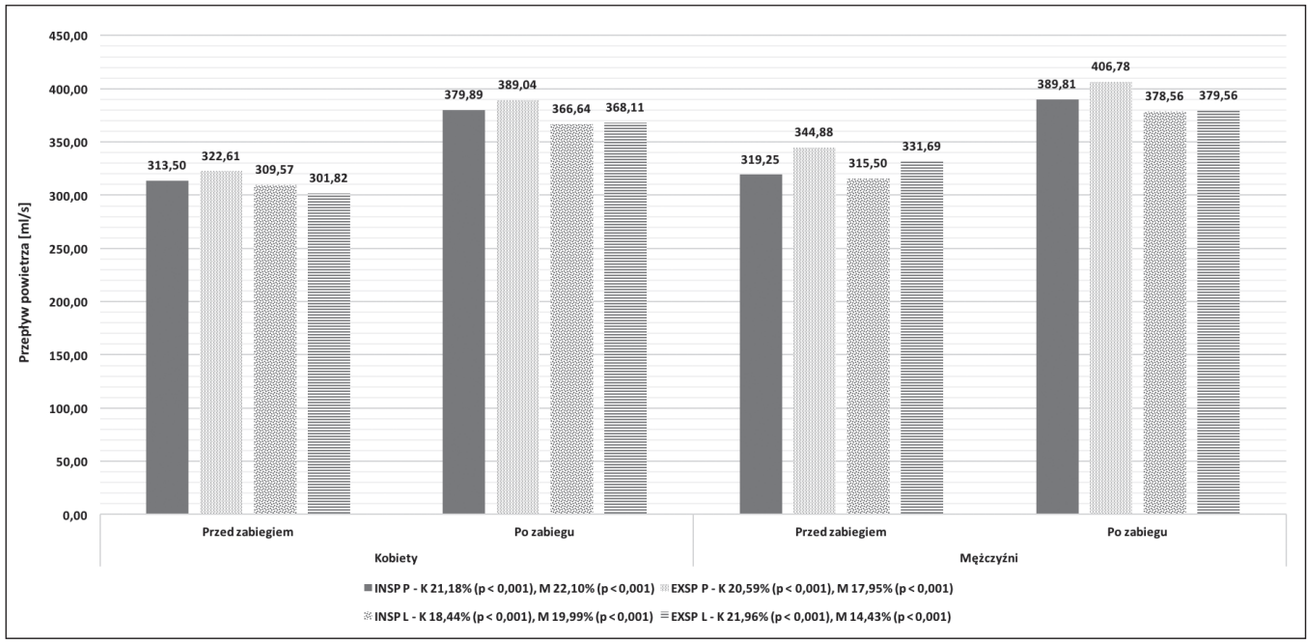
Podstawowym wskazaniem do kriochirurgii są krwawienia z nosa. Hicks i Norris [18] przeanalizowali 450 chorych, u których zastosowano kriochirurgię jako metode, leczenia krwawienia z nosa stwierdzając, że metoda ta jest znacznie lepsza od tradycyjnie stosowanych (koagulacji, stosowane *argentum nitricum*). W zabiegu kriochirurgii zastosowali oni, podobnie jak w niniejszej pracy, przyłożenie płaskiej sondy w kształcie łopatki na zewnętrzne powierzchnie małżowin nosowych, preferując ten sposób w odróżnieniu od zabiegu wkłucia cienkiej sondy w kształcie igły do małżowiny nosowej dolnej.

Dobre efekty po krioablacji uzyskał również Zawisza [19], który u pacjenta od kilkunastu lat bezskutecznie leczonego z powodu całkowitej blokady nosa zastosował zabieg krioablacji. Pacjent w rok po zabiegu nie przyjmował żadnych leków i przez nos oddychał swobodnie.

Strome [20] w swojej pracy również przedstawił zadawalające efekty po kriochirurgii u 21 pacjentów z blokadą nosa w przebiegu naczynioruchowego nieżytu nosa, uzyskując poprawę drożności nosa u 18 chorych (85,7%). Szczególnie korzystnie krioablacja działa w przewlekłych niealergicznych nieżytach nosa z przerostem małżowin nosowych dolnych.

Rakover i Rosen [21] porównali efekty leczenia przerostu małżowin nosowych dolnych za pomocą kriochirurgii, uzyskując po roku poprawę drożności nosa u 62% chorych. Ligeziński i wsp. [22] w swoim opracowaniu podkreślają również, że zastosowanie kriochirurgii w niedrożości nosa jest metodą skuteczną i znacznie poprawia jakość życia pacjentów. Hartley i Willatt [23] również zastosowali z dobrym skutkiem metody kriochirurgii w przypadkach upośledzenia drożności nosa z powodu przerostu małżowin nosowych dolnych u dorosłych, podkreślając, że kriochirurgia jest efektywnym środkiem leczenia i może jako bezpieczna metoda zastąpić bardziej radykalne metody chirurgiczne. Wengraf [24], porównując 2 metody leczenia diatermią i kriochirurgią, potwierdził, że w przypadkach niedrożności nosa zastosowanie krioterapii jest metodą bezpieczną, nie wymagającą hospitalizacji bez powikłań.

Analizując wyniki niniejszej pracy, należy stwierdzić, że u pacjentów zarówno z niealergicznym, jak i alergicznym nieżytem nosa po zastosowaniu zabiegów kriochirurgicznych uzyskano znamienną statystycznie poprawę zarówno w subiektywnej



Ryc. 4. Zestawienie średnich wartości przepływu powietrza [ml/s] oraz względnej poprawy w prawym i lewym przewodzie nosowym podczas wdechu i wydechu u kobiet i u mężczyzn przed zabiegiem i 3 miesiące po zabiegu.

ocenie objawów niedrożności nosa, jak i w badaniu rynomanometrycznym średnich wartości przepływów powietrza przez przewody nosowe oddzielnie prawy i lewy podczas wdechu i wydechu.

WNIOSKI

1. W badanym materiale po wykonanej krioablacji u chorych z niealergicznym i alergicznym nieżytem nosa uzyskano znamiennaą statystycznie poprawęę w ocenie subiektywnej objawów niedrożności nosa, a także w badaniu rynomanometrycznym.
2. Terapia chirurgiczna nie jest leczeniem pierwszego wyboru i nie usuwa przyczyn choroby, jednak w skojarzeniu z innymi metodami może znacznie poprawić jakość życia chorego z niealergicznym i alergicznym nieżytem nosa.
3. Przedstawiona w artykule metoda leczenia nieżytów nosa znamiennie statycznie poprawia jakość życia pacjentów. Przekłada się to również na ograniczenie stosowanej dotychczas farmakoterapii oraz bezpośrednie oszczędności finansowe.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z zadania badawczego nr 502-03/5-061-03/502-54-185

PIŚMIENNICTWO

1. Holden HB. Cryosurgery in E.N.T. practice. J Laryngol Otol. 1972; 86(8):821-827.
2. Sieroń A, Cieślar G. Zastosowanie zimna w medycynie – Kriochirurgia i krioterapia, Bielsko-Biała: Alfa-medica press, 2003:116.
3. Rabin Y, Coleman R, Mordohovich D et al. A new cryosurgical device for controlled freezing. Cryobiology. 1996;33(1):93-105.
4. Varshney S, Chandra K. Cryosurgery in allergic rhinitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;49(1):66-69.
5. Bhargava K, Shirali G, Abhyankar U et al. Treatment of allergic and vasomotor rhinitis by the local application of different concentrations of silver nitrate. J Laryngol Otol. 1992;106(8):699-701.
6. Ozenberger JM. Cryosurgery for the treatment of chronic Rhinitis. Laryngoscope. 1973;83:508-516.
7. Bumsted RM. Cryotherapy for chronic vasomotor rhinitis: technique and patient selection for improved results. Laryngoscope. 1984;94(4):539-544.
8. Bicknell PG. Cryosurgery of allergic and vasomotor rhinitis technique and patient selection for improved results. Laryngoscope. 1979;94:539-544.
9. Bicknell PG. Cryosurgery for Allergic and Vasomotor Rhinitis. J Laryngol Otol. 1986;93:143-146.
10. Sieroń A, Cieślar G, Stanek A. Cryotherapy. Bielsko-Biała: Alfa-medica Press, 2010.
11. Zielińska-Bliźniewska H, Olszewski J. The Use of Crysurgery in Otolaryngology. Crysurgery and Colposcopy. In: Practices, outcomes and potential complications; 2016,(1), 3-15.
12. Zielińska-Bliźniewska H, Repetowski M, Olszewski J. Zastosowanie kriochirurgii w leczeniu niealergicznych nieżytów nosa. Otorynolaryngologia. 2010;9(2):71-75.
13. Puhakka H, Rantanen T. Cryotherapy as a method of treatment in allergic and vasomotor rhinitis. J Laryngol Otol. 1977;91(6):535-539.
14. Vasundhara P Varute, Pratap A Varute, Rutuja More et al. A study of chronic allergic rhinitis in rural area and its management by cryosurgery. IJRTSAT. 2015;16(2):366-370.
15. Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM et al. Allergic Rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment. J Bras Pneumol. 2008;34(4):230-240.
16. Greiwe JC, Bernstein JA. Combination therapy in allergic rhinitis: What works and what does not work. Am J Rhinol Allergy. 2016;30:391-396.
17. Kręcicki T. Zastosowanie kriochirurgii w otolaryngologii. In: Garyś M, Popiel A (eds). Krioterapia w medycynie. Wrocław: Urban &Partner; 2003, p. 80-92.

18. Hicks JN, Norris JW. Office treatment by cryotherapy for severe posterior nasal epistaxis- update. Laryngoscope. 1983;93(7):876-879.
19. Zawisza E. Kriochirurgia w rynoalergologii. Alergia. 2006;3:24-26.
20. Strome M. A long-term assessment of cryotherapy for treating vasomotor intability. Ear Nose Throat J. 1990;69(12):839-842.
21. Rakover Y, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. J Laryngol Otol. 1996;110(8):732-735.
22. Ligeziński A, Jurkiewicz D, Hermanowski M. Doświadczenia własne w leczeniu przewlekłych nieżytów nosa krioaplikatorem AK-1. Lek Wojsk. 1993;3:240-245.
23. Hartley C, Willatt DJ. Cryotherapy in the treatment of nasal obstruction: indications in adults. J Laryngol Otol. 1995;09(8):729-732.
24. Wengraf CL, Gleeson MJ, Siodlak MZ. The study nose: a comparative study of two common methods of treatment. Clin Otolaryng Allied Sci. 1986;11(2):61-68.

Konflikt interesów:
Doktor n. med. Łukasz Kikowski jest dyrektorem Ośrodka Profilaktyki i Rehabilitacji CREATOR w Łodzi oraz Ośrodka Tlenoterapii Hiperbarycznej CREATOR w Łodzi.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Milena Paprocka-Zjawiona
Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9 m. p. 308, 90-725 Łódź
tel.: 502321716
e-mail: milena.paprocka@umed.lodz.pl

Nadesłano: 25.05.2018
Zaakceptowano: 06.08.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ASSESSMENT OF COMPLEX TREATMENT INFLUENCE ON SYSTEMIC INFLAMMATION IN OVERWEIGHT TYPE 2 DIABETES PATIENTS

OCENA WPŁYWU LECZENIA SKOJARZONEGO NA SYSTEMOWY STAN ZAPALNY U OSÓB Z CUKRZYCĄ TYPU 2 I NADWAGĄ

Olena V. Said, Valentyna I. Velychko, Halyna O. Danylchuk
ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, ODESSA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Long-term systemic inflammation may cause type 2 diabetes. Medications used to treat type 2 diabetes don't target inflammation therefore it's necessary to study how hypoglycemics can improve patient prognosis through modification of systemic inflammation.

The aim: Our goal was to assess influence of liraglutide in complex therapy on proinflammatory cytokine levels in overweight patients with type 2 diabetes and compare it with metformin.

Meterials and methods: The study included 80 overweight patients with type 2 diabetes. We studied clinical parameters as well as antropometric: height, weight, BMI, abdomen circumference; hsCRP, proinflammatory cytokine (TNF-α, IL-1β, IL-6) levels. Patients were treated according to an individualized treatment plan which included eating habit modification and dosed physical exercise. First and second groups were comparison groups. Patients in the first group received metformin as primary treatment up to 2500 mg/day (n=20). Patients in the second group received liraglutide up to 1.8 mg/day (n=30). Patients in the third (main) group received a combination of metformin (up to 2500 mg/day) and liraglutide up to 1.8 mg/day (n=30).

Results and conclusions: Main group achieved a decrease in BMI from 28,48±2,1 kg/m^2 to 23,9±1,8 kg/m^2 ($p<0,05$), whereas such decrease in the liraglutide monotherapy group was from 28,59±2,5 kg/m^2 to 25,87±2,3 kg/m^2 ($p<0,05$) and from 28,65±3,2 kg/m^2 to 27,46±2,8 kg/m^2 ($p>0,05$) in the metformin monotherapy group. Liraglutide was more efficient in lowering inflammatory cytokine concentrations with TNF-α and IL-6 being more sensitive to its effects. Main group saw a decrease in TNF-α levels from 10,14±0,6 to 7,49±0,33 pg/ml ($p<0,001$) and IL-6 levels from 11,12±0,7 to 7,84±0,62 pg/ml ($p<0,001$).

KEY WORDS: diabetes, overweight, inflammatory cytokines, liraglutide, body mass index

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1141-1146

INTRODUCTION

Prolonged low-grade systemic inflammatory process may lead to the development of clinical presentation of type 2 diabetes mellitus (T2DM) [1, 2]. Such systemic and subclinical inflammatory process can be characterized by elevated concentrations of circulating proinflammatory cytokines (PC), including C-reactive protein (CRP), or high-sensitivity CRP (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) [3]. Different mechanisms with which these cytokines can lead to the development of diabetes were identified. For example, these cytokines can directly inhibit insulin receptor signaling by activating c-Jun amino-terminal kinase and an inhibitor of nuclear factor kappa-beta kinase, leading to serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. Additionally these cytokines have been found to stimulate fatty acid synthesis in liver and production of even more acute phase proteins by the liver as well as stimulating an increasing number of inflammatory cells in fatty tissue and pancreatic beta-cells [4]. Therefore, PC do not only influence insulin resistance but can also lead to beta-cell apoptosis and insufficiency leading to the development of T2DM [5]. These cytokines are part of a cytokine family which is produced by adipose tissue, so called, adipokines, and may be a link between overweight, obesity and T2DM [6].

As most of antidiabetic drugs available for T2DM do not specifically target lowering the intensity of inflammatory processes, more investigations are needed to discover how hypoglycemics may improve patient prognosis by modifying the process of systemic inflammation.

The connection between obesity, inflammation and T2DM was first demonstrated when TNF-α was found to be excessively expressed in obese rat adipose tissue and neutralizing of TNF-α was associated with an increase in peripheral sensitivity to insulin in these animals [7]. Additionally, TNF-α was found to be associated with obesity and insulin resistance in various clinical populations.

Interleukin-6 serum levels were also associated with insulin resistance and DM [8, 9].

TNF-α and IL-6 are important regulating cytokines for CRP which is considered to be the most accepted serum inflammatory marker. Numerous prospective studies have proven that elevated CRP levels were a predictor of T2DM development. As a main acute phase response mediator, hs-CRP may be responsible for the summation of TNF-α and IL-6 effects [10].

Since there is a strong association between chronic systemic inflammation and DM development, it is plausible that treatment with anti-inflammatory agents would lower added risks for T2DM patients. However there are very few hypoglycemics that are used in treatment of T2DM that specifically influence inflammatory processes although different interventions that target DM prevention have a proven anti-inflammatory effect. Among such treatment strategies are sodium salicylates, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR- γ) agonists and lifestyle modification aimed to lower body weight [11, 12].

These observations open further investigatory possibilities as to treatment strategies that would specifically target systemic inflammation to treat insulin resistance in patients with T2DM.

THE AIM

Goal of this investigation was to assess the influence of liraglutide as a part of complex treatment plan on serum proinflammatory cytokine levels in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and compare this influence with metformin effects.

MATERIALS AND METHODS

Overweight patients with T2DM that had all of the inclusion and none of the exclusion criteria below were included in the study.

Inclusion criteria*:* adults aged 35 and up that have signed an informed consent form; diagnosed moderately severe T2DM; BMI from 25 to 29,9 kg/m^2; HbA1c level from 6.5 to 10%.

Exclusion criteria: absence of signed informed consent; diagnosed T1DM; ongoing insulin treatment or indications for such; presence of acute pathology that requires emergency medical assistance; NYHA III-IV congestive heart failure; diabetic foot syndrome; any decompensated chronic condition that could potentially influence study results or patient's ability to take part in the study; chronic liver failure; chronic kidney failure; history of acute or recurrent pancreatitis; presence of malignant tumors.

Diagnosis verification was conducted according to diagnostic protocols.

An in depth study of clinical and anthropometric parameters was conducted: patients' weight, height and abdominal circumference (AC) were measured, body mass index (BMI) was calculated; serum levels of hs-CRP and proinflammatory cytokines (TNF-α, IL-1β, IL-6) were assessed.

The study included 80 overweight patients with T2DM – subjects aged from 41 to 78 years, including 43 males and 37 females. Mean age was (57,81±9,83) years for the cohort; (56,90±8,56) years for male subjects and (58,86±11,1) years for female subjects.

All subjects received an individualized treatment regimen. Depending on the method of treatment the subjects were divided into three groups. All of the groups were equivalent according to their age, gender and number of patients. First and second groups were comparison groups. Subjects in the first group (g 1.1) received metformin up to 2500 mg/day as a basic hypoglycemic agent as well as lifestyle modification and differentiated dosed controlled physical exercise (n=20). Mean BMI among the subjects of this group was 28,65±2,3 kg/m^2, and AC – 104,0±1,2 cm. Subjects in the second group (g 1.2) received liraglutide treatment up to 1.8 mg/day as well as lifestyle modification and differentiated dosed controlled physical exercise (n=30). This group included treatment naïve patients with T2DM and patients who had a history of poor metformin tolerance. Mean BMI for the subjects in this group was 28,59±3,1 kg/m^2, and AC – 107,7±0,9 cm. Subjects in the third (primary treatment) group (g1.3) received a combination of metformin up to 2500 mg/day and liraglutide up to 1.8 mg/day as well as lifestyle modification and differentiated dosed controlled physical exercise (n=30). Mean BMI for the subjects in this group was 28,48±2,8 kg/m^2, and AC 104,2±1,3 cm.

Lifestyle modification included recommendations on smoking cessation and alcohol consumption limitation as well as food intake behavior modification.

All subjects with a smoking habit received a recommendation to quit smoking and were regularly monitored for current smoking status. It was recommended that patients consumed alcohol (if any) in moderation (no more than 30 ml of ethanol equivalent per day for male subjects and 15 ml for female subjects).

Food intake behavior modification and diet therapy included a hypocaloric diet with caloric deficit up to 500 ccal/day and frequent meals (3 main meals and 2 snacks a day). Subjects were encouraged to apply portion control to their meals. General carbohydrate intake was controlled and subjects were especially educated to critically lower intake of simple carbohydrates. Also, it was recommended that patients decrease consumption of starchy fruits and vegetables. Patients were encouraged to choose products that contained high levels of fiber and had a low glycemic index. It was recommended that subjects choose whole grain products and it was stressed that carbonated sugary beverages, sugar and highly processed foods needed to be excluded from daily consumption.

Patients were instructed to substitute products rich in saturated fats or trans-fats with products that contain unsaturated fats (such as liquid oils, etc). Among meat products or meat substitutes, patients were advised to choose lean products.

Subjects were recommended to consume no more than 2.3 g/day of salt.

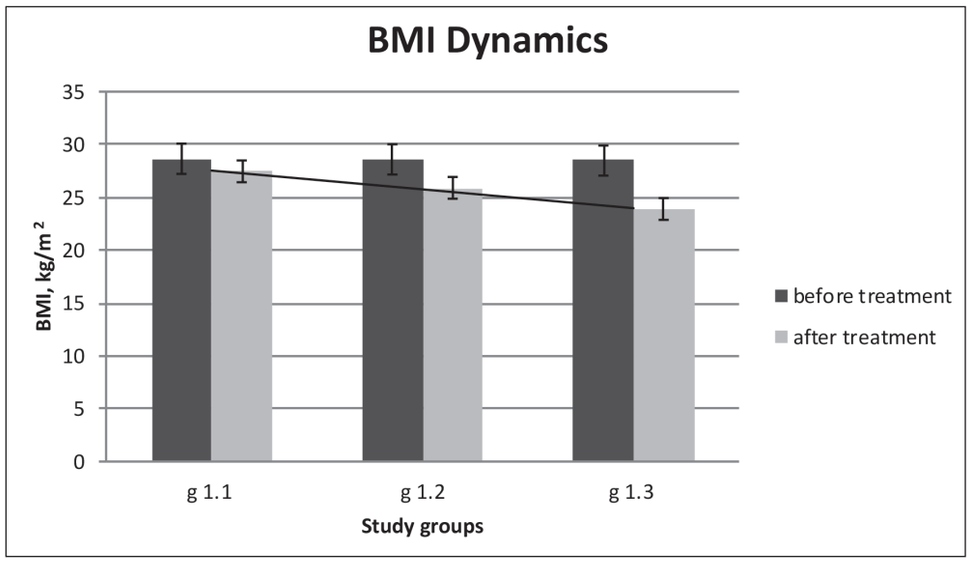


Fig. 1. BMI dynamics in overweight patients with T2DM receiving complex treatment.

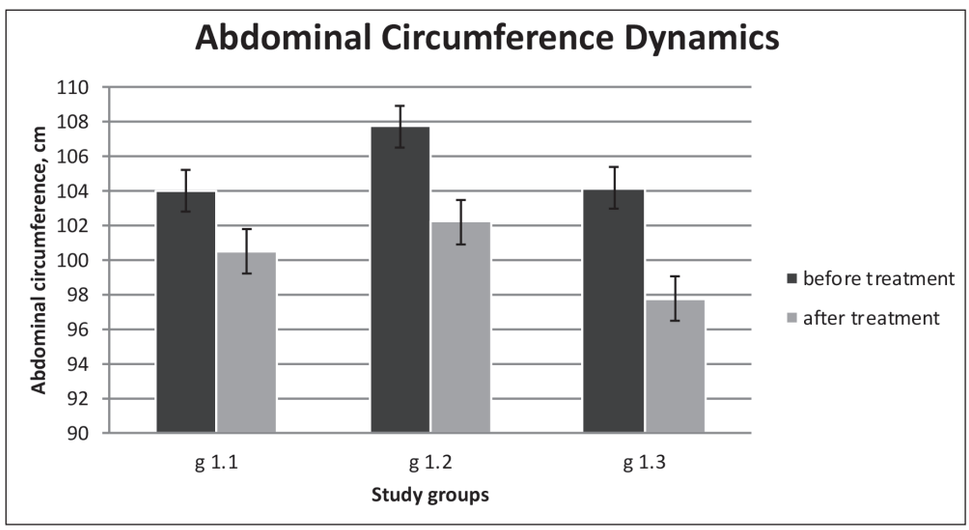


Fig. 2. Abdominal circumference dynamics in overweight patients with T2DM receiving complex treatment.

To increase motivation and compliance, patients were asked a series of questions in conversation that allowed finding out and excluding of harmful food intake behaviors such as "emotional eating", eating in front of a TV, computer, etc.

Differentiated controlled dosed physical exercise included moderate walking that was recommended to all subjects depending on their starting level of physical activity. If the subjects' starting daily step count measured by a pedometer was < 3000 steps/day, they were recommended a gradual increase by increments of 500 steps/day per week until they reached 6500 steps/day. Upon reaching 6500 steps/day with good tolerance the subjects were encouraged to increase their daily step count up to 10000-12000 steps/day in increments of 1000 steps/day per week. Additionally all subjects were encouraged to perform moderate physical exercise (swimming, biking, jogging, calisthenics) according to their tolerance for 30 minutes daily no less than 5 days a week.

Patients with T2DM were treated according to the treatment protocol of MOH of Ukraine № 1118 issued on 21.12.2012 and European Association for the Study of Diabetes Guidelines.

Statistical calculations and processing of the collected data was performed using Statistica 7.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Excel 2010.

RESULTS AND DISCUSSION

While assessing the efficacy of treatment in overweight patients with T2DM it is necessary to stress that subjects who received liraglutide had achieved a decrease in BMI from 28,48±2,1 kg/m^2 to 23,9±1,8 kg/m^2 ($p<0,05$) in the main treatment group and from 28,59±2,5 kg/m^2 to 25,87±2,3 kg/m^2 ($p<0,05$) in the liraglutide monotherapy group (graph 1). In the metformin monotherapy group patients did not achieve a statistically significant decrease in BMI however the tendency towards lower BMI was

Table I. Proinflammatory cytokine levels dynamics in study groups, M±σ

Parameter	g 1.1		g 1.2		g 1.3	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
hs-CRP, mg/l	10,12±1,2	9,02±1,14	9,46±0,97	7,34±0,75*	9,31±0,93	6,98±0,82**
TNF-α, pg/ml	10,59±0,72	9,39±0,64**	10,07±0,83	7,68±0,49**	10,14±0,6	7,49±0,33**
IL-1β, pg/ml	7,32±0,38	6,56±0,49	7,08±0,51	5,43±0,45*	7,03±0,46	5,08±0,43**
IL-6, pg/ml	11,88±0,65	10,26±0,9**	11,01±0,92	8,12±0,84**	11,12±0,7	7,84±0,62**

Notes: * - p_{b-a}<0,01, **- p_{b-a} <0,001, b- before treatment, a- after a course of treatment, M- mean, σ-standard deviation

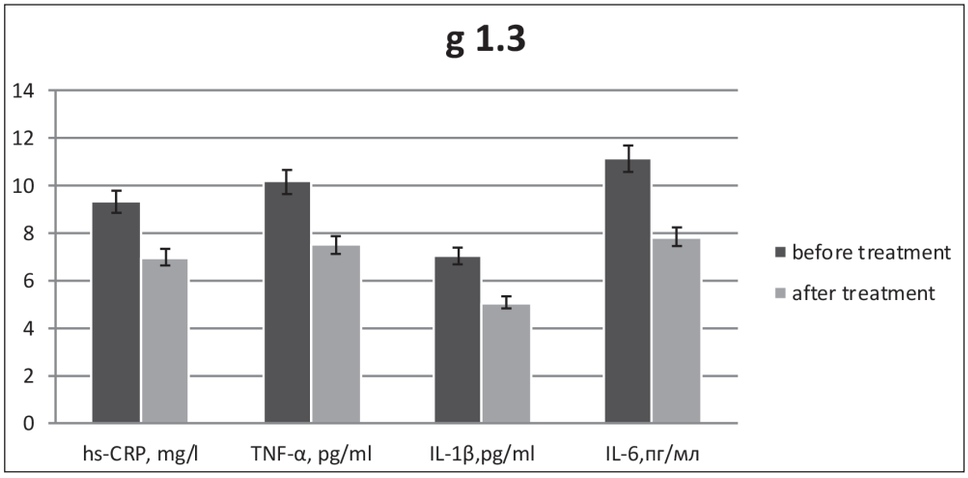


Fig. 3. Proinflammatory cytokine levels dynamics in overweight patients with T2DM receiving a combination of liraglutide and metformin.

present: from 28,65±3,2 kg/m^2 pre treatment to 27,46±2,8 kg/m^2 post treatment (p>0,05). Adding liraglutide into the treatment complex is an effective way in lowering body weight (RR=0,41; RRR=0,47; NNT=3,6; CI 95% 3,2-4,3).

According to the data seen in graph 1, patients of groups g1.2 and g1.3 achieved a significant decrease in body weight and BMI in 3 months of treatment and regular physical exercise (p<0,05). Group g1.1 subjects achieved a decrease in BMI that wasn't statistically significant (p>0,05). However subjects in this group saw a mean decrease of (3,35±1.37) kg in weight, while some of the patients achieved a 6.2 kg and 7.1 kg reduction in weight. This tendency significantly lowered future risks linked to overweight in these patients.

The AC dynamics is featured in graph 2. Subjects in the first group demonstrated a decrease of AC by 3,5±1,2 cm ((3,37±1,5)% (p<0.05), whereas subjects in the second and third groups demonstrated a comparable AC decrease of 5,5±1,3 cm ((5,13±1,12)%) and 6,4± 1,8 cm ((6,14±1,52)%) respectively (p<0,01, p<0,01). There was a significantly greater AC decrease in groups where subjects received liraglutide (p<0,05).

Dynamics of PC in subjects of different groups in response to different hypoglycemic agents is featured in table I. The data presented in the table shows that there was a significant decrease of PC concentrations across all groups but to different degrees. Serum hs-CRP and IL-1β levels demonstrated a statistically significant decrease only in groups of subjects which received a combined liraglutide and metformin treatment and liraglutide monotherapy treatment. TNF-α and IL-6 levels decreased following a course of treatment in all subject groups. Most significant decrease in these parameters was seen in subjects of the third and second groups (p<0,001, p<0,001).

Subjects receiving a combination of liraglutide and metformin demonstrated a statistically significant marked decrease in all of the studied PC parameters (p<0,001) (graph 3). In subjects of the main treatment group serum levels of hs-CRP and IL-1β were decreased by (25,02±2,2)% and (27,7±2,8)% respectively, whereas TNF-**α** and IL-6 decreased by (26,13±2,1)% and (29,5±1,9)% respectively.

Introducing liraglutide monotherapy into the treatment regimen also lead to a significant decrease of PC parameters (graph 4). A statistically significant decrease in TNF-**α** and IL-6 levels by (23,7±1,8)% and (26,25±2,1)% respectively (p<0,001), occured in the group, practically comparable to the subjects of the main treatment group which proves liraglutide's anti-inflammatory effect. Additionally the levels of hs-CRP and IL-1β were reduced by (22,4±3,6)% and (23,3±2,9)% respectively (p<0,01), but this was a much less pronounced decrease unlike the subjects in the main treatment group which received a combination of liraglutide and metformin.

Metformin monotherapy treatment group saw a moderate decrease in all of the PC parameters (graph 5), however a statistically significant decrease was only noted in TNF-**α** and IL-6 levels, which were reduced by (11,33±1,2)% and (13,6±1,8)% respectively (p<0,001). This decrease was practically twice less pronouced that in the main treatment group and liraglutide monotherapy group.

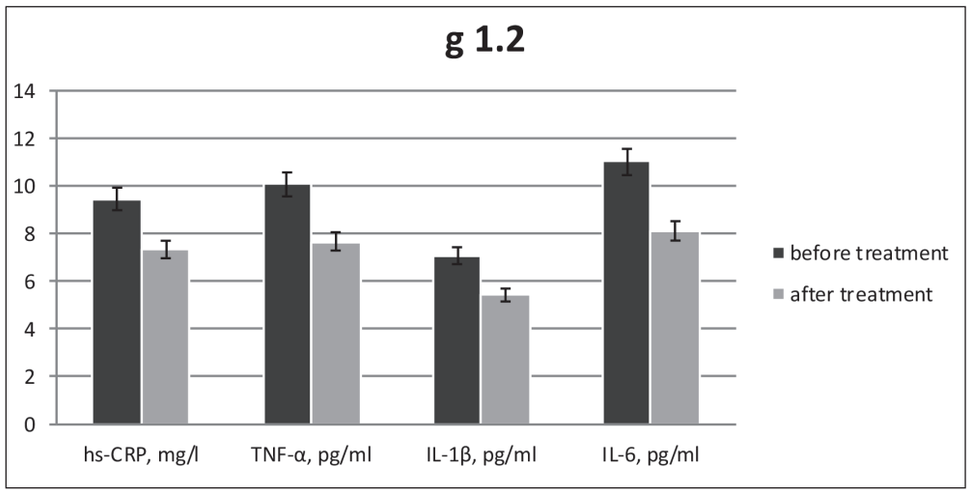


Fig. 4. Proinflammatory cytokine levels dynamics in overweight patients with T2DM receiving liraglutide monotherapy.

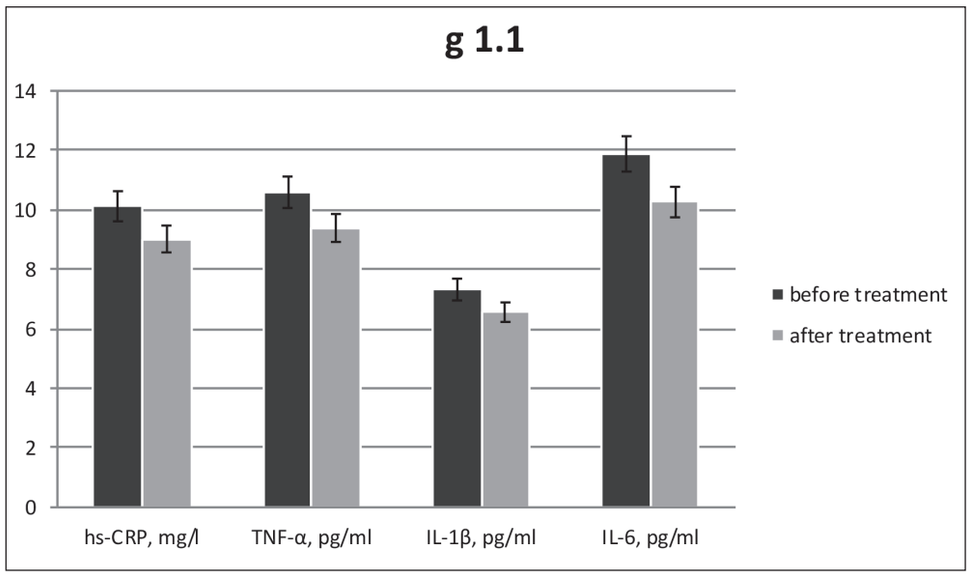


Fig. 5. Proinflammatory cytokine levels dynamics in overweight patients with T2DM receiving metformin monotherapy.

Therefore, liraglutide caused a more significant decrease in serum PC concentrations in overweight patients with T2DM in comparison to metformin. Liraglutide's influence was most pronounced on the levels of TNF-**α** and IL-6 among the studied PC, and less pronounced but still significant influence was noted on the levels of hs-CRP and IL-1β, which determines a more significant anti-inflammatory effect of liraglutide in comparison to metformin.

Including liraglutide as a part of complex treatment strategy of T2DM in overweight patients may potentially have a more pronounced anti-inflammatory effect, which is an etiologically beneficial therapeutic approach in the conditions of chronic systemic inflammatory process due to overweight and T2DM.

In terms of further research, it seems relevant to study the influence of liraglutide as part of complex treatment of T2DM in overweight patients on proinflammatory cytokine levels in the follow-up period and long term effects as well as conducting prospective studies as to the number of cardiovascular events in this patient population. Additionally, it seems relevant to conduct research of potential influence of genetic variations of overweight patients with T2DM on the efficacy of such treatment strategy.

CONCLUSIONS

1. Individualized complex therapy, which includes differentiated dosed controlled physical exercise and food intake behavior modification, is the most beneficial for patients with T2DM, especially those overweight.
2. Adding liraglutide as part of complex therapy for T2DM in overweight patients is a more effective way to manage weight loss. A decrease in BMI was seen in the main treatment group from 28,48±2,1 kg/m^2 to 23,9±1,8 kg/m^2 ($p<0,05$). A similar decrease was seen in AC in the main treatment group.
3. More sensitive PC parameters to liraglutide treatment were found to be levels of TNF-**α** and IL-6 among those studied. Subjects in the main treatment group saw a decrease in TNF-**α** levels from 10,14±0,6 to 7,49±0,33 pg/ml ($p<0,001$) and IL-6 from 11,12±0,7 to 7,84±0,62 pg/ml ($p<0,001$), therefore these two PC parameters can be used in practice for treatment efficacy assessment.

REFERENCES

1. Donath M., Shoelson S. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011 Feb; 11(2): 98–107.
2. Gregor M., Hotamisligil G. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol 2011; 29: 415–445.
3. Kaidashev I. NFkB signalizatsia kak osnova razvitiya systemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2go tipa i ateroskleroza. Mezhdunarodnyyi Endokrinologicheskiy Zhurnal 2011; 3(35): 3540
4. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, Siddiqui SS, Moin S, Owais M. Emerging role of Interleukins IL-23/IL-17 axis and biochemical markers in the pathogenesis of Type 2 Diabetes: Association with age and gender in human subjects. Int J Biol Macromol. 2017 Dec; 105(Pt 1):1279-1288.
5. Berchtold LA, Prause M, Størling J, Mandrup-Poulsen T. Cytokines and Pancreatic β-Cell Apoptosis. Adv Clin Chem. 2016;75:99-158.
6. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. ISRN Inflammation. 2013;2013:139239.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259:87–91
8. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 709–716.
9. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011; 11: 85–89.
10. Marques-Vidal P, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P. Association between circulating cytokine levels, diabetes and insulin resistance in a population-based sample (CoLaus study). Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb; 78(2): 232-241.
11. Urbanovych AM Content of plasma resistin and non specific markers of inflammation in patients with type 2 diabetes with different disease compensation. Actualni problemy transportnoi meditsiny 2015; 4 (42): 112-117.
12. Urbanovych AM, Mankovsky BM The serum level of resistin and cytokines in patients with diabetes mellitus associated with arterial hypertension depending on the compensation level of diabetes mellitus. Endokrynologiya 2016; 1 (21): 16-20

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Olena Said
19 Malinowski st., apt. 23, 65059, Odessa, Ukraine
tel: +380979232148
e-mail: danaodessa@hotmail.com

Received: 26.04.2018
Accepted: 01.08.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY IN PATIENTS WITH AORTIC VALVE AND/OR MITRAL ANNULUS CALCIFICATION

RÓŻNICE PŁCIOWE W KLINICZNYCH CZYNNIKACH ZAAWANSOWANIA MIAŻDŻYCY TĘTNIC WIEŃCOWYCH U CHORYCH ZE ZWAPNIENIAMI ZASTAWKI AORTALNEJ I/LUB PIERŚCIENIA MITRALNEGO

Valerii P. Ivanov, Natalia Y. Osovska, Oksana L. Baranova, Olena V. Iuzvyshyna, Yuliia V. Savitska, Viktor V. Khomovskyi, Ruslan V. Svistilnik
NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The previous studies of coronary atherosclerosis association with aortic valve calcification (AVC) and/or mitral annulus calcification (MAC) had contradictory results.
The aim: To assess gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity.
Materials and methods: 362 patients (mean age 63.9 (8.8) years, 244 (67.4%) males) who underwent coronary angiography were included in the retrospective study. AVC and/or MAC presence was determined using transthoracic echocardioscopy. Coronary angiography results were assessed using coronary atherosclerosis severity index (CASI).
Results: There were lower CASI in aortic stenosis (AS) subgroups (0 (0; 3.5) and (0; 9.5) in subgroups with severe and moderate AS respectively versus 12.0 (6.0; 20.5) in subgroup without AS, $p<0.005$). Man with AVC and/or MAC (without AS and diabetes mellitus (DM)) had higher CASI compared to man without heart valve calcification and without DM (15.0 (7.0; 21.5) versus 7.0 (2.0; 12.0), $p=0.0002$), whereas in the similar woman subgroups CASI did not differ. In the male group without DM (without AS) CASI was associated with age ($r=0.319$, $p<0.0001$), glomerular filtration rate (GFR) ($r=(-0.164)$, $p=0.049$), cholesterol level ($r=0.242$, $p=0.003$) and the combined presence of AVC and MAC ($r=0.229$, $p=0.006$), whereas in the similar female group there were only CASI association with GFR ($r=(-0.252)$, $p=0.050$) and with combined presence of AVC and MAC ($r=0.219$, $p=0.080$).
Conclusions: CASI depended on AS severity. In subgroups without AS and DM CASI was associated with combined presence of AVC and MAC, GFR, and besides with age and cholesterol level in man.

KEY WORDS: aortic valve calcification, mitral annulus calcification, coronary atherosclerosis, gender differences

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1147-1154

INTRODUCTION

The coronary artery atherosclerosis is the common cause of cardiovascular mortality. 7.8 million cases of coronary artery disease (CAD) was recorded in Ukraine in 2016, and CAD mortality level reached 702.76 cases per 100 000, which twice overdraws the West-Europe CAD mortality level [1]. The traditional risk factors include age, male gender, smoking, hypertension, obesity, diabetes mellitus (DM), and hypercholesterolemia. In Cardiovascular Health Study (1997) the aortic valve sclerosis was revealed in 26 % of people aged 65 years and more [2] and was associated with the increased myocardial infarction (MI) risk even after the exclusion of the influence of concomitant cardiovascular risk factors. Patients with chest pain and aortic sclerosis during the primary examination had a higher incidence of MI and cardiovascular death during the 1-year observation, although multivariable analysis shows that the aortic sclerosis was not the independent predictor associated with adverse cardiovascular outcomes [3]. The mitral annulus calcification (MAC) incidence increases with age (about 6% of males after 70 years and 11.9 % of females aged 70-79 years to 22.4 % of females aged 80 years and more) and associated with aortic valve calcification (AVC), aortic stenosis (AS), atrial fibrillation, cardiovascular events and stroke. [4]. Examining patients in the cardiology department we revealed AVC and/or MAC in 4.3 % (patients aged 50-59 years) to 30.1 % (patients aged 80 years and more) [5]. Thus a patient with AVC and/or MAC (sufficiently common condition for elderly cardiological patients) requires more careful evaluation of cardiovascular risk. The evidences of CAD association with AVC and/or MAC were contradictory. Several authors proposed to consider AVC and MAC as markers of CAD and the atherosclerosis of other localizations. [4, 6]. M. Henein at al. (2015) described the lack of relation between AVC and coronary artery calcification and

Table I. Clinical and instrumental characteristics of patients' groups with and without aortic valve and/or mitral annulus calcification

Clinical and instrumental characteristics	Patients with AVC and/or MAC (n=283)	Patients without HVC (n=72)	P
Mean age, years, M (± SD)	63.9 (±8.5)	61.9 (±8,1)	0.063
Males, n (%)	186 (65.7)	70 (97.2)	0.133
Hypertension, n (%)	267 (94.3)	70 (97.2)	0.321
CAD, n (%)	238 (84.1)	71 (98.6)	0.001
MI, n (%)	163 (57.6)	39 (54.2)	0.599
MI/CAD ratio, %	68.5	54.9	0.035
DM, n (%)	72 (25.4)	16 (22.2)	0.572
Smokers, n (%)	38 (13.1)	8 (11.1)	0.601
Isolated AVC, n (%)	168 (59.4)	-	
Isolated MAC, n (%)	14 (4.9)	-	
Combined presence of AVC and MAC, n (%)	101 (35.7)	-	
Aortic stenosis, n (%)	84 (29.7)	-	
BMI, kg/m^2	28.1 (25.6; 31.9)	27.7 (24.9; 30.9)	0.247
Cholesterol level, mmol/l	5.4 (4.9; 5.9)	5.3 (5.0; 5.7)	0.940
GFR, ml/min/1,73 m^2	67.7 (51.9; 78.8)	71.7 (61.5; 87.4)	0.007
CASI, score	10.0 (0; 18.5)	9.25 (3.0; 17.25)	0.999

Notes: AVC – aortic valve calcification, MAC – mitral annulus calcification, HVC – heart valve calcification, CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, DM – diabetes mellitus, BMI – body mass index, GFR – glomerular filtration rate, CASI – coronary atherosclerosis severity index

stenosis in patients with severe aortic stenosis (AS), but it was a relationship between the coronary and the aortic root calcification [7]. H. Yamamoto at al. (2003) revealed that AVC and the thoracic aortic calcification were associated with the angiographic extent and severity of CAD whereas MAC did not [8]. In study of H. Utsunomiya (2010) the combined presence of AVC and MAC was associated with the presence, extent, and vulnerable characteristics of coronary plaque as distinction from the lack of association in patients with isolated AVC or without valve calcification [9]. In the research of S. Atar et al. (2003) it was revealed MAC association with an increased prevalence of severe atherosclerosis of coronary artery in patients under 65 years old [10].

THE AIM

To assess gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with AVC and/or MAC. We hypothesized that AVC and/or MAC presence associates with the extent and severity of coronary artery atherosclerosis.

MATERIALS AND METHODS

362 patients (41 to 92 years old, the mean age is 63.9 (8.8) years old, including 244 (67.4%) males) who underwent coronary angiography in the cardiac surgery department of Kmelnytsky regional hospital during 2010-2017 were included in the retrospective study analysis. Exclusion criteria: age <40 years (for patients without AVC and/or MAC), stroke (less than 6 months), congenital heart disease (for the exception of the bicuspid aortic valve), cardiomyopathy, myocarditis, rheumatic heart disease, systemic diseases of connective tissue, oncological diseases. The demographic and clinical data were obtained from the patients' records.

316 (87.3%) patients had CAD including 124 (34.2 %) patients with acute MI (including 24 (6.6 %) cases of repeated MI) and 85 (23.5 %) patients with old MI (18 (4.9 %) patients with repeated MI). 27 (7.5 %) patients underwent coronary angiography because of instable angina pectoris and 80 (22.1 %) – because of stable angina pectoris III-IV FC. 344 (95%) patients were hypertensive and 91 (25.1%) has DM.

All patients were divided into two groups depending on presence or absence of valve calcification. The patients of the basic group (n=290) had AVC and/or MAC and the patients of the comparison group (n=72) did not have heart valve calcification (HVC). Both groups were randomized by age and gender. We assessed CAD, hypertension and DM presence, smoking status, body mass index (BMI), cholesterol level and glomerular filtration rate (GFR) calculated by the MDRD formula for kits without creatinine standardization.

AVC and/or MAC presence was determined using the transthoracic echocardioscopy (Siemens Acuson CV70, Germany). AS degree was assessed using ASE recommendation [11]. The presence of the coronary atherosclerosis was determined by the coronary angiography (angiography system Infinix VC-I, Toshiba Medical Systems, Japan). The coronary angiography results were assessed using the coronary atherosclerosis severity index (CASI) that represented the prevalence and severity of the lesion of the coronary artery. The plaque location and the degree of stenosis were

Table II. Clinical and instrumental characteristic of the patients' groups with /without the aortic valve and/or the mitral annulus calcification depending on gender

Clinical and instrumental characteristics	Males with AVC and/ or MAC (n=186)	Males without HVC (n=54)	Females with AVC and/or MAC (n=97)	Females without HVC (n=18)	p
	1	2	3	4	
Mean age, years, M (± SD)	62.8 (±8.6)	61.0 (±7.3)	65.9 (±8.0)	64.5 (±9.8)	p1-2=0.215 p3-4=0.426 p1-3=0.005 p2-4=0.307
Hypertension, n (%)	171 (91.9)	53 (98.2)	96 (99.0)	17 (94.4)	p1-2=0.107 p3-4=0.177 p1-3=0.015 p2-4=0.407
CAD, n (%)	156 (83.9)	53 (98.2)	82 (84.5)	18 (100.0)	p1-2=0.006 p3-4=0.074 p1-3=0.885 p2-4=0.561
MI, n (%)	105 (56.5)	29 (53.7)	58 (59.8)	10 (55.6)	p1-2=0.720 p3-4=0.737 p1-3=0.589 p2-4=0.891
MI / CAD ratio, %	67.3	54.7	70.7	55.6	p1-2=0.099 p3-4=0.211 p1-3=0.589 p2-4=0.891
DM, n (%)	43 (23.1)	9 (16.7)	29 (29.9)	7 (38.9)	p1-2=0.311 p3-4=0.449 p1-3=0.214 p2-4=0.049
Smokers, n (%)	37 (19.9)	8 (14.8)	1 (1.0)	0 (0)	p1-2=0,400 p3-4=0,665 p1-3<0.0001 p2-4=0.083
Isolated AVC, n (%)	114 (61.3)		54 (55.7)		p1-3=0.361
Isolated MAC, n (%)	6 (3.2)		8 (8.2)		p1-3=0.065
Combined presence of AVC and MAC, n (%)	66 (35.5)		35 (36.1)		p1-3=0.921
AS, n (%)	56 (30.1)		28 (28.9)		p1-3=0.828
BMI, kg/m2	27.7 (24.8; 30.7)	28.1 (25.0; 31.6)	30.5 (26.3; 33.5)	25.8 (24.8; 27.9)	p1-2=0.423 p3-4=0.002 p1-3=0.0002 p2-4=0.162
Cholesterol level, mmol/l	5.5 (4.9; 5.9)	5.3 (5.0; 5.7)	5.2 (4.9; 5.8)	5.4 (5.0; 5.8)	p1-2=0.496 p3-4=0.423 p1-3=0.325 p2-4=0.466
GFR, ml/min/1,73 m2	70.6(60.5; 82.4)	76.1 (68.4; 91.7)	54.5 (44.5; 66.6)	55.7 (46.9; 67.8)	p1-2=0.019 p3-4=0.577 p1-3<0.0001 p2-4<0.0001
CASI, score	10.0 (2.5; 19.5)	9.0 (3.0; 15.5)	7. 5 (0; 16.5)	12.75 (3.0; 18.0)	p1-2=0.335 p3-4=0.168 p1-3=0.087 p2-4=0.333

Notes: AVC – aortic valve calcification, MAC – mitral annulus calcification, HVC – heart valve calcification, CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, DM – diabetes mellitus, BMI – body mass index, GFR – glomerular filtration rate, CASI – coronary atherosclerosis severity index

Table III. Prevalence of the coronary artery disease and the coronary atherosclerosis severity index (CASI) depend on presence and severity of the aortic stenosis.

№	Patients groups	CAD, n (%)	Patients with CASI=0, n (%)	CASI, score
1	AVC with or without MAC with no AS (n=199)	198 (99.5)	32 (16.1)	12.0 (6.0; 20.5)
2	AVC with or without MAC with mild AS (n=27)	25 (92.6)	5 (18.5)	10.0 (7.0; 15.0)
3	AVC with or without MAC with moderate AS (n=16)	7 (43.7)	7 (43.7)	2.5 (0; 9.5)
4	AVC with or without MAC with severe AS (n=41)	8 (19.5)	27 (65.8)	0 (0; 3.5)
P		p1-2=0.003 p1-3<0.0001 p1-4<0.0001 p2-3=0.0004 p2-4<0.0001 p3-4= 0.062	p1-2=0.748 p1-3=0.006 p1-4<0.0001 p2-3=0.075 p2-4<0.0001 p3-4= 0.126	p1-2=0.146 p1-3=0.005 p1-4<0.0001 p2-3=0.068 p2-4<0.0001 p3-4= 0.097

AVC – aortic valve calcification, MAC – mitral annulus calcification, CASI - coronary atherosclerosis severity index, AS – aortic stenosis, CAD – coronary artery disease

Table IV. Clinical and instrumental characteristic of patients groups with/without aortic valve and/or mitral annulus calcification (the subgroup without aortic valve stenosis and without diabetes mellitus)

Clinical and instrumental characteristics	Patients with AVC and/or MAC (without AS and without DM) (n=149)	Patients without HVC (without DM) (n=56)	P
Mean age, years, M (± SD)	64.2 (±8.7)	61.3 (±7.9)	0.042
Males, n (%)	99 (66.4)	45 (80.4)	0.052
Hypertension, n (%)	142 (95.3)	54 (96.4)	0.725
CAD, n (%)	148 (99.3)	55 (98.2)	0.469
MI, n (%)	102 (68.5)	28 (50.0)	0.014
MI/CAD ratio, %	68.9	50.9	0.017
Smokers, n (%)	10 (6.7)	8 (14.3)	0.088
Isolated AVC, n (%)	89 (59.7)	-	
Isolated MAC, n (%)	11 (7,4)	-	
Combined presence of AVC and MAC, n (%)	49 (32.9)	-	
BMI, kg/m^2	27.6 (25.3; 31.5)	27.6 (24.5; 30.5)	0.337
Cholesterol level, mmol/l	5.5 (5.0; 5.9)	5.3 (5.0; 5.7)	0.284
GFR, ml/min/1,73 m^2	67.3 (51.9; 75.9)	70.1 (62.1; 87.4)	0.015
CASI, score	12.0 (6.0; 19.5)	7.75 (2.0; 13.0)	0.002

Notes: AVC – aortic valve calcification, MAC – mitral annulus calcification, HVC – heart valve calcification, CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, DM – diabetes mellitus, BMI – body mass index, GFR – glomerular filtration rate, CASI – coronary atherosclerosis severity index

taken into consideration (each coronary segment was assigned a certain number of points depending on the location which was multiplied by 2 in the case of 50–99% of stenosis and by 5 in the case of total occlusion) using the Guide to calculate by the SYNTAX score [12]. We used only assessment of dominance, the coronary segment and the diameter of stenosis according to the SYNTAX score. The SYNTAX score was developed to facilitate the selection of the optimal surgical treatment strategy, whereas the aim of our study was to estimate severity of atherosclerosis, so we did not take into account the presence of thrombus, the lesion length and the vessels diameter, the signs of occlusion standing. The calculated CASI was 10.0 (2.0; 18.0) range 0-37.5.

Table V. Clinical and instrumental characteristics of patients groups with/without aortic valve and/or mitral annulus calcification (the subgroup without aortic stenosis and without diabetes mellitus) depending on gender

Clinical and instrumental characteristics	Males with AVC and/or MAC (without AS and without DM) (n=99)	Males without HVC (without DM) (n=45)	Females with AVC and/or MAC (without AS and without DM) (n=50)	Females without HVC (without DM) (n=11)	p
	1	2	3	4	
Mean age, years, M (± SD)	63.2 (±9.1)	61.1 (±7.3)	66.3 (±7.5)	61.9 (±8.8)	p1-2=0.302 p3-4=0.103 p1-3=0.072 p2-4=0.812
Hypertension, n (%)	92 (92.9)	44 (97.8)	51 (100)	10 (90.9)	p1-2=0.239 p3-4=0.032 p1-3=0.054 p2-4=0.271
CAD, n (%)	98 (99.0)	44 (97.8)	50 (100)	11 (100)	p1-2=0.565 p3-4=1.0 p1-3=0.476 p2-4=0.618
MI, n (%)	68 (68.7)	24 (53.3)	34 (68.0)	4 (36.4)	p1-2=0.075 p3-4=0.050 p1-3=0.932 p2-4=0.313
MI/CAD ratio, %	69.4	54.5	68.0	36.4	p1-2=0.087 p3-4=0,050 p1-3=0,863 p2-4=0,281
Smokers, n (%)	10 (10.1)	8 (17.8)	0 (0)	0 (0)	p1-2=0.197 p3-4=1.0 p1-3=0.020 p2-4=0.131
Isolated AVC, n (%)	59 (59.6)	-	30 (60)	-	p1-3=0.962
Isolated MAC, n (%)	4 (4.0)	-	7 (14)	-	p1-3=0.029
Combined presence of AVC and MAC, n (%)	36 (36.4)	-	13 (26)	-	p1-3=0.783
BMI, kg/m2	27.1 (24.4; 29.7)	28.1 (24.2; 31.0)	30.4 (26.8; 33.5)	25.6 (24.8; 27.6)	p1-2=0.294 p3-4=0.001 p1-3=0.002 p2-4=0.119
Cholesterol level, mmol/l	5.6 (5.0; 6.0)	5.3 (5.0; 5.7)	5.3 (5.0; 5.8)	5.6 (5.3; 5.8)	p1-2=0.059 p3-4=0.305 p1-3=0.081 p2-4=0.197
GFR, ml/min/1,73 m2	69.9 (59.7; 81.9)	73.4 (67.3; 90.1)	54.4 (45.4; 66.6)	54.0 (46.7; 67.8)	p1-2=0.075 p3-4=0.793 p1-3<0.0001 p2-4=0.0006
CASI, score	15.0 (7.0; 21.5)	7.0 (2.0; 12.0)	10.5 (0; 17.5)	10.5 (3.0; 17.5)	p1-2=0.0002 p3-4=0.796 p1-3=0.010 p2-4=0.364

Notes: AVC – aortic valve calcification, MAC – mitral annulus calcification, HVC – heart valve calcification, CAD – coronary artery disease, MI – myocardial infarction, DM – diabetes mellitus, BMI – body mass index, GFR – glomerular filtration rate, CASI – coronary atherosclerosis severity index

The statistical analysis was performed using Excel v.7.0 (Microsoft) and STATISTICA v.12.0 (Softserve) programs. The numerical values are reported as mean (SD) or median (lower and upper quartiles) for data with non normal distribution and as a proportion of the sample size. Comparisons between the groups were made using the χ^2 test and Mann-Whitney U-test. Relationships were assessed using Spearmen rank order correlation. Differences were considered as reliable with $p<0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The patients' clinical characteristics are presented in table I. There were no significant differences between the groups in hypertension, DM and smoking prevalence, BMI, and cholesterol level. The patients of the basic group with AVC and/or MAC had lower prevalence of CAD but higher IM/CAD ratio compared to the patients of the other (comparison) group. GFR was significantly lower in the basic group with AVC and/or MAC. CASI did not differ in groups.

Gender differences in clinical characteristics are adduced in table II. Females were older then males (significantly older in the basic group). Females in the basic group were more often hypertensive and had higher BMI compared to males. Females in the comparison group had higher DM prevalence compared to females in the basic group. CAD prevalence was higher in the comparison group both in males and in females and it was a tendency to higher MI/CAD ratio in the basic group. Prevalence of different types of valves lesion (isolated AVC or MAC or combined presence AVC and MAC) and AS did not differ significantly in males and females (with the exception of higher prevalence of isolated MAC in females on the board of statistical significance). There were no significant differences of CASI in subgroups.

Our basic group included patients who underwent the coronary angiography before the aortic valve prosthesis (with moderate and severe AS); therefore we analyzed CAD prevalence depend on presence and severity of the AS (table III). CAD prevalence and CASI were significantly lower in the subgroups of patients with moderate and severe AS compared to the subgroup with no aortic valve stenosis. The number of patients with CASI=0 was also the lowest in the subgroup without AS and the highest in the subgroup with severe AS.

For assessing of AVC and/or MAC influence on the coronary atherosclerosis severity we excluded patients with AS (taking into consideration the different grade of association of coronary artery atherosclerosis and HVC depending on the presence and severity of AS) and patients with DM (taking into consideration the differences in DM (significant risk factor of coronary atherosclerosis) prevalence in groups (from 16.7 % to 38.9 %)) and created subgroups: the basic (patients with AVC and/or MAC with no AS and without DM, n=149) and the comparison group (patients without HVC and without DM, n=56). Patients' characteristics are presented in table IV and table V. Patients of the basic subgroup were older although it was on the board of statistical significance only in the male subgroups. Prevalence of isolated AVC and combined presence of AVC and MAC was not different for males and females; females more often had isolated MAC. CAD prevalence did not differ but MI/CAD ratio was higher in patients with HVC and this tendency was presented both in males and females. Females with AVC and/or MAC had higher BMI compared to males of the basic subgroup and females without HVC. Males with HVC had higher cholesterol level compared to males of the comparison group and with females of the basic subgroup (these differences lay on the board of statistical significance). GFR was significantly lower in females compared to males both in the basic and in the comparison subgroup and males with AVC and/or MAC had lower GFR then males without HVC. CASI was significantly higher in patients with AVC and/or MAC in male patients, whereas in female subgroups CASI did not differ depending on AVC and/or MAC. Males of the basic group had a higher CASI compared to females of the basic group.

Males with AVC and/or MAC were older, had a higher cholesterol level and a lower GRF in comparison with males without HVC, i.e. there were differences in prevalence of the atherosclerosis risk factors. But when the comparison male subgroup was created using the described sample without AS and without DM (n=57, with the mean age of 61.6 (±8.9) years, cholesterol level 5.4 (4.9; 5.7) mmol/l, GFR 71.0 (68.6; 86.4) ml/min/1.73 m^2), CASI remained significantly higher compared to the male subgroup (without HVC and without DM) - 13.5 (7.0; 19.5) against 10.0 (0; 17.5), p=0.013.

Association of CASI with age, BMI, smoking, hypertension, DM, GFR, cholesterol level and presence of different types of valve calcification (isolated AVC or MAC or combined presence of AVC and MAC) were assessed using the correlation analysis. CASI was associated with DM in the group of patients without AS (with and without HVC) (significantly in females – r=0.222, p=0.039 and on the board of statistical significance in males – r=0.122, p=0.098). Patients with DM (40 males and 26 females with and without HVC) had no association of CASI with age, BMI, hypertension, smoking, GFR, cholesterol level and presence of different types of valve calcification, both in the male and the female group (there was only CASI and GFR association on the board of statistical significance in females, r=(-0.349), p=0.080). CASI was associated with age (r=0.319, p<0.0001), GFR (r=(-0.164), p=0.049), cholesterol level (r=0.242, p=0.003) and the combined presence of AVC and MAC (r=0.229, p=0.006) in the male group without DM (without AS, with and without HVC, n=144), whereas in the similar female group (n=61) there was only CASI associated with GFR (r=(-0.252), p=0.050) and with the combined presence of AVC and MAC on the board of statistical significance (r=0.219, p=0.080).

Patients with the isolated AVC or combined presence of AVC and MAC had significantly lower CAD prevalence and CASI in subgroups of patients with moderate and severe AS compared to the subgroup with no AS. Such

differences in CAD prevalence depend on AS severity can be explained by the heterogeneity of patients with the severe AS with various degree of association with coronary atherosclerosis. It is adjusted to the previous data because it was described both as a symptomatic clinical course of AS caused by calcification with manifestation with angina, congestive heart failure, and syncope and so the increased MI and the cardiovascular death risk in patients with the aortic sclerosis [3,13]. Studies of the genetic features of AS caused by calcification revealed associations with the genetic polymorphisms of apolipoproteins AI, B, and E, genetic polymorphisms of interleukin-10, connective tissue growth factor, transforming growth factor ß receptor and chemokine receptor-5, vitamin D receptors polymorphism, the linkage of the aortic valve sclerosis to chromosome 16q22.1-q22.3 and 19p13.11-p11, and different studies demonstrated various results, not always confirmed by each other [14-19]. Thus, the polygenic nature of AS caused by calcification can be supposed, with different clinical features of various genetic variants.

Higher incidence of MI and cardiovascular death in patients with chest pain and the aortic valve sclerosis during the followed observation, described by C.Otto et al., (1999), was explained by non-diagnostic cases of CAD at the beginning of study [6]. In our study higher MI/CAD ratio was revealed in the patients' groups with AVC and/or MAC compared to the groups without HVC, both in males and in females. Thus, patients with CAD had higher MI risk having AVC and/or MAC. Males with AVC and/or MAC, without AS, and without DM had more severe coronary atherosclerosis (significantly higher CASI) in comparison with the group without HVC and without DM. CASI did not differ in females depending on AVC and/or MAC presence. Males of the basic subgroup had higher CASI compared with females of the basic subgroup. The lack of CASI differences depending on AVC and/or MAC presence in females may be related to lower level of GFR by comparison with males (and this cardiovascular risk factor influence can blend AVC and/or MAC influence). We did not succeed to create the sufficient female subgroup with normal GFR based on the available material. Besides, female subgroups had significant differences in age, BMI and cholesterol level. Both males and females with HVC (without AS and without DM) had CASI association with combined presence of AVC and MAC. Revealed association of coronary atherosclerosis severity and combined presence of AVC and MAC were adjusted in the previous studies. [9,10]

CONCLUSIONS

1. Patients with the isolated AVC or combined presence of AVC and MAC had significantly lower CAD prevalence and CASI in subgroups of patients with moderate and severe AS compared to the subgroup without sign of AS.
2. In subgroups without AS and without DM males with AVC and/or MAC had significantly higher CASI compared to males without HVC and without DM, whereas in similar female subgroups CASI did not differ depending on AVC and/or MAC presence.
3. In comparable (in mean age, cholesterol level, GFR) man subgroup formed from sample without AS and without DM CASI remained significantly higher than in comparison man subgroup (without HVC and without DM).
4. In the male subgroup without DM (without AS, with and without HVC) CASI was associated with age, GFR, cholesterol level and combined presence of AVC and MAC, and in similar female subgroup there was only CASI association with GFR and with the combined presence of AVC and MAC on the board of statistical significance.

REFERENCES

1. Dorogoi A.P. Regionalni i genderni osoblyvosti smertnosti naselennia Ukrayiny vid usich prychyn, HSK ta inshych osnovnych klasiv [Regional and gender features of all cause mortality and cardiovascular mortality in Ukraine]. In: Kovalenko V.M., Kornatskii V.M., eds. Problemy zdorovya i tryvalosti zhyttia v suchasnych umovach [Problems of health and lifetime in current condition]. Kyiv; 2017, pp. 50,122-3.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 1997; 29:630-4.
3. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, for The Cardiovascular Health Study. Association of Aortic-Valve Sclerosis with Cardiovascular Mortality and Morbidity in the Elderly. NEJM. 1999; 3(341):142-7.
4. Adler Y, Fink N, Spector D et al. Mitral annulus calcification — a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. Atherosclerosis. 2001;155: 1–8.
5. Ivanov V.P., Iuzvyshyna O.V., Baranova O.L. Genderno-vikovi osoblyvosti typiv vrszhennia klapaniv sertsia u pacientiv z hipertonichnoiu hvoroboiu ta najavnistiu kaltsyficatsii klapaniv sertsia [Gender and age features of heart valves lesion types in hypertensive patients with heart valve calcification]. Crimean Journal of Internal Diseases. 2010; 2: 42-8.
6. Carabello B.A. Aortic Sclerosis — A Window to the Coronary Arteries? NEJM 1999; 3(341):193-5.
7. Henein M, Hallgren P, Holmgren A et al. Aortic root, not valve, calcification correlates with coronary artery calcification in patients with severe aortic stenosis: A two-center study. Atherosclerosis. 2015; 243: 631-7.
8. Yamamoto H, Shavelle D, Takasu J et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease. American Heart Journal. 2003; 146(1): 153–9
9. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. Atherosclerosis. 2010; 213. 166–72.
10. Atar S, Jeon DS, Luo H et al. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. Heart. 2003; 89: 161–4.
11. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. Eur J Echocardiogr. 2009; 10(3):479.
12. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2014; 35: 2541–619.

13. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. Circulation. 2005; 111: 3316-26.
14. Probst V, Le Scouarnec S, Legendre A et al. Familial Aggregation of Calcific Aortic Valve Stenosis in the Western Part of France. Circulation. 2006;113:856-60.
15. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M et al. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. Clin Genet. 2001; 60(5):381-4.
16. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL et al. Association Between Apolipoprotein E Alleles and Calcific Valvular Heart Disease. Circulation. 2003; 108: 1804.
17. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. European Heart Journal. 2004; 25(6):514-22.
18. Ortlepp JR, Pillich M, Mevissen V et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. Heart. 2006; 92:1463-6.
19. Bella JN, Tang W, Kraja A et al. Genome-Wide Linkage Mapping for Valve Calcification Susceptibility Loci in Hypertensive Sibships. The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. Hypertension. 2007; 49: 453.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Oksana L. Baranova
Department of Therapy, Post-Graduate Faculty
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University,
Vodoprovidna street, 8/1, 29000, Khmelnytskyi, Ukraine
tel: +380971325952
e-mail: ggoolld@ukr.net

Received: 26.03.2018
Accepted: 05.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE ROLE OF LEAD IN THE ETIOPATHOGENESIS OF MALE FERTILITY REDUCTION

ZNACZENIE OŁOWIU W ETIOPATOGENEZIE SPADKU PŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN

Nataliia M. Onul, Eleonora M. Biletska, Viktor P. Stus, Mykyta Yu. Polion
STATE INSTITUTION "DNIPROPETROVSK MEDICAL ACADEMY OF HEALTH MINISTRY OF UKRAINE", DNIPRO, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The problem of preserving and strengthening of the reproductive health of the population in conditions of the industrial regions is becoming one of the key.

The aim: To determine whether blood and semen concentration of lead in fertile and infertile men without occupational exposure to lead is associated with semen quality and reproductive outcome.

Materials and methods: Clinical and hygienic assessment of the reproductive health was carried out in 192 men of the Dnipropetrovsk region, living in the industrial and control, conditionally «clean» city.

Results: In the pathogenesis of male fertility, an important role belongs to the level of lead in biosubstrates, which is 1,2-2,1 times higher in industrial cities as compared to the normative level. Therewith, fertilizing properties of the ejaculate of the fertile men living in the industrial region comply with WHO standards, while in the infertile group various forms of pathology was revealed.

Conclusions: Violations of spermatogenesis can serve as a rapidly-responding and reliable criterion for assessing the adaptation and maladaptation processes of men under the influence of xenobiotics of the environment, in particular lead. In this case, the markers of influence are the total number of sperm in the ejaculate, their concentration, mobility and the number of pathological forms, semen viscosity.

KEY WORDS: fertility, ejaculate, lead, exposure, biomonitoring, infertility

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1155-1160

INTRODUCTION

The problem of preserving and strengthening of the reproductive health of the population is becoming one of the key medical and social issues. At the same time infertility is the most important violation of the generative sphere, because today the infertile marriage rate is 10-15% in different populations and in 40-50% of cases the cause of infertility is associated with a violation of male fertility that is potentiated by a large-scale anthropogenic pollution of the environment [1, 2]. Nowadays, the most frequent causes of the male infertility are associated with spermatogenesis [3].

Among the xenobiotics of diverse nature, heavy metals are especially dangerous for the human reproductive system in case of excessive intake, according to the WHO data, and lead in particular, which is a well-known polytropic toxin. An increasing amount of lead in the environmental objects and in nutrition is believed to be related to a poor semen quality. The reproductive effects of lead are complex and appear to involve multiple pathways, but not all of which are fully understood [4].

THE AIM

Aim of the research**:** to determine whether blood and semen concentration of lead in fertile and infertile men without occupational exposure to lead is associated with semen quality and reproductive outcome.

MATERIALS AND METHODS

Clinical and hygienic assessment of reproductive health of the population was carried out in 192 men of Dnipropetrovs'k region, who sought medical consultation in the Center for Family Planning and Human Reproduction of the CI «Dnipropetrovsk regional perinatal center with full-time department DRA» for the period 2012-2015. All patients have given informed consent to the use of research results for a scientific purpose without the indication of personal data.

According to the research design, initial enrollment was conducted by the questionnairy survey among the male respondents living in the industrial city of Dnipro and the control, conditionally «clean» city of Novomoskovsk, this selection as research objects was based on the main principle of epidemiological surveillance - the homogeneity of the comparative cities in climatic-geographical data, social-hygienic parameters and level of medical care [5].

After the questionnairy survey, all the patients under-

went a series of studies in accordance with the standard protocol [6] to form experimental groups according to the following criteria: age of the examined (20-50 years), duration of residence in one city (more than 5 years), identical socio-cultural and economic conditions of life, the absence of chronic diseases, bad habits or occupational hazards, absence of acute diseases or fever during the previous 4 months, duration of marriage for more than 2 years, presence (fertile) or absence (infertile) of children in this or previous marriage. In the group of infertility patients, men with idiopathic infertility were enrolled by the results of complex clinical and laboratory diagnostics.

As a result of the performed survey, 26 men were excluded from the further research because of chronic general-somatic diseases, acute orchitis or infection of the genital tract, violation of the location and size of testicles, alcohol and tobacco abuse, spermatogenesis disorders not related to the environmental contamination (chromosomal anomalies, trauma or inflammation of the genital organs in anamnesis, etc.). Then four experimental groups were formed: 1 group - fertile men living in the city of Dnipro (62 respondents), 2 group - men with normal fertility living in the control town (37 respondents), 3 group - infertile men living in the city of Dnipro (48 patients), group 4 - infertile men, residents of the control city (19 patients). The age of the subjects was within the range of 20-50 years, which on average made up 31.9±0.9 and 30.4±0.6 years for the infertile and fertile men.

To determine the lead concentration, venous blood samples and ejaculate were selected according to the standard methods. Biological samples were transferred to aliquots, frozen and stored at -20 ° C until analysis. The research was carried out using inversion voltammetry on the device AVA-2 in the sanitary-hygienic laboratory of the SE «Dnipropetrovsk Regional Laboratory Center of the State Sanitary-Epidemiological Service of Ukraine» and in the laboratory of the NPLC «Center» of the SE DMA. In addition, to study the peculiarities of metals translocation from the blood to the male reproductive organs, the index of penetration through the hemato-testicular barrier (IPB) - the ratio of metal concentration in the ejaculate to its content in the whole blood, conventional units (c.u.) was calculated.

As it is well-known [7], the hormonal status, quantitative and qualitative characteristics of the sperm are the criteria for the full value of the male fertility status. To assess gonadotoxic effects of the environmental ecological factors and quality of sperm, ejaculate of males with varying fertility was selected in accordance with WHO requirements [8]. Samples of the sperm were obtained by masturbation after 2-7 days of sexual abstinence. Thereafter, the liquefaction of the samples was carried out within 30 minutes at 37 ° C. Such spermogram findings as sperm volume, sperm concentration, its mobility, morphology and percentage of living forms were assessed using light-optic microscopy. Pathological forms of spermatozoa were classified using «rigid» Kruger criteria [8]. Motility of the sperm was assessed in 60 min. after obtaining the material by classes [6]: A - fast movements; B - slow movements; C - flactuating, pendulum-like movements in place, speed less than 5 microns/sec; D - immovable sperm. The analysis was performed according to criterion-significant fractions: progressively mobile sperm, category A + B; generally mobile sperm, category A + B + C.

In statistical analysis of the results, relative and averaged values were calculated, the normality of the distribution of quantitative indicators was checked; estimation of the reliability of the average difference for quantitative attributes with normal distribution according to Student's criterion (t) was made. Correlation analysis with the calculation of the Spirman rank correlation coefficients (p), the linear Pearson correlation (r); regression analysis with the calculation of multiple (R) and partial correlation coefficients (r) were made. Statistical processing of the results was carried out using statistical software packages of statistical analysis Statistica v.6.1 (StatsoftInc., CIIIA, licence N AJAR909E-415822FA), Microsoft Excel.

RESULTS

As a result of the conducted research, it was found that the average concentration of lead in the blood of the fertile men of the industrial city was 0.063±0.005 mg/l, control – 0.051±0.003 mg/l, in both cities – 0.059±0.004 mg/l (Tab.I). The content of metal in the semen of the fertile men ranges from 0.02 to 0.100 mg/l, which, on average, is 0.049±0.002 mg/l, with practically identical indices in the industrial and control cities. Concentration of lead in the blood and ejaculate of the infertile men of both cities under the observation practically does not differ and averages 0.061±0.005 and 0.062±0.005 mg/l, respectively. Therewith, the IPB was 0.83 c.u.

The results of the study of the fertility potential of men in the Dnipropetrovsk region indicate that in all men examined, after 4-7 days of sexual abstinence, the semen volume varied within 2-6 ml, with a specific smell and gray-milky or milky-white color (Tab.II). The viscosity of semen in men with normal fertility varied within 0-0.5 cm and, on average was 0.34±0.02 and 0.23±0.02 cm in the industrial and control cities respectively. In the men of the infertile group, the semen viscosity had significantly greater fluctuation boundaries – 0-10 cm, which, on average was 3.37±0.31 cm and 2.95±0.58 cm in the industrial and control cities respectively.

The time of the ejaculate liquefaction in fertile men was within 20-40 minutes, infertile ones – 20-60 minutes, the pH reaction was weakly alkaline and averaged 7.49±0.03 – 7.79±0.006 conventional units at fluctuations of this indicator within 7,0-8,0.

The total amount and concentration of sperm in the ejaculate of the fertile men was 90.14±5.58 on average and 96.09±6.83 million, 25.61±1.01 and 28.53±1.11 million/ml in industrial and control cities respectively. In the infertile men of the industrial city the average sperm concentration in the ejaculate was 14.39±1.41 million/ml.

In the males with normal fertility, the progressive sperm motility (category A + B) was 63.39±0.61 and 62.63±0.68%

Table I. The lead concentration in biosubstrates of fertile men, mg/l

City of study	Biosubstrates of fertile men	
	venous blood	ejaculate
industrial	0,063±0,005*,º,▪▪	0,049±0,002ººº
control	0,051±0,003	0,050±0,002ººº
in general	0,059±0,004ºº,▪	0,049±0,002ººº
normative	0,049[3]	0,029± 0,0034[4]

Notes: * - p<0,05 in comparison with the the control city;
º - p<0,05; ºº - p<0,01; ººº - p<0,001 in comparison with the recommended norm;
▪ - p<0,05; ▪▪ - p<0,01 in comparison with the ejaculate.

Table II. Indicators of fertility potential of men in the industrial region (M±m / min-max)

Index	Fertile		Infertile		Norm, WHO[5]
	industrial	control	industrial	control	
semen volume, ml	3,38±0,12 2,0-6,0	3,42±0,13 2,0-5,0	3,52±0,09 2,0-5,0	3,43±0,22 2,0-5,0	≥1,5
pH	7,79±0,006ººº 7,6-7,8	7,71±0,017 7,4-7,8	7,49±0,03 7,0-8,0	7,63±0,07 7,0-8,0	≥7,2
semen viscosity, cm	0,34±0,02ººº,▪▪▪ 0-0,5	0,23±0,02▪▪▪ 0-0,5	3,37±0,31 *** 0-10	2,95±0,58*** 0,2-8,0	<0,5
time of the ejaculate liquefaction, min	34,11±0,58▪▪▪ 20-40	33,13±0,85▪▪▪ 20-40	38,65±1,25 20-60	40,33±2,98 20-60	<60
total amount of sperm, mln	90,14±5,58º,▪▪▪ 32-300	96,09±6,83▪▪▪ 40-200	53,20±7,12 0-225	61,27±14,96 0-126	≥ 39
sperm concentration, mln/ml	25,61±1,01▪▪▪ 15-50	28,53±1,10▪▪▪ 15-41	14,39±1,41 0-45	17,07±3,35 0-45	≥ 15
generally-moving spermatozoa (A+B), %	63,39±0,61▪▪▪ 51-72	62,63±0,68▪▪▪ 53-69	32,45±1,81ºº 7-52	41,87±2,38 20-54	≥ 32
progressively-moving spermatozoa (A+B+C), %	82,13±0,44▪▪▪ 75-90	81,19±0,64▪▪▪ 72-87	43,30±2,3 10-65	53,60±3,5 23-70	≥ 40
number of live forms of sperm, %	72,15±1,19▪▪,ºº 59-92	75,28±1,03 64-88	64,13±3,68 0-96	73,47±3,13 55-97	≥ 58
number of forms with normal morphology, %	57,96±1,40 32-80	59,19±1,11 48-74	50,6±2,42 14-74	54,67±1,79 48-72	≥ 4
number of pathologi-cally modified forms,%	42,04±1,40 20-68	40,8±1,11 26-52	49,1±2,42 26-86	45,33±1,79 28-52	-

Notes: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 in comparison with the recommended norm;
º - p<0,05; ºº - p<0,01; ººº - p<0,001 in comparison with the control city;
▪ - p<0,05; ▪▪ - p<0,01; ▪▪▪ - p<0,001 in comparison with the infertile group.

in industrial and control cities respectively. A similar situation was observed with respect to the generally-moving spermatozoa (category A + B + C) – 82.13±0.77 and 81.19±0.64% respectively. In the group of men with idiopathic infertility, the number of progressively-moving spermatozoa (cat. A + B) on average was 32.45±1.81% and 43.3±2.3%, and generally-moving (cat. A + B + C) – 41.87±2.3% and 53.6±3.5% in industrial and control cities respectively.

The number of live forms of sperm in the fertile men of both cities under observation ranged from 51-92% and averaged 72.15-75.28%. In the group of infertile men, the number of live spermatozoa in the ejaculate varied from 0 to 96% and averaged 64.13-73.47%.

The number of forms with normal morphology in all experimental groups ranged from 14-80%, which was 57.96-59.19% on average for fertile males and 50.6-54.7% for infertile ones. No man was found with a decrease of this indicator below the regulatory level – 4%. Pathologically modified forms of spermatozoa occur with the frequency from 40.8±1.1% in fertile men in the control city, to 49.1±2.4% in the infertile men, residents of the industrial city.

Table III. Specific gravity of the revealed pathological changes of infertility males semen

Pathology of the ejaculate	City of study	
	industrial	control
astenozoospermia	36,4	26,7
azoospermia	42,0	13,4
necrosispermia	21,9	13,4
oligoasthenozoospermia	10,5	26,7
oligozoospermia	21,1	40,0

Table IV. Dependence of the fertile properties of ejaculate on the concentration of lead in the blood and ejaculate of the men (based on the correlation coefficient, r)

Index	The lead concentration in biosubstrates, mg/l	
	blood	ejaculate
Semen viscosity, cm	0,44	0,95**
Total amount of sperm, mln	-0,53	-0,95*
Sperm concentration, mln/ml	-0,58	-0,94*
Number of pathologically modified forms,%	0,75*	0,98**
Progressively-moving spermatozoa (A+B+C), %	-0,47	-0,96*
Generally-moving spermatozoa (A+B), %	-0,45	-0,94*

Notes: * - p<0,05; ** - p<0,01.

DISCUSSION

The results obtained revealed the excess of the normative level of lead content in the blood by 1.2-2.0 times (p<0,01) [5] in the men with different fertility; this confirms technogenicity of its origin in the organism. The latter was confirmed while comparing the results of men living in the industrial and control cities of the region - the concentration of lead in the blood of the inhabitants of Dnipro city was 1.2 times higher (p<0.05) as compared with the surveyed men of the conditionally «clean» city.

The content of this abiotic metal in the sperm of the fertile men in the Dnipropetrovsk region, similar to the results of the study of metal in the blood, was 1.7 and 2.1 times higher (p<0.001) than the normative data [9]. Therewith, the concentration of metal in the blood of the fertile men was 1.2 times higher (p<0.05) than its content in the ejaculate, while the difference in the group of infertility men is absent. It should be noted that the concentration of lead in the sperm of infertile men is 1,3 times (p<0,05) higher as compared with the values of the fertile group. The revealed differences in the toxicant levels in the biosubstrates of the fertile and infertile men coincide with the results of other studies [10, 11] and testify to an active accumulation of lead in the ejaculate, which probably leads to the violation of the fertile properties of the sperm and, along with other factors, may be a risk factor for infertility development. The latter assumption is confirmed by the high value of IPB, which indicates that the overwhelming majority of lead penetrates from the blood to the testicles and can lead to a direct damage to the hemato-testicular barrier (HTB) and functional activity of the testicular tissue [12], and, according to data [13] indirectly affect the hypothalamic-pituitary system, raising the level of entropy in the morphofunctional system of the testicles due to the combined action of intravascular (slow blood flow, change in blood rheology), intrmural (damage to the epithelium and serous cells, damage to the integrity of the basement membrane) and extravascular factors (perivascular fibrosis).

Comparison of the ejaculate quality results in fertile and infertile men of both cities under observation revealed that such spermogram findings as the total number of spermatozoa and their concentration, the number of mobile spermatozoa and forms with the normal morphology in the fertile group were 1.1-1.9 times (p<0,05 – p<0,001) higher, and viscosity and time of liquefaction - by 1,1-12,8 times (p<0,001) lower as compared with infertile group. It should be noted that in all fertile men examined, the pH value corresponded to the normative level, while in 32.1% of the infertile men of the industrial city and in 26.7% of the infertile ones of the control city this indicator was lower than the criterion level [13]. Therewith, in the men of the control city, the semen volume complied with the norm in all cases, while in the industrial city this finding was lower than the regulatory level - 39 mln in 7.7% of the patients surveyed.

It was found that in the sterile men the total sperm concentration in the ejaculate is by 4.1% lower the norm and is characterized as oligozoospermia. Therewith, in 42% of infertile men of the industrial city and in 13.3% of the control city absence of sperm in the ejaculate, i.e.

azoospermia was revealed, in 21.1% and 26.7% respectively oligozoospermia was detected. It should be noted that both the total number of spermatozoa in the ejaculate of fertile men and their concentration are 1,6-1,9 times ($p<0,01$) higher as compared with the infertile group.

The analysis of individual characteristics revealed a decrease in the sperm motility, i.e. astenozoospermia, by the fraction of progressively mobile spermatozoa (cat A + B) in 36.4% of the infertile men of the industrial city and in 26.7% of the surveyed ones of the control city, of all-moving sperm (cat A + B + C) - in 27.3% and in 13.7% of men respectively. It should be noted that the number of progressively mobile and generally mobile sperm in the fertile men of both cities is 1.4-1.8 times higher ($p<0.001$) than that of the infertility group.

In the group of the infertile men the number of live sperm forms in the ejaculate by the analysis of individual values revealed that in 21.9% and 13.7% of the patients, a decrease in the number of live sperm in the ejaculate forms, i.e necrospermia was present.

Abnormal sperm forms occur with a frequency from 40.8±1.1% in the fertile men of the control city to 49.1±2.4% - in the those of living in the industrial city, with significantly higher rates in this research group ($p<0.05$). Therewith, in all groups surveyed the pathology of the balanus ranks first – 25.9-31.0%, the second – that of the cervix – 8.47-11.01%, the third - the pathology of the spermatozoid tail part- 4,59-7,09%.

Having grouped all the detected changes in spermograms, we found that the ejaculate in the fertile men of the studied cities is characterized by normosospermia (Tab.III). It should be noted that in the residents of the industrial city the ejaculate quality indices were mostly at the lower level of the norm and were significantly worse than in the residents of the control town, especially concerning viscosity, sperm concentration and number of the live forms – 6.0-32.4% ($p <0.01$). Therewith in the sterile men normozoospermia was not detected in any patient surveyed. Ranking pathological changes of ejaculate of the infertile men in the city of Dnipro, in terms of frequency azoospermia ranks first, the second – asthenozoospermia, the third – necrosispermia. At the same time, the distribution of the specific gravity of pathological changes in the ejaculate in the control city revealed a slightly different picture: oligozoospermia ranks first, and the second – astenozoospermia and the third is oligoasthenozoospermia. It should be noted that the ejaculate parameters were better in men of the control city, although the probable differences are characteristic only for the indicators of progressively mobile and generally mobile forms, as well as the number of spermatozoa in the ejaculate – by 1.1-1.3 times ($p<0,05$ – $r<0.01$), which coincides with similar studies [1,14].

Thus, the quality of ejaculate in the fertile men meets the standards [13], while in the infertility group, various forms of the pathology of spermograms have been identified. It should be noted that today there are ongoing discussions among scholars [15, 16] regarding the adequacy of the existing reference values of spermograms in accordance with the latest WHO recommendations, since they are significantly understated and do not fully characterize the fertilizing properties of the ejaculate.

Data of the complex clinical and hygienic research of the reproductive health of men of Dnipropetrovsk region are largely supplemented by the results of correlation and regression analysis (Tab.IV). It was found that lead contained in male biosubstrates affects the quality of semen – increase of the level of lead in blood and ejaculate leads to the increase of the pathological forms of spermatozoa in the ejaculate ($r = 0.75$; $p<0.05$), the increase of the sperm viscosity and the number of pathological forms of spermatozoa ($r = 0.95$-0.98; $p<0.01$), the decrease in the total number of spermatozoa, their concentration and mobility ($r = -0.94$ – -0.96; $p<0.01$); this ties up with the data of other authors regarding the negative influence on spermatogenesis with deterioration of ejaculate quality in men with concentration of lead in the blood at a level higher than 40 mg/dl [4, 5].

We have developed single-factor regression models of the effect of lead content in male biological substrates on spermatogenesis which can be used for diagnosis and prediction of fertility potential of men based on the data of biomonitoring of metal in the blood and ejaculate. Therewith, the threshold, diagnostically significant concentration of lead, according to our data, is 0.025 mg/l (blood) and 0.003 μg/l (ejaculate), which is somewhat lower than in other authors who indicate that a threshold for adverse reproductive effects in men may be in the blood lead range of about 30 to 40μg/dl [10] or more than 0.049 mg/l [5]. Increase of the content of these xenobiotics in different biosubstratates above the threshold level leads to a possible deterioration of reproductive potential of men.

CONCLUSIONS

1. The content of lead in the blood and semen of men of the industrial city is 1.2-2.1 times higher than the normative level and the results of the control city, which confirms the anthropogenic origin of its origin in the body. Therewith, the concentration of metal in the blood of fertile men was 1.2 times higher than its content in the ejaculate, while the difference in the group of infertile men is absent.
2. Fertilizing properties of ejaculate of the fertilite men of the industrial region comply with the WHO standards, while in the infertile group there were revealed different forms of pathology, among which the predominant are azoospermia, asthenozoospermia, oligozoospermia. The quality of ejaculate in the fertile men of the industrial city is 1.1-1.3 times lower than in the control group and 1.1-12.8 times higher than in the infertile group.
3. Violations of spermatogenesis can serve as a rapidly reacting and reliable criterion for assessing the adaptation and maladaptation processes of men under the influence of xenobiotics of the environment. In this case, the markers of influence are the total number of sperm in the ejaculate, their concentration, mobility and the number of pathological forms, the semen viscosity.
4. It has been proved that in the pathogenesis of fertility disorders in men an important role belongs to lead, which causes deterioration of spermatogenesis. The obtained

results became the basis for the development of mathematical models for predicting fertile potential of men by the concentration of metals in biosubstrates. In this case the concentration of lead in the blood at the level of 0.025 mg/l, in ejaculate - at the level of 0.003 mg/l are physiologically significant for the reproductive system of men.

REFERENCES

1. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. Semin Reprod Med. 2006;24:156–167.
2. Biletska EM, Onul NM. The expressivness of androgen-deficiency manifestations in infertile men of ecologically contrasting territories. News of science and education. 2015;31(7);15-20.
3. Hsien-Ming Wu, Dan-Tzu Lin-Tan, Mei-Li Wang et al. Lead level in seminal plasma may affect semen quality for men without occupational exposure to lead. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:91.
4. Mohsen Vigeh, Derek R. Smith, Ping-Chi Hsu. How does lead induce male infertility? Iran J Reprod Med. 2011; 9(1):1–8.
5. Telisman S, Colak B, Pizent A et al. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. Environ. Res. 2007;105:256-266.
6. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. – 5th edition. Geneva: WHO Press; 2010, 287 p.
7. Khliakyna OV. Influence of unfavorable ecological and physiological factors on the reproductive health of men in the aspect of the modern approach to the problem and prevention of male infertility. Vestnyk Tambovskoho untversyteta. 2011;16(1):356-360.
8. Dolhov VV, Luhovskaia SA, Fanchenko ND. Laboratory diagnosis of male infertility. Tver: 000 «Yzd-vo «Tryada»; 2006, 145 p.
9. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM et al. Exposure to environmental toxins in males seeking infertility treatment: a case-controlled study. Reprod. Biomed. 2008;16:842-850.
10. Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. Hum. Reprod. Update. 2000;6:P.107-121.
11. ATSDR (the Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Health Effects. Toxicological Profile for Lead. U.S. U.S. Department of Health and Human Services; 2007. p. 35–151.
12. Ghaffari MA, Motlagh B. In vitro effect of lead, silver, tin, mercury, indium and bismuth on human sperm creatine kinase activity: a presumable mechanism for men infertility. Iran Biomed J. 2011;15:38–43.
13. Romaniuk AM, Moskalenko YuV, Sauliak SV et al. Vascular parenchymal ratios of the testicles when correction of the influence of compounds of heavy. Likarska sprava. 2013;4:122-127.
14. Hiltrud Merzenich, Hajo Zeeb, Maria Blettner Decreasing sperm quality: a global problem? BMC Public Health. 2010;10:24.
15. Cooper TG, Noonan E, Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Human Reprod. Update. 2009;1:15.
16. Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, Agarwal A. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. Fertil Steril. 2006;85:629-634.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliia M. Onul
General Hygiene Department
SE "DMA", Dnipro,
Soborna sq., Ukraine, 49027
tel: +380990297856
e-mail: sangreena_@ukr.net

Received: 11.03.2018
Accepted: 22.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

OPTICAL DENSITY OF MANDIBLE IN ORTHODONTIC PATIENTS

GĘSTOŚĆ OPTYCZNA ŻUCHWY U PACJENTÓW ORTODONTYCZNYCH

Vera D. Kuroedova, Evheniy E. Vyzhenko, Alexandra N. Makarova, Aleksey A. Stasiuk
DEPARTMENT OF POST-GRADUATE EDUCATION OF ORTHODONTISTS, EDUCATIONAL AND SCIENTIFIC INSTITUTE OF POST-GRADUATE EDUCATION, HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The given article is concerned with peculiarities of the change in the bone mineral density of the jaw bones in the dynamics of bone structure growth in the locomotor apparatus of orthodontic patients.

The aim of the paper is to carry out a comparative analysis of the mineral density of the bone tissue of the lower jaw (mandible) and the mineral density of the second cervical vertebra (C2) in patients with malocclusion.

Materials and methods: 37 computer tomograms of orthodontic patients were studied, which were divided into three age groups according to the periods of the formation of the dentoalveolar system. Measurement of bone density of (second cervical vertebra) C2 was performed in the sagittal projection along the middle of the height of the vertebra. In the mandible, measurements were made on axial sections in the vestibular and oral direction in the region of the alveolar process between the central incisors, between the canine and the first premolar at the mid-root level, in the region of the first molars below the bifurcation level, in the retromolar region and the region of the articular process.

Results: The greatest similarity in densitometric parameters of bone density is established between the second cervical vertebrae and the density of the joint head. The most dense site on the lower jaw is the alveolar process between the central incisors, which increases with age from 1274.71 ± 34.7 in group I to 1400.6 ± 75, 56 in the III group, these indicators are almost 2-2.5 times higher than the density of C2.

Conclusions: Mandible presents irregular density of bone based on optic denstitometry in different areas. Maximal indices of bone density are established in the area of alveolar processes where the jaw is exposed to maximal occlusal loading.

KEY WORDS: mandible, densitometry, malocclusion

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1161-1164

INTRODUCTION

The disturbance of metabolic processes of the bone tissue of the jaw bones due to general somatic pathology, effect of unfavorable environmental factors, concomitant complications from hard teeth and periodontal tissue, and many other etiological factors lead to the development of malocclusion [1, 2]. Thus, it has been proved that the shape and shape of the facial skeleton is influenced by the shape of the cervical spine [3, 4, 5]. Therefore, the problem of timely detection and research of risk factors for the occurrence of dental diseases is topical, including malocclusion in children and adolescents [6, 7].

X-ray studies of malocclusion during diagnosis play an important role for planning orthodontic treatment. Computed tomography (CT) is an informative and accessible method of objective patient research [8], which is used in orthodontic practice.

In connection with the total increase in osteopenic diseases and periodontal tissue diseases, CT is particularly relevant for the study of bone density. Recently, osteoporosis, as a systemic disease of the skeleton, tends to rejuvenate, as it increasingly occurs in childhood and adolescence and is characterized by a decrease in the mass of bone tissue and a disturbance of its microarchitectonics [9]. These changes lead to retardation of the growth rate, abnormalities of the bone system, disturbance of posture, which, in turn, can lead to the development of malocclusion [10].

Normally, person with healthy periodontium, the optical density of bone tissue of the alveolar process is from 583.1 to 1429.75 units, depending on the location of the tooth [11].

Up to date there are individual works devoted to the peculiarities of the change in bone mineral density of the jaw bones in connection with the dynamics of bone structure growth in the locomotor apparatus of orthodontic patients.

THE AIM

The aim of the paper is to carry out a comparative analysis of the mineral density of the bone tissue of the lower jaw (mandible) and the mineral density of the second cervical vertebra (C2) in patients with malocclusion.

MATERIALS AND METHODS

37 computer tomograms of orthodontic patients were studied, which were divided into three age groups according to the periods of formation of the dentoalveolar system.

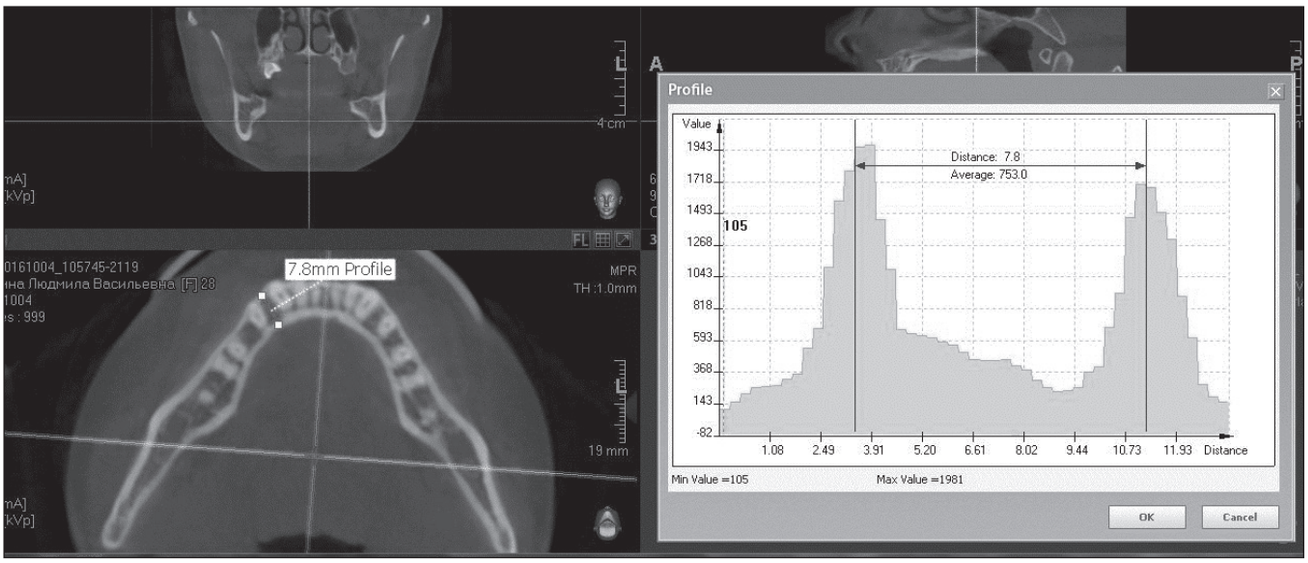


Fig. 1. Definition of bone density between 33 and 34 teeth.

The first group included 7 people aged from 6 to 12 years presents the period of the mixed occlusion (average age is 9.4 years), the second group contained 15 people (from 13 to 20 years) which is characterized by the completion of the period of formation of a permanent occlusion (average age 15, 1 years). The third group includes 15 patients aged 21-40 years (average age 26.6 years), which corresponds to the period of active functioning of the dentoalveolar system.

CT of jawbones was done on odontic computer tomograph «VATECH PAX-ZENITH 3D», the step of scanning was 1 mm, the duration of scanning was 15 sec. with general radiation exposure 50 mksv.

Each of the computer tomographs uses a number of application programs. In the Ez3D2009 program, bone density is measured using the "Profile - measuring bone density between two points" tool in Hounsfield units (HU).

When the tissue is thicker, x-ray will be absorbed and decreased, so the bone is white and air is black.

Measurement procedure: after the standard procedure of computed tomography and obtaining a reconstructed image on the screen of the monitor, one activate the panel tool "Profile" by clicking the mouse button. In the multiplane reconstruction, one can perform a secant, then on the resulting histogram it should be determined the radiological density in the measured area. Borders of density were established on the histogram and it corresponds to compact bone with vestibular and oral sides (Fig. 1).

Cervical vertebrae C2, C3 and C4 are well shown on studied CT in the saggital area. So, measurement of density of bone C2, was done in the saggital projection through the height the vertebra. On the mandible, measurements were made on axial sections in the vestibular and oral direction in six areas: in the region of the alveolar process between the central incisors, between the canine and the first premolar at the mid-root level, in the region of the first molars below the bifurcation level, in the retromolar region and in the articular region of heads.

The values of the studied indicators were done to statistical processing using the methods of medical statistics using the program of statistical analysis of Microsoft Excel 2010, the version of Windows 7. In order to compare the indices, Student's t-test was used, the differences were reliable at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Results of the measurement of the density of bone tissue of the mandible and C2 are presented in the table 1. To determine the average index of the density of bone tissue between 33-34 and 43-44 teeth, along the bifurcation of roots 36, 46, in retromolar area and in the area of articular head all indices were summarized, and accurate statistic difference between sides was not determined.

Based on results of our studies, C2 with age has a physiologically consistent tendency to increase densitometric indicators, as well as the entire bone skeleton of a person as a whole, which indicates an increase in the mineralization of the bone tissue of the child during adolescent period. Comparison of the average values of C2 in groups demonstrates an increase in bone density with an age of 6 to 40 years, from 501 ± 61.06 to 587.6 ± 48.81, respectively [12].

Age dynamics of densitometric indices of the density is presented on the Fig. 2.

The positive dynamics of the increase in densitometric parameters from the I to III group was established in three studied areas of the mandible: in the bifurcation of the first molars, in the retromolar region and in the articular process.

Densitometric indices in the bifurcation area of the first molars increase with age: in the first group they are 637.36 ± 33.93, in the third one - 882.67 ± 53.9, which is confirmed statistically ($p1\text{-}3 < 0.01$, $p2\text{-}3 < 0.05$).

Relatively stable area of the optical density on the lower jaw is the retromolar region. High indices in comparison with C2 ($p < 0.01$) are associated with dense compact plates

Table I. Density of bone tissue of the mandible and C2 (HU)

Measurement area group	I	II	III
C2	501±61,06 p_{1-3}>0,05	550,6±45,32 p_{1-2}>0,05	587,6±48,81 p_{2-3}>0,05
Between 31 and 41	1274,71±34,77 p_1<0,01 p_{1-3}>0,05	1223,87±76,16 p_2<0,01 p_{1-2}>0,05	1400,6±75,56 p_3<0,01 p_{2-3}>0,05
between 33-34 and 43-44	1056,14±96,22 p_1<0,01 p_{1-3}>0,05	1020,97±46,96 p_2<0,01 p_{1-2}>0,05	1204,17±54,8 p_3<0,01 p_{2-3}<0,05
Bifurcation of roots 36, 46	637,36±33,93 p_1>0,05 p_{1-3}<0,01	724,77±41,64 p_2<0,01 p_{1-2}>0,05	882,67±53,9 p_3<0,01 p_{2-3}<0,05
Retromolar area	914,36±54,09 p_1<0,01 p_{1-3}>0,05	931±50,46 p_2<0,01 p_{1-2}>0,05	923,17±43,16 p_3<0,01 p_{2-3}>0,05
Articular head	436,14±34,8 p_1>0,05 p_{1-3}<0,01	557,8±43,31 p_2>0,05 p_{1-2}<0,05	579,1±34,97 p_3>0,05 p_{2-3}>0,05

Note: p – statistical difference in bone density between C2 and the studied areas on the mandible (p1 - I group, p2 - II group, p3 - III group) p1-2 – statistical difference in bone density of identical zones between the I and II groups; p2-3 – statistical difference of bone density of identical zones between the II and III groups; p1-3 – statistical difference of bone density of identical zones between the I and III groups.

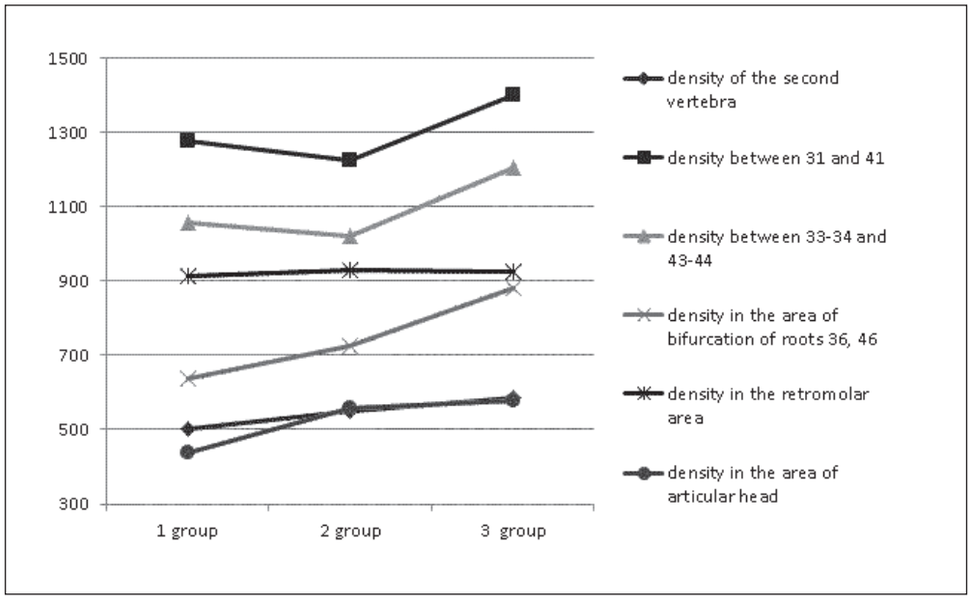


Fig. 2. Age dynamics of densitometric indices in studied areas.

of the external and internal oblique lines in the region of the angle of the mandible.

For a practical orthodontist, the knowledge of the densitometric features of this area is especially important in the treatment of dentoalveolar abnormalities with the use of miniimplants.

The greatest similarity in densitometric parameters of bone density is established between C2 and the density of the articular head (in all three groups p> 0.05). When analyzing the age dynamics, a quantitative increase in the densitometric indices is observed in the direction of the increase between the I and II groups (436.14 ± 34.8 - 557.8 ± 43.31), which is confirmed by statistical data (p1-2 <0.05).

The densest site on the lower jaw is the alveolar process between the central incisors, which increases with age from 1274.71 ± 34.7 in the first group to 1400.6 ± 75.56 in the third group, these indices are in 2-2.5 times exceed the density of C2 (Table I, Fig. 2).

The same dynamics, so the increase in bone density with age, can be determined when analyzing the parameters of the mandible between the canine and the first premolar: 1056.14 ± 96.22 - 1204.17 ± 54.8 in groups I and III respectively (Table I). Statistically significant difference between the II and III groups was established (p2-3 <0,05). These values are on average 50% greater than the bone density in zone C2.

Minor decrease in the indices in group II when studying the optical density in the areas between the central incisors and in the region between the canines and the first premolars at 30-50 HU are insignificant, and they are not confirmed statistically ($p > 0.05$), and do not influence the positive dynamics of densitometric growth as a whole in the investigated areas.

In general, the increase in bone density with age in the area of chewing teeth confirms the morphological and functional relationship between the occlusal loading and the structure of bone tissue in the development of the maxillofacial region of a person.

CONCLUSIONS

Densitometry of bone tissue is the most informative and accessible method of the investigation and can be applied for diagnostics of the bone tissue of jaws and evaluation of orthodontic treatment.

The tendency of mineral density of bone tissue in the examined areas of mandible and it is approved statistically.

Permanent and stabile index of mineral density in all age groups is the index of the second cervical vertebra. Received data allow using these indices for comparative characteristics of the change of mineral density of the bone in the area of alveolar processes of the mandible in dynamics of orthodontic treatment.

Zone between central incisors and between canine and the first premolar is the densest area of the bone tissue on the mandible [12].

The articular head, which does not have anatomical contact with the teeth, has maximal similarity with the indices of the density of the cervical vertebra (C2) in the II and III age groups. These findings can be used for differential diagnosis of diseases of the temporomandibular joint. If the densitometric parameters of the joint and C2 are reduced, therefore, the pathological process is systemic disease. If the optical density is reduced only in the region of the articular head, the pathological process deals with local nature.

So, the mandible has irregular density of bone based on optical densitometry. Maximal indices of bone density were determined in the area of alveolar processes where the jaw is exposed to occlusal loading.

REFERENCES

1. Bezvushko E.V., Bodnaruk N.I. Faktoryi riska vozniknoveniya kariesa zubov u detey s patologiey oporno-dvigatelnogo apparata. Novosti stomatologii. 2015; 3: 82-86.
2. Smaglyuk L.V., Sheshukov D.V. Stan stomatologichnogo zdorov'ya u molodih lyudey v zalezhnosti vid yih konstitutsionalno-tipologichnih harakteristik budovi tila. Visnik problem biologiyi i meditsini. 2015; 2 (119): 222–225.
3. Karpova V.S. Polma L.V., Bugrovetskaya O.G. et al. Vzaimosvyaz posturalnogo disbalansa v sheynom otdele pozvonochnika s parametrami litsevogo skeleta u patsientov s distalnoy okklyuziey. Ortodontiya. 2013; 4 (64): 9-16.
4. Cericato G.O., Bittencourt M.A., Paranhos L.R. Validity of the assessment method of skeletal maturation by cervical vertebrae: a systematic review and meta-analysis. Dentomaxillofac Radiol. 2015; 44 (4). doi:10.59/dmfr.20140270.
5. Crawford B., Kim D.G., Moon E.S. et al. Cervical vertebral bone mineral density changes in adolescents during orthodontic treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014; 146 (2): 183-189.
6. Osipenko O.V., Vahlova I.V., Trifonova E.B. Klinicheskie i laboratornyie priznaki defitsita kaltsiya u podrostkov. Voprosyi sovremennoy pediatrii. 2009; 4: 56-62.
7. Muñoz-Calvo M.T., Argente J. Nutritional and Puberal Disorders. Endocr Dev. 2016; 29: 153-173.
8. Shepltko V.I. Novi mozhlivosti komp'yuternoyi tomografiyi v antropometrichnih doslidzhennyah cherepa. Svit meditsini ta blologiyi. 2014; 2 (44): 203–208.
9. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Sovremennyie aspektyi osteoporoza u detey. Prakticheskaya meditsina. 2015; 7 (92): 15–21.
10. Tkachenko P.I., Korotich N.M., Lohmatova N.M. Poshirenist zuboschelepnih anomally i deformatsiy u ditey iz displastichnim skoliozom. Ukrayinskiy stomatologichniy almanah. 2012; 2: 63–65.
11. Bondarenko N.N., Balahontseva E.V. Izmerenie opticheskoy plotnosti kostnoy tkani alveolyarnogo otrostka chelyustey pri zabolevaniyah parodonta s pomoschyu trehmernoy kompyuternoy tomografii. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 4: 660-662.
12. Kuroedova V.D., Vyzhenko E.E., Makarova A.N. et al. Optical density of upper jaw in patients with malocclusion. Wiadomosci Lekarskie. 2017; 5: 913-916.

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: 21.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY, GLYCEMIA AND LEPTIN LEVEL OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

ZWIĄZEK POMIĘDZY OTYŁOŚCIĄ, GLIKEMIĄ ORAZ STĘŻENIEM LEPTYNY U CHORYCH Z CUKRZYCĄ TYPU 2 I ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Oksana V. Marusyn
ENDOCRINOLOGY DEPARTMENT SHEI "IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY", IVANO-FRANKIVSK, UKRAINE

ABSTRACT

The aim of the study was to establish the relationship between obesity, glucose and leptin level of 2 type diabetes mellitus patients with metabolic syndrome.

Materials and methods: 79 male patients were examined. They were divided into 2 groups. The first group included 48 patients who took Metformin and the second one - 31 persons taking Metformin, Glimepiride of one-day functioning and Thiazolidinediones. The patients were examined to determine their waistline, body mass index (BMI), level of glucose, glycohemoglobin, and leptin. The investigation was conducted at the hospitalization runtime, in 14 days, in 6 months and in 12 months.

Results: It was determined that after 12 months of therapy glycemia levels went significantly down, so the number of patients with glycemia level up to 7.0 mole per litre increased to 69.44% in the first group and to 55.56% in the second groupю It is also shown that positive dynamics in reducing glycohemoglobin levels has been achieved. These indices correlated clearly with the triglycerides level which decreased significantly from 1,53±0,17 mole per litre to 1,06±0,56 mole per litre in the first group of patients, but TG levels increased from 1,29±0,19 mole per litre to 1,49±0,30 mole per litre in the second group of patients.

Conclusions: The survey examined leptin level and showed that leptin level increases alongside with the disease duration. Consequently, insulin resistance index HOMA is associated with leptin resistance and there is a direct correlation between them.

KEY WORDS: metabolic syndrome, 2 type diabetes

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1165-1168

INTRODUCTION

Today, obesity is one of the most common diseases in the world. Currently, more than 500 million people are suffering from obesity which is more than 7% of the world's population, and 245 million people – from type 2 diabetes mellitus. Recently, this process has got a tendency to increase, especially in the economically developed countries. It can be said that type 2 diabetes mellitus is the most common obesity complication (85% of patients with type 2 diabetes mellitus are overweight).

In Ukraine, the problem of obesity is quite relevant. Thus, about 30% of the working Ukrainians suffer form obesity, and every fourth Ukrainian is overweight. This pathology is a serious medical problem connected with the decrease of life quality and duration, as it is accompanied by the development of type 2 diabetes mellitus as well as the emergence of such severe complications as dyslipidemia, atherosclerosis, arterial hypertension, night apnea, liver adipose disease and others, and also results in early disability, loss of working efficiency and mortality. Therefore, the country's economic expenses for this pathology are equal expenses for treating cancer and make up 10% of annual health expenses [1,2,3]. WHO has recognized obesity as a non-infectious «the twenty-first century epidemy» and requires closer attention to this problem.

Over the past few years, more attention has been paid to the study of adipose tissue due to the obesity advance. It is proved that adipose tissue is not just a neutral fat excess but it is the largest endocrine gland of the human body that produces about 10 different hormones and interacts with almost all organs and systems of the organism. At present, the attention of many scholars is focused on establishing the relationship between these hormones and various obesity complications.

Leptin takes the leading position in the pathogenesis of insulin resistance development and type 2 diabetes mellitus. Therefore, the influence and interconnection of leptin level with tolerance disturbance to carbohydrates, abdominal obesity, arterial hypertension, and hypercortisolemia are now extensively studied. The functional value of this adipose tissue hormone in the physiological reactions of the body is very complicated.

Leptin is a multifunctional hormone of adipose tissue which intensifies glyconeogenesis processes of the liver and absorbing glucose by the skeletal muscles, as well as influencing speed of lipolysis, reducing the amount of triglycerides in white adipose tissue, and enhancing thermogenesis. Interestingly, it decreases the amount of triglycerides in the liver, pancreas and skeletal muscles without increasing the level of free fatty acids in the plasma. Leptin stimulates the central nervous system (regulates the saturation center), produces modulating effect on the development of atherosclerosis and arterial pressure [5, 6, 7].

Today, there are known environmental factors that influence the leptin level even more than the genetic component. In particular, scientific literature describes that smoking is accompanied by the development of hyperadrenergic state which contributes to lowering the level of leptin [3]. Thus, infectious diseases, endotoxins and cytokines lead to cause hyperleptinemia. Glucocorticoids, sex steroids (testosterone), and thyroid hormones play a significant role in the interaction between leptin and receptors, which correspondently contributes to the development of the resistance to leptin at the central nervous system level.

According to the scientific data, patients with de novo type 1 diabetes mellitus possess low leptin level, but it gradually increases after insulin therapy prescritpion. However, patients with type 2 diabetes mellitus and signs of insulin resistance are marked with the elevated leptin level in fasting state. Consequently, the lower the insulin sensitivity, the higher the leptin level, and this is the main criterion of hyperleptinemia being an integral part of the metabolic syndrome.

Due to present-day beliefs, obesity is accompanied by a high endogenous leptin level and exogenous leptin resistance. Many scientific studies prove that the lipotoxic effects of free fatty acids and the adipocytes imbalance may be caused by obesity and insulin resistance progression. It is also known that cortisol stimulates the synthesis of cortisol-dependent lipoprotein lipase produced on the upper body adipocytes capillaries, anterior abdominal wall and visceral adipose tissue which leads to the abdominal obesity progression [1, 2]. As a result, leptin resistance is one of the leading etiopathogenetic factors in the development and progression of metabolic syndrome.

By this time, the study of the leptin effect on arterial hypertension and insulin resistance of adults has been carrying on.

THE AIM

To investigate the relationship between the leptin level and the degree of obesity and insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome.

MATERIALS AND METHODS

79 males with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrom were examined. They were divided into 2 groups. The first group included 48 patients who took Metformin and the second one - 31 persons taking Metformin, Glimepiride of one-day functioning and Thiazolidinediones (pioglitazone). The age of patients was 40-69 years and older. The control group consisted of 23 overweight patients without diabetes mellitus and metabolic syndrome.

The selection of patients with metabolic syndrome was based no the criteria proposed in the National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001) of the American Heart Association and the National Institute of Heart, Lungs and Blood published in the Circulation Magazine in 2005 and certified by the IDF. The criteria include male waistline >= 102 cm, female waistline >= 88 cm; triglyceride level increase >= 1.7 mole per litre or specific treatment for lipid abnormality; HDL cholesterol level decrease for males < 1.03 mole per litre, for females < 1.3 mole per litre or a specific treatment for lipid abnormality; blood pressure increase >= 130/85 mmHg or treatment for previously diagnosed arterial hypertension; and glucose levels increase >= 5.6 mole per litre or taking medications for treating diabetes mellitus. Three out of five indicators make it possible to diagnose metabolic syndrome.

According to the protocol, the patients were examined for their waistline, body mass index (BMI), glucose level, and glycohemoglobin. Triglycerides and leptin level were additionalyy determined in blood serum. The content of triglycerides was studied using «LACHEMA» sets (the Czech Republic), and the leptin level – with the help of the immune enzyme method using the standard LEPTIN set produced by DRG (USA).

The study has been conducted in dynamics: at the time of hospitalization, in 14 days, in 6 months and in 12 months.

All patients were recommended to modify their lifestyle: hypocaloric diet (up to 1800 kcal per day) and metered physical activity (10,000 steps per day with pedometer registration) [8, 9, 10].

RESULTS AND DISCUSSION

All patients have been overweight (BMI > 30) and waistline – more than 102 cm.

In determining glycemia levels, it has been found out that in the first group, the average glycemic index at the primary examination was 8.0 ± 0.2 mole per litre. Moreover, in this group, the level of glycemia to 7.0 mole per litre was observed in 30.83% of patients, in 50.53% of patients blood glucose level ranged from 7.1 to 10.0 mole per litre, and in 15.79% of patients blood glucose level was higher than 10.0 mole per litre.

At the primary examination of the second group, it has been found out that glycemia level to 7.0 mole per litre was only in 12.0% of patients, from 7.1 to 10.0 mole per litre – in 56.0% of patients and more than 10.0 mole per litre – in 32.0% of patients.

Following the prescription of the above-mentioned GLD (Glucose-Lowering Drugs) in each group of respondents, a study on lifestyle modification in 6 months resulted in a significant increase in the number of patients with glycemia to 7.0 mole per lirte in the first group (64.71%), but in the

second one this indicator decreased to 9.09% of patients. From 7,1 to 10,0 mole per litre, the glucose level was in 29.41% of patients in the first group and 63.64% of patients in the second group. These data give the evidence that the greatest number of patients with the above-mentioned index was found in the second group. Blood glucose level higher than 10.0 mole per litre was determined in the second group in 27.27% of patients, and in the first group, this figure was lower and was 5.88%.

One year after the examination, an increase in the number of patients with a glycemic level was noted up to 7.0 mole per litre in comparison with the data at admission in all groups of respondents. In the second group, the number of such patients increased to 55.56%, and in the first - to 69.44%. The glycemic index ranged from 7.1 to 10.0 mole per litre in 25% of patients in the first group and 44.44% in the second group. Blood glucose level above 10.0 mole per litre was in 5.56% of patients in the first group, but there was no patient with this indicator in the second group.

In the control group of patients with no signs of a metabolic syndrome, the average glycemic index was 5.12±1.99 mole per litre at the primary examination, in 6 months - 5.19±2.0 mole per litre, and in one year – 5.29 ± 2.02 mole per litre.

The above data point to a clear picture of the achievement of positive dynamics in reducing the level of glycemia in patients in the first group, but the achievement of subcompensated levels of glycemia in 6 months was noted in patients of the second group, and only a year later, the glycemic index greater than 10.0 mole per litre was not in any of the patients from this group. This is probably due to a well-chosen combination of GLD and the modified lifestyle of patients. In the control group, which did not have signs of a metabolic syndrome, an increase in the average index of glycemia was observed at 0.17% during a year.

All patients had a triglyceride level (TG) checked. Thus, in the first group, the TG level at admission was 1,53±0,17 mole per litre, in 6 months this figure decreased to 1,46±0,28 mole per litre, and one year later from the time of the first examination – to 1,06±0.56 mole per litre.

In patients of the second group, at the first examination, triglycerides level was equal to 1.29±0.19 mole per litre, in 6 months this figure remained almost unchanged and was 1.25±0.18 mole per litre, however, a year later, even an increase in the TG level to 1.49±0.30 mole per litre (N to 1.7 mole per litre) was determined.

In the control group without MS and type 2 diabetes mellitus at the primary examination, this figure was 1.74±0.18 mole per litre, in 6 months - 1.92±0.24 mole per litre, and in a year, it slightly decreased to 1,81±0.20 mole per litre.

So, comparing the results of the average TG in the study groups and the control group without metabolic syndrome, a positive gradual decrease in the average figures of TG level has been noted in the first group due to changes of a lifestyle, the chosen dose of TPD, keeping to a proper diet, while in the second group this result has not been achieved, on the contrary, the level of TG even increased.

In the study of the HOMA index as an indirect index of insulin resistance (N <= 2.77), it was found out that in the second group, the average index of HOMA at the primary examination was 2.55±0.37, in 6 months - 2.56±0.56 and a year later - 2.57±0.33, while in the first group at the primary examination, the average HOMA index was 3.55±0.43; in 6 months it even increased to 4.18±0, 92, and a year later the level of the above mentioned indicator decreased to 3.52±0.62.

Thus, all the indicators in the second group corresponded to the norm, while in the first group they were above the norm during the year. 6 months later, the average index of HOMA grew in two groups, and in a year the above mentioned indicator was getting lower though it did not reach a level lower than at the initial survey.

Analysing the results of leptin levels in patients of the first group who received metformin, it was found out that at the primary examination, the lowest level of leptin (1.90±0.40 ng/ml) was in patients with diabetes mellitus during 15 to 19 years, but in 6 months it has grown to 3.10±0.60 ng/ml, and a year later to 4.90±0.60 ng/ml. Its initial index (6.20±0.70 ng/ml) was noted in patients with the duration of the disease from 5 to 9 years, but in 6 months it decreased to 5.50±0.50 ng/ml, but after one year it increased to 11.2±0.20 ng/ml. In patients with diabetes mellitus up to 4 years, the average leptin level was 5.70±0.10 ng/ml, in one year decreased to 3.50±0.40 ng/ml and a year later increased to 7.10±0.90 ng/ml. The same situation was observed in patients with a duration of illness from 10 to 14 years. It is interesting that in patients with a 20-year disease or more, the first level of leptin was 2.90±0.09 ng/ml, in 6 months it dropped to 2.40±0.11 ng/ml, and a year later - up to 2.20±0.60 ng/ml. The average level of leptin in this group at the primary examination was 4.18±0.81 ng/ml. In 6 months, this figure decreased to 3.64±0.52 ng/ml, but in one year it increased to 6.30±1.47 ng/ml.

Calculating the Spirman linear correlation coefficient, a reliable ($p<0.001$) feedback was determined between glycated hemoglobin and leptin levels - rx, y = -0,61±0,07, $p<0.05$.

The lowest level of average leptin in the second group of patients was observed in persons with a duration of the disease from 10 to 14 years and from 15 to 19 years and was 2,10±0,80 ng/ml at the primary examination in the first category and 2,10±0,30 ng/ml in the second. Similarly, in these two groups, the above mentioned indicator initially increased to 3.70±0.70 ng/ml and 2.40±0.20 ng/ml, respectively, and then decreased. However, in the category of patients with diabetes mellitus for 10 to 14 years, it was 1.90±0.40 ng/ml, which is lower than the primary index, and in the third category (from 15 to 19 years) to 2,20±0,50 ng/ml, which is greater than the first indicator.

In patients with a period of disease from 0 to 4 years, the average level of leptin at the first examination was 2.70±0.70 ng/ml, in 6 months increased to 3.50±0.50 ng/ml, but one year later it decreased twice to 1.70±0.20 ng/ml. In the group with diabetes mellitus from 5 to 9 years, the first average leptin was 3.40±0.60 ng/ml, in 6 months it decreased to 2.70±0.90 ng/ml, and a year later - to 2,50±0,80

ng/ml. Patients with a disease duration of 20 years or more had a primary average leptin level of 3.60±0.70 ng/ml, in 6 months decreased to 2.20±0.30 ng/ml and in a year they were 2,50±0,90 ng/ml.

Summing up, it is noted that, for the first survey, the average leptin index in patients of the second group was 2.78±0.32 ng/ml, in 6 months it increased to 2,90±0.30 ng/ml and in a year it was 2,16±0,16 ng/ml which is less than the first indicator. However, with the probability of an error-free prediction ($p>0.05$), the absence of mutual influence of leptin indices on the specified levels of BMI, testosterone, TG, and others has been established. Such a dynamics of the average level of leptin is different from the control group and the first group.

CONCLUSIONS

1. There is a reverse strong correlation between the level of glycosylated hemoglobin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus.
2. The level of leptin gets higher with an increase in the disease duration.
3. Insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with leptin resistance and there is a direct correlation between them.

Prospects for further research: In the future, the relationship between leptin and other adipose tissue hormones in type 2 diabetes mellitus associated with metabolic syndrome will be studied.

REFERENCES

1. N.A. Beliakov, V.I. Mazurova, St.P.:Publishing house St.P. MAPE, 2003:520 p.
2. Ametov A.S., Demydova T.Y., Tselikovska A.L., Leptin Influence on Body Mass Regulation, Moscow: 2002.
3. Gunter W., Sheldon C., Han D. et al. Leptin and Renal Diseases. Am. J. Kidney Dis., 2002. 39:1–11.
4. P.M. Bodnar, L.O. Kononenko, H.P. Mykhalchyshyn et al. Metabolic Syndrome, Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2000.4: 677-685.
5. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. J. Clin. Endocrinol Metabol., 2001.86:1930–1935.
6. Hloba Y.W. Contemporary Representation of Adipose Tissue Hormones and Other Bioactive Substances as a Factor of the Development of High Body Mass and Type 2 Diabetes Mellitus. Endocrinology. 2004.1:78– 88.
7. Tereshchenko I.V. Leptin and Its Role in the Human Body. Endocrinology Issues. 2001. 4:40–47.
8. A. Kaminskii, A. Kovalenko, O. Hirina, I. Kiseliova. Drug obesity therapy. Rational pharmacotherapy. 2008. 1:53– 63.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Oksana V. Marusyn
Endocrinology Department SHEI
"Ivano-Frankivsk National Medical University"
Halycka str., 2, 76018, Ivano-Frankivsk, Ukraine
тел: +380342528001; +380950890369
e-mail: mov_oksana@ukr.net

Received: 12.03.2018
Accepted: 01.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

CORRELATION BETWEEN ADIPOKINES AND MEDIATORS OF NON-SPECIFIC INFLAMMATION IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS DEPENDING ON THE GLYCAEMIC CONTROL

KORELACJA POMIĘDZY ADIPOKINAMI I NIESWOISTYMI MEDIATORAMI STANU ZAPALNEGO U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2 W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA KONTROLI GLIKEMII

Alina Urbanovych, Galyna Suslyk
DEPARTMENT OF ENDOCRINOLOGY, LVIV DANYLO HALYTSKYI NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The relationship between glycaemic control in type 2 diabetes and the risk of its complications has been proven in many studies. However, the role of adipose tissue hormones and non-specific inflammatory mediators in type 2 diabetes compensation has not been studied completely.

The aim: To evaluate the correlation between the content of selected adipose tissue hormones and mediators of nonspecific inflammation, depending on the glycemic control in type 2 diabetes.

Materials and methods: the study has been focused on the analysis of contents and correlations between leptin, resistin, IL-2, IL-6, TNF-α in 305 patients with type 2 diabetes, who were divided into the following groups (according to their glycemic control): group 1 - with optimal glycaemic control (HbA1c ≤ 7%), group 2 - with suboptimal glycaemic control (HbA1c 7.1-8%), and group 3 - with poor glycaemic control (HbA1c ≥ 8.1%).

Results: the group of type 2 diabetic patients with poor glycaemic control showed a higher resistin level compared with the patients with optimal (+29.43%; $p < 0.05$) and suboptimal glycaemic control (+33.45%, $p < 0.05$). Statistically, when comparing groups of type 2 diabetic patients with the different glycaemic control we have noticed no significant changes in the leptin concentration (all $p > 0.05$). The level of circulating insulin was significantly lower in the group of type 2 diabetic patients with poor glycemic control of diabetes, compared to those with suboptimal glycaemic control (-20.87%; $p < 0.05$).

Conclusions: In patients with type 2 diabetes an impaired glycaemic control does not influence the leptin level. Though impaired glycaemic control significantly raises resistin level in the blood serum. Studying the concentration of cytokines (TNF-α, IL-2 and IL-6) in the blood serum of type 2 diabetic patients showed that glycaemic control does not provoke any significant differences in their content. The study has proved that resistin is more closely interconnected to cytokines in case of worsening the diabetes compensation – there has been found a significant positive correlation between the content of TNF-α and resistin in the group with optimal glycaemic control, then between IL-6 and resistin in the group with suboptimal glycaemic control; and in the group with unsatisfactory glycaemic control there has been detected a correlation between TNF-α, IL-2, IL-6 and resistin.

KEY WORDS: type 2 diabetes, resistin, leptin, TNF-α, IL-2, IL-6, HbA1c

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1169-1174

INTRODUCTION

Recent scientific research showed that adipose tissue is an independent endocrine organ and therefore produces cytokines, adipokines, chemokines and other biologically active compounds that play an important role in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, non-specific inflammation and immune system disorders. It has been proven that a number of biologically active compounds of adipose tissue, including resistin, leptin, tumor necrotic factor alpha (TNF-a), interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 (IL-2) have proinflammatory potential and are markers of acute phase response, but little is known how they associate with the level of glycemic control of type 2 diabetes [1, 2, 3].

Resistin is a low-molecular-weight protein, consisting of 108 amino acids; belongs to adipocytokines. It was first described in 2001 almost simultaneously by several scientific groups. Animal studies have shown that resistin acts as an antagonist of insulin because it inhibits insulin-mediated glucose uptake by target tissues, and is associated with obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes.

These effects of resistin in the human body are still not finally confirmed and not refuted. Despite nowadays numerous studies of resistin, very little is known about its intracellular signalling pathways. In animals, this hormone is produced mainly by adipocytes, in humans, by monocytes, macrophages and, partly, adipocytes [4-7].

Table I. Classification of type 2 diabetic patients according to their glycaemic control, (M ± m)

Indicator	Group, number of patients		
	1 (HbA1c ≤ 7 %), n=52	2 (HbA1c 7,1-8 %), n=80	3 (HbA1c ≥ 8,1 %), n=173
F:M	29:23	40:40	85:88
Age, years	55,03±0,87 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	52,76±1,30 p_{2-3}>0,05	53,56±0,47
BMI (body mass index), kg/m^2	32,15±4,89 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	31,28±0,98 p_{2-3}>0,05	31,55±0,48
waste/hip ratio	0,97±0,01 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	0,98±0,02 p_{2-3}>0,05	0,99±0,01
HbA1c, %	6,43±0,07 p_{1-2}<0,01 p_{1-3}<0,0001	7,55±0,04 p_{2-3}<0,0001	10,82±0,15
AST, U/L	22,82±1,09 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	25,56±3,42 p_{2-3}>0,05	27,33±1,77
ALT, U/L	29,64±5,69 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	29,62±3,71 p_{2-3}>0,05	33,69±2,07
Creatinine, μmol/L	90,19±3,13 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	92,38±5,36 p_{2-3}>0,05	90,84±2,09
Urea, mmol/L	5,34±0,27 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	5,43 ±0,35 p_{2-3}>0,05	5,44±0,19

Note: p – difference between groups

Macrophage cytokines are cells of the subpopulation Th1, which produce proinflammatory cytokines - IL-2, IL-6, TNF-α. These cytokines are mediators of inflammation and tissue destruction, they enhance cellular and inhibit humoral immunity. There is an assumption that type 2 diabetes is the result of acute phase inflammatory reactions, during which there is a release of cytokines [8].

Leptin is one of the most studied hormones of adipose tissue, there is evidence that it plays a significant role in regulating the immunological response. Despite a large number of studies, the role of leptin in systemic inflammation, the pathogenesis of type 2 diabetes and the development of complications of this disease remains unclear and still unexplored.

Leptin modulates the concentration of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, since it activates such inflammatory cells as macrophages, neutrophil granulocytes, and T-lymphocytes. According to the study results, leptin is associated with the synthesis and activation of acute systemic inflammation reagents - TNF-α, IL-6, IL-12, IL-10, C-reactive protein (CRP).

There is a direct correlation between the level of TNF-α, CRP, IL-6 and leptin in healthy individuals. Leptin, TNF-α, IL-6, IL-2 and other cytokines are interconnected and regulated by the same mechanisms - through PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ-activated receptors. It is likely that leptin, directly or indirectly through the immune system, may alter the activation and synthesis of cytokines that contribute significantly to the onset and progression of type 2 diabetes [9-13].

THE AIM

Studying the correlation between the content of selected adipose tissue hormones and nonspecific inflammatory mediators, depending on the glycemic control of type 2 diabetes, will determine their role in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications, which was the purpose of this work.

MATERIALS AND METHODS

During the study, 305 patients with type 2 diabetes have been examined. The patients were diagnosed with type 2 diabetes according to WHO criteria. Based on the glycaemic control, the patients have been divided into 3 following groups:

Group 1– optimal glycaemic control (HbA1c ≤ 7 %);
Group 2– suboptimal glycaemic control (HbA1c 7,1-8 %);
Group 3– poor glycaemic control (HbA1c ≥ 8,1 %).

Table II. The content of insulin, leptin and resistin in the blood serum of type 2 diabetic patients depending on glycaemic control, (M ± m).

Data	Group 1 (HbA1c ≤ 7 %)	Group 2 (HbA1c 7,1-8 %)	Group 3 (HbA1c ≥ 8,1 %)
Insulin, mcU/mL	21,61 ± 1,91 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	23,33±2,32 p_{2-3}<0,05	18,46 ± 0,71
Leptin, ng/mL	23,26 ± 2,82 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	35,18 ± 6,37 p_{2-3}>0,05	28,18 ± 2,68
Resistin, ng/mL	2,99±0,27 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}<0,05	2,90±0,23 p_{2-3}<0,05	3,87±0,18

Note. p – difference between groups.

Table III. The content of non-specific inflammation mediators in type 2 diabetic patients depending on glycaemic control, (M±m)

Data	Group 1 (HbA1c ≤ 7 %)	Group 2 (HbA1c 7,1-8 %)	Group 3 (HbA1c ≥ 8,1 %)
TNF-α, pg/mL	7,83±0,76 p_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	7,99±1,22 p_{2-3}>0,05	9,38±0,88
IL-2, pg/mL	6,15±0,39 P_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	7,73±0,96 p_{2-3}>0,05	7,07±0,63
IL-6, pg/mL	1,76±0,16 P_{1-2}>0,05 p_{1-3}>0,05	2,34±0,52 p_{2-3}>0,05	3,32±0,58

Note. p – difference between groups.

All patients have overgone anthropometric and general clinical examinations. The content and interactions of leptin, resistin, IL-2, IL-6, and TNF-α in these groups of patients have been analyzed.

The level of HbA1c in the blood was determined by high-pressure cation-exchange liquid chromatography using a semi-automatic BIO-RADD-10 analyzer and BIO-RAD (USA) reagent kits.

The immunoassays (solid-phase immuno-enzyme assay method) included the determination in the blood the levels of insulin, leptin, ("ELISA") using DRG (Germany) reagent kits; resistin ("ELISA") using a set of reagents from "BioVendor" (Czech Republic); IL-2, IL-6, TNF-α using reagent kits from the company "Diaclone" (France) on the HumaReader Single Plus (Germany) enzyme-immunoassay analyzer.

When performing the statistical analysis of the data obtained, the following methods were used: the calculation of the mean arithmetic and its mean error (M ± m); assessment of the probability of the difference between the results obtained in the comparable groups using the Student's and Kolmogorov-Smirnov's criteria; correlation analysis - calculation of pair correlation coefficients. If the primary data were given in quantitative values, then the Pearson method was used; if qualitative - the method of Spearman with the following definition of the degree of its statistical significance. While comparing the groups with each other there has been an ANOVA test performed.

The clinical study was performed keeping the safety measures provided in such cases for the patient's health, protection of his/her rights, human dignity and moral and ethical standards in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the relevant laws of Ukraine; authorization of the Bioethics Commission at Lviv Danylo Halytskyi National Medical University.

RESULTS AND DISCUSSION

Table I represents general characteristics of examined patients. The groups were compared in age, BMI, biochemical indicators. The results of this study show that the content of resistin increases with the impaired glycaemic control of diabetes: in the group of patients with poor glycemic control of diabetes, there was seen a higher level of this hormone in adipose tissue compared with patients with an optimal (+29.43%, p <0.05) and with suboptimal glycemic control (+33.45%, p <0.05).

However, there are no statistically significant changes detected in the concentration of leptin when comparing the groups (all p> 0.05). So, the content of leptin did not change statistically depending on the glycemic control of type 2 diabetes.

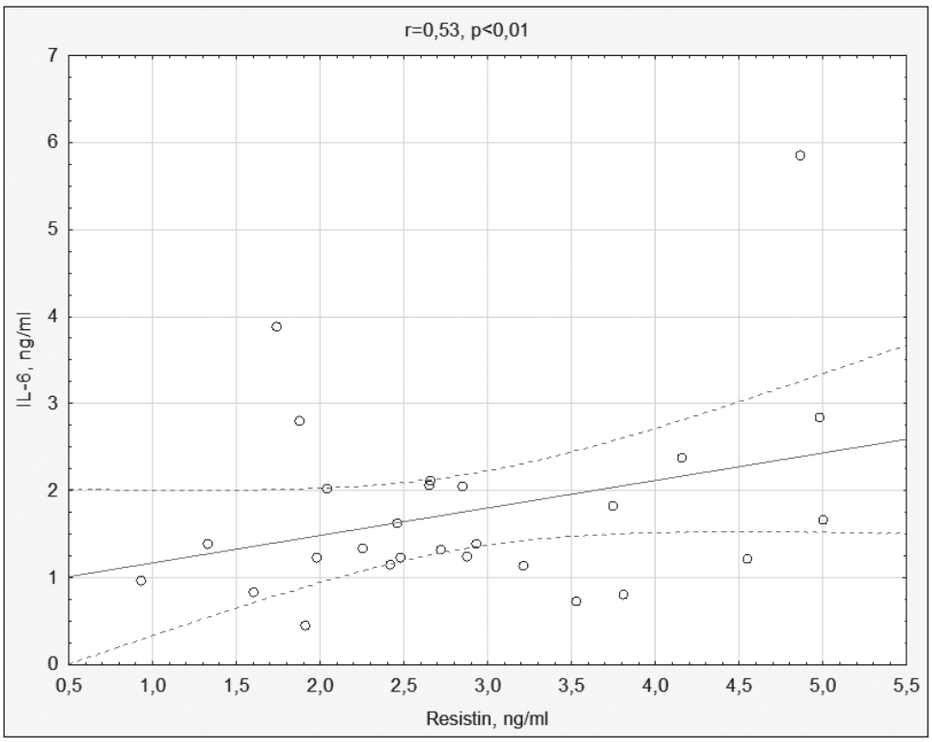


Fig. 1. Correlations between resistin concentration and IL-6 content in patients with suboptimal glycaemic control of type 2 diabetes.

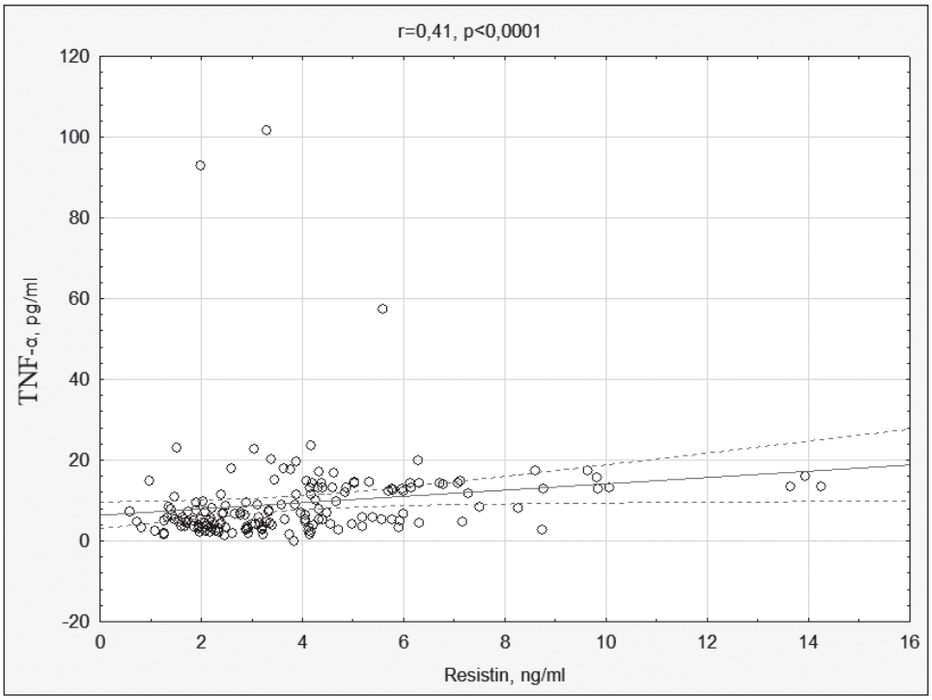


Fig. 2. Correlations between resistin concentration and IL-6 content in patients with poor glycaemic control of type 2 diabetes.

The level of circulating insulin was significantly lower in the group patients with poor glycemic control, compared to those with suboptimal patients (-20.87%; $p < 0.05$) and tends to be accurate compared with optimal control of diabetes (-14.58%; $p = 0.07$), Table II.

Analysis of the content of cytokines in type 2 diabetic patients, depending on the state of glycemic control is shown in Table III.

It should be noted that TNF-α and IL-6 levels in the blood serum increase with impaired glycemic control, but these changes were statistically unreliable.

Correlation analysis revealed a positive correlation between the content of TNF-α and resistin in the group with optimal glycemic control ($r = 0.37$; $p < 0.05$); between IL-6 and resistin in the group with suboptimal glycemic control of diabetes ($r = 0.53$; $p < 0.01$) (Fig. 1).

In the group with the poor glycaemic control there has been detected a positive correlation between TNF-α and resistin ($r = 0,41$; $p < 0,0001$) (Fig. 2), between IL-2 and resistin ($r = 0,29$; $p < 0,001$), and between IL-6 and resistin ($r = 0,29$; $p < 0,0001$). No correlation between leptin levels and cytokines in any group of examined patients has been noticed.

They say that the level of resistin affects glucose level and FFA and reduces the sensitivity of tissues to insulin. The combination of these factors causes resistance to insulin [14, 15]. Numerous studies conducted in mice indicate that resistin influences glucose metabolism [16]. Researchers explain this by the fact that resistin has the function of a protein that is involved in the regulation of glucose homeostasis, and, accordingly, its chronically high concentration in the blood leads to the development of fasting hyperglycemia and glucose intolerance.

Our previous studies have found that resistin levels are higher in patients with type 2 diabetes compared to those with no carbohydrate metabolism and that the concentration of this fatty acid hormone increases with the duration of type 2 diabetes [17].

With increased resistin level, insulin-stimulated glucose uptake is disturbed, while antibodies to resistin inhibit this effect. Furthermore, the studied adipokine neutralizes the inhibitory effect of insulin on glucose production by the liver and reduces its absorption by skeletal muscles.

Accordingly, we have established a significant reduction in insulin content in the blood serum and increase in the level of resistin in type 2 diabetic patients with impaired glycemic control of diabetes. It was established that when the blood serum resistin content is lowered, homeostasis of glucose improves as a result of inhibition of gluconeogenesis in the liver. This effect is partly due to increased activity of AMP-activated protein kinase and decreased expression of enzymes in hepatic gluconeogenesis.

In the course of the study, we have noticed an increase in the levels of IL-2, IL-6, TNF-α in the blood serum of type 2 diabetic patients with impaired glycaemic control, but these data were statistically not reliable. It is known from the scientific data that the effect of cytokines results in impaired function and apoptosis induction in pancreatic β-cells [18].

The synthesis is influenced by TNF-α, secretion and activity of other cytokines; affects insulin sensitivity and stimulates lipolysis. The glucose metabolism is affected by IL-6, which is due to its action on skeletal muscle cells, adipocytes, hepatocytes, pancreatic β-cells. It is believed that elevation of IL-6 leads to suppression of GLUT4 [430], which is believed to lead to the development of hyperglycemia and IR (insulin resistance). Probably, this also concerns decompensation of type 2 diabetes.

Resistin induces translocation of the transcription factor NF-kB, which stimulates the release of proinflammatory cytokines from macrophages and monocytes [19]. In our study, we have found a positive correlation between resistin content and

non-specific inflammatory markers specifically in the group with the highest resistin level.

CONCLUSIONS

In patients with type 2 diabetes, impaired glycaemic control does not influence the leptin level. Though the resistin level is significantly raising with impaired glycaemic control.

Studying the concentration of cytokines (TNF-α, IL-2 and IL-6) in the blood serum of patients with type 2 diabetes, we have not detected any significant differences in their content depending on the glycaemic control.

The study has proved that resistin is more closely interconnected to cytokines in diabetes management – there is a significant positive correlation between the content of TNF-α and resistin in the group with optimal glycaemic control, then between IL-6 and resistin in the group with suboptimal glycaemic control; and in the group with unsatisfactory glycaemic control there is a correlation between TNF-α, IL-2, IL-6 and resistin.

REFERENCES

1. Donath M.Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory dis'ease. Nat. Rev. Immunol. 2011; 11 (2): 98—107.
2. Su S.C., Pei D., Hsieh C.H. et al. Circulating proinflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2011; 48 (2): 113—119.
3. Bo S., Gambino R, Pagani A. et al. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. Int. J Obes. 2005;29(11): 1315-1320
4. Bogkareva M., Nagaev I., Dahlber L., Resistine, an adipokine with potent inflammatory properties. J Immunol 2005; 174 (9): 5789-5795.
5. Lehrke M., Reilly MP, Millington SC et al. An inflammatory cascade leading to hiperresistinemia in humans. PloS med.2004; 1(2):45.
6. Shetty GK, Economides PA, Horton ES. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subject as risk for diabetes. Diabetes Care. 2004; 27(10):2450-2457.
7. Lauders M, Oberhauser F, Schulte DM et al. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. Horm Metab Res. 2010; 42(4): 268-273.
8. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C et al. Inflammatory process in type 2 diabetes. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006; 1: 89-117.
9. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006; 116: 1793-1801.
10. Mankovsky B., Urbanovych A. The Content of Blood Leptin and Activity of Systemic Inflammatory Response in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus depending on Weight and Length of the Process. International Journal of Physiology and Pathophysiology. 2015; 6 (3): 213-219.
11. Urbanovych A.M. Leptin Role in the Pathogenesis of diseases, accompanied by insulin resistance. Experimental and Clinical physiology and biochemistry. 2010; 1: 57-63.
12. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. Mol Med. 2008; 14(3-4): 222-231.
13. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: Exploring the connection. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27: 996-1003.
14. Cao H., Hegele R. Single nucleotide polymorphisms of the resistin (RSTN) gene. J. Hum Genet 2001; 46: 553-555.
15. Meier U., Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: rewiew of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. Clin Chem 2004; 50: 1511-1525.

16. Rangwala S., Rich A., Rhoades B. et al. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. Diabetes 2004; 53: 1937-1941.
17. Urbanovych A. The blood resistin level in patients with DM2, depending on the duration of the disease. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2015; 28 (2):111-114.
18. Barthson J., Germano C.M., Moore F. et al. Cytokines tumor necrosis factor-α and interferon-γ induce pancreatic β-cell apoptosis through STAT1-mediated Bim protein activation J. Biol. Chem. 2011; 286 (45): 39632-39643.
19. Lehrke M, Reilly M. P., Millington S. C. et al An inflammatory cascade leading to hiperresistinemia in humans. PloS med. 2004; 1: 2-45.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Alina Urbanovych
Department of Endocrinology,
Lviv Danylo Halytskyi National Medical University
str. Svyentsits'koho, 3, 79011, Lviv, Ukraine
e-mail: alinaur@dr.com

Received: 10.05.2018
Accepted: 09.08.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

RISK FACTORS OF SMOKING AMONG STUDENTS OF HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF UKRAINE

CZYNNIKI RYZYKA PALENIA PAPIEROSÓW W POPULACJI STUDENTÓW MEDYCYNY NA UKRAINIE

Irina A. Golovanova[1], Vladislav A. Smiianov[2], Maxim V. Khorosh[1], Yevheniy V. Smiianov[2], Olha I. Smiianova[2]
[1] HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE
[2] SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Studies of domestic scientists show the unsatisfactory state of health of the population of Ukraine. This is due to a number of socio-economic, political, environmental problems, a low level of material support for the majority of the population, as well as the prevalence of bad habits. Of particular interest is the spread of bad habits among young people, in particular smoking, its connection with various social factors and the impact on health.

The aim: The main aim of the study is studying of the factors that cause the spread of smoking among students of higher medical educational establishments of Ukraine and their dependence on the social and economic situation of young people; to investigate the root causes of smoking among students; to analyze the level of the desire to lead a healthy lifestyle and quit smoking in the studied educational establishments.

Materials and methods: 435 questionnaires of students of two higher medical educational establishments were analyzed: the Bogomolets` National Medical University, Kiev - 180 and the HSEE of Ukraine «UMSA», Poltava - 255.

Results: The study showed that of all respondents, have they tried to smoke once, 268 (61,6%) gave a positive response, and 167 (38,4%) indicated that they had no experience of using tobacco. Among all respondents 162 smoke for the sake of curiosity and in percentage terms it is 37,2%. The personal drama went to the second place and this reason was named by 43 respondents and this is 9,9%. The third position was a combination of two factors of curiosity and drama and is 3,0%.

Conclusions: As a result of the study, there is a significant difference between students on smoking daily– 36,7% versus 27.8% (p = 0,05). Some differences among the students of the study groups regarding the visit to entertaining establishments – 56,7% of students of the Bogomolets NMU were determined against 53,7% of the students from the UMSA, but these data are not reliable (p=0,33).

KEY WORDS: smoking, risk factors, students, medical educational establishments

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1175-1181

INTRODUCTION

As it known, human health depends on about 10% of high-quality medical care, 16% - from the hereditary fund, 21% - from ecology and 53% - from lifestyle [1, 2]. Studies of native scientists find the unsatisfactory state of health of the population of Ukraine [3, 4, 5]. This is due to a number of socio-economic, political, environmental problems, low level material provision of the majority of the population, as well as the prevalence of bad habits [6, 7].

Way of life is considered one of the main factors of unsatisfactory state of health of the younger generation. The share of its contribution to mortality in poisoning and traumas is almost 60%, with infectious diseases - 43%, with diseases of organs of circulatory system, respiration, digestion, nervous system - 30-35%, with ischemic heart disease and vascular lesions of the brain - > 60%, with malignant neoplasms - 35% [8, 9].

Tobacco smoking is one of the main medical and social problems of our time [10]. On a global scale, about 1 billion people smoke, the vast majority of whom are men. Smoking is one of the main modified risk factors that lead to an increase in the incidence, disability and mortality of the able-bodied population [11, 12].

The main points of the negative influence of smoking on the human body result in such changes as the development of respiratory infections, the formation of chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary diseases, pneumosclerosis, various oncological diseases of the respiratory tract, an increased risk of coronary heart disease and atherosclerotic changes, the development of vascular lesions of the lower limbs increase the risk of impotence and oligospermia in men, a series of behavioral changes is formed [13].

Particular interest attracts the spread of harmful habits among young people, in particular smoking, its connection with a variety of social factors and its impact on health. According to the literature, in recent years there is an increase in the percentage of smoking among the younger part of the population. As is known from the data of various statistical

studies, the beginning of the use of tobacco smoking is 12-13 years, and subsequently hekatically increases, reaching the maximum figures for 22-25 years [14, 15].

Preventive measures aimed at reducing the use of tobacco products cover all levels from the individual to the governmental [16, 17]. The main preventive mechanisms are the creation of a regulatory framework for the distribution and restriction of tobacco use, reducing the level of popularization of tobacco smoking, and raising the awareness of the general public about the benefits of a healthy lifestyle and mechanisms for modifying behavior, modernizing the work of treatment and prevention institutions by focusing on comprehensive preventive maintenance of behavioral risk factors, etc.

Despite the wide range of measures implemented at both the state and regional levels, indicators of official statistics and subjective well-being of both the general population and students are characterized by unfavorable tendencies. The main reasons for this situation are the lack of inter-sectoral integration of preventive measures, the impact of aggressive environmental factors and unhealthy lifestyles, which is characterized by modern student environments.

According to statistics, 45% of adult men and 9% of adult women are smoked daily in Ukraine; among young people smokes 45% of boys and 35% of girls. In total in the country there are about 9 million active smokers, accounting for one third of all able-bodied population [18, 19, 20].

THE AIM

The main aim of the study is studying of the factors that cause the spread of smoking among students of higher medical educational establishments of Ukraine and their dependence on the social and economic situation of young people; to investigate the root causes of smoking among students; to analyze the level of the desire to lead a healthy lifestyle and quit smoking in the studied educational establishments.

MATERIALS AND METHODS

To fulfill the research purpose, we conducted a questionnaire for student youth. For this purpose, closed-form questionnaires were used that contained questions that allowed a broader coverage of the various spheres of education of the factors that stimulated the smoking of our respondents. The questionnaire was conducted in two higher medical educational institutions. This is the Bogomolets National Medical University, Kiev and the Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

The realization of the goal required the use of a set of interrelated and complementary general scientific and special medical and social research methods aimed at obtaining objective and reliable results based on a systematic approach. 435 questionnaires of students of two higher medical educational institutions were analyzed: the Bogomolets National Medical University, Kiev - 180 (41,4%) and the HSEE of Ukraine «UMSA», Poltava - 255 (58,6%), of them men - 140 (32,2%), women - 295 (67,8%).

In this investigation, the following methods of scientific research were used:

1. System approach and system analysis - at all stages of work to form and solve the research problem.
2. Historical-analytical and bibliosemantic - to analyze the data of scientific literature, as well as to study the domestic and world experience on the problem of the study.
3. Medico-statistical - for the collection, processing and analysis of research materials (methods of descriptive and analytical statistics for determining relative indicators), a study of the prevalence of smoking among young people in Kiev and Poltava.
4. Sociological - to study the awareness of young people in higher education institutions regarding smoking using questionnaires.
5. Epidemiological - to assess the prevalence of tobacco smoking among the population of Kiev and Poltava.

RESULTS AND DISCUSSION

The questionnaires were passed by students from two educational institutions: the Bogomolets National Medical University in Kiev – 180 (41,4%), and the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy» in Poltava – 255 (58,6%) (Fig. 1).

After the initial processing of questionnaires, the respondents distributed as follows. A total of 435 people participated in the study, of which 140 males (32.2%), women 295 (67.8%).

According to the questionnaire, the number of students from the city was 384 (88,3%), from the village 51 (11,7%). By age, we divided them into 2 groups: from 19-21 year - 276 (63,4%); 22 and older - 159 (36,3%). When asked about the experience of smoking: "Have you ever smoked?", 268 (61.6%) gave a positive answer, and 167 (38.4%) of respondents indicated that they had no experience with tobacco use. 300 (69,0%) of the respondents reported that they did not smoke a minimum of 100 cigarettes or an equivalent amount of tobacco in their entire lives, while 135 (31,0%) of the students answered positively. They answered questions that they do not smoke daily and such amounts was 298 (68,5%), respectively 137 (31,5%) students smoked daily. To date, 318 (73.1%) students do not smoke, while the other 117 (26.7%) do not leave this harmful habit. Sometimes 64 (14.7%) of respondents do it.

The desire to quit was expressed by the majority, which included those respondents who do not smoke at all, it were 402 (92,4%) students. The rest did not decide to get rid of this habit (Fig.2).

For most, the cause of smoking was the inheritance of the idol or personal drama, such persons turned out to be 46 (34%). Example of parents or curiosity prompted to try to smoke 40 (29%) people. For others, among the reasons were the desire to look adult and the desire to lose weight (37%) (Fig.3).

Among the financial income, the following main sources were identified: 168 (38.6%) live at the parents' expense; 67 (15,4%) receive wages; 45 (11,0%) indicated that they receive income from scholarships and parents; 34 (7,8%) reported that they use all listed sources; and only 25 (5,7%) have a scholarship and a salary (Fig. 4).

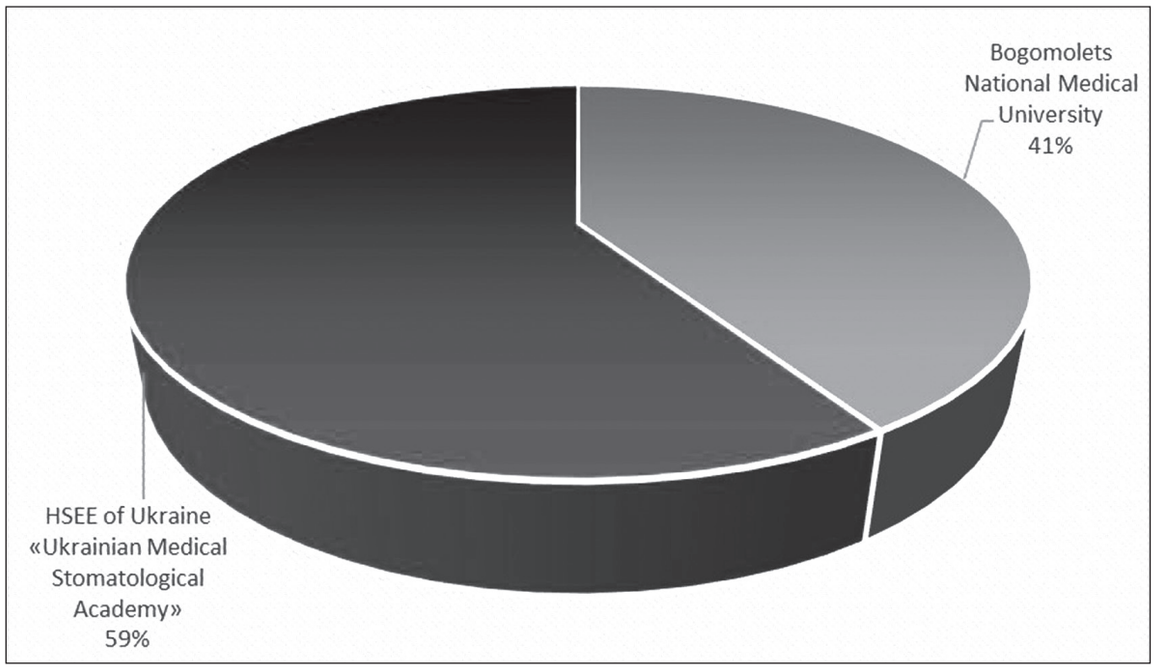


Fig. 1. Distribution of respondents at the place of study.

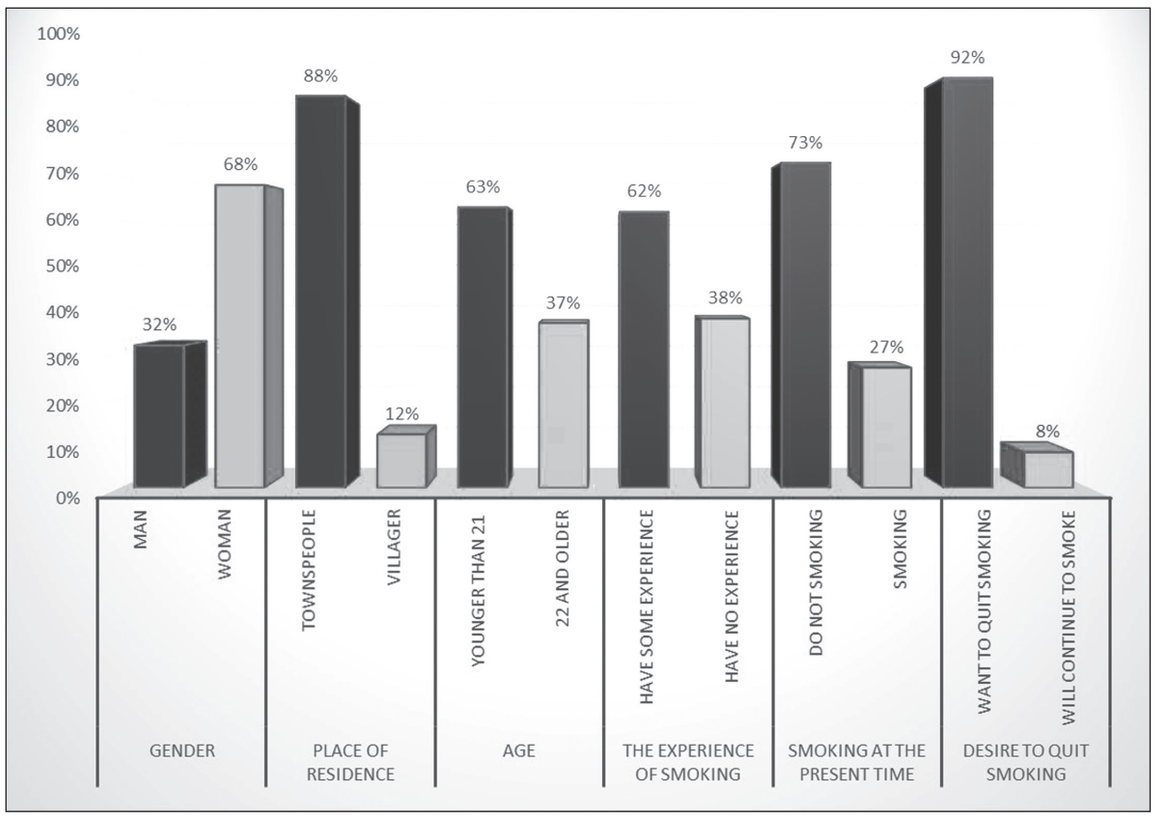


Fig. 2. Epidemiological and sociological characteristics of respondents

When analyzing the answers to the question about visiting entertaining establishments, 239 (54.9%) answered that they were in them, while another 195 (44.8%) pointed to the answer "no" (Fig.5).

To leave a bad habit, 227 (52,2%) of the respondents chose their will as a method of refusing, 186 (42,8%) respondents did not decide this question. Among those who made their choice, the greatest number preferred

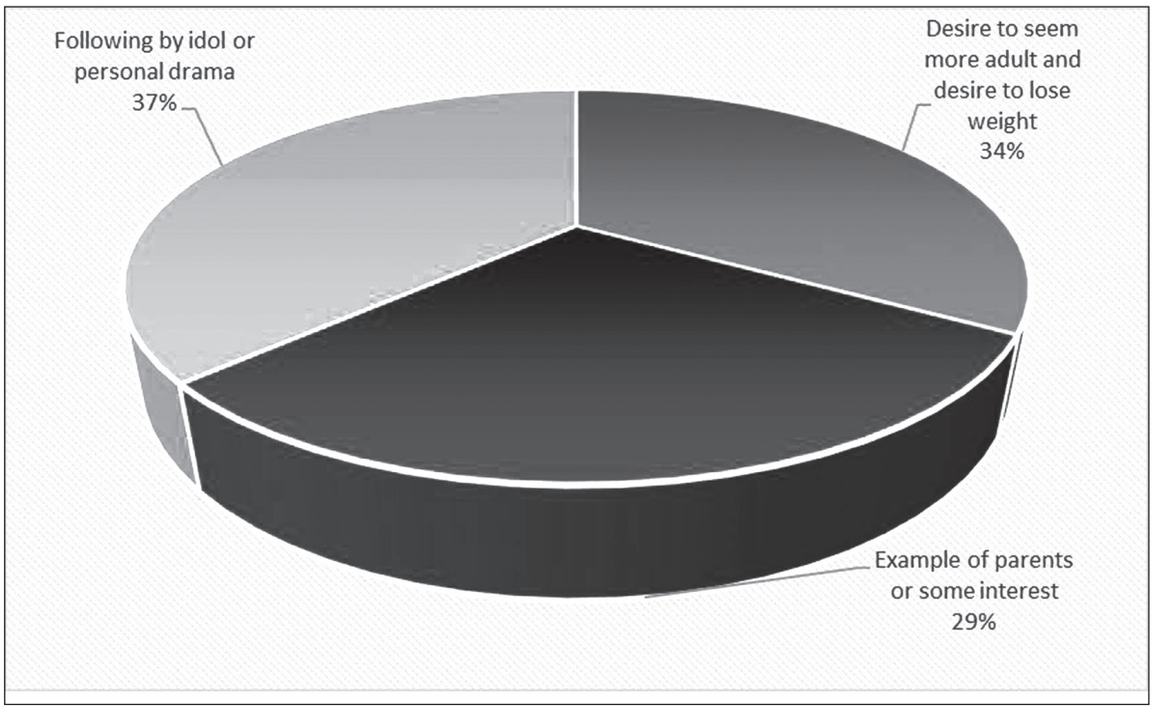


Fig. 3. The structure of the root causes of smoking according to respondents ho smoke at the given time or have smoked in the past.

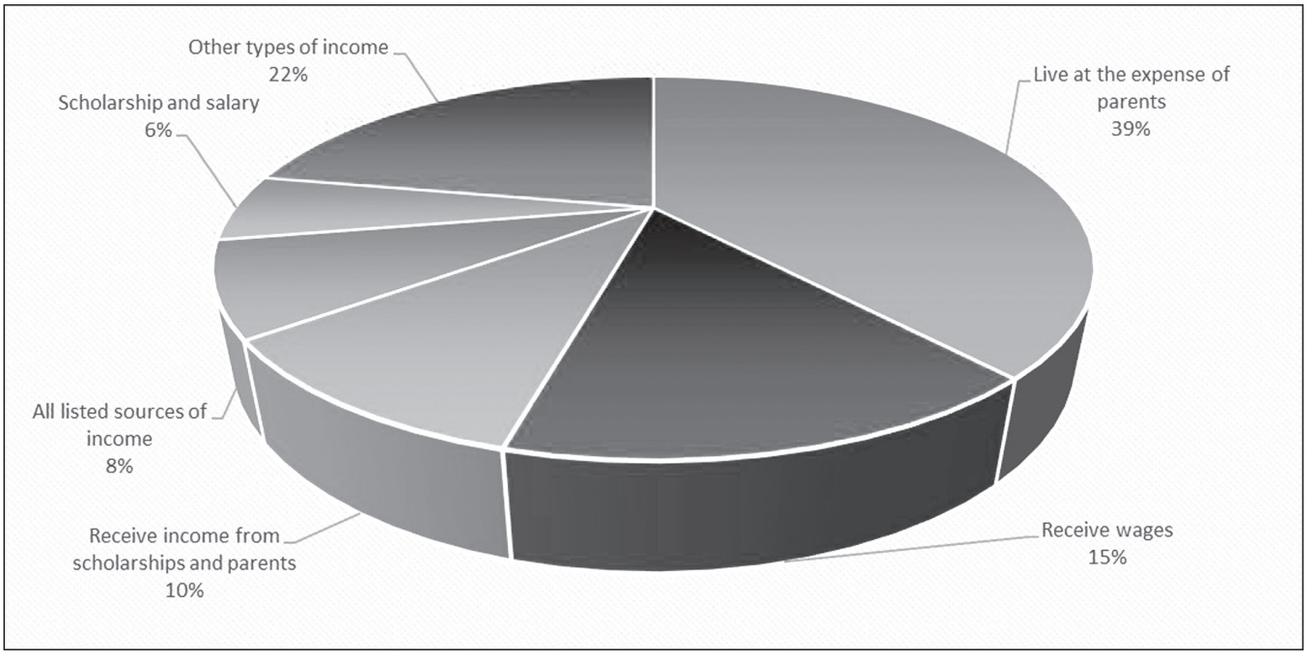


Fig. 4. Distribution of respondents at the place of study.

treatment from a psychologist or psychotherapist 7 (1,6%). The remaining 5 (1,1%) determined their preference for medication.

To create a support group and become its initiator decided 80 (18,4%) of the respondents.

Among all respondents 162 smoke for the sake of curiosity and in percentage terms it is 37,2%. The personal drama went to the second place and this reason was named by 43 respondents and this is 9,9%. The third position was a combination of two factors of curiosity and drama andinclude 3,0% (13). One answer less wasdesireto looklike an adult (12 or 2,8%). Even fewer students indicated curiosity and a desire to be an adult as a reason - 9 respondents (2,1%).

Having considered the obtained data in the context of the examination separately for each university, we found such a distribution. In Kiev, among the respondents, it was revealed that 117 (65,0%) smoked anywhen, in Poltava - 151 (59,2%) respectively($p = 0,231$) (Table 1, 2).

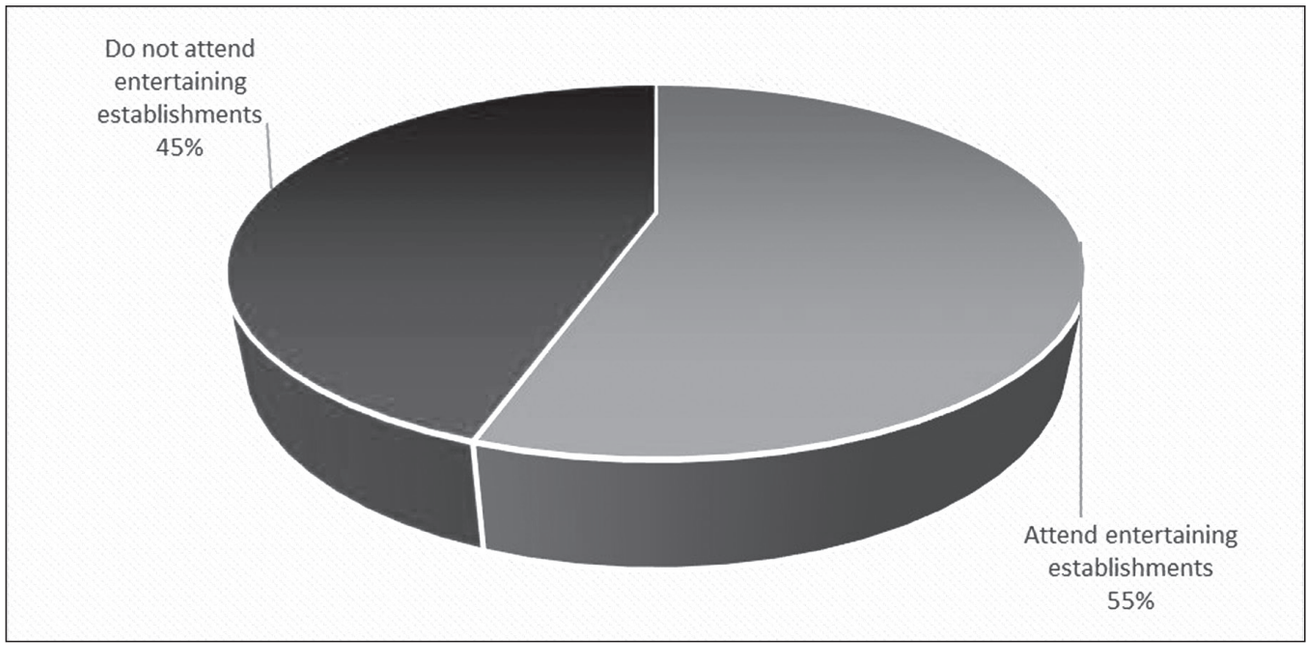


Fig. 5. Epidemiological and sociological characteristics of respondents

Table I. Attitude to smoking among students of higher medical institutions in Kiev and Poltava

	Students		P
	Bogomolets NMU abs(%)	HSEE «UMSA» abs (%)	
Smoked anywhen	117 (65,0)	151 (59,2)	0,231
Smoke daily	66 (36,7)	71 (27,8)	0,05
Smoke always now	32 (17,8)	32 (12,6)	0,32
Smoke sometimes now	20 (11,1)	32 (12,6)	0,32
Visit entertaining establishments	102 (56,7)	137 (53,7)	0,33
Plans to quit smoking	163 (90,6)	239 (93,7)	0,270
Initiate support groups	18 (10,0)	62 (24,3)	0,01

Among all respondents 66 (36,7%) and 71 (27,8%) (p = 0,05) respectively were smoked daily. To date, among the respondents it was revealed that in both cities smokethe same number of people - 32 people, but in percentage terms it was 17,8% and 12,6% (p = 0,32) of the number of questionnaires received. Also, a small number of respondents answered that smoking is not always permanent. There are 20 (11,1%) in Kiev University, and 32 (12,6) in Poltava (p = 0,32).

In the capital, in the relative dimension, morestudents attend entertaining establishments and this is 102 (56,7%), in Poltava this figure is 137 (53,7%) (p = 0,33). Among our study groups, the result was that the desire to quit smoking had 163 (90,6%) and 239 (93,7%) (p = 0,270).

To help and support their friends in the decision to stop smoking by creating a support group, 18 (10,0%) expressed a desire in Kyiv University, in Poltava – 62 (24,3%) (p = 0,000).

In the received personal data we found out how many of them tried to smoke and what was the main driving force for this. In general, 64 (35,6%) had no experience in smoking, and in Poltava it was larger number - 99 (38,8%). One of the most-named reason to try was to imitate his idol and personal drama, 17 (9,4%) and 29 (11,4%) students chose this. Imitated their parents and took an example of their behavior, and also for the sake of curiosity - 23 (12,8%) and 17 (6,7%) respectively. The following respondents indicated that all of the above reasons were the basis for them to make a decision to try, at Kiev University - 15 (8,3%) and Poltava - 21 (8,2%). The next reason students called was imitation of parents - 11 (6,1%) and 20 (7,8%). Even fewer respondents named imitations of their parents and wanted to lose weight, in Kiev it amounted to 17 (9,4%), in Poltava - 10 (3,9%). Also interesting is the data obtained by stereotyped desire to imitate parents in their habits, and also look more mature: in the Bogomolets NMU was 14 (7,8%), and in UMSA 6 (2,4%) students. Quite a few students have chosen the options that have absorbed three directions: this is an example of parents, a life drama and a desire to look like an adult (in Kiev 4 (2,2%) was chosen and in Poltava 15 (5,9%) (p = 0.016). Other reasons to try was selected by a small number of respondents.

Among the reasons that were chosen as the basis of why they smoke, the championship takes curiosity: in Kiev - 70 (38,9%), in Poltava - 92 (36,2%). In the second place is a personal drama, it was chosen by 24 (13,3%) and 19 (7,5%) of the respondents. The following variant of "curiosity / drama" appears with a lower result: in the capital's university it was not chosen by anyone, but in Poltava it was chosen by 13 (5,1%) students. A desire to look like an adult was chosen quite a bit among the respondents - 2 (1,1%) and 10 (3,9%), respectively. Other of the proposed options were selected by a relatively small number of respondents - from one to six and the total p = 0,002.

Our respondents have identified for themselves such sources of their income. The support of parents came first: in Kiev it was chosen by 57 (31,7%), and in Poltava by 111 (43,5%). Also, a significant share fell on income from wages: 52 (28,9%) for Kiev students, and only 15 (5,9%) inPoltava.Income from the scholarship and parents in accordance was indicated by 11 (6,1%) and 37 (14,5%) students. Somewhat less indicated the source of their incomes as salaries and parental aid, and for universities this was 15 (8,3%) and 30 (11,8%). Also 13 (7,2%) and 31 (12,2%) indicated that they use only the funds received from the scholarship. Of all the sources listed, income is 17 (9,4%) and 17 (6,7%), respectively. And quite a few receive income from wages and scholarships, these amounted to 12 (6,7%) in UMSA in Poltavaand13 (5,1%) in Kyiv's NMU. The odds ratio was p = 0,330.

For the refusal of smoking, the majority chose a way of will power, in Kiev - 63 (35,0%), in Poltava - 164 (64,3%). Among the others who made their choice, they preferred the treatment from a psychologist or psychotherapist - 2 (1,1%) and 5 (2,0%), respectively. The following preference was given to the medication: 1 (0,6%) and 4 (1,6%). Other of the proposed methods scored less than 1%.

CONCLUSIONS

As a result of the study, the prevalence of tobacco smoking as well as some of its predictors among the students of higher medical educational institutions of Ukraine, which are presented by the Bogomolets National Medical University (Kiev) and the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy-»(Poltava), the following conclusions were made :

1 The number of students who have ever used tobacco between the studied universities is not significantly different (p = 0,231).

2 There is a significant difference between students in the studied educational institutions on smoking daily (in the past) – 36,7% versus 27.8% (p = 0,05). At the time of the study, there was no significant difference among students who smoke regularly: 17,8% versus 12,6% (p = 0,32). A similar picture is observed among students who do not always use tobacco products– 11,1% compared to 12,6% (p = 0,32). This indicates a positive preventive work in educational institutions for the formation of healthy lifestyle habits.

3. Some differences among the students of the study groups regarding the visit to entertaining establishments – 56,7% of students of the Bogomolets NMU were determined against 53,7% of the students from the UMSA, but these data are not reliable (p=0,33).

4 In both study groups there is a high level of desire to lead a healthy lifestyle (not to smoke further or to leave this bad habit) – 90,6% versus 93,7%, reliability (p = 0,270).

5 It is determined that 10% of students from NMU want to create a support group for quitting smoking versus 24,3% in the UMSA, the reliability of such differences is very high (p = 0,001).

6 Investigation of the causes of smoking attempts determined that the main causes in both groups are the same: curiosity ranks first and is 38,9% in Kiev and 36,2% in Poltava; in the second place is personal drama – 13,3% and 7.5%, other options were chosen by a rather small number of respondents, the total p=0,002.

7 The study of the main sources of income between students of different universities did not reveal any significant differences. The odds ratio was p=0,330.

REFERENCES

1. Gostin, LO., Lindsay FW. Public health law: power, duty, restraint. Univ of California Press, 2016.
2. Khorosh MV, Harkavenko MO, Holovanova IA. Risk factors for development of hypertension in Poltava region. Wiadomosci Lwkarskie. 2016; LXIX, 2(II):190–197.
3. Peabody JW, Luck J, DeMaria L et al. Quality of care and health status in Ukraine. BMC Health Services Research. 2014; 14:446.
4. Belikova IV, Rudenko LA. K voprosu usovershenstvovaniya informatsionno-analiticheskoy sostavlyayuschey v usloviyah reformirovaniya sistemyi zdravoohraneniya Ukrainy [On the issue of improving the information-analytical component in the context of reforming the health care system in Ukraine]. Wiadomosci Lekarskie. 2016; LXIX, 2(II):249-251.
5. Luck J, Peabody JW, DeMaria L et al. Patient and provider perspectives on quality and health system effectiveness in a transition economy: Evidence from Ukraine. Social Science & Medicine. 2014; 144:57-65.
6. Merkulova T, Mezhybetskaya I, Klygina I et al. Characteristics of health-saving behavior among students. International scientific and practical conference world science. 2017; T:3, 8(24): 66-68
7. Kvitashvili O. Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy 2015 rik [Annual report on the state of health of the population, sanitary and epidemiological situation and results of the Ukrainian health care system 2015]. MOZ Ukrainy, DU «UISD MOZ Ukrainy». K.: MVTs «Medinform», 2016. 508 p.
8. Adler NE, Stead WW. Patients in context — EHR capture of social and behavioral determinants of health. New England Journal of Medicine. 2015; 372(8): 698-701.
9. Mirowsky J. Education, social status, and health. Routledge, 2017. 242 p.
10. Roca M, Mitu O, Roca IC et al. Chronic diseases – medical and social aspects. Revista de Cercetare şi Intervenție Socială. 2015; 49:257-275. - https://www.ceeol.com/search/article-detail?id=521906
11. Hiscock R, Dobbie F, Bauld L.Smoking cessation and socioeconomic status: an update of existing evidence from a national evaluation of english stop smoking services. BioMed research international. 2015. http://dx.doi.org/10.1155/2015/274056

12. Zhdan VM, Holovanova IA, Khorosh MV. Medical evaluation of efficiency of optimized models for early detection and primary prevention of cardiovascular diseases. Wiadomości Lekarskie. 2017; LXX, 3(I): 433-438.
13. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. Chest, 2016; 150(1): 164-179.
14. Osipov AY, Kudryavtsev MD, Kramida IE et al. Modern methodic of power cardio training in students' physical education. Physical education of students. 2016; 20(6): 34-39.
15. Boyko EJ, Trone DW, Peterson AV et al. Longitudinal investigation of smoking initiation and relapse among younger and older US military personnel. American journal of public health. 2016; 105(6): 1220-1229.
16. Farber HJ, Walley SC, Groner, JA et al. Clinical practice policy to protect children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke. Pediatrics. 2015; 136(5): 1008-1017.
17. The Guide to Clinical Preventive Services 2014 Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014 http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/.
18. Chen Z, Peto R, Zhou M et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies. The Lancet. 2015; 386(10002): 1447-1456.
19. Carson KV et al. Community interventions for preventing smoking in young people. 2011. http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001291.pub2/full.
20. Hunter D. J. Noncommunicable diseases. The New England Journal of Medicine. 2013; 369: 1336–1343.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Maxim V. Khorosh
Higher state educational establishment,
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
tel.: +380965387040
e-mail.: indarion0@gmail.com

Received: 07.06.2018
Accepted: 10.08.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

CLINICAL-LABORATORY ANALYSIS OF HIV-INFECTIONS AT A CHRONIC DISEASE OF KIDNEYS

KLINICZNO-LABORATORYJNA ANALIZA INFEKCJI WIRUSEM HIV U OSÓB Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBĄ NEREK

Vasyl D. Moskaliuk, Margarita O. Andrushchak, Yurii M. Andreychyn, Irina V. Balanyk, Ivanna V. Rudan, Andriy V. Andrushchak, Myroslava S. Berezova
HSEI BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: One of the most important problems of our time is the HIV epidemic. Over a 30-year history of this disease, more than 75 million people were infected with HIV, nearly of which 30 million adults and children died [1, 2]. In the coming decades, they will continue to play a significant role in world premature mortality rates.

The aim of the work is to determine the incidence of CKD, concomitant hepatitis B and C, and other most common opportunists in HIV infection, as well as to assess the diagnostic value of clinical and laboratory symptoms of renal impairment in immunocompromised patients.

Materials and methods: 292 HIV-infected patients were screened on an outpatient screening at the Chernivtsi Regional AIDS Center. To be based on the main markers of kidney damage, the persistent proteinuria (PU) and velocity of glomerular filtration (GFR) <60 ml / min / 1.73 m2 - in 16.4% of cases, chronic kidney disease (CKD) was diagnosed, which was accompanied by a high frequency with a violation functions of these organs.

Results: A high frequency of opportunistic diseases of viral etiology was detected in persons with PU, which may be due to the involvement of the kidneys in the pathological process of cytomegalovirus infection and, accordingly, the more frequent use of potentially nephrotoxic antiviral drugs.

Significantly more arterial hypertension (AG) is detected in the case of PU than in the absence of protein in the urine ($p < 0.001$). In addition, hemoglobin and GFR levels in patients with persistent PU were lower in comparison with patients without this symptom, indicating a relationship between proteinuria and anemia and renal dysfunction.

Conclusions: There was a tendency to decrease the level of proteinuria with age ($p > 0.05$), which may be due to the lesser development of glomerular kidney damage in the older age group.

GFR in women is significantly lower than in men ($p > 0.05$), which indicates a more significant renal dysfunction in women.

KEY WORDS: HIV infection, chronic kidney disease, opportunistic infections

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1182-1185

INTRODUCTION

The defeat of the kidneys, which is often characterized by severe clinical manifestations, can significantly affect the prognosis of life of HIV-infected [3, 4]. Including the growing number of HIV-infected people in the world and an increase in the life expectancy of such patients, an increase of number of HIV-infected people of expensive substitution renal therapy as well as kidney transplantation should be expected.

In the world scientific literature, factors associated with renal impairment for HIV infection are identified: history of kidney disease, uncontrolled HIV infection, time spent on HAART, older age, female sex, African origin (APOL1 genetic variant), CD4 + lymphocytes <200 cells / ml, as well as the use of nephrotoxic drugs [5].

However, despite the large number of foreign publications devoted to this topic, the issue of kidney damage in HIV infection in Ukraine remains insufficiently highlighted.

THE AIM

The aim of the work is to determine the incidence of CKD, concomitant hepatitis B and C, and other most common opportunists of HIV infection, as well as to assess the diagnostic value of clinical and laboratory symptoms of renal impairment of immunocompromised patients.

MATERIALS AND METHODS

292 HIV-infected patients were examined, who were on an outpatient screening at the Chernivtsi Regional AIDS Center (head physician Mochulsky VM).

When diagnosis was made, clinical and epidemiological data and results of laboratory research methods: serological and immunological (including determination of CD4 + -lymphocyte contents) were considered. Initial screening of HIV-infected people was carried out when they were taken to a dispensary account in accordance with the CP №580 of 12.12.2003.

Table I. Laboratory characteristics of HIV-positive people with CKD and presence of markers of chronic HVV- and / or HCV infection (n = 54)

Index	Median	Interquartile scale [25 %; 75 %]
AlAT, od/l	53,5	[39,4; 88,3]
AcAT, od/l	45,0	[36,8; 70,6]
Total bilirubin, мcmole/l	27,0	[12,0; 49,0]
Alkaline phosphatase, mole/l	131,0	[94,6; 192,2]
GGTP, mole/l	72,5	[47,4; 139,7]
Total protein, g/l	75,0	[68,0; 80,5]

Table II. shows the frequency of opportunistic diseases of different etiologies in patients with and without proteinuria (comparison group).

Opportunistic infections	Proteinuria				p
	present (n=48)		absent (n=40)		
	Abs.	M%±m%	Abs.	M%±m%	
Bacterial	5	10,4±4,4	6	15,0±5,6	>0,05
Viral	12	25,0±6,3	3	7,5±4,2	<0,05
Fungal	25	52,0±7,2	18	45,0±7,9	>0,05
Parasitic	5	10,4±4,4	6	15,0±5,6	>0,05
Tuberculosis	10	20,8±5,9	7	17,5±6,0	>0,05

As the table below shows, the opportunistic infections of viral etiology are significantly more common in patients with proteinuria (p <0,05) in the absence of significant differences in the frequency of other opportunistic diseases (p> 0,05). In both groups, the opportunistic infections of viral etiology were represented by cytomegalovirus infection and herpes zoster.

The average age of all patients was (29.3 ± 8.2) years (range from 19 to 55 years). There were 188 (64.4%) men and 104 (35.6%) women among all patients. There were included mostly patients younger (25-44 years old) in the research.

Among the patients who were included in the research - I clinical stage of HIV infection was detected in 26 (8.9%) patients, II - in 40 (13.7%), III - in 108 (37.0%) and IV clinical stage - in 118 (40,4%) patients.

The ELISA method determined HBsAg, HBeAg, HBcAg and total anti-HCV, as well as species-specific IgG, IgM antibodies to Toxoplasma gondii, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus. Immuno-enzyme test systems were used for diagnostic systems "Diagnostic Systems" (Nizhny Novgorod, Russia) in accordance with the recommendations. The PCR method tested blood on the basis of detection of the genetic material of HBV and / or HCV in persons with positive serological markers of viral hepatitis.

The urinary strips (Aution Sticks-2EA) were used in the research, screening of kidney damage markers - albuminuria / proteinuria test systems. The results obtained using the test strips were considered to be indicative. In the presence of a screening test of proteinuria ≥1 + corresponding to a gradation of 30 mg / l, repeated urinalysis was performed on a quantitative protein determination on a MIKROLAB-600 spectrophotometer using UNI-TEST-BM reagents separated in the time period from 3 days to one week.

Functional status of the kidneys was estimated by the integral index, which characterizes the degree of preservation / loss of mass of active nephrons. The criterion of renal dysfunction was a decrease in GFR <60 ml / min on 1.73 m2 [6, 7].

Chronic kidney disease was diagnosed when proteinuria or proteinuria in combination with a decrease in GFR was detected from 3 months or more.

A screening study is conducted according the recommendations of the Kidney Disease Outcome Quality Initiative, K / DOQI, 2002, and the American Association for Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2005) to identify kidney damage markers (permanent proteinuria, reduction in GFR that is detected for 3 or more months) in HIV-infected patients [4, 7].

The control group comprised 40 patients with HIV without signs of kidney damage, comparable in age, sex and anthropometric indices with the study population of persons with kidney pathology.

RESULTS AND DISCUSSION

PU was detected in 105 (36.0%), of which 73 (25.0%) cases were transitory, and 32 (11.0%) were persistent during the primary examination of 292 patients with HIV. In this case, 11 patients with transient PU and 6 patients with persistent PU had a chronic kidney disease in the history of HIV infection.

HIV-associated nephropathy was detected in 48 out of 292 (16.4%) patients (31 patients, 17 women), in which the markers of kidney damage were identified and confirmed in the course of the examination - persistent proteinuria or proteinuria in combination with decreased GFR.

Thus, albuminuria / proteinuria is detected in HIV-infected patients with high frequency (36.0%), which testifies to transient kidney damage, systemic inflammation syndrome,

Table III. Clinical and laboratory characteristics of HIV-infected with proteinuria and in its absence

Index	Proteinuria		p
	present (n=48)	absent (n=40)	
Arterial hypertension, n (M%±m%)	15 (31,3±6,7)	1 (2,5±2,5)	<0,001
AT systolic, mm. m. c. median [25 %; 75 %]	140 [110; 180]	115 [110; 130]	<0,05
AT diastolic, mm. m. c. median [25 %; 75 %]	95 [90; 105]	75 [70; 80]	<0,05
Cholesterol, мcmol/l Median [25 %; 75 %]	4,0 [3,1; 5,0]	4,2 [3,3; 5,5]	>0,05
Hypercholesterolemia, n (M%±m%)	9 (18,8±5,6)	8 (20,0±6,3)	>0,05
Hypercholesterolemia, g/l median [25 %; 75 %]	110,0 [82,0; 130,0]	136,0 [112,0; 158,0]	<0,05
GKF, ml/m/1,73 m2 median [25 %; 75 %]	65,0 [35,0; 94,2]	104,0 [92,0; 122,0]	<0,05

Table IV. Sexual and age differences of HIV-infected patients with chronic kidney disease, median [25%; 75%]

Index	Patients with markers of kidney damage						
	Sexual difference		p	Age, years			p
	male (n=31)	female (n=17)		19-24 (n=10)	25-44 (n=31)	45-55 (n=7)	
Proteinuria, g/l	0,6 [0,4; 1,4]	1,1 [0,4; 2,8]	>0,05	1,1 [0,6; 2,6]	0,9 [0,4; 1,4]	0,5 [0,3; 0,9]	>0,05
GKF, ml/m/1,73 m2	84,0 [40,0; 100,0]	47,5 [26,0; 78,8]	<0,05	66,0 [40,3; 85,7]	72,0 [35,5; 106,0]	62,0 [28,3; 99,6]	>0,05

Note. p - the reliability of the difference between patients within the same indicator.

endothelial dysfunction, and the presence of CKD. CKD was diagnosed, based on the main markers of kidney damage - persistent PU and GFR <60 ml / min / 1.73 m^2 - in 16.4% of cases, which was associated with a high incidence of kidney function impairment.

Viral hepatitis of different etiologies as concomitant diseases were characteristic for most HIV-infected patients who were under our observation, regardless of the presence or absence of PU (31 out of 48 (64.6%) and 27 of 40 (67.5%) respectively). Of these, in the main group of 8 (16,7 ± 5,4)%, chronic HVV infection was detected, in 16 (33,3 ± 6,8)% - chronic HVV infection and in 7 (14, 6 ± 5.1)% - mixed hepatitis B + C. Hepatitis B was diagnosed in 4 - (10,0 ± 4,7)%, hepatitis C - in 17 (42,5 ± 7,8)% of patients, co-infection with hepatitis B and C viruses in 6 - (15 , 0 ± 5.6)% in the comparison group. Significant differences between the frequency of registration of viral hepatitis in the groups were also not detected (p> 0.05).

The laboratory characteristics of HCV-infected people and the presence of chronic HVV- and / or HCV-infection markers are presented in Table I. Hyperfermentemia (elevation of ALT and / or HLA) was observed in 6 out of 31 patients with CKD and the presence of markers of chronic HVV- and / or HCV infection AsAT in serum to 2.5-3.0 norms in 2 people and to 1.5-2.0 norms - in 4). Hyperfermentemia was combined with hyperbilirubinemia, elevated levels of alkaline phosphatase (LF) and γ-glutamyltranspeptidase (GGTP) in serum in 2 patients, with an increase in the concentration of bilirubin and GGPP - in 1 patient. The elevated levels of LF and bilirubin in serum were established only in 1 person in the absence of hyperfermentemia. The isolated increase in GGTP concentration in serum was detected in 9 out of 31 patients, which may be due to the use of hepatotoxic drugs and the use of alcohol.

Frequency of opportunistic infections of different etiologies in HIV-infected with proteinuria and in the comparison group

It should be noted that 5 out of 48 patients with CKD died during the two-year observation period. The cause of death in all cases was the development of severe inocurable opportunistic diseases.

There are statistically significant intergroup differences in clinical and laboratory parameters in patients with proteinuria and in its absence (Table III).

Statistically significant differences in the frequency of arterial hypertension among HIV-infected with CKD and control group were revealed. Thus, AG was more often registered in 15 patients with PU - (31,3 ± 6,7)% and only in

one person - (2,5 ± 2,5)% in its absence (p <0,001). At the same time, among patients with proteinuria, 1st and 2nd grade of hypertension were determined in 9 and 10 persons - 37.5 and 20.8% respectively, 3rd degree was diagnosed in 22.9% of observations (n = 11) [8]. Accordingly, the levels of systolic and diastolic blood pressure were significantly higher in patients with PU (p <0.05).

A tendency to decrease the level of proteinuria with age increases (p> 0.05), which may be due to the more rare development of glomerular kidney damage in the older age group in the research of the relationship of markers of kidney damage with the sex and age of patients. To tell the truth, a small sample of patients over the age of 45 years old does not allow to interpret this result (Table IV).

We analyzed the factors that could affect the level of GFR and found that despite the lack of gender differences in the frequency of arterial hypertension (10 men - 32.3% and 6 women - 35.3%, p> 0.05), men (7 out of 10), in order to control the level of AT, more often took hypotensive drugs from the group of ACE inhibitors than women (2 out of 6).

Thus, there was not found significant difference between the risk factors for HIV infection, the duration of HIV infection, the age and the incidence of related viral hepatitis in the patients with markers of kidney damage and the control patients.

It was revealed that patients with proteinuria are more likely to be registered with hypertension and progressive course of the disease, which is confirmed by a decrease in the function of the kidneys, which deeper in women. In addition, we assume that frequent use by men in order to control the level of blood pressure of ACE inhibitors has led to a slowdown in the progression of CKD, which was reflected in a more stable kidney function.

CONCLUSIONS

1. The albuminuria/proteinuria is detected in HIV-infected patients with a high frequency (36.0%), which testifies to transient kidney damage, the presence of systemic inflammation syndrome, endothelial dysfunction, and the presence of CKD. The CKD was diagnosed, based on the main markers of kidney damage - persistent PU and GFR <60 ml / min / 1.73 m2 - in 16.4% of cases, which was associated with a high incidence of kidney function impairment.
2. People with PU revealed a high frequency of opportunistic diseases of viral etiology, which may be due to the involvement of the kidneys in the pathological process of cytomegalovirus infection and, accordingly, more frequent use of potentially nephrotoxic antiviral drugs.
3. It is found to be significantly more common in hypertension in the case of PU than in the absence of protein in the urine (p <0.001). In addition, hemoglobin and GFR levels in patients with persistent PU were lower in comparison with patients without this symptom, indicating a relationship between proteinuria and anemia and renal dysfunction.
4. There was a tendency to decrease the level of proteinuria with age (p> 0.05), which may be due to the lesser development of glomerular kidney damage in the older age group.
5. GFR in women is significantly lower than in men (p> 0.05), which indicates a more significant renal dysfunction in women.

REFERENCES

1. Global Report. UNAIDS Global Report on the global AIDS epidemic 2015 New York: United Nations Program on HIV / AIDS, 2015. Access Mode: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/docs/epidemiology2015gr2013 UNAIDS_Global_Report_2015_en. pdf .
2. HIV / AIDS Newsletters. http://ucdc.gov.ua/pages/diseases/hiv_aids/monitoring/information-bulletins
3. V.V. Pokrovskii HIV infection. T. N. Ermak, V.V. Belyaev, O.G. Yurin-M et al. Clinic, diagnostics and treatment.: GEOTAR-MED, 2003, p 488.
4. S. K. Gupta, J. A. Eustace, J. A. Winston et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: the recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases. 2005;80(11):1559-1585.
5. P. Campos, A. Ortiz, K. Soto HIV and Kidney Diseases: 35 Years of History and Consequences Clinical Kidney Journal. 2016;9(6):772-781doi: 10.1093 ckj sfw104
6. E. M. Shilov Nephrology Moscow.: GEOTAR Media, 2008, p 696.
7. Am. J. Kidney Dis. National Kidney Foundation (NKF). K / DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF [online]. 2002;39:251-266.
8. Classification of arterial hypertension at the level of blood pressure (mm Hg) European Society of hypertension, European Society of Cardiologists, 2003. http://emergency.at.ua/news/classification_arterialnoji_gipertenziji/2009-12-05-31

The work is performed within the limits of the department's scientific work " Molecular-genetic and clinical-pathogenetic features of the combined the pathology of internal organs, the role of infectious, metabolic factors in its development, differentiated approaches to treatment".

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.
Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Margarita O. Andrushchak
Hsei Bukovinian State Medical University,
2, Theatralna sq, 58002, Chernivtsi, Ukraine
tel: +380996019597
e-mail: margaritaassistent@gmail.com

Received: 11.03.2018
Accepted: 01.07.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC FACTORS FOR THE PSYCHOSOCIAL MALADAPTATION FORMATION IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE

ANALIZA CZYNNIKÓW PATOGENETYCZNYCH NIEPRAWIDŁOWEJ ADAPTACJI PSYCHOSPOŁECZNEJ U PACJENTÓW Z UZALEŻNIENIEM OD ALKOHOLU

Liliya V. Zhyvotovska
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The search for early diagnostic markers of the psychosocial maladaptation formation in alcohol dependence to optimize the treatment, rehabilitation and preventive measures in this cohort of patients is one of the urgent tasks of the contemporary narcology to date.

The aim: The purpose of the paper was to reveal the significant pathogenetic factors for the psychosocial maladaptation formation in patients with alcohol dependence.

Materials and methods: 290 male patients with alcohol dependence, aged 23 to 59 years have been involved into the comprehensive study that has been carried out using the clinicopsychopathological, psychodiagnostic, neuropsychological, biochemical and statistical methods. To determine the characterological features the Leonhard-Schmieschek questionnaire has been used; neuropsychological study has been conducted using the method, developed by O.R. Luria; the level of neuropsychological deficit has been assessed using the I. F. Roschina's rating scale; the research on social indicators to determine the level of maladaptation has been made using the questionnaire of N.K. Liphardt, V.P. Radchenko; the diagnostics of the states of hormonal regulation of carbohydrate metabolism has been made according to the criteria, developed by Ya. I. Tomashevskii, O.Ya. Tomashevska; statistical data processing has been done using the factor and discriminant analyses.

Results: Multicentric study has been carried out to identify the common peculiarities of the pathogenic mechanisms of the psychosocial maladaptation formation in patients with alcohol dependence, which permitted to distinguish six main factors, i.e., factors of neurocognitive deficit, the state of carbohydrate metabolism, the level of maladaptation, physico-typological features, the clinical manifestations and hereditary load. The findings of the discriminant analysis have defined a list of variables that have the most significant impact on the patient classification according to the groups depending on the stage and physico-typological features, confirming the findings of the multicentric study.

Conclusion: The findings of the research have presented the groups of indices that elucidated the main pathogenetic mechanisms of the maladaptation formation in patients with alcohol dependence. The resulting data complement the existing views on the common pathogenetic mechanisms of the development of alcohol dependence.

KEY WORDS: alcohol dependence, pathogenetic factors, maladaptation

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1186-1192

INTRODUCTION

Chronic ethanol intoxication induces the extensive suppression of different structures of the central nervous system, causing the disorganization and impairment of highly integrated processes, including those related to the maintenance of homeostasis, leading to the progression of the disease and adverse health and social outcomes [1-3]. While treating the alcohol dependence in terms of the triad of adaptive reactions, there is an opinion that there are common immanent factors that are ultimately responsible for psychosomatic transformation of negative emotional-and-personal experiences and the formation of the addictive mechanisms of behavior that lead to the pathological addiction to alcohol [4].

At the current stage of the clinical and experimental study of the mechanisms of the alcohol dependence formation it has been found that disorders of the higher forms of adaptive activity, i.e., psychoemotional and psychophysiological adaptation, as well as the dysfunction of the adaptive mechanisms that are localized in the limbic system to determine the functional state of the sympathetic, parasympathetic and neuroendocrine system, are of significant importance [5-7]. The processes of disintegration of the endocrine systems lead to the formation of the human maladaptive states, intensifying the symptomatology of alcohol motivation. With the loss of sociocultural traditions and spiritual values the transition from one psychoemotional state to another can be one of the key mechanisms in the process of the alcohol dependence formation [8, 9]. The search for early diagnostic markers of maladaptation formation in alcohol dependence to optimize the treatment, rehabilitation and preventive measures in this cohort of patients is one of the urgent tasks of the contemporary narcology.

THE AIM

The purpose of the paper was to reveal the significant pathogenetic factors for the development of psychosocial maladaptation in patients with alcohol-related mental and behavioral disorders.

MATERIALS AND METHODS

290 male patients with alcohol dependence, aged 23 to 59 years have been involved into the comprehensive study that has been carried out using the clinicopsychopathological, psychodiagnostic, neuropsychological, biochemical and statistical methods.

The basic clinicopsychopathological method of examination has been applied for the evaluation of patients and identification of features of clinical presentation and progression of pathological process. Nosological diagnostics, i.e., mental and behavioral disorders caused by alcohol use (MBDA), was based on the ICD-10 (F10) criteria. The assessment of the severity of the disease (phase, stage) was based on the classification, developed by F.F. Portnov, I.N.Piatnitska (1971) and M.M. Ivanets [10], in which a traditional clinico-dynamic approach is preserved that reflects a common pathologic model of the progression of chronic diseases. The analysis of social indicators to determine the level of maladaptation using a tailored questionnaire, which contains a description of occupational attitudes (OA), interpersonal relations (IR), the range of interests (RI), measured by the 4-score scale (N.K. Liphardt, V.P. Radchenko, 1982). According to the degree of expressiveness, three alternates for psychosocial maladaptation have been considered: minor (Level I), moderate (Level II) and severe maladaptation (Level III). To determine the characterological features of the subjects the Leonhard-Schmieschek questionnaire (1970) has been used. Neuropsychological study has been conducted using the method, developed by O.R. Luria [11], and the level of neuropsychological deficit has been assessed using the I. F. Roschina's 5-score rating scale [12].

The study of the carbohydrate metabolism disorders on the model of the functional state of the pyruvate dehydrogenase complex (PDC) has been conducted using the following techniques: determination of the total content of α-keto acids in the night portion of urine; determination of the total content of α-keto acids in the 2-hour portion of urine following a carbohydrate breakfast; the analysis of the pyruvate concentration and PDC activity of the capillary blood within 2 hours after carbohydrate breakfast; determination of the level of blood glucose within 2 hours after carbohydrate breakfast. The diagnostics of the states of hormonal regulation of carbohydrate metabolism has been made according to the criteria, developed by Ya. I. Tomashevskii, O.Ya. Tomashevska [13].

According to ICD-10 criteria, among all examined patients 80 individuals (27.6%) were diagnosed with MBDA and alcohol dependence (F 10.20); 102 individuals (35.2%) were diagnosed with withdrawal state with delirium (F 10.40 – 64, F 10.41-38); 11 individuals (3.7%) were diagnosed with hallucinatory disorder (F 10.52); 14 individuals (4.8%) were diagnosed with delusional disorder (F 10.51); 28 individuals (9.7%) were diagnosed with withdrawal state with convulsions (F 10.31); 23 individuals (7.9%) were diagnosed with withdrawal state without convulsions (F 10.30); 15 individuals (5.2%) were diagnosed with sustained cognitive disorder (F 10.74); 9 individuals (3.1%) were diagnosed with the amnestic syndrome (F 10.6); 8 individuals (2.7%) were diagnosed with dementia (F 10.73). According to the stage of the disease all patients were classified as follows: Stage 1 (initial) – 34 patients (11.7%) and Stage1-2 (transitional) – 46 patients (15.9%); Stage 2 (median) – 125 patients (43.1%); Stage 2-3 (transitional) – 53 patients (18.3%); Stage 3 (terminal) – 32 patients (11.0%). Among the examined patients the Level I of psychosocial maladaptation has been registered in 75 individuals (25.9%) with the following mean indices of the social factors: the OA index was rated with the score of 2.4 and the RI index was rated with the score of 1.8; the Level II has been registered in 147 individuals (50.7%) with the following indices: the OA index was rated with the score of 2.9, the IR index was rated with the score of 2.1, and the RI index was rated with the score of 2.5; the Level III has been registered in 68 individuals (23.4%), where OA index was rated with the score of 3.6, the IR index was rated with the score of 2.9, and the RI index was rated with the score of 3.2. Taking into account the physico-typological features all patients have been assigned into 4 groups: Group I involved 86 individuals (29.7%) with syntonic characterological features; Group II involved 92 individuals (31.7%) with characterological features of the excitable type; Group III involved 59 (20.3%) individuals with asthenic characterological features; Group IV involved 53 (18.3%) individuals with dysthymic characterological features. The groups were representative by the age and socio-demographic indicies.

RESULTS AND DISSCUSION

The multicentric study has been conducted to identify the common features of the pathogenic mechanisms of the maladaptation formation in patients with alcohol dependence. For this purpose the graph of the eigenvalues of the factors (the "scree" graph) (Fig. 1) has been made. The figure shows that 6 factors, which explain over 72% of the population variance, are enough to describe the subject.

Factor loading matrix of the multifactor model is presented in Table I. The Table shows that the factor of neurocognitive deficit explains 25% of the population variance and is associated with the age of beginning and duration of the alcohol abuse, the stage, cognitive impairments and indices of carbohydrate metabolism. Over 17% of the population variance is caused by the factor that characterizes the state of carbohydrate metabolism. It is associated with the duration of the disease, the age of the beginning of the alcohol abuse, the presence of cognitive impairments and delirious states in both the history and during the physical examination, the integral index of the

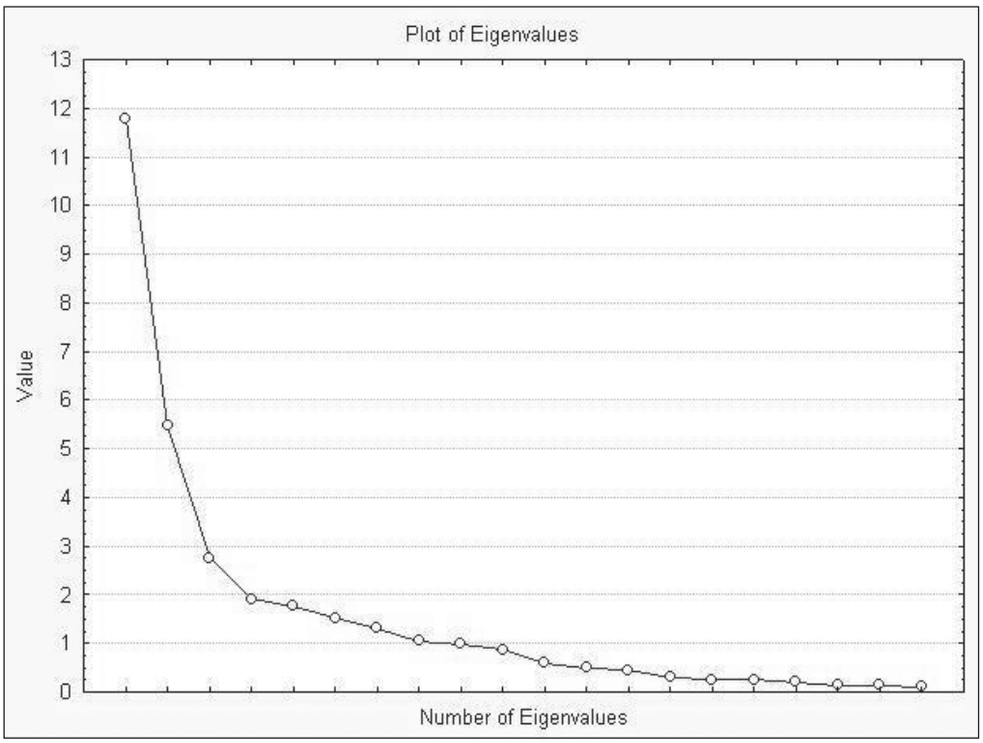


Fig. 1. The graph of the eigenvalues of the factors of the subject (n=290)

Table I. Factor loading matrix of the multifactor model in patients with alcohol dependence (n=290)

Manifestations	Factors					
	F1	F2	F 3	F 4	F 5	F 6
Group	0,007	0,129	0,231	0,894	0,166	0,538
Stage	0,845	0,209	0,179	-0,007	0,168	-0,062
Integral index of the findings of neuropsychological study	0,875	0,300	0,397	0,415	0,158	0,145
Integral index of the memory	-0,801	-0,231	0,247	0,168	-0,014	-0,241
Attention	-0,793	-0,197	0,110	0,009	0,056	-0,046
State of carbohydrate metabolism	0,489	0,573	0,143	0,291	0,146	0,054
Pyruvate	0,253	0,864	0,136	0,174	0,020	0,045
PDC	-0,355	-0,260	-0,206	-0,272	0,028	-0,086
Glucose	0,261	0,863	0,010	0,121	0,066	0,028
The age of the beginning of alcohol abuse	0,853	0,284	-0,511	0,059	0,145	-0,001
Duration of the disease	0,740	0,418	0,389	0,018	0,117	-0,008
Delirium	0,198	0,350	0,185	0,063	0,765	-0,075
Convulsions	0,094	-0,158	0,243	0,067	0,520	0,096
Cognitive impairments	0,799	-0,276	0,454	0,082	-0,474	-0,030
Recurrent delirium	0,177	0,351	0,216	0,001	0,699	-0,140
Duration of remission	0,061	0,182	-0,317	0,213	0,159	0,047
Level of maladaptation	0,174	0,052	0,649	0,078	0,097	0,239
Hereditary load of narcological diseases	0,076	0,021	0,364	0,053	-0,085	-0,668
Hereditary load of mental diseases	0,042	0,123	0,215	0,084	-0,134	0,718
Corrected dispersion	9,136	5,865	3,004	1,955	1,589	1,431
Stage of factorization	0,246	0,177	0,111	0,072	0,059	0,053

Note. Indices that are major ones in the formation of the corresponding factor are marked in bold.

Table II. Matrix of patient classification according to the stages of the disease

Stage	% of correctness	G_1:1	G_2:2	G_3:3
G_1:1	100,0	51	0	0
G_2:2	91,2	5	83	3
G_3:3	96,6	0	2	56
Total	95,0	56	85	59

Table III. The results of discriminant analysis of the patient classification according to the stages of the disease

Parameters	Analysis of discriminant function Number of the variables in the model: 8 the Wilks' Lambda: 0,08331, F (22,374)=41,899, p<0,0000					
	Wilks' Lambda	Partial lambda	F-extraction (2,187)	p-level	Tolerance	R^2
Age of the beginning of alcohol abuse	0,104	0,798	23,642	0,000	0,588	0,412
Convulsions	0,104	0,800	23,344	0,000	0,880	0,120
Psychoses	0,103	0,806	22,513	0,000	0,752	0,248
Delirium	0,091	0,916	8,596	0,000	0,756	0,244
Duration of the diseases	0,093	0,896	10,897	0,000	0,582	0,418
State of carbohydrate metabolism	0,090	0,924	7,668	0,001	0,495	0,505
Attention	0,110	0,758	29,829	0,000	0,704	0,296
Integral index of the findings of neuropsychological study	0,090	0,927	7,310	0,001	0,702	0,298

Table IV. Matrix of patient classification according to the physico-typological features

Group	% of correctness	G_1:1	G_2:2	G_3:3	G_4:4
G_1:1	85,5	47	6	2	0
G_2:2	81,7	5	49	3	3
G_3:3	61,7	5	8	29	5
G_4:4	73,7	1	4	5	28
Total	76,5	58	67	39	36

neurocognitive disorders. Over 11% of the population variance is caused by the factor that characterizes the level of maladaptation which closely correlates with the age of the beginning of alcohol abuse, duration of the disease, the presence of cognitive impairments, integral index of neurocognitive disorders, duration of remission, hereditary load of narcological diseases. Over 7% of the population variance is caused by the factor of the physico-typological features, associated with the integral index of the neurocognitive disorders and indices of carbohydrate metabolism. Clinical factor causes 6% of the population variance and demonstrates the close relationship of the acute psychoses and convulsions with cognitive impairments. Factor of the hereditary load explains more than 5% of the population variance and determines the differences in the formation of the physico-typological features of the patients.

The Statistica 8.0 discriminant analysis of the patient classification according to the stages of the disease made by the method of incremental inclusion of the variables permitted to distinguish 8 signs that provide 95% accuracy of the patient classification. The classification matrix is presented in Table II.

In our study the key indices were the age of the beginning of alcohol abuse, duration of the diseases, convulsions and psychoses in the history, including delirium, the state of carbohydrate metabolism, attention impairments, the inte-

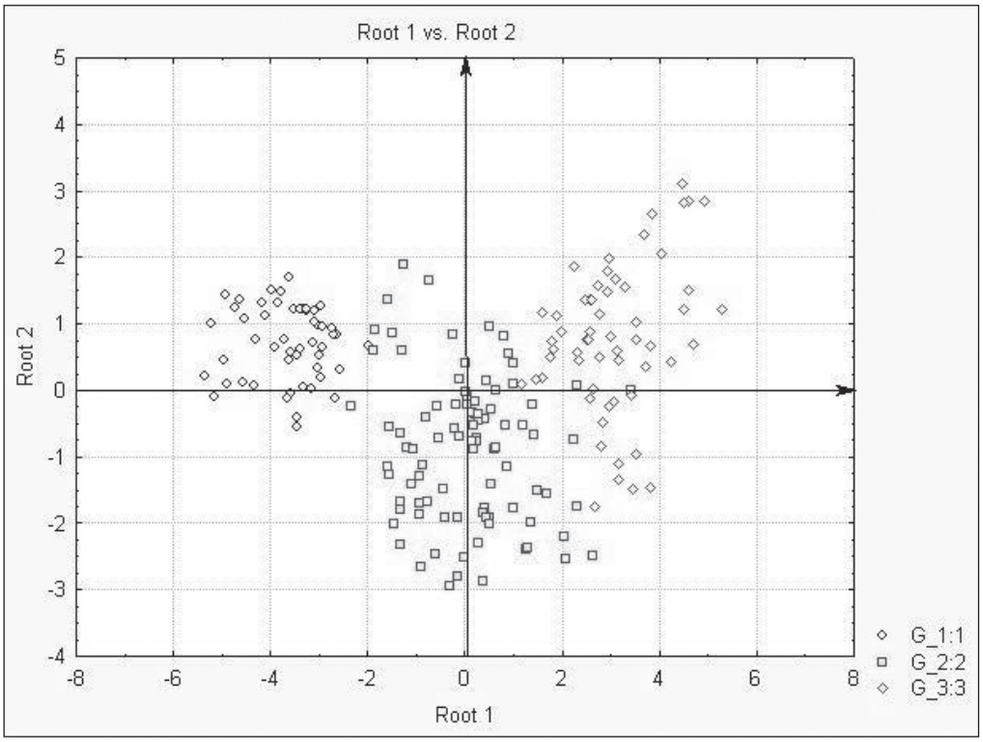


Fig. 2. Placement of groups of patient classification according to the stages of the disease in the space of the canonical variables

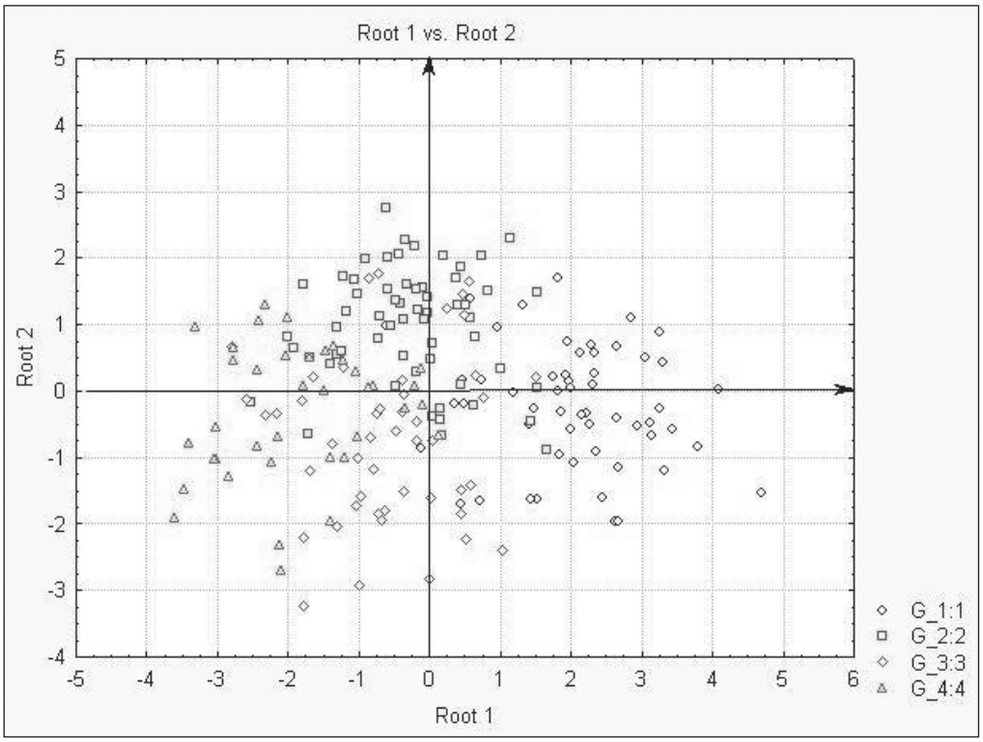


Fig. 3. Placement of groups of patient classification according to the physico-typological features in the space of the canonical variables.

gral index of the neurocognitive disorders. Close to zero the Wilk's value ($\lambda = 0.08$) and great $F = 41.9$ ($p < 0.0001$) statistic value give the evidence of the high capacity of the discriminative functions to identify the groups of classification. The results of discriminant analysis of the patient classification according to the stages of the disease are shown in Table III, and placement of groups of classification in the space of the canonical variables is presented in Fig. 2.

The discriminant analysis of the patient classification according to the groups depending on the physico-typological features made by the method of incremental inclusion of the variables permitted to distinguish 13 signs, providing 76,5% accuracy of the classification of patients. The classification matrix is presented in Table IV.

The results of discriminant analysis of the classification of patients according to the groups depending on the

Table V. The results of discriminant analysis of the patient classification according to the physico-typological features

Parameters	Analysis of discriminant function Number of the variables in the model: 13 the Wilks' Lambda: 0,15097 F (54,534)=8,7659 p<0,0001					
	Wilks' Lambda	Partial lambda	F-extraction (3,179)	p-level	Tolerance	R^2
Integral index of the findings of neuropsychological study	0,285	0,529	53,069	0,000	0,103	0,897
Attention	0,173	0,871	8,800	0,000	0,131	0,869
Long-range auditory-and-speech memory	0,168	0,899	6,667	0,000	0,155	0,845
Integral index of memory	0,165	0,913	5,690	0,001	0,045	0,955
Optospatial memory	0,163	0,929	4,595	0,004	0,120	0,880
Working memory	0,159	0,951	3,096	0,028	0,204	0,796
Pyruvate	0,179	0,844	11,038	0,000	0,429	0,571
The age of beginning of alcohol abuse	0,170	0,887	7,564	0,000	0,141	0,859
The level of maladaptation	0,161	0,939	3,854	0,011	0,805	0,195
Delirium	0,161	0,935	4,128	0,007	0,216	0,784
Recurrent delirium	0,162	0,930	4,516	0,004	0,421	0,579
Psychoses	0,160	0,945	3,439	0,018	0,606	0,394
Cognitive impairments	0,157	0,962	2,338	0,075	0,179	0,821

physico-typological features are shown in Table V, and placement of groups of classification in the space of the canonical variables is presented in Fig. 3.

In our study the major indices were the integral index of the neurocognitive disorders, reduced ability of focus, sustains, or shift attention, indices of the working, long-range auditory-and-speech and optospatial memory, the level of pyruvate, the age of beginning of alcohol abuse, the level of maladaptation, cognitive impairments, psychoses and delirious states in both the history and during examination. Close to zero the Wilk's value (λ=0,15) and F=8,77 ($p<0,0001$) statistic value give the evidence of the rather high capacity of the discriminative functions to identify the groups of classification.

The list of variables that have the most significant impact on the patient classification according to the groups depending on the stage and physico-typological features also confirms the findings of the multicentric study.

In the summary, it should be noted that findings of the study have revealed the diverse interactions of the investigated indices and their contribution to the maladaptation formation in patients with alcohol dependence. This shows the complexity and multilayered impairments of the processes of psychosocial adaptation under the influence of numerous biological, clinical and social factors.

CONCLUSIONS

Thus, the results of the factor and discriminant analyses permitted to form the groups of indices that elucidated the main pathogenetic mechanisms of the maladaptation formation in patients with alcohol dependence. Such factors are neurocognitive deficit, the state of carbohydrate metabolism, the level of maladaptation, physico-typological features, clinical manifestations and hereditary load. The resulting data complement the existing views on the common pathogenetic mechanisms of the development of alcohol dependence.

REFERENCES

1. Tabachnikov S. I., Haponov K. D. Psykhosotsialni, klinichni ta terapevtychni aspekty suchasnoho patomorfozu alkoholnoi zalezhnosti. Arkhiv psykhiatrii. 2012; T.18,1(68):53-60.
2. Narkolohiia: natsionalnyi pidruchnyk za red. I. K. Sosina, Yu. F. Chuieva. Kharkiv: Kolehium, 2014:33-69.
3. Sanchez R. S., Stephens D. N., Duka D. T. Heightened Impulsivity: Associated with Family History of Alcohol Misuse, and a Consequence of Alcohol Intake. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2016;30,4: 450-461.
4. Kashirskaya E. I. Mehanizmyi i faktoryi riska formirovaniya narkoticheskoy i alkogolnoy zavisimosti u detey i podrostkov. Narkologiya. 2010;2:75-80.
5. Maruta N. O., Minko O. I. Emotsiini porushennia pry pohranychnykh psykhichnykh rozladakh ta alkoholnii zalezhnosti (diahnostyka ta pryntsypy likuvannia): metodychni rekomendatsii. Kharkiv, 2003. 20.
6. Paykova L. N. Trevozhno-depressivnyie i psihofiziologicheskie pokazateli emotsionalnyih i kognitivnyih narusheniy u bolnyih s addiktivnyim povedeniem. Psihicheskoe zdorove. 2009;2:49-51.
7. Kotov A. V. K prirode fenomena addiktsii v mehanizmah tselenapravlennoy aktivnosti. Psihicheskoe zdorove. 2008;4:57-67.

8. Chernobrovkina T. V., Kershengolts B. M., Artemchuk A. F. Sinergeticheskaya meditsina: teoreticheskie i prikladnyie aspektyi v addiktologii. Harkov: «Pleyada», 2007.240.
9. I. V. Linskyi, M. Yu. Ihnatov. Narkopatolohiia yak «dzerkalo» psykhichnoho zdorovia i hromadskoho blahopoluchchia ukrainskoho suspilstva. Mizhnarodnyi psykhiatrychnyi, psykhoterapevtychnyi ta psykhoanalitychnyi zhurnal. 2007; 1,1:76-84.
10. Ivanets N. N., Vinnikova M. A. Voprosyi klassifikatsii narkologicheskih zabolevaniy. V kn. Rukovodstvo po narkologii; pod red. N. N. Ivantsa. M.: «Medpraktika-M», 2002. T.1: 189-197.
11. Luriya A. R. Vyisshie korkovyie funktsii cheloveka. M.: Akademicheskiy prospekt, 2000. 506.
12. Roschina I. F., Zharikov G. A. Neyropsihologicheskiy metod v diagnostike myagkoy dementsii u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Zhurn. nevropatologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova. 1998; 98,2: 34-39.
13. Tomashevska O. Ya. Novi metodolohichni pidkhody stosovno vyvchennia porushen vuhlevodnoho obminu u zahalnii populiatsii. Osnovy diahnostyky, profilaktyky ta likuvannia endokrynnykh zakhvoriuvan. Lviv: NTSh, 1999. 32-44.

The study was carried out in accordance with the plan of scientific research of the National Medical University named after A.A. Bogomolets MoH Ukraine and is part of the research topic "Depression in the main forms of mental and somato-neurological pathology" (state registration number 0106U004079).

Conflict of interest:
The Author declare no conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR
Liliya V. Zhyvotovska
Medychna St., 1, 36013, Poltava, Ukraine
tel: +380677531590
e-mail: lzhyvotovska@gmail.com

Received: 16.04.2018
Accepted: 10.08.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY PATOLOGICZNEJ RAKA STERCZA WEDŁUG SKALI GLEASONA W BIOPSJI IGŁOWEJ I PREPARACIE PO LAPAROSKOPOWEJ RADYKALNEJ PROSTATEKTOMII

CONCORDANCE EVALUATION OF GLEASON SCORE BETWEEN LAPAROSCOPIC PROSTATECTOMY AND NEEDLE BIOPSY SPECIMENS

Marcin Cichocki, Tomasz Konecki, Zbigniew Jabłonowski
I KLINIKA UROLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, USK IM. WAM-CSW, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Rak stercza obecnie uznany jest za jeden z największych problemów medycznych szczególnie w krajach rozwiniętych. W Europie jest to najczęstszy nowotwór lity u mężczyzn – 214 przypadków zachorowań na 100 tys. mężczyzn. U mężczyzn jest drugą co do częstości przyczyną zgonów spowodowanych nowotworem. Wybór opcji terapeutycznej uzależniony jest od stopnia klinicznego zaawansowania (cTNM), stężenia PSA, wyniku w skali Gleasona. Wynik *Gleason score* przypisany do nowotworu po radykalnej prostatektomii jest najsilniejszym wskaźnikiem progresji.

Materiał i metody: Prospektywna analiza wyników badań histopatologicznych 54 chorych poddanych igłowej biopsji stercza, a następnie laparoskopowej radykalnej prostatektomii w I Klinice Urologii UM w Łodzi w latach 2015—2016. Oceniono potencjalny wpływ na zgodność oceny histopatologicznej następujących czynników: wiek pacjentów, objętość stercza oceniona podczas TRUS, poziom PSA w surowicy krwi oraz dodatni wynik badania DRE przed biopsją, stadium patologicznego zaawansowania według TNM, wystąpienie dodatniego marginesu chirurgicznego po operacji oraz przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Wyniki: Analizowane skale w biopsji i preparacie nie różnią się istotnie ($p>0,05$) zarówno co do oceny sumy skali Gleasona, jak i poszczególnych kategorii. Zgodność oceny pomiędzy biopsją i preparatem po prostatektomii wystąpiła w 36 przypadkach (66%). U 13 chorych (24%) różnica w sumie skali Gleasona różniła się o 1 w dół lub w górę. U 5 (9%) różnica ta wyniosła 2. Ogólny odsetek różnic w ocenie w biopsji i preparacie wyniósł 34%. Różnica w sumie skali Gleasona między biopsją a preparatem pooperacyjnym różni się istotnie ($p<0,05$) w przypadku podziału na grupy pod względem wystąpienia dodatniego marginesu chirurgicznego. Wyższe wyniki w skali Gleasona w biopsji dotyczą grupy z dodatnim marginesem.

Wnioski: W analizowanym materiale nie stwierdzono znaczących różnic w ocenie histopatologicznej złośliwości według skali Gleasona materiału pochodzącego z biopsji igłowej i preparatu pooperacyjnego pacjentów z rakiem stercza.

SŁOWA KLUCZOWE: rak prostaty, biopsja stercza, klasyfikacja Gleasona, prostatektomia laparoskopowa

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is currently one of the most important health issues especially for developed countries. It is the most common solid organ malignancy amongst men in Europe with 214 new cases per 100.000 men per year and the second most common cause of cancer death. The choice of therapy depends upon the clinical stage (cTNM), PSA level and Gleason histological score. Gleason score of radical prostatectomy specimens is the strongest predictor of disease progression.

Material and methods: Prospective analysis of the pathology reports in 54 patients who underwent TRUS-guided prostate biopsies and subsequent radical prostatectomy in the first department of urology Medical Univeristy in Lodz between 2015—2016. Gleason-score differences were examined for possible correlation with the following factors: age, prostate volume measured by TRUS, preoperative serum PSA level, abnormal digital rectal examination (DRE), pathologic stage (TNM system), positive surgical margins and the presence of metastasis in regional lymph nodes at prostatectomy.

Results: The prostate biopsy and prostatectomy Gleason scores did not differ significantly ($p>0.05$) when compared as a combined score and within the groups of primary and secondary grades. There were no differences in Gleason scores in 66 % of patients. Gleason scores differed by one unit in 13 patients (24%) and by 2 units in 5 patients (9%). There was a correlation between Gleason-score difference (prostatectomy minus biopsy) and positive surgical margin at radical prostatectomy with significantly higher Gleason score difference was higher in patients with positive surgical margin.

Conclusion: There were no significant differences between Gleason score on needle-biopsy and in prostatectomy specimens in the evaluated group of patients.

KEY WORDS: prostate cancer, prostate biopsy, Gleason score, laparoscopic prosatatectomy

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1193-1199

WSTĘP

Rak stercza obecnie uznany jest za jeden z największych problemów medycznych szczególnie w krajach rozwiniętych. W Europie jest to najczęstszy nowotwór lity u mężczyzn – 214 przypadków zachorowań na 100 tys. mężczyzn. Jest drugą co do częstości przyczyną zgonów spowodowanych nowotworem u mężczyzn [1]. W Stanach Zjednoczonych 1 na 5 diagnoz nowotworu złośliwego dotyczy raka gruczołu krokowego [2]. W Polsce w 2013 r. na raka stercza zachorowało 12162 (wsp. stand. 39,2), a liczba zgonów odnotowanych z tego powodu to 4281 (wsp. stand. 12,4) [3]. Długość życia pacjentów z rozpoznanym rakiem stercza stale wzrasta – pięcioletnie przeżycie w latach 1999–2001 wynosiło 73,4%, a w latach 2005–2007 już 83,4% [4]. Ma to również odzwierciedlenie w obciążeniu ekonomicznym. Szacuje się, że całkowite koszty opieki nad mężczyznami z rakiem prostaty w Europie przekroczyły 8,43 miliardów € [5]. Rozpoznanie raka opiera się na badaniu histopatologicznym wycinków pobranych z igłowej biopsji stercza pod kontrolą USG. Wybór opcji terapeutycznej uzależniony jest od wielu czynników. Najważniejsze to: stopień klinicznego zaawansowania (cTNM – *tumor, node, metastasis*), stężenie PSA w surowicy krwi, stopień złośliwości nowotworu według skali Gleasona oceniony przez patologa z wycinków biopsyjnych. Skala ta została opracowana przez Donalda Gleasona w 1966. Opiera się na ocenie architektoniki i wyglądu komórek nowotworowych w skali od 1 do 5 (1 – złośliwość najmniejsza, 5 – największa). Jako wynik podaje się sumę (*Gleason score*) kategorii dominującej w danym guzie (*primary pattern*) oraz kategorii drugiej co do częstości (*secondary pattern*). Jeżeli dominuje tylko jedna kategoria, to jest ona podwajana [6, 7]. W 2014 *International Society of Urological Pathology* (ISUP) dokonało modyfikacji w ocenie skali Gleasona. Wyniki Gleason score < 4 nie powinne być rozpoznawane na podstawie biopsji stercza, a dodatkowo podkreślono rolę rozdzielenia *Gleason score* 7 na 3+4 i 4+3. Ograniczono również stosowanie ocen w zakresie od 1 do 5, aby wyrównać klasyfikację raka stercza ze stopniowaniem innych nowotworów oraz wyeliminować anomalię, że najbardziej zróżnicowane raki mają *Gleason score* 6. Jako wynik ostateczny z biopsji igłowej podaje się sumę kategorii dominującej i kategorii o największej złośliwości. W ocenie preparatu po prostatektomii jako *Gleason score* podaje się sumę kategorii dominującej i drugiej co do częstości. Dodatkowo podaje się kategorię trzecią (*tertiary pattern*) w przypadku wystąpienia wartości 4 lub 5 powyżej 5% objętości preparatu. ISUP zaleca również nieużywanie wartości sumy *Gleason score* od 1 do 5 – klasyfikacja rozpoczyna się od sumy wynoszącej 6 [8]. System klasyfikacji Gleasona jest wartościowym i pomocnym narzędziem do prognostyki i leczenia mężczyzn z rakiem prostaty. Wynik skali Gleason koreluje z innymi zmiennymi patologicznymi, takimi jak: wielkość guza, poziom PSA w surowicy krwi, wystąpienie dodatniego marginesu po prostatektomii. Wynik *Gleason score* przypisany do nowotworu po radykalnej prostatektomii jest najsilniejszym wskaźnikiem progresji. Wśród praktykujących patologów występują nie tylko problemy z jej zastosowaniem, ale także względny brak powtarzalności wśród ekspertów [9].

CEL PRACY

Ocena zgodności analizy patologicznej raka stercza w biopsji igłowej i preparacie po laparoskopowej radykalnej prostatektomii ze szczególnym uwzględnieniem skali Gleasona. Identyfikacja czynników mogących mieć wpływ na różnice w takiej ocenie.

MATERIAŁ I METODY

Prospektywna analiza wyników badań histopatologicznych 54 chorych poddanych igłowej biopsji stercza, a następnie laparoskopowej radykalnej prostatektomii w I Klinice Urologii UM w Łodzi w latach 2015–2016. Wycinki biopsyjne pobierano posługując się automatycznym aparatem z igłą średnicy 18 gauge. Analizy histopatologicznej rdzeni tkankowych po biopsji stercza i preparatów pooperacyjnych dokonali patolodzy z Zakładu Patomorfologii UM w Łodzi. Preparat trafiał do oceny histopatologicznej losowo, a patolodzy oceniający preparat pooperacyjny nie znali wyników z biopsji. Dokonano porównania zgodności oceny: sumy *Gleason score primary pattern* i *secondary pattern*. Oceniono potencjalny wpływ na zgodność oceny histopatologicznej następujących czynników: wiek pacjentów, objętość stercza oceniona podczas TRUS, poziom PSA w surowicy krwi oraz dodatni wynik badania DRE przed biopsją, stadium patologicznego zaawansowania według TNM, wystąpienie dodatniego marginesu chirurgicznego po operacji oraz przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego PQStat wersja 1.6.4.110. Wyniki analizowanych skal w biopsji i preparacie porównywano testem Wilcoxona. Związek objętości stercza z różnicami między biopsja i preparatem analizowano szacując współczynniki korelacji Spearmana. Wyniki różnic biopsja – preparat w zależności od zmiennych grupujących analizowano testem U Manna-Whitney'a. Za istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p<0,05$, a za wysoce istotne przyjęto prawdopodobieństwo testowe na poziomie $p<0,01$.

WYNIKI

W badaniu wzięło udział 55 mężczyzn w wieku od 48 do 75 lat (średnia wieku 64 lata), w stadium patologicznego zaawansowania nowotworu od pT2aN0 do pT3bN1. Naciek nowotworu na pęcherzyki nasienne (pT3b) stwierdzono u 11 chorych (20%). Mediana PSA wyniosła 13,3 ng/ml

Tabela I. Rozkład sumy skali Gleasona w preparatach z biopsji i po prostatektomii radykalnej (przed zastosowaniem zmian ISUP 2014).

Gleason score	Biopsja n (%)	Preparat po LPR n (%)
4	1 (1,8)	0
5	1 (1,8)	0
6	23 (41,8)	25 (45,4)
7	25 (45,4)	21 (38,1)
8	2 (3,6)	4 (7,2)
9	3 (5,4)	4 (7,2)
10	0	0

LPR – laparoskopowa prostatektomia radykalna

Tabela II. Rozkład sumy skali Gleasona w preparatach z biopsji i po prostatektomii radykalnej po zastosowaniu zmian ISUP 2014.

Gleason score	ISUP grade	Biopsja n (%)	Preparat po LPR n (%)
2-6	1	25 (45,5)	25 (45,5)
7 (3+4)	2	24 (43,6)	19 (34,5)
7 (4+3)	3	1 (1,8)	2 (3,6)
8 (4+4 or 3+5 or 5+3	4	2 (3,6)	4 (7,2)
9-10	5	3 (5,4)	4 (7,2)

Tabela III. Wyniki analizowanych skal w biopsji i preparacie.

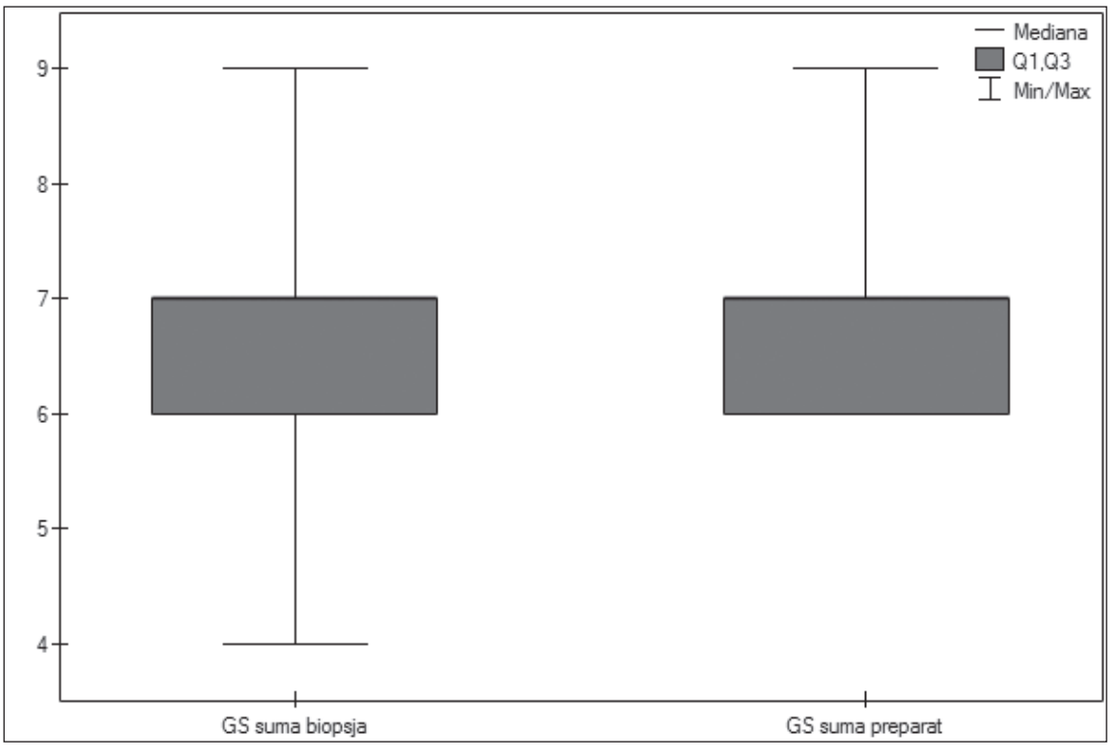
		Średnia arytmetyczna	Odchylenie standardowe	Minimum	Dolny kwartyl	Mediana	Górny kwartyl	Maksimum	Test Wilcoxona
GS suma	biopsja	6,65	0,89	4	6	7	7	9	Z=0,5458 p=0,5852
	preparat	6,72	0,83	6	6	7	7	9	
	różnica biopsja - preparat	-0,07	0,91	-3	0	0	0	2	
Primary GS	biopsja	3,09	0,49	2	3	3	3	5	Z=1,2476 p=0,2122
	preparat	3,20	0,53	3	3	3	3	5	
	różnica biopsja - preparat	-0,11	0,60	-3	0	0	0	1	
Secondary GS	biopsja	3,57	0,63	2	3	4	4	5	Z=0,6304 p=0,5284
	preparat	3,52	0,57	3	3	3	4	5	
	różnica biopsja - preparat	0,06	0,63	-1	0	0	0	2	

(od 2,52 do 89 ng/ml), a średni *Gleason score* 7 (od 6 do 9). Nieprawidłowe badanie *per rectum* (DRE) stwierdzono u 26 chorych (47%). Dwunastu (22%) pacjentów zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka. U 23 pacjentów wykonano limfadenektomię rozszerzoną, stwierdzając przerzuty w węzłach chłonnych u 6 (22%). U 14 (25%) pacjentów stwierdzono dodatni margines w preparacie pooperacyjnym. W tej grupie 10 chorych miało stadium zaawansowania pT3 (Tab. I, II)

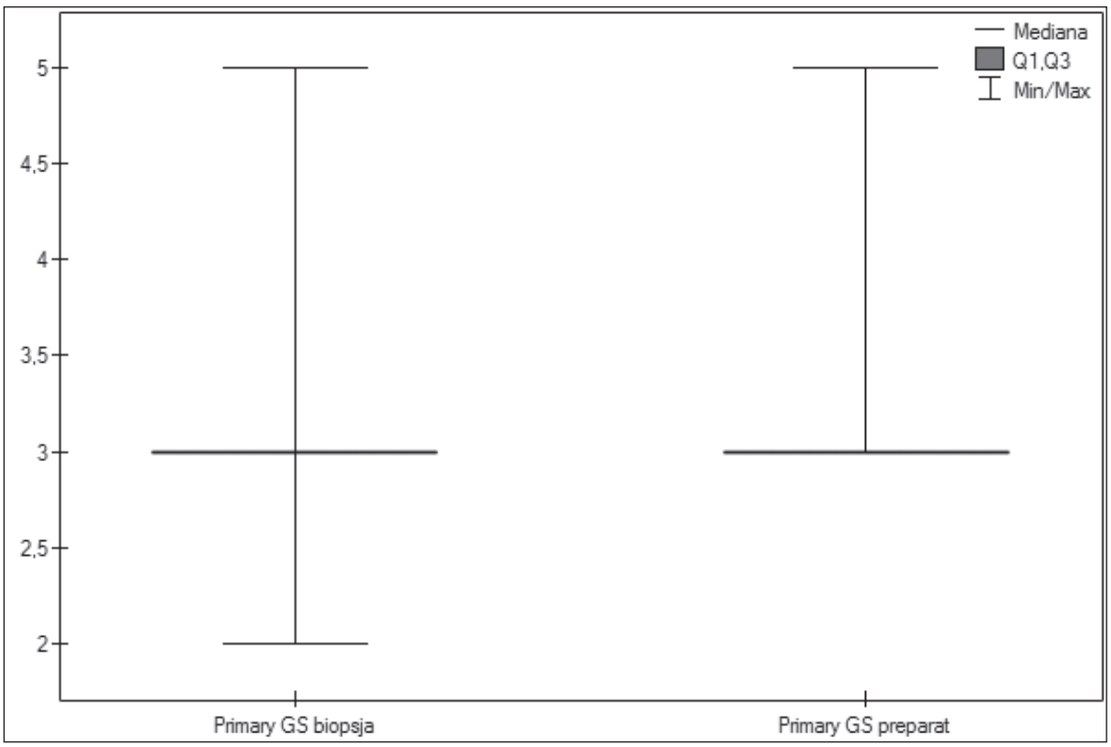
Wyniki analizowanych skal w biopsji i preparacie nie różnią się istotnie (p>0,05) zarówno co do oceny sumy skali Gleasona jak i poszczególnych kategorii (Tab. III).

U 13 chorych (24%) różnica w sumie skali Gleasona różniła się o 1: niedoszacowanie u 8 (14,%) a przeszacowanie u 5 (9%). U 5 (9%) różnica ta wyniosła 2.

Różnica w sumie skali Gleasona między biopsją a preparatem pooperacyjnym różni się istotnie (p<0,05) w przypadku podziału na grupy pod względem wystąpienia dodatniego marginesu chirurgicznego. Większa zgodność oceny w skali Gleasona wystąpiła w grupie pacjentów z ujemnym marginesem chirurgicznym. W przypadku grupy z dodatnim marginesem chirurgicznym niedoszacowanie Gleason score wystąpiło w 50% a zgodność oceny w 42%. Tylko u jednego chorego z dodatnim marginesem chirurgicznym obniżono wartość



Ryc. 1. Wyniki GS – suma w biopsji i preparacie.



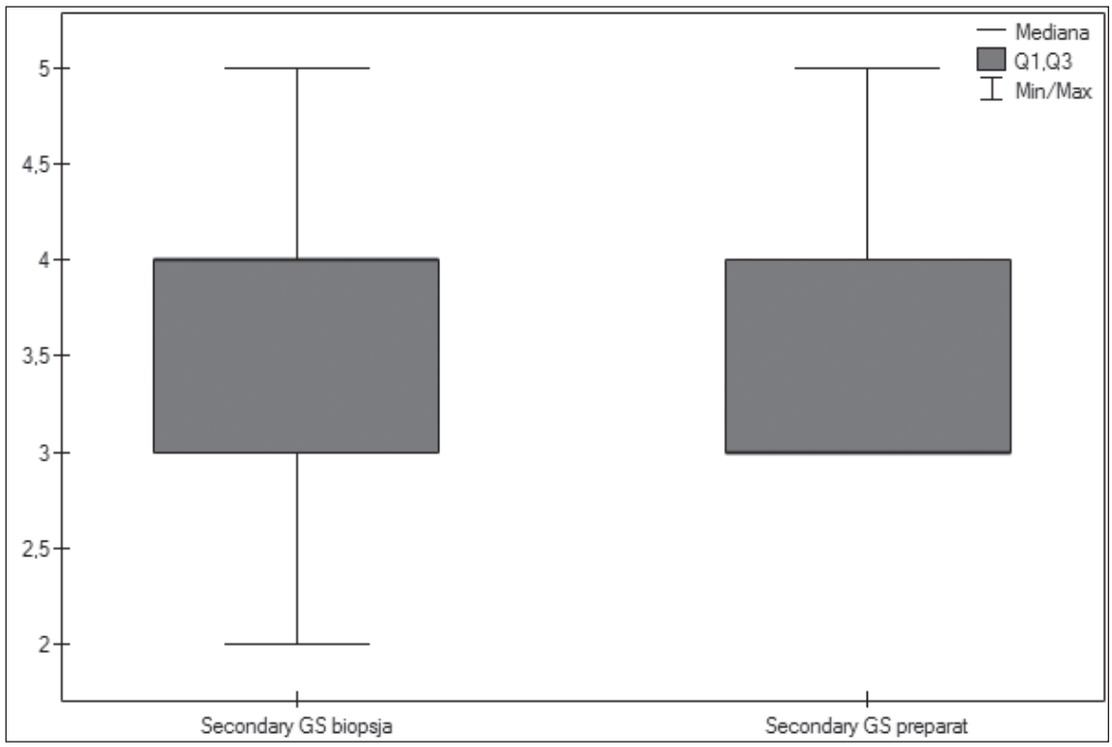
Ryc. 2. Wyniki primary GS w biopsji i preparacie.

Gleason score po operacji. Analiza pozostałych czynników nie wykazała różnic istotnych statystycznie (p>0,05) (Tab. IV).

Brak jest również istotnych (p>0,05) różnic wyników w przypadku analizy wpływu badanych czynników na wartości primary jak i secondary Gleason score (Ryc. 1–4).

DYSKUSJA

System klasyfikacji Gleasona pozostaje najczęściej stosowanym narzędziem prognostycznym i mającym olbrzymi wpływ na postępowanie u pacjentów z rakiem stercza. Ważne jest, aby wyniki z biopsji igłowej miały swoje odzwiercie-

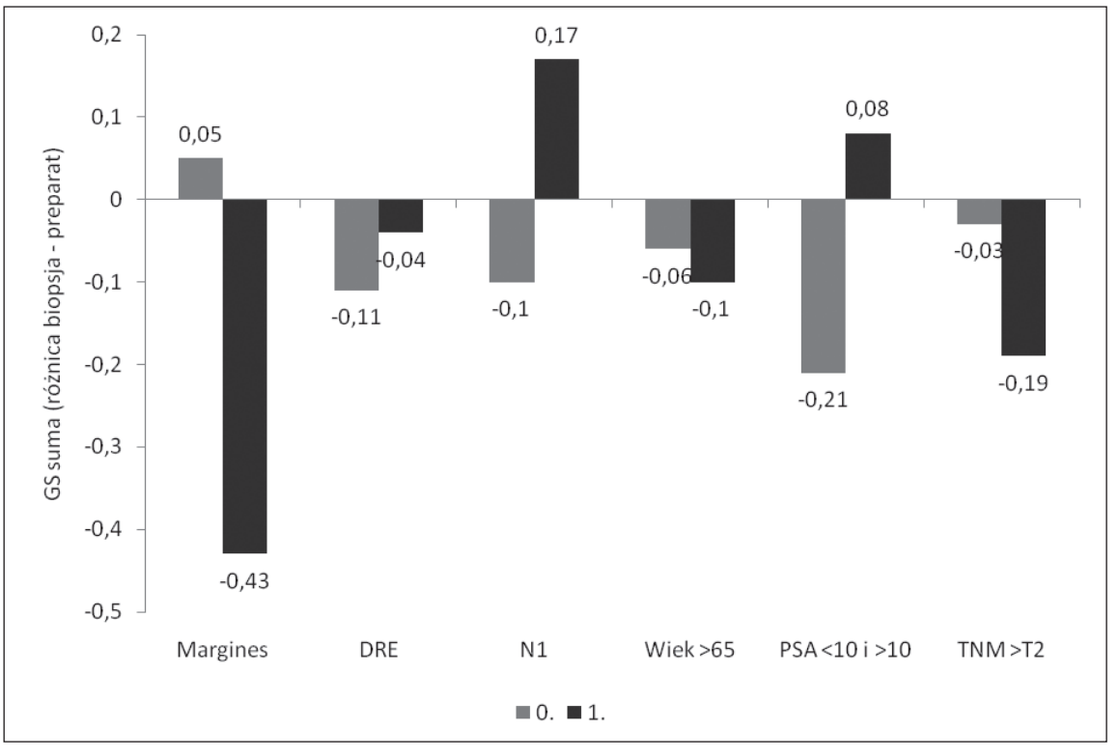


Ryc. 3. Wyniki *Secondary GS* w biopsji i preparacie.

Tabela IV. Suma *Gleason score* (różnica biopsja– preparat) w zależności od analizowanych czynników.

Czynnik		Średnia arytmetyczna	Odchylenie standardowe	Minimum	Dolny kwartyl	Mediana	Górny kwartyl	Maksimum	Test U Manna-Whitney'a
Margines	0	0,05	0,88	-3	0	0	0	2	Z=2,5253 p=0,0116
	1	-0,43	0,94	-2	-1	-0,5	0	2	
DRE	0	-0,11	0,99	-3	0	0	0	2	Z=0,0791 p=0,9369
	1	-0,04	0,82	-2	0	0	0	2	
N1	0	-0,10	0,81	-3	0	0	0	1	Z=0,2672 p=0,7893
	1	0,17	1,60	-2	-0,75	0	1,5	2	
Wiek >65	0	-0,06	1,01	-3	0	0	0	2	Z=0,2660 p=0,7902
	1	-0,10	0,72	-2	0	0	0	1	
PSA <10 i >10	0	-0,21	0,86	-3	0	0	0	1	Z=1,0899 p=0,2758
	1	0,08	0,95	-2	0	0	0	2	
TNM >T2	0	-0,03	0,79	-3	0	0	0	1	Z=1,0819 p=0,2793
	1	-0,19	1,17	-2	-1	0	0	2	

dlenie w badaniu preparatu pooperacyjnego. Analizując dostępne piśmiennictwo, można stwierdzić, że istnieją znaczące różnice dotyczące ocen złośliwości raka stercza według skali Gleasona dokonanych w różnym czasie przez jednego patologa (*intraobserver variability*), a także dokonanych przez różnych patologów (*interobserver variability*) tych samych



Ryc. 4. Suma skali Gleasona (różnica biopsja - preparat) w zależności analizowanych czynników.

wycinków tkankowych [10]. W zestawieniu danych dotyczących 3789 pacjentów z 18 badań stwierdzono ścisłą zgodność korelacji wyników według skali Gleasona w 43% przypadków, a różnicę o jeden stopień w dół lub w górę w 77%. Najczęstszym problemem jest niedoszacowanie złośliwości raka w biopsji igłowej, występujące w 42% przypadków. Co ważniejsze, może wystąpić również przeszacowanie złośliwości raka w biopsji, ale dotyczy to tylko 15% przypadków. Ogólnie rzecz ujmując, niekorzystne wyniki biopsji dokładnie przewidują niekorzystne wyniki w badaniu preparatu po prostatektomii radykalnej. Z kolei korzystne wyniki po biopsji niekoniecznie przewidują równie dobre w preparacie pooperacyjnym [9, 11, 12]. Najczęstsza stwierdzana rozbieżność w ocenie patologicznej to przypisanie punktacji Gleasona ≤4 w wycinkach z biopsji, która w preparacie pooperacyjnym została oceniona na Gleason 5–6 [13]. W naszych wynikach rozbieżności zarówno w sumie skali Gleasona, jak i poszczególnych jej składowych pomiędzy oceną z biopsji i z preparatu były znacząco mniejsze. Ogólny odsetek różnic w ocenie wyniósł 34%. Podobne wyniki uzyskał Teng-Fu Hsieh w grupie 52 chorych: brak zgodności w ocenie w 31% przypadków oraz brak wpływu liczby pobranych wycinków, objętości stercza i stężenia PSA na występujące błędy. Nie wykazano zależności istotnej statystycznie pomiędzy zgodnością ocen a dodatnim badaniem per rectum i stężeniem PSA >10 ng/ml, ale wystąpiła zauważalna tendencja wzrostu zgodności ocen w tych przypadkach. Może to mieć związek z większą objętością raka w ocenianym preparacie. Większa grupa badawcza pozwoliłaby uzyskać istotność statystyczną. W badaniu własnym wystąpiła istotna statystycznie różnica w sumie skali Gleasona między biopsją a preparatem pooperacyjnym w przypadku podziału na grupy pod względem wystąpienia dodatniego marginesu chirurgicznego. Kates i wsp. oceniając retrospektywie taką zależność na materiale 4082 chorych stwierdzili, że zgodność oceny w skali Gleasona przy dodatnim marginesie chirurgicznym wyniosła 44%, a niedoszacowanie 56%. Niższy *Gleason score* w przypadku dodatniego marginesu był skorelowany z mniejszą częstością nacieku na pęcherzyki nasienne, zajęcia węzłów chłonnych i wieloogniskowego naciekania torebki stercza (p <0.001) oraz zmniejsza ryzyko wznowy biochemicznej [14].

WNIOSKI

W analizowanym materiale nie stwierdzono znaczących różnic w ocenie histopatologicznej złośliwości według skali Gleasona materiału pochodzącego z biopsji igłowej i preparatu pooperacyjnego pacjentów z rakiem stercza. Nie odnotowano wpływu wieku, stadium patologicznego zaawansowania, poziomu PSA w surowicy krwi, objętości stercza, dodatniego badania DRE oraz zajętych węzłów chłonnych na zgodność oceny. Jedynie wyższe wartości skali Gleasona w biopsji były skorelowane z wystąpieniem dodatniego marginesu chirurgicznego w preparacie.

Praca finansowana przez UM w Łodzi z zadania badawczego Nr 502-03/5-138-02/502-54-167

PIŚMIENNICTWO

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J of Cancer. 2015;51:1164-1187.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. Ca-Cancer J Clin. 2016; 66: 7-30.
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut, 2015.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. Lancet. Onco. 2014;15:23-34.
5. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A et al. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet. Oncol. 2013;14:1165-1174.
6. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;111:58-64.
7. Schmidt C. Gleason scoring system faces change and debate. J Nat Cancer Instit. 2009;101:622-629.
8. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Sur Pathol. 2017;41:1-7.
9. Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M et al. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. BJU Intern. 2005;95: 1146-1152.
10. Allsbrook WC, Mangold KA, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. Human Pathol. 2001; 32: 81-88.
11. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Modern Patholog. 2004;17:292-306.
12. Algaba F, Arce Y, Oliver A et al. Prognostic parameters other than Gleason score for the daily evaluation of prostate cancer in needle biopsy. Eur Urol. 2005; 48: 566-571.
13. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S et al. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Sur Pathol. 1997;21:566-576.
14. Kates M, Sopko NA, Han M et al. Importance of Reporting the Gleason Score at the Positive Surgical Margin Site: Analysis of 4,082 Consecutive Radical Prostatectomy Cases. J Urol. 2016;195:337-342.

Konflikt intresów:
Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Marcin Cichocki
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź,
tel.: 426393531, fax 426368214
e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

Nadesłano: 02.03.2018
Zaakceptowano: 03.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

PROTECTION OF PATIENTS' RIGHTS IN THE EUROPEAN COURT OF HUMAN RIGHTS

OCHRONA PRAW PACJENTÓW W EUROPEJSKIM TRYBUNALE PRAW CZŁOWIEKA

Viktor V. Horodovenko[1], Vitalii M. Pashkov[2], Larysa G. Udovyka[1]
[1] STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION "ZAPORIZHZHIA NATIONAL UNIVERSITY", ZAPORIZHZHIA, UKRAINE
[2] POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRIY NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Currently, there is little attention paid to studying the characteristic features of the protection of patients' rights in the European Court of Human Rights, which is the fact determining the relevance of the scientific research in this area.

The aim: To define the basic rights of patients and summarize the practice of the European Court of Human Rights with regard to protection of patients' rights in order to formulate proposals as to the ways of the current legislation improvement.

Materials and methods: In the research, the practice of the European Court of Human Rights, international standards of justice, scientific publications of leading experts in the field of medical law, current and prospective Ukrainian and international laws were used. The research is based on the organic combination of philosophic approaches, general scientific and special legal research methods.

Review: The standards and mechanisms of ensuring the rights of patients were singled out from a whole number of international legal acts. In the Ukrainian legislation, the list of patients' rights corresponds to the main provisions of the Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient and other international legal acts. The protection of patients' rights in different countries varies based on differences in the laws, organization of the healthcare service as well as economic, social, cultural, religious and moral values. Simultaneously, there are common features in the legal protection of patients' rights, in particular appealing to the ECHR. While considering the cases involving protection of patients' rights based on the Articles of the Convention, the Court has developed a number of positive obligations of the state and minimum guarantees, which should be enshrined in national legislations to protect the rights of patients.

Conclusions: The absence in the national legislation of clearly defined concepts of medical law limits the potential of legal protection of the rights of patients and necessitates the development and adoption of a single legal act to efficiently regulate the rights and obligations of the physician and the patient, provide classification of healthcare services, procedures and conditions of the services provision, quality criteria, etc. The prospective Medical Code of Ukraine shall become such a normative legal act, since the need for its development provides prospects for further research in this area. The ECHR practice affects national legal practices, primarily in the information, social and educational aspects, contributes to development and adoption of new concepts, court legal culture and a new reference system to comply with the Convention and Court practices.

KEY WORDS: European Court of Human Rights, medical law, health care, healthcare services, right to life, patients' rights, legal protection, legal proceedings

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1200-1206

INTRODUCTION

The complex and controversial process of reforming the healthcare system in Ukraine, low level of quality of health care and provision of healthcare services to the population against the background of an increase in the citizens' legal awareness of their rights to health care, rise in the level of legal conscience of the citizens and their legal activity, have resulted in the growing number of legal conflicts with regard to medical activities and intensification of legal protection of patients' rights. Some of the conflicts arise from legal relations in the process of health care provision; others are caused by offenses in providing health care. Despite the administrative, criminal or civil nature of legal conflicts determined by the subject of legal regulation, the settlement of a legal conflict and, simultaneously, the most effective means of protecting the rights of patients is legal protection.

By the Constitution of Ukraine, citizens have the right to take a legal action for protection of violated rights. Legal protection of the patient's rights is an option for the restoration of violated rights, which is guaranteed by modern national states. An important role in the legal protection of patients' rights not only in Ukraine but also in many European countries is played by the European Court of Human Rights, which both protects the rights of patients and affects reforming national medical laws and legal proceedings with regard to health care.

THE AIM

To determine the rights of patients under national and international legislation, practice of legal proceedings of cases involving protection of patients' rights in the

European Court of Human Rights in order to formulate proposals with regard to the ways of improvement of the current national legislation and legal practice in this field of public relations.

MATERIALS AND METHODS

In order to achieve the goal, the judgments and decisions of the European Court of Human Rights with regard to protection of patients' rights were analysed. The judgments and decisions were accessed through the official websites of the European Court of Human Rights [1] as well as the Supreme Court of Ukraine, Ministry of Justice of Ukraine, Verkhovna Rada of Ukraine. Moreover, the international medical law and medical laws of Ukraine, Poland, Latvia, Lithuania and Estonia were studied. In the course of the study, the methods of data extract and content analysis were applied. In addition, scientific publications of leading experts in medical law, the current and prospective international and national legislation were used in the work.

The methodology of this scientific publication is based on the organic combination of philosophic approaches, general scientific and special legal research methods. In particular, the system method is used to carry out a system analysis of the current legislation regulating the procedure of proceedings involving protection of patients' rights. The techniques of the logical method allow determining the most common types of violations of patients' rights. The structural and functional method enables revealing the main aspects of proceedings in the European Court of Human Rights of the relevant category. The comparative legal method allows comparing the experience of foreign countries in legal protection of patients' rights. The method of legal modelling is used to formulate proposals in order to improve the current legislation and practice of proceedings involving protection of patients' rights.

The analysis of scientific sources clearly shows that the issues of medical law and the rights of patients were studied by the recognised scholars, namely: V. M. Pashkov [2-9], Ya. F. Radysh [10], S. H. Stetsenko [11], I. Ya. Seniuta [12], M. Derts & T. Rek [13], D. Karkovska [14], L. Paprzhytskyi, K. Zghrizek, L. Tsvaak, J. Overall, A. Taylor, B. Toebes, D. P. Fidler, S. Harmon, T. Torrey, M. H. Silver, R. Klein, G. L. Whittier, L. B. Sneideman, F. J. Girsh, etc. Meanwhile, the issues of legal proceedings involving protection of patients' rights in the European Court of Human Rights have not been given sufficient attention.

REVIEW AND DISCUSSION

The progress of medical science and practice, especially throughout the twentieth century, has resulted in capability of treating some complicated diseases and allowed mankind to learn and regulate subtle biological processes. Meanwhile, not every achievement of the healthcare system has yielded positive results. Though it is impossible as a matter of principle, currently health practitioners have no obligation to ensure recovery, improvement of the quality of life and increase in life expectancy for sick people. Most frequently these circumstances result in misunderstandings and conflicts between the interests of patients and physicians, which is likely to give rise to further legal conflicts. In this aspect there are significant problems, namely adverse outcomes of medical interventions and defects in healthcare service provision. A characteristic feature of medical profession is existence of a sufficiently large number of reasons for possible dissatisfaction of patients. Even a slightest deviation from the results expected by the patient may provoke a conflict situation. When it comes to life and health, a human's consciousness and emotions are in a particular state. Errors can be made in any human activity; however, they never acquire such social significance in any other field but medicine [12, pp. 177-178].

Recognizing the potential risks and threats to patients that arise in health care, a number of international legal instruments set out the standards and mechanisms to ensure the rights of patients, primarily the Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient, adopted by the 34th World Medical Assembly in 1981. The Declaration provides for the following rights of patients: a) the right to choose freely his/her physician; b) the right to be cared for by a physician whom the patient knows to be free to make clinical and ethical judgements without any outside interference; c) the right to give or withhold consent to treatment after receiving adequate information; d) the right to expect that his/her physician will respect the confidentiality of medical and personal information about him/her; e) the right to die with dignity; e) the right to receive or to decline spiritual and moral comfort including the help of a minister of his/her chosen religion.

When studying legal protection of patients' rights, the attention should be paid to the following acts as well: the European Code of Social Security (1990), Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe (1994), Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine (1996), the European Charter of Patients' Rights (2002), Recommendations of the Committee of Ministers of the Council of Europe "On universal access to health care", "On criteria for the management of waiting lists and waiting times in health care", "On caring for people with chronic conditions", etc. In the last decade of the twentieth century, many countries adopted special laws to protect the rights of patients, including Finland (1992), the Netherlands (1996), Israel and Lithuania (1996), Iceland (1997), Denmark and Turkey (1998), Norway (2000), Croatia (2004), Scotland (2011). In addition, many countries have introduced the institution of Health Ombudsman (Patients' Rights Ombudsman), in particular Finland, Austria, Israel, Great Britain, Norway and Croatia [15].

In Ukraine, the rights of patients are provided for by the Constitution of Ukraine [16], the law of Ukraine "Fundamentals of the Ukrainian Health Care Legislation" [17] and the Civil Code of Ukraine [18]. Under the Ukrainian laws, patients have the following rights: the right to life; medical care; freedom of choice; personal integrity; med-

ical information; medical secrecy; tactful attitude, actions and thoughts based on the principles of universal morality from health care providers and pharmaceutists; admission to them of other health care providers; admission to them of family members, a guardian or a caretaker; admission to them of a notary and a lawyer; admission to them of a minister of their chosen religion to carry out services and religious rites; full awareness and voluntary consent to medical biological experiments; donorship of blood and its components; transplantation of organs and other human tissues as a special method of treatment; artificial insemination and embryo transfer; methods of sterilization; voluntary abortion; change (correction) of sex; independent medical examination; compensation for damage caused to health; legal protection against any unlawful discrimination related to the state of health; appeal against wrongful decisions and actions of medical practitioners, healthcare institutions and bodies.

This list of patients' rights in Ukraine complies with the main provisions of the Lisbon Declaration on the Rights of the Patient and other regulatory legal acts on the rights of patients. Unfortunately, meanwhile there is no special law on protection of patients' rights in Ukraine, regardless of the draft laws registered with the Parliament in 2003, 2007 and 2013. As well, there is a significant drawback in the protection of patients' rights, which consists in the absence of the Ombudsman institution for protection of patients' rights in Ukraine. The need for the introduction of such an institution was stressed by V. M. Pashkov, who clearly expressed that the Patients' Rights Ombudsman institution "is perceived in modern conditions as a necessary element of the national system of human rights protection in the field of health care, a key link in the process of transformation in the countries, which have chosen the path of democracy and rule of law" [19, p.132].

The analysis of the current state of the healthcare system in Ukraine and practice of legal protection of patients' rights has laid grounds for revealing the following potential violations of patients' rights: refusal to provide health care services; unlawful demand for payment of health care service provision, unless specifically stipulated by the current law, or demand for payment of voluntary contributions; infliction of physical or moral damage to a person caused by medical errors; provision of poor-quality health care services, which do not meet the established state standards; surgical intervention, transplantation of organs or other human tissues without consent of the patient or his relatives, in case such a consent is provided for by the current legislation; illegal placement of patients in mental facilities (without the patient's consent or having no reason to consider the patient socially dangerous); violation of the right to privacy (confidentiality) of information about the state of health (medical secrecy); infecting patients with dangerous diseases when providing health care services due to violation of sanitary conditions; health care services provision by a person without appropriate qualification or licence to medical practice, which caused pecuniary and non-pecuniary damage to the patient; non-establishing or establishing wrong diagnosis to a patient, which resulted in incorrect treatment, unnecessary costs for purchase of medication, refusal from surgical intervention or consent to surgery without proper grounds and needs; insult of the patient by health practitioners (institution); extortion or obtaining unlawful benefits by a physician or other staff as a condition for provision of free health care services provided for by the current legislation; refusal of the doctor to prescribe medication, taking of which is required by the established diagnosis, or prescription of medications, taking of which is not stipulated by the established diagnosis and has no general revitalizing effect. This list is not comprehensive, given the expansion of healthcare services and activities.

However, some researchers draw attention to the violation of the rights of patients due to the lack of early diagnosis for timely detection of certain diseases [20, pp. 1108 – 1113].

The protection of patients' rights in different countries has its own characteristic features, given the differences in legislation, organization of healthcare services, economic, social, cultural, religious and moral values. Simultaneously, there are common features in the legal protection of patients' rights. For instance, in the countries that have adopted the relevant laws, which guarantee the right to choose a horizontal contractual relationship between the patient and the healthcare institution, patients file complaints against doctors with civil courts (in particular, in the Netherlands, Lithuania and France). The use of administrative procedures for protection of patients' rights is more common in the countries which use a vertical type of relationship (in particular Finland, Iceland and Denmark). Moreover, in these countries the obligations of healthcare institutions are provided for by the law on the procedure of healthcare services provision.

The experience of Poland, which has made significant efforts in the area of patients' rights protection, is of particular interest. The Constitution of the Republic of Poland adopted on 2 April, 1997 contains a number of provisions with regard to health care. In addition to the usual rules of non-discrimination, these provisions state that no person may be subjected to scientific, including medical, experiments except by his/her free consent (Article 39); all persons have the right to health protection; public authorities must guarantee all persons, regardless of their financial condition, an equal access to healthcare services to be financed by public funds; the conditions and methods of providing such services shall be provided for by the legislation (Article 68) [21].

For a long time, various legal acts have constituted legal sources for patients' rights in Poland. The absence of an integrated approach and a single legal act has caused significant difficulties in the implementation and protection of the rights of the patient. In 1998, the Primate Non Nocere Association of Patients developed a number of amendments to the legislation. The significant steps taken for optimizing the area of patients' rights protection were as follows: the establishment of the Patients' Rights Office

in 2002 (instead of the Complaints and Requests Office) and adoption of the Law on the Rights of the Patient and the Patients' Rights Ombudsman in 2008 [22]. The law distinguishes between the general and specific rights of the patient. The list of patients' rights is large and contains, in particular, the following rights: the right to health care; the right to information; the right to present to the doctor the opinion on the information received; the right of the patient to confidentiality of information related to him/her; the right to give consent to healthcare services provision; the right to respect for the dignity of the patient; the right to die with dignity; the right to pain relief; the right to access to medical documents; the right to respect for private and family life, etc. The legislative initiatives and measures taken have improved the situation concerning patients' rights in Poland.

Protection of patients' rights in Ukraine, as in any other social state governed by the rule of law, can be carried out in non-jurisdictional (self-protection of rights and legitimate interests) and jurisdictional (according to a special administrative procedure, or general procedure, in court) forms. According to Article 55 of the Constitution of Ukraine, after exhausting all domestic legal remedies, every person has the right to appeal for the protection of his or her rights and freedoms to the relevant international judicial institutions or to the relevant bodies of international organisations of which Ukraine is a member or participant.

Over the past decade, legal protection of patients' rights in the European Court of Human Rights has become increasingly important both for Ukraine and other European countries. The significance of the ECHR practice for Ukraine is stipulated not only by the binding nature of its judgments but also by recognition of the Court practices as a source of law in Ukraine by the Law "Enforcement of Judgments and the Application of the Case-Law of the European Court of Human Rights", which creates increased opportunities for their application at the national level. In addition, the ECHR practice affects the reform and development of the national medical law and legislation of modern countries, serves to protect the right to health and provide for the uniform interpretation of the European law by the states.

It should be noted that the European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (1950) makes no direct provision for protection of the right to healthcare as well as of other socio-economic rights. However, filing an appeal to protect this right is possible under several Articles of the 1950 Convention. There is such a practice of the European Court of Human Rights when the following rights are violated, namely: right to life (Article 2 of the Convention), prohibition of torture (Article 3), right to liberty and security (Article 5), right to a fair trial (Article 6), right to respect for private and family life, inviolability of the home (Article 8), freedom of expression (Article 10), Right to an effective remedy (Article 13), etc. [23]. The cases involving protection of patients' rights are considered by the European Court of Human Rights within the framework of the right to life, personal integrity, privacy and protection against discrimination.

Moreover, in the practice related to the protection of patients' rights the European Court of Human Rights applies a number of Treaties of the Council of Europe, namely: the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine and the Convention on Human Rights and Biomedicine (valid from 1 December, 1999); Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (valid from 1 September, 2007); Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin (valid from 1 May, 2006); European Social Charter (valid from 26 February, 1965); European Social Charter (revised) (valid from 1 July, 1999); European Code of Social Security (valid from 17 March, 1968); European Code of Social Security (revised) (valid from 6 November, 1990); European Convention on Social and Medical Assistance (valid from 1 July,1954).

The application of the Council of Europe Treaties in the case-law of the European Court of Human Rights is stipulated by the need to take into account the latest achievements in medicine and biotechnology and protect the human rights associated with their implementation. As well this shows a dynamic nature of the ECHR decisions, the existence of complex and unresolved problems in the field of the human rights protection.

Legal protection of patients' rights is primarily related to realization of the right to life. Proper biological and social functioning of a person is impossible without health. The realization of the right to life in full is possible only when the right to health is guaranteed. The right to life is protected by Article 2 of the Convention. In accordance with the established practice of the ECHR, this right is considered violated not only in case of deprivation of life but also when a serious damage to the human body is made, which did not result in death but posed a serious threat to life. First and foremost, the state should refrain from intentional deprivation of a human's life ("McCann and others v. the United Kingdom" [24] – 1995), guarantee protection against arbitrary deprivation of life, death caused when using force by the private person ("Ergi v. Turkey" – 1998; "Yasa v. Turkey" – 1998).

The practice of the European Court of Human Rights with regard to protection of patients, who have suffered as a result of the failure to provide timely, adequate and necessary health care, is of great importance as well. This is especially relevant to persons who are deprived of liberty. The Court agrees that the quality of health care in medical facilities of penal institutions may not always be of the quality provided by the best public healthcare institutions. The Court provides for sufficient flexibility in determining the standards of healthcare in each case [25; 26]. However, the state should care for adequate protection of health and welfare of persons under its control, in particular, by providing necessary and adequate healthcare [27; 28; 29]. Under the general rule, medical treatment should be com-

petent, timely and adequate. The lack of adequate treatment is violation of Article 3 of the Convention, in case it resulted in deterioration of health or other serious consequences. In particular, the issue of the failure to provide healthcare or of untimely, incomplete provision of proper healthcare to the respective category of persons was considered in the following judgments: "Malenko v. Ukraine" [30], "Isayev v. Ukraine"[31], "Visloguzov v. Ukraine" [32], "Kaverzin vs. Ukraine" [33], "Kharchenko v. Ukraine" [34], "Okhrimenko v. Ukraine" [35], "Ukhan v. Ukraine" [36], "Pokhlebin v. Ukraine" [37], etc.

The ECHR also adheres to the position that it is the positive obligation of the state to protect human life from infringement by third parties or from the risk of disease that can cause death. However, this interpretation can only be applied in exceptional cases, given the extent and nature of the damage caused to a person.

The positive obligation of the state is protection of the human life and existence of an effective independent forensic system, which allows establishing the cause of death if it occurred in a hospital or if the patient was under constant and effective control, and responsibility of the medical staff in each case. Article 2 of the Convention provides for the minimum procedural requirements, according to which, in cases the state or its representatives are potentially liable for the death of a person, the circumstances that cause doubts should be subject to effective investigation or scrutiny, which will allow sensitizing the public to the facts and, in the first place, informing the relatives. If nothing indicates that the authorities assessed the evidence arbitrarily, the ECHR can trust the facts established by national authorities [38].

In the context of protection of the right to life, special attention should be paid to the ECHR practice with regard to euthanasia (Pretty v. United Kingdom) [39]. In such cases, the Court proceeds from the view that the right to life cannot be interpreted without distortion of its meaning in a way that implies a diametrically opposed right, namely the right to death. Under the Convention, the states are prohibited to allow acts aimed at depriving a human of his/her life.

The ECHR also adheres to the position that cases of death of patients in healthcare institutions should be considered within the shortest time possible ("Byrzykowski v. Poland"). In the judgment of 27 June, 2006 in the case of Byrzykowski v. Poland, the Court emphasized on the need for prompt consideration of cases involving death of persons in healthcare institutions. The errors made by practitioners should be ascertained fast. Then, this information should be immediately disseminated among the healthcare facility staff in order to prevent repetition of negative experience in the future and guarantee provision of more professional healthcare services to patients. Therefore, the Court held that Article 2 of the Convention was violated, which resulted in conducting improper investigation into the death of the applicant's wife and damaging the health of his son. However, several judgments of the ECHR drew attention to the fact that the 1950 Convention does not guarantee socio-economic rights, including the right to free health care, and that complaints about the quality of health care are not in dispute, according to the provisions of the Convention or the Protocols thereto [40].

Against the background of the economic and financial crisis that has spread to most modern states, a high cost of health care and healthcare services, massive impoverishment of the population of Ukraine, special attention should be paid to consideration by the ECHR of the cases related to treatment fees. Thus, in the case ("Nitecki v. Poland" (dec.), no. 65653/01, 21 March 2002) [41] the applicant, who suffered from a rare life-threatening condition, claimed that he had no means to treat it. The applicant complained to the Court that the authorities had declined his request to refund the cost of the treatment in whole (The Health Insurance Fund only covered 70% of the costs). The court stated that an issue may arise under Article 2 where it is shown that the authorities of a State put an individual's life at risk through the denial of health care which they have undertaken to make available to the population generally. The applicant's case did not fall under the described situation. Thus, the Court considers that the state is obliged to guarantee the provision of health care to the population in general and, at the same time, takes into account the peculiarities of the relevant domestic law. Cases of rare conditions are not subject to this provision [41].

One of the important positive consequences of the patient's appeal to the European Court of Human Rights with regard to the protection of violated rights may be just satisfaction (reparation for material and moral damage). Just satisfaction is provided for by Article 41 of the said Convention and is granted by the European Court to the injured party in case of recognition of violation of its provisions and in case of insufficient reparation provided for by the domestic law of the Contracting State. Thus, in the cases "Draon v. France", "Maurice v. France" [42], the Court held that there had been a violation of Article 1 of Protocol No. 1 (protection of property) to the European Convention on Human Rights, as after the law had entered into force, the applicants lost the opportunity to claim compensation for one of the major damages, which accounted for a significant amount. As a result of this law application, the applicants were deprived, without additional compensation, of a significant portion of the amount they had claimed for as a compensation for the damages inflicted.

A number of ECHR judgments with regard to the protection of the right to information and confidentiality of information, right to respect for private and family life, right to physical and moral integrity, right to a favourable environmental are also related to the protection of patients' rights. Such cases are considered based on Article 8 (the right to respect for private and family life). The ECHR pays considerable attention to cases of mental health, especially of the persons deprived of their liberty. Such cases are considered in accordance with Article 2 and Article 3 of the Convention (prohibition of inhuman and degrading treatment). The analysis of the relevant ECHR judgments requires a separate study and is a topical issue of scientific

research. Given that the case-law of courts in Ukraine has no significant experience in consideration of cases of this category, the experience of the ECHR is essential for improving the national health care legislation.

CONCLUSIONS

Having analysed the ECHR practice, we can conclude that the Court have developed such positive obligations and minimum guarantees that should be enshrined in national legislations with the view of protecting patients' rights: the state should guarantee timely, appropriate, qualified and necessary health care (the Court provides a sufficient flexibility in determining the standards of health care in each specific case; cases of rare conditions are not subject to this provision); the state should protect human life from infringement by third parties or from the risk of disease that can cause death (this interpretation can only be applied in exceptional cases, given the extent and nature of the damage caused to a person); the state should ensure the existence of an effective independent forensic system, which allows establishing the cause of death if it occurred in a hospital or if the patient was under constant and effective control, and responsibility of the medical staff; cases involving death of patients in healthcare institutions should be considered within the shortest time possible; the state should guarantee access of the patient to his/her medical records and to the information about the risks to life and health associated with participation in experiments; states are obliged to organise their healthcare systems in the way that the exercise by healthcare providers of their right to freedom of conscience in the professional context should not interfere with the right of patients to have access to the services they are legally entitled to. The analysis showed that in its judgments the ECHR addresses a wide range of issues related to protection of the human right to health and rights of patients. It is vital for the national justice to have several key Court Judgments which would become the basis for this category of cases and, simultaneously, enable considering the domestic experience and Ukrainian legal culture.

The absence in the national legislation of the law on patients' rights limits the potential of legal protection of the rights of patients and necessitates the development and adoption of a single legal act, determines the prospects for further research of this issue. One of the important factors for the reform of healthcare legislation and adoption of the Law of Ukraine "On the Rights of the Patient" is the Association Agreement between Ukraine and the European Union, according to which the Contracting Parties should develop cooperation in the field of health care in order to improve its safety and protect human health as a premise for sustainable development and economic growth. Thus, the creation of a body for protection of patients' rights is obligatory for Ukraine. The ECHR practice affects national legal practices, primarily in the information, social and educational aspects, contributes to development and adoption of new concepts, court legal culture and a new reference system to comply with the Convention and Court practices.

REFERENCES

1. European Court of Human Rights, [Online], available at: https://hudoc.echr.coe.int/tkp197/search.asp?skin=hudoc-en (Accessed 20 June 2018).
2. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Andrii A. Olefir (2016), The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXIX, No 3 (II), pp. 582-586.
3. Vitalii Pashkov, Yevhen Hrekov, Maryna Hrekova (2017), European experience of regulating distance selling of medicines for Ukraine. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 1, pp. 96-100.
4. Vitalii M. Pashkov, Andrii A. Olefir and Oleksiy Y. Bytyak. (2017), Legal features of the drug advertising. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 1, pp. 133-138.
5. Vitalii Pashkov, Nataliia Hutorova and Andrii Harkusha (2017), VAT rates on medical devices: foreign experience and Ukrainian practice. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 2 (I), pp. 345-347.
6. Vitalii Pashkov, Andrii Harkusha and Oleksii Bytiak (2017), Advertising of medical devices: foreign experience and Ukrainian practice. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 3 (I), pp. 456-461.
7. Vitalii Pashkov, Alla Kotvitska and Petro Noha (2017), Protecting the rights of producers of original medicines. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 4, pp. 834 – 837.
8. Vitalii Pashkov, Aleksey Soloviov and Andrii Olefir (2017), Legal aspects of counteracting the trafficking of falsified medicines in the European Union. Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 4, pp. 843-849.
9. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova and Petro P. Noha (2016), Principle of serviceability and gratuitousness in transplantation? Wiadomości Lekarskie, Vol. LXIX, No 3 (II), pp. 565-568.
10. Radysh Ya. F. (2005), Medychne strakhuvannia: navchalnyi posibnyk [Medical insurance: textbook]. Kyiv: NADU.
11. Stetsenko S. H., Stetsenko V. Yu. and Seniuta I. Ya. (2008), Medychne pravo Ukrainy: pidruchnyk [Medical law of Ukraine: textbook]. Kyiv: Pravova yednist.
12. Senyuta I. Ya. (2007), Medychne pravo: pravo liudyny na okhoronu zdorovia: monohrafiia [Medical law: the human right to health care: monograph]. Lviv: Astroliabiia.
13. Dercz M. and Rek T. (2006) Komentarz, Ustawa o zakładach opieki zdrowotnej, ABC a Wolters Kluwer business, Warszawa.
14. Karkowska D. (2010) Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, ABC a Wolters Kluwer business, Warszawa.
15. Patients' Rights Ombudsman, [Online], available at: http://www.vz.kiev.ua/ru/ombudsmen-z-prav-paciyenta/ (Accessed 20 June 2018) (in Ukrainian).
16. Constitution of Ukraine. The Law as of 28/06/1996 No 254к/96-ВР (The new version of the Law as of 15/03/2016), [Online], available at: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/254к/96-вр. (Accessed 20 June 2018) (in Ukrainian).
17. Fundamentals of the Ukrainian Health Care Legislation: the Law of Ukraine as of 19.11.1992 № 2801-XII (The new version of the Law as of 01.01.2016), [Online], available at: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2801-12 (Accessed 20 June 2018) (in Ukrainian).
18. The Civil Code of Ukraine: the Law, the Code as of 16.01.2003 № 435-IV (The new version of the Law as of 01.04.2016), [Online], available at: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/435-15 (Accessed 20 June 2018) (in Ukrainian).
19. Pashkov V.M. (2015) Diialnist ombudsmena z prav patsiientiv yak zasib rehuliuiuchoho vplyvu derzhavy [Activity of the Patients' Rights Ombudsman as a means of the state's regulatory influence], Ekonomichna teoriia ta pravo, [Online], No 3, pp. 124-136, available at: file:///C:/Users/%D0%90%D0%B4%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80/Downloads/Vnyua_etp_2015_3_21.pdf (Accessed 20 June 2018).

20. Vasyl Tatsiy, Anna Gutrova and Vitalii Pashkov (2017), Legal aspect's of cancer diseases prophylactics: patients' rights context Wiadomości Lekarskie, Vol. LXX, No 6, pp. 1108-1113.
21. Constitution of the Polish Republic. Text dated 2 April 1997. (Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, 16 July 1997, No. 78, pp. 2413-2470, Text No. 483) http://www.oefre.unibe.ch/law/icl/pl00000_.html (Accessed 20 June 2018).
22. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, [Online], available at: https://www.lexlege.pl/ustawa-o-prawach-pacjenta-i-rzeczniku-praw-pacjenta/(Accessed 21 June 2018).
23. The Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (1950) ratified by the Law of Ukraine No 475/97-BP of July 17, 1997, [Online], available at: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/995_004 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
24. Case of McCann and others v. the United Kingdom, [Online], available at: http://www.scourt.gov.ua/clients/vsu/vsu.nsf/(print)/AC7E4FDEA1043C2AC22580F8003E2AFA (Accessed 22 June 2018).
25. Case of Aleksanyan v. Russia, judg. 22 December 2008, § 140, [Online], available at: http://www.hivlaw.ch/weitere-rechtsfragen/EGMR_2008_%20RUSSIA.pdf (Accessed 22 June 2018).
26. Petukhov v. Ukraine, judg. 21 October 2010, § 89, [Online], available at: file:///C:/Documents%20and%20Settings/User/%D0%9C%D0%BE%D0%B8%20%D0%B4%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/Downloads/001-101173.pdf. (Accessed 22 June 2018).
27. Mechenkov v. Russia judg. 7 Feb. 2008, § 101, [Online], available at: http://www.globalhealthrights.org/wp-content/uploads/2013/10/Mechenkov-Russia-2008.pdf (Accessed 22 June 2018).
28. Kudla v. Poland, judg. 26 Oct. 2000, §94, [Online], available at:
29. Hurtado v. Switzerland, judg. 28 Jan. 1994, [Online], available at:
30. Case of Malenko v. Ukraine, (Application No 18660/03), [Online], available at: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/974_734 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
31. Case of Isayev v. Ukraine, (Application No 28827/02), [Online], available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/SO5934.html (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
32. Case of Visloguzov v. Ukraine, (Application No 32362/02), [Online], available at: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/974_568 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
33. Case of Kaverzin v. Ukraine, [Online], available at: http://old.minjust.gov.ua/34549 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
34. Case of Kharchenko v. Ukraine, [Online], available at: http://old.minjust.gov.ua/34549 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
35. Case of Okhrimenko v. Ukraine, (Application No 53896/07), [Online], available at: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/974_524 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
36. Case of Ukhan v. Ukraine, (Application No 30628/02), [Online], available at: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/974_440 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
37. Case of Pokhlebin v. Ukraine, (Application No 35581/06), [Online], available at: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/974_834 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
38. Khendel N. Zakhyst prava na zdorovia u Yevropeiskomu sudi z prav liudyny [Protection of the right to health in the European Court of Human Rights], [Online], available at: http://ukrainepravo.com/international_law/european_court_of_human_rights/zakhyst-prava-na-zdorov-ya-u-evropeys%60komu-sudi-z-prav-lyudyny/ (Accessed 22 June 2018)
39. Case of Pretty v. the United Kingdom. The European Court of Human Rights, Council of Europe, International Courts; Case, Judgment dated 29 April 2002, [Online], available at: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/980_210 (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).
40. Sprava «Byrzhykovskyi proty Polshchi» (2008), [The Case of Byrzykowski v. Poland], Medychne pravo, No 1(I), pp. 119-121.
41. Nitecki v. Poland (dec., no. 65653/01, 21 March 2002), [Online], available at: http://www.globalhealthrights.org/wp-content/uploads/2013/02/ECtHR-2002-Nitecki-v-Poland.pdf. (Accessed 22 June 2018).
42. The problems of bioethics in the light of judicial practice of the European Court of Human Rights, [Online], available at: URL:https://www.echr.coe.int/Documents/Research_report_bioethics_RUS.pdf (Accessed 22 June 2018) (in Ukrainian).

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: 20.05.2018
Accepted: 01.08.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

PSYCHODIDACTIC DETERMINANTS OF THE DEVELOPMENT OF CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

PSYCHODYDAKTYCZNE DETERMINANTY ROZWOJU DZIECKA W WIEKU PRZEDSZKOLNYM

Halyna O. Vaskivska, Svitlana P. Palamar, Svitlana G. Kondratiuk, Viktorija V. Zhelanova
BORYS GRINCHENKO KYIV UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

The article analyzes the state and trends of the problem of the development of children of preschool age. As a research task, the authors present the results of questionnaires of parents of preschool-age children. The foreign experience of pre-school education is described. The psychodidactic contradictions and perspectives of the development of preschool-age children are outlined.

According to scientists, modern preschool education in the context of globalization changes should be reoriented to the development of the child's personality as the main resource, which determines the progressive movement of society. A modern high-tech world puts the child in front of the child's demands of the level of his education, development and upbringing. Consequently, the study of the psychodidactic determinants of the development of a child of preschool age, which provides a complete psycho-physical and personal development and psychological readiness for studying at school, is relevant. The article analyzes the indicators of the cognitive and extracognitive development of the child, in accordance with the most well-known systems of early education, and determines the factors of influence (determinants) of the mental development of a child of preschool age. For conducting scientific researches, the authors used methods of analysis of normative and scientific literature, statistical, system analysis and generalizations, results of their own empirical studies, materials of questionnaires, method of factor-criterion modeling of spheres of mental development of a child, created on the basis of qualimetric evaluation, etc.

It has been established that pre-school education should ensure the harmonious development of the child's personality, his physical and mental health, to form mechanisms for social adaptation and creative implementation in a living environment in the community of children and adults through the creation of early education technologies that include a balanced mix of development cognitive and noncognitive spheres of the child. In order to achieve the tasks, innovative pedagogical technologies such as modern systems of early development are widely used, the main purpose of which, according to their authors, is the development of cognitive, emotional and noncognitive abilities of the child. Having examined the main (most popular) early-developmental systems of skills formation in cognitive and non-cognitive spheres, one can conclude that there is a need for comprehensive (systemic) approaches to the development of a child's early developmental technology, since none of the systems considered alone can provide a harmonious balanced development of preschoolers in cognitive (ability to read, write, read, analyze text, perform creative tasks, etc.) and non-cognitive (social, emotional, ability to play storyline games, with independence, etc.) spheres. After all, if loads are lacking, then mental development stops, and excessive tension and absolute comfort lead to a stop of the development of the psyche, self-awareness, therefore, only a balanced approach will allow to get a positive result.

KEY WORDS: physiology, psychology, psychodidactics, development, child, determinants of preschooler development, mental development, factors of influence on child health, cognitive sphere, systems of early education

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1207-1214

INTRODUCTION

The mental development of a child of preschool age is one of the most difficult issues which concerns the classical psychologists, neuropsychologists, teachers, sociologists, economists, doctors of general practice, and includes cognitive and non-cognitive spheres, according to which the harmonious development of the individual must take place. "This is the period of the initial actual formation of the personality, the period of development of personal "mechanisms"of the behavior.In the preschool years of the development of the child, the first nodes are tied up, the first ties and relationships which formethe new, higher unity of activity and, at the same time, the higher unity of the subject - the unity of the individual." [1]. It is at this age that separation of the child from the adult takes place, which creates the preconditions for the formation of a new social situation of personality development, all mental life of the child is formed and its relation to the surrounding world. The essence of this reorganization is that in the preschool age there is an internal regulation of the behavior [2]. As a consequence, the determinants of the development of a child of preschool age are not only the intellectual property created by means of early education systems; but also the question of ability to be implemented in a leading form of activity (game); independence; social and emotional development, their interconnection and interdependence. In this regard,

today, as never before relevant issues of early learning arise from the political, cultural, socio-economic peculiarities of the development of a postmodern, highly-intelligent, developing world in a globalization. As Ukraine integrates into the European educational space, there is a question of changing educational standards and, as a consequence, preparing children for a new educational environment. According to current research conducted using various techniques and tools conducted in European countries and Africa, Southeast Asia, USA, there is a link between the effects of early childhood development and life's success. According to the Nobel laureate of economist James Heckman, according to his graph of return on investment in human capital as the function of the age at which investments are first made, one can conclude that investing in childhood is much more effective than all subsequent programs for the younger age. [3] Therefore, raising the quality of life of children is the most reliable and successful strategy for raising the quality of the population (labor resources), which should be one of interests of the state as a customer, who cares about the development of the quality of life of the population and the preservation of its health.

THE AIM

Identify the determinants of the mental development of preschoolers in cognitive and noncognitive domains, analyze the impact of early education on the psychological development of the preschooler's personality and the associated risks to the child's health.

MATERIALS AND METHODS

To update the didactic aspects of the problem, we used the methods of analysis of normative and scientific sources, system analysis and generalizations, the results of our own empirical studies, materials of the questionnaire, factor and criterion modeling of the spheres of mental development of the child, created on the basis of qualimetric evaluation.

REVIEW AND DISCUSSION

The development, in the opinion of most scholars, is that a process that occurs spontaneously, everyday, is not completed and relies on pre-existing tumors. The desire of the child to imitate an adult acquires a primary importance in preschool children. Therefore, on the forefront of the child are the social interactions, communication between people, on the second – the mastery of certain knowledge and skills [4]. With age, the desire of a preschooler to become an adult grows, but can not have a real incarnation, so there is a plot-role game (leading activities of preschool age). The main content of which is the simulation of interpersonal relationships among adults. Consequently, the main result of the development of all activities of preschoolers is mastery of modeling as a central mental ability [5], which in turn contributes to the formation of arbitrary behavior [6].

Education is a specially organized activity that runs exclusively under the guidance of an adult, can not pass spontaneously, always pursues a specific goal (the formation of certain knowledge, skills and abilities). Consequently, such activities will be clearly planned and rigorous enough in terms of scope, so in this situation we have a contradiction, here we no longer have to model a social role on the basis of arbitrary behavior. According to L. Vygotsky, the most effective mechanism of education is to determine the area of the immediate development of the child and the activity within it, it is oriented not on the formed functions, which have already passed certain cycles of development, but on the functions that are forming now [7]. Again we have a disagreement. Education is a completely different kind of activity that will take a leading position in school years.

Psychological literature traditionally distributes early mental development of children under age stage opportunities in premature and late time. In general subject of premature child is not able to adequately absorb, understand and use information through appropriate physical and mental imperfections. Late development does not correspond to sensational periods, and as a result, the process of skills formation and knowledge acquisition becomes less productive. Provided timely development of the information received by the child corresponds to age and psychological peculiarities, therefore ensures the preservation and enrichment of the child's health. So, do not engage in the development of a child - deprive it of the right to the possibility of successful social and life realization. During the questionnaire of parents in pre-schools of Ukraine (fig. 1), most of them (35.3%) said that early development is one of the privileges on the election of the future school, 24.6% - the possibility of early development of successful adaptation of the child school, 16.4% - tries to realize his childhood dream: to visit clubs and sections in childhood, because they had not such an opportunity, 20.3% - parents are afraid to miss something important, irreversible, allowing the child realization in adulthood because visiting the circles is an indispensable element of children's lives, 3.4% - note other reasons (teacher or interesting activities, great location, low price or free of charge).

So, the main motivator, from the point of view of the parents, is the future of studying at a prestigious institution. Yes, thinking about the future is necessary, but the main principle of conducting socio-psychological counseling, invented by Gestalt therapists "here and now", the principle that helps to feel the reality of this life situation is violated. Parents do not think about how comfortable, useful is such a violent development, as it destroys the motivational sphere of the child in relation to future education at the educational institution.

A large part of elite educational institutions requires that the child, at the time of the entry, could freely read and retell the text, could graphically reproduce his name or rewrite sentences, freely owned operations of addition and subtraction, sometimes within not only a dozen, but hundreds, and another number of formed educational skills and abilities. And what then will the children do during the first year of study? The very idea of early development

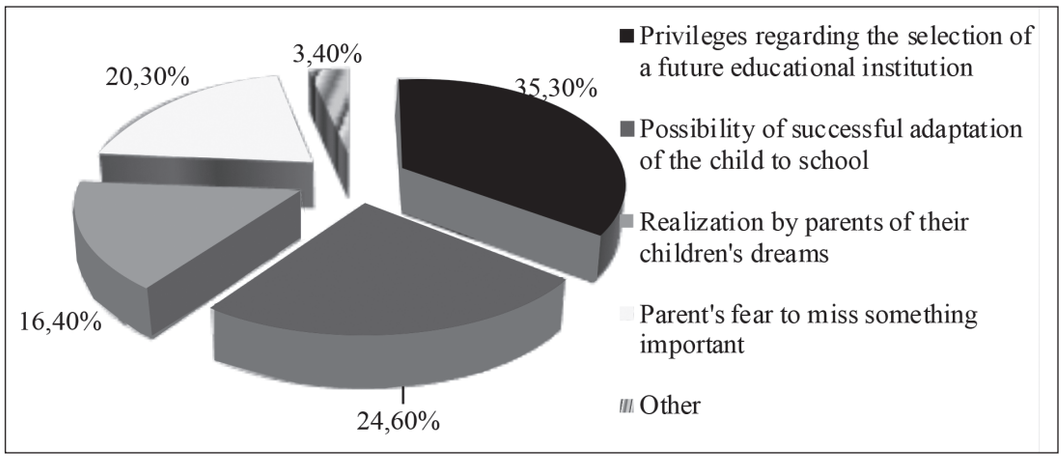


Fig.1. Results of the questionnaire of parents in preschool establishments of Ukraine

under this condition is discredited and becomes a part of the early education (reading, writing, etc.). Psychologists in such cases note that often early education without appropriate social and psychological support causes negative consequences in the child's personal development: the lack of social and natural skills (inability to fasten buttons, to clean things up, general non-autonomy), the formation of various fears and excessive anxiety, emotional dysfunctions, development of psychosomatic manifestations (allergies, frequent diseases), formation of negative attitude to educational activity, appearance of neurotic reactions. Often, subject to appropriate social support, these assets can be translated into persistent personal traits, even if the child's educational achievements are quite high.

As you know, the nervous system of a child under 5 years is very weak, therefore, babies often shiver from strong noise, they can cry for no apparent reason, because it is a time of rapid uneven growth when bone tissue is rapidly increasing, and the nervous system tries to catch it. Assessment of neuropsychic development of the child is carried out through a comparison of her skills with control indicators. The main criteria for assessing the psychoemotional development of children from 3 to 6 years old are: development and speech activity (correct pronunciation of words, reading poetry), sensory development, activity in the game, constructive and visual activity, visual coordination (walking equilibrium, static equilibrium), cognitive activity, socio-cultural development (sanitary-hygienic skills, hard work, independence, etc.). It is clear that the development of any parameter needs to work, because nothing is taken anywhere. The child with whome one did not speak, did not actively work on the sound, replenishment of the vocabulary would never be able to show a high level of speech competence. Therefore, it is necessary to engage in development, but it is not necessary to artificially create a situation of inhibition due to the implementation of inadequate age and neurobiological possibilities of the body of didactic programs that for some reason are "masked" and called the programs of early development instead of training is not worth it.

It is precisely in the preschool age that the foundations of creative imagination, figurative thinking, the ability to own their emotions, social communication skills, and many others are laid. It is proved that all these types of activities are best realized precisely through gaming activities. The rigid time constraints associated with educational activities erase the arbitrariness of the development of all mental functions that ensure the overall development of the child, and thus the reverse process take place - delays, the stiffer and greater educational requirements for children, the more significant is the delay of the mental and emotional-volitional sphere [8]. A child can not effectively absorb knowledge until its nervous system is ready [9]. Violation of the logic sequence leads to complications of mental development of the child and health problems.

The child must have a large number of life skills, primarily related to self-service skills and the ability to live fully in the natural environment, communicate in society, and develop physically [10]. Today, there are many studies suggesting that learning to read in 4-5 years is easier than at a later age; to develop a vestibular apparatus is best at the age of 1, while simultaneously mastering several languages is most appropriate in preschool age (bilingual studies), a child of preschool age is more easily adapted to different social conditions [11]. But all this depends on the method of early learning and the way in which it is used.

One of the well-known methods of early education is the M. Montessori system, which is intended for the socialization of mentally retarded children. The main goal is to push a small person to the self-development. The curriculum is based on an individual approach to the child's personality from the moment of her birth. It is necessary to reveal the resources and intellectual potential of each child. Each child develops on an individual (personal) plan in a specially prepared environment. In the center there is a baby, around which one creates a special environment that involves self-study. The teacher only helps the children, not interfering especially in the natural course of development. According to the author's plan, rooms for classes should be divided into zones: space, mathematical, sensory, linguistic,

practical life. According to M. Montessori, nerve endings are concentrated on the fingertips, stimulating the speech centers located in the cerebral cortex. Reasonably retarded children engaged in this system not only learned how to speak, but also how to read, write and count earlier then their peers who were not engaged in this system. Therefore, it was assumed that such exercises are suitable for the training of all children.

Montessori groups are always heterogeneous and of different ages: in some classes there are children from 1 to 6 years old, in others - children from 7 to 12 years old. Such a division has certain advantages, since older children care about children, and the last ones, in turn, learn from more adult comrades. Among the disadvantages of this technique: the active development of the left hemisphere of the brain, while the development of the right hemisphere is inhibited, therefore, logical thinking, analytical abilities that are suitable for practical activity are developing rapidly enough, but suffer from creative abilities and the function of holistic perception of the world. Therefore, today there are notorious cases that creatively gifted children are difficult to perceive the system developed by M. Montessori. The gaming sphere is developed to a lesser extent, as there is almost no time for performing story-role games for children working on this technique, and as a consequence social and emotional development is not properly implemented. According to the researcher O. Smirnova, this technique restricts the imagination and speech interaction of children, therefore, for a child with blemishes it is quite suitable (in the conditions of at least partial correction), and for a child it is healthy to delay the development of imagination, fantasy and speech destructively, because the child's speech is one of the most striking indicators of mental development, the parameter according to which it is diagnosed [12]. In our opinion, the worst is the lack of work with the fairy tale and author's literary works that allow solving a large number of social and behavioral issues, teaching context-based perception. Such a technique is not suitable for hyperactive children, who are not able to regulate their emotions and behavior, and to concentrate on any one object. Very limited it can be used for children suffering from autism, because even more focus on something for one and deepening in itself during a considerable period of time for them is very harmful.

Another method of early education, which is actively used at the institutions of preschool education in Ukraine, of American scholar Glenn Doman.

Studying the peculiarities of the psyche and teaching children with brain damage, he established the following pattern: developing classes are effective only during the period of the greatest activity of the cerebral cortex, that is, at the age of 7. Therefore, the main task of parents - to maximize the enormous psychophysiological potential of the child. An American physician is convinced that the child's nervous system before it is one year old, is so unique and perfect that even at this age, the kid is able to learn and systematize various facts and information. It is better to start lessons at 2 years, and not later than at 6. It is believed that up to seven and a half years the human brain has already been formed and develop it extremely difficult. So, by stimulating one of the organs of senses, it is possible to increase the activity of the brain as a whole. Therefore, children who were injured, but constantly engaged in reading gradually began to move. According to the researcher, children who were lagging behind in physical and mental development from healthy children, over a certain period of time, trained and outstripped them in physical development and well-being [12]. Among the benefits of this technique are: the intensification of child development (child curiosity should be supported by speed and novelty); learning is a game and it has to be stopped before the child is tired; active involvement of parents in communication and studies with children, because parents are the best teachers; expansion of children's opportunities by providing the child with a large informative flow; development of child's attention, because a child can rememberany word, seeing and hearing it 12-15 times. At the same time, one can distinguish a number of shortcomings: in the process of working a child is a virtually passive, the adult is much more active adult, that can cause a passive attitude to occupations; a huge amount of didactic material is needed that can simultaneously bother with the same type (a certain size, color of letters, style of design); there is no speech practice; little attention is paid to fine motor skills, sensory development and subject activity; G. Doman's cards do not develop the child's logical thinking, the ability to analyze the text and systematize the facts, the content of the text, the children do not learn to distinguish it from the main thing; the technique does not pay enough attention to creativity, gaming activity, because it lacks time; no communication with peers; possible overload of the child's nervous system due to too much information and strict discipline, as a result of which there are known cases of enuresis and other problems of children.

Dissatisfaction with the Glen Doman`s system prompted the development of its own methodology of a Belgian researcher Sesil Lupan. Thedeveloped technique is a complex of occupations that take into account the child's individuality, interests and inclinations of each child. The author of the methodology in his books advises to communicate with the baby from the first seconds of his life, and do not need to worry that it will not understand something. S.Lupan is convinced that the earlier the child learns something, the faster he will understand certain regularities and connections. The child in the first months only gets used to the parent's language, and then, seemingly, meaningless sounds begin to be filled with content. As soon as he begins to pronounce the first words, one has to go to reading (usually one year old). The researcher recommends that each word should be written in capital letters and placed on objects that they mean. For example, the "table" will be at the table, and the "bed" - at the bedside. To be engaged in S. Lupan's method is possible from birth. The main idea proposed by the researcher is the following one: the child does not need attention-ward, he needs attention-interest, which can only be provided by loving parents. The benefits

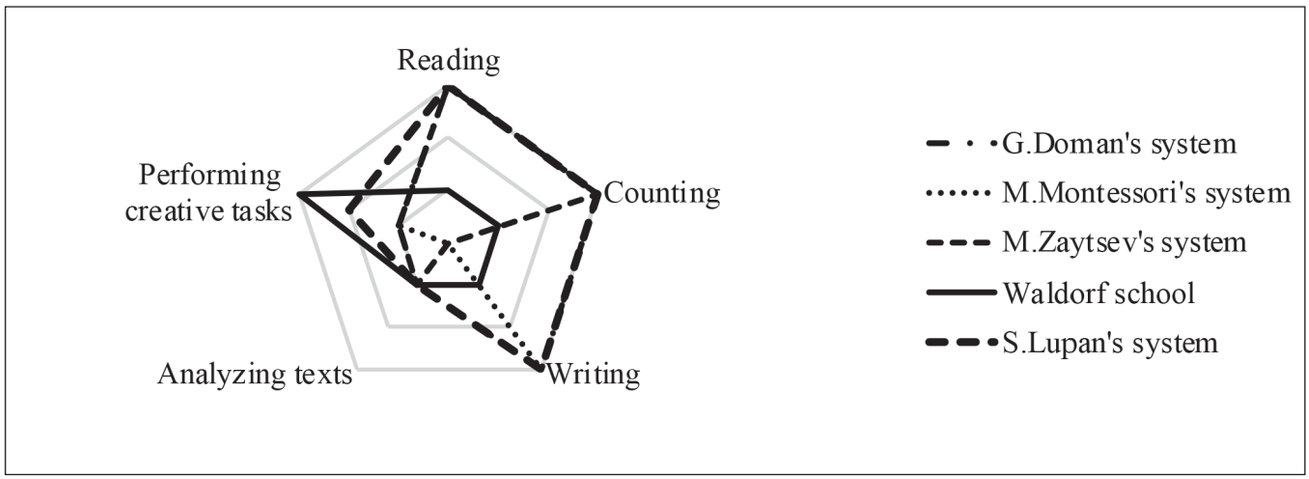


Fig. 2. Parameters of the cognitive sphere in early education systems

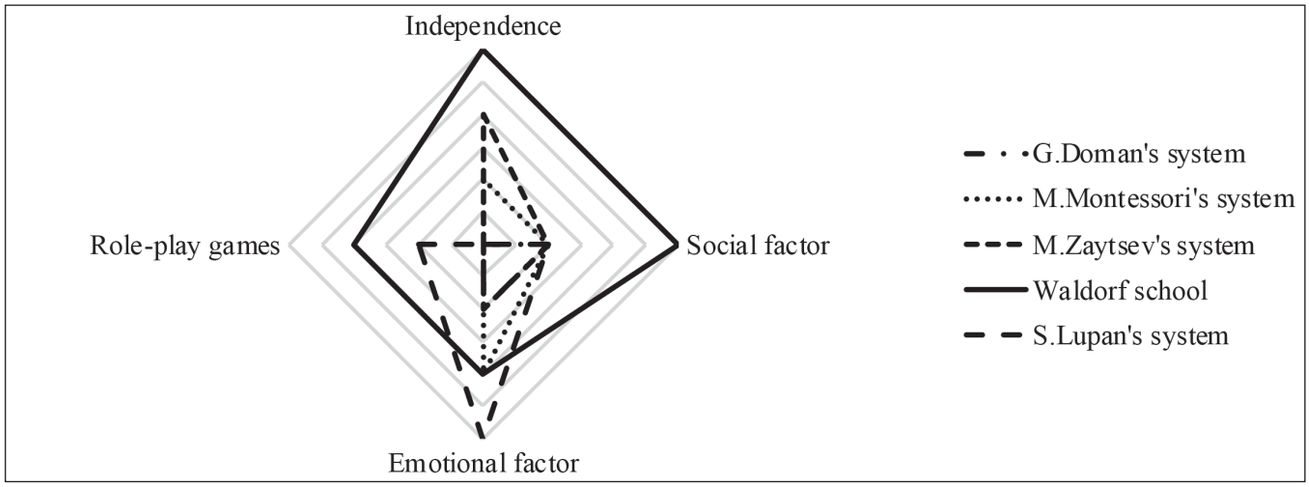


Fig. 3. Parameters of the non-cognitive sphere in the systems of early education

of the method are that much attention is paid to the early physical development of the baby; exercises develop the intellectual and emotional sphere, the sensor of the child and provide for very close communication with the mother; the method is based on stimulation of cognitive activity of the child. The disadvantages of the above-mentioned methodology are the lack of a systematic approach, a significant temporal sacrifice on the part of parents, a kind of swimming training for infants [13].

The next popular method of early development (education) that is actively used in Ukrainian preschool institutions is the methodology of Russian teacher M. Zaytsev, who has developed special cubes for spelling. When playing with such cubes the child gradually begins to spell and read. Carefully watching his little pupils, the researcher came to the conclusion that most children learn the information visually, the rest through hearing or touching. This discovery has become a stimulus for creating interesting educational materials in the form of cubes that affect various analyzers of the child. This technique is unique in that due to its application, one can learn to read a 2-year-old child for six months, and a 5-year-old for two weeks. Cubes are divided by color, size, sound (filler), the material of which it is made. The advantages of this technique are rapid learning of the recognition of syllables and reading, the expansion of vocabulary, logic in construction, speech correction. But there are also disadvantages: during prolonged occupations the color, size, conditional notation of sounds are remembered, and in the system of school education they do not correspond to the existing marks; therefore, teachers need to reeducate children, which is given very difficult; the sequence of education is absent. Children who have passed such an education method is difficult to reorient to the methodology of school education [14].

An important issue is the definition of tools for measuring the indicators of mental development of the child. A thorough review of this is the development of the Institute for the Modernization of Educational Content: a qualimetric model, which allows obtaining separate and consolidated data on the development of the child, according to the different competences described in the Basic Component of Preschool Education in Ukraine.

Such a model provides an opportunity to diagnose the achievements and lag of each child at the time of joining the school, improve the educational process, ensure continuity between pre-school and primary education, assess the leadership of the institution of preschool education, and most importantly - allow teachers and parents to correct the educational impacts that are carried out on the child, to continue the individual trajectory of development on which we try to lead the child during the preschool age, etc. Among the factors (a factor affecting the assessment of the development of the child) that are considered in the qualitative model: physical development and health of the child, social development, natural-ecological, aesthetic, subject-practical and game activity, sensory-cognitive, speech, - they are the educational lines indicated in the Basic component of pre-school education. This approach allows to balance the development and support of the child's health [15].

Summarizing, in the systems of early education of M. Montessori, M. Zaytsev, G. Doman, Waldorf School, S. Lupan we distinguish the most representative parameters of the cognitive sphere - the ability to read, write, analyze the text, calculate, and perform creative tasks; non-cognitive sphere: emotional, social factors, autonomy, ability to play role-games, as a factor in the preservation and enrichment of health. By placing conditional indicators on a scale from 1 to 4 points, we will define to what extent the attention is paid to the specified parameters according to the systems of early education: 4 points - the system of early education is entirely aimed at the formation of skills; 3 points - the system of early education is more focused on the formation of skills; 2 points - the system of early education is insufficiently aimed at the formation of skills; 1 point - in the system of early education there is no focus on the formation of skills.

We obtain results in the form of a petal diagram on cognitive (fig. 2) and non-cognitive spheres in early education systems (fig. 3).

According to the diagram of cognitive sphere we can clearly trace that in the examined earliereducation systems there is no perfect balance between all the components. Therefore, the early education M.Montessori, M.Zaytseva, H.Domana and S.Lupan systems place greater focus on the acquisition of skills (read, write, count), while Priority Waldorf School is to acquire creative skills. [16] Annoying is extremely important that the cognitive ability to analyze text (which is part of the formation of imagination and fantasy) none of the systems does not pay attention, that is an incorrigible disadvantage.

In the non-magnetic sphere, we draw attention to the fact that the early education systems of M. Montessori, M. Zaytsev, G. Doman, S. Lupan devote little attention to social and emotional factors, the ability to play role-plays, autonomy, while the Waldorf School system is more harmonious, healthy saving, aimed at satisfying the behavioral needs that are formed in this age period.

Considering the psychodydactic peculiarities of the development of preschool children by the methods of individual researchers, we consider it necessary to analyze the system of pre-school education in some countries. The most indicative of this statement is the study of Perry's program: an early impact on the development of children growing in a disadvantaged environment. The results of panel data collected, mostly of the United States, show: the quality of the conditions of development in preschool allows a high probability to predict the future efficiency of workers. Therefore, researchers Eric Knudsen and Judy Cameron, Jack Shonkoff, together with James Heckman, in the article «Economic, neurobiological, and behavioral perspectives on building America's future worcforce» have shown the dependence of the return on investment in human capital as the function of the age in which the investment is first performed, which is reflected as «Hecmar's Curve».By examining the issue of early education, we drew attention to the systems of pre-school education in different countries today, trying to find out whether there is a demand for early education systems by the state.

So the Finnish education system aims to provide a sufficiently high level of academic achievement and awareness of the entire population. Preschool education is education a year before children begin to attend general education. The goal is to enhance the child's ability to learn. Teaching in pre-school education is based on gambling activity, which takes place in accordance with the level of development of each child, which also stimulates the linguistic abilities of children, their motivation for learning new ones. The activity is based on children's needs through game and imagination. The advantages of Finnish education: individual approach to each student, self-education and voluntary, no rush, equality between pupils, parents, schools. The Finnish Education Directorate does not classify children as strong and weak, healthy and sick, allowing them to study in one class [17].

Somehow different is the attitude toward early education in Israel. Kindergartens there are state-owned, children are taken from an early age. Public and private kindergartens are controlled by the Ministry of Education. All children must attend an older group in a kindergarten where free schooling is provided. They master various types of artistic activities, listen to stories, tales, learn to read and count, work with computers, get acquainted with folk traditions. In kindergarten tutors prefer game educqtion. In 4 - 5 years, children learn to count, read and write, arithmetic, seek to develop creative thinking in children and, using game programs, familiarize themselves with the basics of computer literacy. During the day, children are entertained, they are developing their games, do different thingstogether with them, conduct sports and music classes, read books, tell about traditions. They are busy preparing for school: they teach writing, reading and counting. The only compulsory group in children's preschool education in Israel is a group of 5 to 6-year-old children who are preparing for school. Before the first class, the child will not go if he can not read and did not go to the preparatory group. The education system is based on the outline of the solution allowed in conjunction with the creation of a warm and

friendly atmosphere for the development of such qualities as independence, responsibility, consistency, respect for people, and the ability to listen. Particular attention is paid to the formation of life skills: the ability to withstand difficulties and find solutions from various life situations [18].

There is no concept of «punishment» in Israeli preschool education. Controversial situations are thoroughly analyzed and discussed with children in order to achieve mutual understanding, as well as mastering the necessary communicative skills for entering the school. Children are accepted from the age of six. Thus, early learning techniques based on the psycho-physiological characteristics of the child are actively transformed by Israeli educators into early-stage methods that do not deprive the child of the right to free choice and are carried out with the help of a leading type of preschooler-game activity.

Let's consider the attitude to the methods of early education in India, where children go to school from 3 to 4 years old, study 6 days a week for 6 - 8 lessons per day, duration of the lesson - 35 minutes. There are no kindergartens in the country, but there are «preparatory groups» that are divided into four directions according to age. The first «play group» is visited by two-year-olds. Since there are no classes other than the game, so it's not necessary to attend such a group. The second group - «nursery group» and visiting it is already obligatory. In this group, children are beginning to study. The third group is the «lower kindergarten». There are five-year-olds who already know the English alphabet, some Hindi letters can count up to 100. The fourth group is the «upper kíndergarten». After this, the child can easily enter school because he already knows the Hindi alphabet, can write a few words in English and can make simple mathematical calculations with numbers up to one hundred. India has the largest school in the world, with 32,000 students. This is a school run by the M. Montessori system, which demonstrates the benefits of the local population to this system. Thus, in the preschool education system of India, attention is focused on the early childhood education [19].

CONCLUSIONS

The analysis of various methods and ways of solving the problem of the development of children of preschool age outlined many contradictions and the need for further inquiries into this problem. After all, early education is not just a preparation for school education, but also the creation of conditions for the harmonious and comprehensive development of a child of preschool age, training of memory, imagination, attention, development of logical thinking, processes of analysis and synthesis, which is proved by many scientific researches. The child's brain is a very flexible structure with a powerful reserve, which allows you to compensate for defects and does not stop development throughout your life, opening up great opportunities for correlation and therapeutic influence of a favorable environment. Therefore, neuropsychologists, representatives of classical psychology, educators, sociologists, economists pay much attention to the dynamics of child development, since it depends on the psychological and general development of the adult person and the development of society as a whole, both intellectual and economic.

The need of early education systems for the general public of children that were created as corrective is a controversial issue; at the same time, the need to develop harmonious early development systems is indisputable. Using the method of quotient-criterion modeling of the spheres of mental development of the child, we came to the conclusion that among the systems of early education that we have examined there is no perfect balance between the components of both cognitive and non-cognitive spheres, which affects the psychological, physiological development of preschool children, accordingly, preschool education systems require more a thorough correlation, and hence the development of a more balanced technology that pays special attention to the sensitivist activity of the child and provided health-preserving educational function, not forgetting about the intellectual sphere.

REFERENCES

1. Leontiev A. N. Activities. Consciousness. Personality - M., Sense, Academia, 2005. - 352 p.
2. Alexandrov Yu.V. Developmental Psychology: Textbook - X.: FOP Panov A. M., 2015. From 201 to 202.
3. Poverty and the development of the child. Ed. Aleksandrova D.A., Ivanushyna V. A., Maslynskiy K.A. - M .: Manuscripts of Ancient Russia, 2015. 392 p.
4. The basic component of preschool education [Electronic resource]. - Access mode: https://mon.gov.ua/storage/app/media/doshkilna/bazovij-komponent-doshkilnoyi-osviti-na-sajt-ostatochnij.pdf - Title from the screen.
5. Wenger, L.A. Perception and learning (preschool age). - Moscow: Enlightenment, 1969. 368 p.
6. Elkonin D. B. Selected Psychological Works. - Moscow, 1989. - 560 p.
7. Vygotsky L.S. Psychology of human development. - Moscow: Publishing House; Exmo, 2005. - 1136 p. - (Library of World Psychology).
8. Kondratiev M.Yu. Abstracts of the social psychologist practice. - M .: Per SE, 2007. - 464 p.
9. Druz V. A., Artemyeva G. P., Nechitaylo M. V. Features of individual physical development of children of preschool age. Slobozhansky Scientific and Sport Newsletter. - Kharkiv: KDAFK, 2014.6 (44):41-46, DOI: org / 10.15391 / snsv.2014-6.008
10. Child: Educational program for children from two to seven years / sciences. manager of the project: Ognevjuk V.O.;aut.: Belenka G.V., Mashovets M. A. Mininstry of educations and sciences. Ukraine, Kiev. University of Boris Grinchenko. - K .: Kiev, Un. of B. Grinchenko, 2016. 304p.
11. Feldshtein D.I. Age and Pedagogical Psychology: Selected Psychological Works - M .: MPYI, 2012. 427 p.
12. Smirnova E.O., Lavrentieva T.V Preschooler in the modern world: a book for parents - Moscow: Drofa, 2006. - 270 p. - (Preschooler, Psychology).
13. Klymenko A.A. Early learning as a psychological factor in the child's personal development. Pedagogical Process: Theory and Practice, 2016;1 (52):30-34.
14. Kuvaeva S. V. Early development and early childhood education. Two sides of one "medal". School technologies: scientific-practical. Journ, 2011.3:29-35.

15. Letter from the Ministry of Education and Science of Ukraine dated November 6, 2015 № 1 / 9-535 "On the definition of the level of development of a child of the senior preschool age using a qualitic model" [Electronic resource]. - Mode of access: http: //old.mon.gov.ua/en/about-ministry/normative/4586- - Title from the screen.
16. Usachev V. A., Valdorf's Pedagogy: Rudolf Steiner and his School [Text], Gilea. Historical sciences. Philosophical sciences. Political Science: Science. newsletter: Sb. sciences works / national ped University of M. P. Drahomanov, Ukrainian Academy of Sciences. - K .: View of the NPU of M.P. Dragomanov, 2013.72 (5):757-763.
17 Education System of Finland. [Electronic resource]. - Mode of access: http://osvita.ua/school/method/1300/ - Title from the screen.
18. Features of education in Israel. [Electronic resource]. - Access mode: http://osvita.ua/vnz/reports/culture/12054/ - Title from the screen.
19. By comparison: the peculiarities of education in India. [Electronic resource]. - Mode of access: http: //pedpresa.ua/111813-do-porivnyannya-yaki-osoblyvosti-mayeo-osvita-v-indiyi.html - Title from the screen.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.
Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Svitlana P. Palamar
Borys Grinchenko Kyiv University, Kyiv, Ukraine
e-mail: palamar.bi@ukr.net

Received: 20.02.2018
Accepted: 15.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

CURRENT VIEW ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE FRONTAL SINUS: LITERATURE REVIEW

AKTUALNY STAN WIEDZY NA TEMAT BUDOWY I FUNKCJI ZATOKI CZOŁOWEJ: PRZEGLĄD LITERATURY

Olena M. Pronina, Mykhailo M. Koptev, Nataliia I.Vynnyk, Serhii A. Proskurnya, Borys M. Filenko
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Chronic inflammatory diseases of the mucous membranes of the nose, paranasal sinuses, and pharynx are the most common pathology of the upper airways. Pathological processes develop more often in the maxillary and ethmoidal sinuses than in the frontal ones; however, the clinical course of frontitis is more severe. Fundamental understanding of the specific structure of frontal sinuses is crucial in the awareness of the precursors of the onset and development of its pathology, the choice of methods of diagnostics and treatment.

The aim: The paper was aimed at the analysis of the publications on current data related to the structure and functions of the human frontal sinus and its structural components.

Materials and methods: The bibliosemantic method has been used during the study. Findings of the current research works on the study of the human frontal sinus have been analyzed.

Review: The resulting analysis shows that despite the significant amount of research works devoted to the study of the structure and functions of the frontal sinus, the morphofunctional features of its mucosa and the state of local immune protection remained unknown for a long time.

Conclusions: The resulting literature review showed that the study of the morphofunctional properties of the frontal sinus is relevant to date that is reflected in the number of research works, elucidating its topographoanatomical, histological, physiological and immunohistochemical features.

KEY WORDS: frontal sinuses, mucous membrane, morphology, immunohistochemistry

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1215-1218

INTRODUCTION

Chronic inflammatory diseases of the mucous membranes of the nose, paranasal sinuses, and pharynx are the most common pathology of the upper airways. Currently, a substantial increase of this pathology in both absolute figures and its incidence is noted in the structure of general ENT-morbidity [1].

Air pollution, increased incidence of the respiratory viral infections and allergens contribute to the growth of the diseases of the mucous membrane of the nose, paranasal sinuses and pharynx [2].

Notably, the paranasal sinusitis account for about a third of ENT-pathology. Pathological processes develop more often in the maxillary and ethmoidal sinuses; frontal sinuses are affected relatively rarely, but the clinical course of frontitis is more severe and quite often (from 0.8 to 3%) is accompanied by the severe intraorbital or intracranial complications. The severity of frontitis is resulted from the variability of the structure of the frontal sinuses and intranasal structures, which can be accompanied by narrowing of the nasal passages and impaired ventilation of the paranasal sinuses [3-5].

Individual anatomical features of the structure of the frontal sinuses, variable symptoms of their pathological processes, the difficulty of the examination and treatment require the improvement of the current and developing of the novel methods of diagnostics [5].

THE AIM

The paper was aimed at the analysis of the publications on current data related to the structure and functions of the human frontal sinus and its structural components.

MATERIALS AND METHODS

The bibliosemantic method has been used during the study. Findings of the current research works on the study of the human frontal sinus have been analyzed.

REVIEW AND DISCUSSION

Nowadays, the arsenal of the powerful research methods, including spiral computed tomography, computer craniometry, magnetic resonance tomography, laser spectroscopy, 3D technology, etc. is currently used to study the structure and functions of the frontal sinus and diagnosis of pathological

processes [6-12]. However, classical methods of morphological study are still relevant in the study of topographo-anatomical features of the human frontal sinus. In this way, craniometric study, conducted at the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, showed that human frontal sinuses have a considerable range of individual differences in the shape and size. More often these sinuses are located closer to the median line, have different length in the saggital direction, sometimes continuing in the intramural portion of the frontal bone. Generally, the left frontal sinuses are larger than the right ones. Superiorly, the frontal sinuses insignificantly came over the supraorbital ridges; laterally, they reached the supraorbital foramen and posteriorly, occupied approximately the anterior one third of the upper wall of the orbit. In several cases the frontal sinuses significantly extended in the lateral direction, had extra inlets or septa. Morphometric studies have revealed a wide range of individual variability of the linear dimensions of the frontal sinuses, which were larger in men in contrast to women, though had no statistically significant difference ($p > 0.05$). In men the biggest saggital size of the right and left frontal sinuses was 23.4 mm and 22.68 mm, respectively, and their smallest saggital size was 8.62 mm and 8.589 mm, respectively. In men the height of the right and left frontal sinuses ranged from 35.56 to 12.02 mm, and from 34.08 to 12 mm, respectively. The transverse size varied, too: 32.54-20.22 mm for the right frontal sinus, and 32.58 – 20.44 mm for the left sinus. In women the biggest saggital size of the right and left frontal sinuses was 22.22 mm and 23.24 mm, respectively, and their smallest saggital size was 8.44 mm and 7.94 mm, respectively. In women the height of the right and left frontal sinuses ranged from 34.36 to 9.22 mm, and from 32.79 to 12.22 mm, respectively. The transverse size varied, too: 32.43 – 19.8 mm for the right frontal sinus, and 32.08-19.76 mm for the left sinus [13].

Inferiorly, the intersinus septum, which separates the right and left frontal sinuses, is located medially more often, and, superiorly, can be deviated aside. Near the septum on the lower wall of the frontal sinus there is the opening of the frontonasal duct that more often opens into the anterior part of the crescent-shaped fissure of the medial nasal passage. In some cases, the frontal sinus opens into the nasal cavity with the opening, but not with a duct [14, 15].

A thorough study of the morphology of mucous membrane of the frontal sinus is extremely relevant to date. Currently, for example, it is known that in 87% of cases very common cysts of the maxillary sinuses are considered to be "unreal"; the reason for their occurrence is the degenerative changes in the mucous membrane. Speaking about the cysts of the frontal sinuses, too little information has been found to date in the medical scientific publications; the clinicians describe a similar pathology more often as the cases of muco- or pyocele or dermoid cysts. At the same time very rarely this pathology has been confirmed by the findings of morphological studies, which is a significant drawback, since the analysis of the morphological features of cysts of the frontal sinuses permits to develop the maximum sparing surgical techniques for their removal [16, 17].

The comparative morphometric analysis of the thickness of the epithelium of mucous membrane of the posterior wall and septum of the human frontal sinus confirmed the absence of significant differences between the values of the left and right frontal sinuses. Its mean thickness on the septum was 36.01±1.23 μm on the left and 35.21±1.31 μm on the right and was insignificantly bigger than on the posterior walls of the frontal sinuses. The mean thickness of the proper lamina of the mucous membrane of the septum was also slightly bigger as compared to the posterior wall (26.56±1.54 μm on the left and 27.06±1.36 μm on the right), but the difference was insignificant. The thickness of the submucous layer was 10% bigger on the septum (127.17±8.48 μm on the left and 124.93±7.89 μm on the right) which differed insignificantly from the similar value on the posterior wall (111.17±9.77 μm on the left and 115.47±6.48 μm on the right). The outer diameter of the acini was significantly smaller by 15 % on the septum (25.42±1.68 μm on the left and 25.89±1.38 μm on the right), as compared to the posterior wall (29.77±2.07 μm on the left and 30.17±2.25 μm on the right). The mean values of the diameters of the lumens of vessels of the mucous membrane of the posterior wall and septum of the frontal sinus, except for the venules, were significantly different and were bigger on the septum; in this way the mean diameter of the veins and arteries of the posterior wall was 35 % and 70 %, respectively, smaller [18].

The glands, regional peculiarities of which are the various nature of secretion and histofunctional differences of the acinar and ductal epithelial cells and tinctorial properties of the content of ducts, have been detected in the mucous membrane of all walls of the human frontal sinus [19]. Compound branched glands, containing the acini and excretory ducts, are located in the submucous layer of the frontal sinuses mucosa. Submucous layer is formed by the loose fibrous connective tissue with dense network of blood microvessels, surrounding the glands. The acines are formed by the cuboidal cells, the cytoplasm of which contains numerous secretory granules, consisting mainly of proteins. The nuclei of these cells, mainly orbicular and sometimes with minor invaginations contain chromatin and mainly one eccentric nucleolus. In the acini among cuboidal cells the sporadic cambial cells with dark homogenous cytoplasm and small orbicular nucleus have been found. The sporadic lymphocytes in the basal parts ensure a barrier function of the glands of the frontal sinuses mucosa. The fibroblasts form the gentle capsule around the acini. The excretory duct is formed by 2-4 acini and lined with 1-2 layers of cuboidal epithelial cells, nuclei of which are located in the center of the cell, containing one eccentric nucleolus. The excretory ducts carry the secretion from the acini to the surface of the frontal sinuses mucosa. The external layer of these ducts consists of myoepithelial cells, surrounded by a loose connective tissue, which contains mainly fibrillar component and sporadic fibroblasts [20].

The morphometry has shown that in the mucous membrane of the anterior wall of the human frontal sinus the mean value of the outer diameter of acines of the serous glands of the anterior wall of human frontal sinus was (26.81±2.06) μm; the mean value of the diameter of the lumen was (5.56±0.16) μm; the mean value of the height of the epithelial cells was

(9.74±1.02) μm. The mean value of the outer diameter of the excretory ducts on the anterior wall was (33.94±2.41) μm; the mean value of the diameter of the lumen was (15.95±0.98) μm; the mean value of the height of the epithelial cells was (8.99±0.76) μm [21].

Histological studies have revealed that in the submucous layer of the inferior wall of the human frontal sinus the acini of the serous glands are formed by the prismatic cells, cytoplasm of which contains numerous secretory granules. The nuclei of these cells are orbicular and contain mainly decondensed chromatin. The mean value of the outer diameter of the acini of the serous glands of the inferior wall of the human frontal sinus is (34.17±2.39) μm, which is significantly greater than the value on the anterior wall ($p<0,05$). The mean value of the height of the epithelial cells is (12.24±0.98) μm, and the mean value of the diameter of the lumen is (11.67±0.84) μm that is significantly greater than the similar values on the anterior wall of the human frontal sinus ($p<0,05$). The mean value of the outer diameter of the excretory ducts of the serous glands of the human frontal sinus inferior wall is (42.90±3.12) μm and is significantly greater than the value on the anterior wall ($p<0,05$). The value of the diameter of the lumen is (17.16±0.86) μm and differs insignificantly from the value on the anterior wall. The mean value of the height of the epithelial cells is (12.87±1.31) μm that is also greater than the similar value on the anterior wall ($p<0,05$) [21, 22, 23].

Serous glands in the mucous membrane of the posterior wall of the human frontal sinus are compound, branched and consist of acini and excretory ducts. The mean value of the outer diameter of the acini of the serous glands of the human frontal sinus posterior wall is (30.49±1.97) μm. The value of the diameter of their lumens is (7.93±0.22) μm ($p<0,05$). The mean value of the height of the epithelial cells is (13.28±1.04) μm that is greater than the similar value on the anterior wall ($p<0,05$), but differs insignificantly from the similar value on the inferior wall of the human frontal sinus. The mean value of the outer diameter of the excretory ducts of the serous glands of the human frontal sinus posterior wall is (37.53±2.67) μm, that is significantly greater than the value on the anterior wall but significantly lower than on the inferior wall ($p<0,05$). The mean value of the height of the epithelial cells is (4.88±0.32) μm, that is almost twice lower than the similar value on the anterior wall and 2,6 times lower than the value on the inferior wall of the frontal sinus ($p<0,05$). The value of the diameter of the lumen is (27.77±1.12) μm, that is considerably higher than the values on the anterior and inferior walls ($p<0,05$) [21, 23].

In the mucous membrane of the septum of the human frontal sinus the value of the mean outer diameter of the acini of the serous glands is (24.90±1.08) μm, the diameter of their lumens is (5.02±0.01) μm, the mean height of the epithelial cells is (8.67±0.06) μm, that are the least values among all walls. The mean metric values of the serous gland ducts of the human frontal sinus septum are (32.28±1.18) μm for the outer diameter; (13.56±0.06) μm for the diameter of the lumen; (8.37±0.03) μm for the height of the epithelial cells [21].

Immunohistochemical studies are crucial in the study of the state of the local immune system of the mucous membranes and their glandular apparatus [24].

Immunohistochemical studies, carried out by the researchers from the Ukrainian Medical Stomatological Academy, have found the presence of cells, expressing the CD 3 polypeptide membrane complex, in the connective tissue of the proper lamina and submucous layer of all walls and septum of the human frontal sinus. The greatest number of the periacinar CD 3-positive cells is in the mucous membrane of the septum, and periductal CD 3-positive cells have been found in the mucosa of the inferior wall.

Scarce CD 20-positive cells have been found in the periacinar connective tissue in the mucous membrane of all walls of the frontal sinus. Numerous B- lymphocytes have been found in the periductal stroma of all walls and the biggest amount is in the mucous membrane of the anterior wall of the human frontal sinus.

Numerous plasmocytes have been found in the periacinar stroma of both serous and mucous glands of the mucous membrane of the human frontal sinus (the biggest amount is in the inferior wall). They form the chains of 10-12 cells along the basal membrane. The number of CD 138 positive cells in the periductal connective tissue is smaller than in the periacinar one; however, in the mucous membrane of the posterior wall the number of periductal plasmocytes is considerable [25, 26].

The catheterization of the human frontal sinus mucosa with the CD 68 transmembrane glycoprotein has revealed a very strong level of the marker expression by the free macrophages, which were localized diffusely in the connective tissue, surrounding the acini and ducts. Persistent CD 68 expression in the cytoplasm of the serous cells of the acini (on all walls of the frontal sinus with the decrease from 3 to 1 point on the inferior and posterior walls, respectively, and the septum) was unexpected [27].

CONCLUSIONS

The profound study of the frontal sinus is relevant to date for both theoretical medicine and clinical practice. The specific topography of the sinus can contribute to the progress of the pyoinflammatory processes into the nasal and cranial cavities, eye socket, as well as can cause the certain difficulties during surgeries. Therefore, a number of current scientific works are devoted to the study of morphofunctional characteristics of the frontal sinus, elucidating its topographoanatomical, histological, physiological and pathophysiological features. Morphofunctional peculiarities of the mucous membrane of the frontal sinuses and their structural elements are not fully studied to date and, consequently, this issue has become a great concern for the researchers form the Ukrainian Medical Stomatological Academy, who devoted a number of researches on this issue. Particularly, the immunohistochemical studies have been carried out, which are the great potential for the analysis of the local immune system of the mucous membranes and their glandular apparatus, since the analysis of the state of the immunological protection of the frontal sinuses is crucial for a deep understanding of the causes of their inflammation, choice of the methods of diagnostics and treatment.

REFERENCES

1. Kazakovtsev VP, Kulikova OM, Anohina YaYu. Razrabotka rekomendatsiy po snizheniyu zabolevaemosti naseleniya g. omska hronicheskimi boleznyami slizistoy obolochki nosa, okolonosovyih pazuh i glotki. Fundamentalnyie issledovaniya. 2013; (7–1): 96-100.
2. Kazakovtsev VP. Gigienicheskaya otsenka vliyaniya sotsialno-ekonomicheskih faktorov na formirovanie hronicheskoy patologii verhnih dyihatelnyih putey naseleniya promyishlennogo tsentra / V.P. Kazakovtsev, V.A. Lyapin // Fundamentalnyie issledovaniya. 2012; (12–2): 274–76.
3. Bezshapochnyĭ SB, Meshcheriakov VN, Kovalev EV, Loburets VV. Clinico-morphologic and biomicroscopic parallels in the management of patients with various forms of purulent paranasal sinusitis and methods of correcting microcirculatory disorders. Vestn Otorinolaringol. 1991 Sep-Oct;(5):25-31.
4. Langille M, Walters E, Dziegielewski PT, Kotylak T, Wright ED. Frontal sinus cells: identification, prevalence, and association with frontal sinus mucosal thickening. Am J Rhinol Allergy. 2012 May-Jun; 26 (3): 107-10.
5. Kuchmin VN. Hirurgicheskie osobennosti lobnoy pazuhi v sisteme cherepa. Byuleten meditsinskih internet-konferentsiy. 2014; 4 (5): 668.
6. Minenkov GO. Rol kompyuternoy tomografii v diagnostike razlichnyih form i opredelenii rasprostranennosti porazheniya chelyustno-litsevoy oblasti pri fibroznoy osteodisplazii. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2011; (1): 56-60.
7. Piskunov IS, Emelyanova AN. Variantyi anatomicheskogo stroeniya lobnyih pazuh po dannyim rentgenovskoy kompyuternoy tomografii. Vestn Otorinolaringol. 2011; (1): 16-21.
8. Sahlstrand-Johnson P, Jannert M, Strömbeck A, Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. BMC Med Imaging. 2011 Apr 5;11:8.
9. Lewander M, Lindberg S, Svensson T, Siemund R, Svanberg K, Svanberg S. Non-invasive diagnostics of the maxillary and frontal sinuses based on diode laser gas spectroscopy. Rhinology. 2012 Mar;50(1):26-32.
10. Sun Y, Meng F, Jiang S, Zhang N. Computed tomography analysis of anatomic structure related to endoscopic axilla approach for surgery of frontal sinus. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2013 Jan;27(2):70-2.
11. Tian Y, Cui B. Three-dimensional reconstruction and visualization of the fronto-ethmoidal cells based on CT images. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2014; 28(20): 1573-76.
12. Beaini TL, Duailibi-Neto EF, Chilvarquer I, Melani RF. Human identification through frontal sinus 3D superimposition: Pilot study with Cone Beam Computer Tomography. J Forensic Leg Med. 2015 Nov;36:63-9.
13. Dovbnia YuM. Kraniometrychne doslidzhennia lobovoi pazukhy liudyny. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2017; 136(2): 286-89.
14. Palchun VT, Kryukov AI. Otorinolaringologiya. Kursk: KGMU, Moskva: Litera; 1997. 512 s.
15. Angélico Jr FV, Rapoport PB. Analysis of the Agger nasi cell and frontal sinus ostium sizes using computed tomography of the paranasal sinuses. Braz J Otorhinolaryngol. 2013; 79(3): 285-92.
16. Capra GG, Carbone PN, MullinDP. Paranasal sinus mucocele. Head Neck Pathol. 2012; 6 (3): 369-72.
17. Volkov AH, Pyskunov SZ, Pyskunov YS, Gyusan AO, Zakharova NA. Kisty lobnykh pazukh. Rossyiskaia rynolohyia. 2013; (3): 24-8.
18. Pronina OM, Serbin SI, Pyroh-Zakaznikova AV, Polovyk OYu, Rozhnov VH. Porivnialna morfometrychna kharakterystyka strukturnykh elementiv slyzovoi obolonky peretynky ta zadnoi stinky lobovoi pkazukhy liudyny v normi. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2014; 108 (2-2): 98-101.
19. Pronina OM, Serbin SI, Yeroshenko HA, Ryabushko MM. Rehionalni osoblyvosti zaloz slyzovoi obolonky lobovoi pazukhy liudyny. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2012; (2-2): 212-15.
20. Serbin SI. Histo-topohrafichni ta morfometrychni osoblyvosti zaloz slyzovoi obolonky perednoi ta zadnoi stinok lobovoi pazukhy liudyny u normi. Svit medytsyny ta biolohii. 2012; (4): 93-96.
21. Dovbnia YuM, Pronina OM. Morfometrychna kharakterystyka seroznykh zaloz slyzovoi obolonky lobovoi pazukhy liudyny. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2015; 15 (4-52): 227-9.
22. Pronina Ye, Dovbnia Yu, Yeroshenko G. Morfological and functional features of human frontal sinus anterior wall glands. Cambridge Journal of Education and Science. 2016; 15 (1): 89-92.
23. Dovbnia Yu.M. Histotopohrafichni osoblyvosti zaloz slyzovoi obolonky perednoi i zadnoi stinok lobovoi pazukhy liudyny. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2017; 138 (3-2): 51-4.
24. Bezshapochnyĭ SB, Gasiuk IuA, Loburets VV, Vakhnina AB. The mechanisms of local protection of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses. Vestn Otorinolaringol. 2013;(4):44-7. .
25. Dovbnia YuM, Pronina OM, Yeroshenko HA. Imunohistokhimichna kharakterystyka slyzovoi obolonky lobovoi pazukhy liudyny. Visnyk problem biolohii ta medytsyny. 2017; 135 (1): 284-286.
26. Dovbnia YuM. Rozpodil imunotsytiv v slyzovii obolontsi perednoi stinky lobovoi pazukhy liudyny. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2016; 129 (2-2): 97-9.
27. Dovbnia YuM, Pronina OM, Yeroshenko HA. Osoblyvosti ekspresii retseptoriv CD 68 v seroznykh zalozakh slyzovoi obolonky lobovoi pazukhy liudyny. Svit medytsyny ta biolohii. 2016; (3): 111-113.

The paper has been written within the research scientific study, carried out at the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", entitled "Determination of mechanisms of morphogenesis of organs, tissues and vascular-nerve structures of the body in normal condition, during experiment and under the influence of external factors. Morphoexperimental grounding of the efficacy of new surgical suture material used in clinical practice". State registration number: 0113U00124.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.
Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Mykhailo M. Koptev
Higher state educational establishment,
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
tel.: +380669384094
e-mail.: mn_koptev@ukr.net

Received: 20.03.2018
Accepted: 25.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РЕСУРСЫ СОВЛАДАНИЯ С СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ У ПОДРОСТКОВ

PSYCHOLOGICAL RESOURCES OF COPING WITH SOMATIC ILLNESS IN ADOLESCENTS

Галина В. Пятакова, Валерия В. Матан, Екатерина И. Лебедева, Тимур Н. Беркалиев
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ», САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Galina V. Pyatakova, Valeriia V.Mathan, Ekaterina I. Lebedeva, Timur. N. Berkaliev
FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«SAINT-PETERSBURG STATE UNIVERSITY», SAINT-PETERSBURG, RUSSIAN FEDERATION

РЕЗЮМЕ

Вступление: Соматическая болезнь как объективно, так и субъективно, может стать для человека трудной жизненной ситуацией. Переживание подростком болезни определяется спецификой конкретного возрастного периода. Для создания эффективной реабилитационной программы необходимо изучение личностных характеристик подростка и его социального окружения, которые могут являться ресурсными.

Цель: Провести теоретический анализ психологических ресурсов совладания с соматической болезнью у подростков.

Материалы и методы: Анализ научных публикаций по данной теме.

Обзор и выводы: В процессе преодоления болезни подросток аккумулирует свои внутренние и внешние ресурсы. Внешние ресурсы чаще всего описываются как поддержка со стороны семьи. Личностные ресурсы описываются широким спектром личностных качеств. Нужно разработать систему психологических ресурсов совладания с соматической болезнью у подростков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психологические ресурсы, подросток, соматическая болезнь, совладание, реабилитация

ABSTRACT

Introduction: Somatic illness, objectively and subjectively, can become a difficult life situation for a person. The adolescent's experience of illness is determined by the specifics of a particular age period. To develop an effective rehabilitation program, it is necessary to study the personal characteristics of the adolescent and his social environment, which may be resourceful.

The aim: To conduct a theoretical analysis of publications about psychological resources coping with somatic illness in adolescents.

Materials and methods: The analysis of scientific publications on this topic.

Review and conclusions: In the process of overcoming the illness, the adolescent accumulates his internal and external resources. External resources are mostly described as support from the family. Personal resources are described by a wide range of personal qualities. It is necessary to develop a system of psychological resources for coping with somatic illness in adolescents.

KEY WORDS: psychological recourses, adolescent, somatic illness, coping, rehabilitation

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1219-1223

ВВЕДЕНИЕ

В системе современного медицинского знания, по мнению Е.Л. Пановой [1], критерием оптимальности нормы выступает «качество жизни», «благополучие», а понятие «болезни» размыто. Безусловно, болезнь опосредует деятельность человека, его состояние, способствует снижению удовлетворенности собственной жизнью и в большинстве случаев оказывается субъективно трудной ситуацией. При этом наличие болезни не препятствует, тому, чтобы человек имел полноценную жизнь и испытывал позитивные эмоции и счастье [2].

Переживание болезни имеет специфику, свойственную для того или иного возраста. Так, в подростковом возрасте (10 – 18 лет) происходят физические, психологические, социальные, интеллектуальные

изменения, накладывающие отпечаток на личность [3]. В условиях же болезни формирование молодого человека характеризуется своей спецификой. Такие факторы как ранняя социальная депривация, неправильное воспитание, своеобразное отношение к ребенку с ограниченными возможностями отрицательно влияют на развитие его самосознания [4]. Болезнь сказывается на социально-психологической адаптации и интеграции подростка в социуме - сужается возможность социальных контактов, снижается их качество. Ограничения, связанные с болезнью в большинстве случаев воспринимаются подростком важнее, чем наличие самой болезни [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Часто семьи с болеющим ребенком подвергаются дискриминации, кроме того, у них не хватает собственных ресурсов для эффективного функционирования [6]. В итоге, по словам И.И. Мамайчук [7], тема психологической помощи детям с соматическими заболеваниями несмотря на значимость, практически не разработана в клинической психологии. В контексте аспектов психологического сопровождения подростков на различных этапах лечения и реабилитации острым и обладающим практической ценностью становится вопрос: на что и/или на кого может опираться подросток, преодолевая болезнь? Цель данной статьи - описание имеющихся публикаций по изучаемой теме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ научных публикаций по тема психологической помощи детям с соматическими заболеваниями. Использованы библиосемантический метод, аналитический метод и метод системного подхода.

ОБЗОР И ОБСУЖДЕНИЕ

Последние десятилетия в психологии развивается ресурсный подход, основная идея которого заключена в положении об обладании каждым человеком набором тех или иных возможностей (как внутренних, так и внешних), позволяющих ему быть успешным и продуктивным в разных жизненных ситуациях. Вопрос о том, что можно отнести к ресурсам до сих пор продолжает оставаться дискуссионным. Понятие «ресурс» происходит от французского слова «ressource», что значит «вспомогательное средство» и корнями связано с латинским словом «resurgere» - «вновь подниматься; восстанавливаться, возрождаться» [8].

Таким образом, термин «ресурсы» охватывает широкое поле «запасов», «средств», «возможностей» человека в разных сферах его жизни – материальной, духовной, личностной, эмоциональной, интеллектуальной, социальной.

S. Hobfoll [9] подчеркивает, что старт изучения психологами ресурсов после окончания II Мировой войны не случаен – у некоторых участников военных действий развивалась психопатология, а у других нет. Почему? В дальнейшем исследовались различные аспекты благополучия (*well-being*) людей, переживших трудные ситуации. Существует несколько моделей ресурсов. S.Hobfoll [9] выделил три типа моделей. Первый тип - основанные на одном (ключевом) ресурсе (Key Resource Theories). К таким ключевым ресурсам, позволяющим преодолеть трудную ситуацию, исследователи причисляют разные качества: самоэффективность, оптимизм, поддержку. Второй тип - мульти-компонентные ресурсные теории (Multiple-Component Resource Theories): к ним относятся теория согласованности А.Антоновского, концепт жизнестойкости Кобаса. Третий тип - интегративные модели (Integrated Resource Models) – теория сохранения ресурсов, предложенная С.Хобфоллом.

Одним из общих для всех моделей является тезис о том, что человек, обладающий разнообразными ресурсами, с большей долей вероятности преодолеет стрессовые ситуации – либо он будет иметь те специфические ресурсы, которые требуют возникшие обстоятельства, либо будет иметь ресурсы, дающие ему доступ к необходимым ресурсам [9].

В отечественной психологии ресурсный подход разрабатывал В.А. Ананьев [10]. Автор отмечает, что существуют внутренние и внешние ресурсы и предполагает, что они опосредуют устойчивость личности и способствуют ее продвижению в развитии. В.А. Бодров [11] предлагает рассматривать ресурсы регуляции различных форм активности человека и определять их как некоторый функциональный потенциал, обеспечивающий высокий уровень реализации его активности, достижения заданных показателей в течение определенного времени. В своих работах Н.Е. Водопьянова [12] анализирует трактовки разных видов ресурсов и фокусирует внимание на ресурсах, используемых человеком в стрессовых ситуациях, а также преодолении эмоционального выгорания. Ресурсы выступают как эмоциональные, мотивационно-волевые, когнитивные и поведенческие конструкты, актуализирующиеся в различных жизненных ситуациях.

Д.А. Леонтьев [13] дает следующую дефиницию ресурсам: это «средства, наличие и достаточность которых способствует достижению цели и поддержанию благополучия, а отсутствие или недостаточность – затрудняет» [13, с.22].

С.А. Хазова [14], обращаясь к теме ресурсного подхода в психологии здоровья, наблюдает во многих научных работах изучение сильных сторон личности и одновременно ссылается на исследования, доказывающие связь соматической заболеваемости и пессимистического атрибутивного стиля.

Ресурсы обычно актуализируются человеком, когда появляется нестандартная, трудная или даже экстремальная ситуация в его жизни.

Исследование ресурсов совладания с болезнью как трудной жизненной ситуацией у подростков

пока еще слабо разработанная, но актуальная тема. В основном в психологической литературе делается акцент на изучение ресурсов подростков в ситуациях социального неблагополучия [15]. Недостаток знаний о представлении детей и подростков о своем здоровье и болезни (в том числе и о необходимых/используемых ресурсах) связан еще и с тем, что в большей степени родители и члены семьи - предмет детской психологии здоровья [16]. Нередко встречаются ситуации, когда в силу неполного информирования подросток мало осведомлен о собственном состоянии и не осознает его последствий. По данным А.Ю. Суроегиной [17], родители подростков, перенесших травму спинного мозга, опасаясь за их эмоциональное состояние, просят врачей не сообщать прогноз заболевания их детям (в том числе, совершеннолетним).

Ресурсы играют весомую роль в адаптации ребенка или подростка и преодолении им болезни как сложного жизненного события. В работе M.Vollrath и коллег [18] уточняется, что эмоциональное благополучие ребенка связано не только с объективными показателями серьезности медицинского диагноза и степенью инвазивности лечения, но и субъективной оценкой ребенком своего состояния и его наличных ресурсов. Однако упор во многих исследованиях сделан лишь на факторы риска, на отображение картины эмоционального состояния и его негативных последствий (депрессия, изоляция, стигматизация, суицидальные намерения и др.). Открытым остается пока вопрос, что помогает справляться с подобными состояниями, так как из поля зрения исследователей исключаются факторы совладания, психологические ресурсы самого ребенка, оказавшегося в трудной жизненной ситуации.

Одна из первых работ, обобщающих опыт исследований в теме преодолевающего поведения детей и подростков, подвергающихся стрессовым медицинским процедурам, принадлежит L.Peterson [19]. Автор указывает на две группы ресурсов: ресурсы других людей и ресурсы самого ребенка.

В нашей работе мы бы хотели также обратить внимание на две основные группы психологических ресурсов подростков, имеющих соматическое заболевание: социальные и личные ресурсы.

К первой группе (социальные ресурсы) относится помощь, оказываемая родителями, профессионалами (например, врачами, психологами), сверстниками и другими людьми из социального окружения подростка. Б.Г. Ананьев [20] поясняет, что «выносливость по отношению к фрустраторам, отсутствие тяжелых и длительных страданий при их действии – в общем, толерантность – зависят не только от силы нервных процессов индивида, но и от наличия поддержки, моральной помощи, соучастия и сочувствия других людей, солидарности группы». Считается, что дети в большей степени, чем взрослые зависят от ресурсов других людей и предположительно больше, чем взрослые нуждаются во внешнем ресурсе [19].

И.В. Калмыкова [21] отмечает значимость ресурса семьи. Так, чтобы поддержать подростка с хроническим заболеванием семье необходимо быть адаптированной к ситуации наличия у него болезни. Поведение родителей может опосредовать реакцию ребенка на собственное состояние.

Поддержка со стороны семьи – выступает одним из ключевых ресурсов для детей и подростков с генетически обусловленными заболеваниями (например, синдром Ретта). Вместе с тем, наличие хронического заболевания у ребенка несомненно стресс для всех членов семьи. В исследовании R. Retzlaff [22], социальными ресурсами, помогающими семье справляться с этой ситуацией, становятся ресурсы всей семьи, поддержка от социального окружения, опора на профессионалов, изменения во взгляде семьи на жизнь.

И.Н. Галасюк [23], в свою очередь, видит поддержку со стороны семьи в качестве существенного ресурса для детей с ограниченными возможностями. Такая реакция со стороны членов семьи, как любовь, принятие, забота позволяет смягчить или побороть негативные проявления болезни.

В работе Г.В. Пятаковой [24] отмечено, что гармоничные отношения между девочками подростками с идиопатическим сколиозом и их родителями могут служить ресурсом в процессе преодоления трудностей связанных с болезнью.

А.М. Щербакова [25], очерчивая круг психологических ресурсов подростков с психическими заболеваниями в контексте концепции устойчивости (resilence), указывает, что образ дома (теплый, защищающий, красивый) является для них ресурсным. Другим важным психологическим ресурсом в этой группе обозначена готовность контактировать со своим семейным окружением.

Не только взаимодействие с членами семьи, но и контакт с врачом может также оказаться существенным социальным ресурсом для подростка. Вместе с тем, ресурсные отношения между специалистом и пациентом складываются далеко не всегда. Например, подростки, страдающие дерматологическим заболеванием, часто не испытывают доверие к лечащему врачу (50,1%). Однако, выстроенные отношения с врачом могут оказывать положительную динамику на ход лечения и способствовать приверженности лечению [26].

Н.В. Калинина, И.В. Калинин [27] описали социальные ресурсы подростков (12-14 лет) в инклюзивной школе. Главным ресурсом для подростков с ограниченными возможностями здоровья является поддержка семьи. Интересен факт: даже при наличии хороших отношений с педагогом и одноклассниками, они не воспринимаются как возможный ресурс для преодоления трудностей. Стоит отметить, что хотя социальная поддержка – внешний ресурс, она зависит от готовности обратиться к другому человеку и принять поддержку. Готовность обратиться и получить помощь – внутренний ресурс человека [28].

Рассматривая внутренние (личностные) ресурсы ребенка, позволяющие ему противостоять болезни,

мы выделяем личностные черты и установки, способствующие мобилизации в ситуации наличия соматического заболевания.

Вернемся к классификации, предложенной L. Peterson [19], где речь идет о ресурсах самого ребенка, ссылаясь на классификацию восьми областей копинг-ресурсов (цит. По Anderson & Messick, 1974). Ресурсами будут следующие характеристики: личностные (самоуважение, мотивация достижений), социальное восприятие, моральные (альтруизм, самоконтроль), перцептивные двигательные навыки, внимание, когнитивные возможности, мотивация и чувство юмора. Далее в статье L. Peterson резюмируется опыт исследования копинг стратегий в ситуации прохождения через различные медицинские процедуры, описываются наиболее характерные: активный копинг (поиск информации) – избегающий копинг (отрицающий информацию).

Еще одно исследование, посвященное ресурсам человека в ситуации болезни, проведено на выборке людей, имеющих тиннитус (звон в ушах). Участникам было от 14 до 78 лет, при этом возрастная специфика не отображена [29]. Ресурсом при данном заболевании выделялась вера, убежденность в то, что человек в силах контролировать состояние своего здоровья в целом и симптомов тиннитуса в частности.

Ю.А. Королева, Ю.Т. Матсов [30] исследовали личностные ресурсы социально-психологической компетентности подростков (12-15 лет) с отклонениями в развитии (интеллектуальное недоразвитие, нарушения зрения, нарушениями слуха). К ресурсам СПК, как конструкта, обеспечивающего социальную адаптацию, авторы отнесли самооценку и уровень притязаний.

М.А. Одинцова [31] отмечает, что ключевым ресурсом для подростков с хроническими заболеваниями в процессе преодоления виктимизации становится жизнестойкость. Жизнестойкость способна содействовать формированию самостоятельности и активности таких подростков, позволяет справиться с ситуацией болезни.

ВЫВОДЫ

В нашей статье мы проанализировали состояние исследований ресурсов подростков, имеющих соматическое заболевание. В этой теме есть еще много белых пятен, все исследования носят разрозненный характер.

Отметим следующее: в процессе преодоления болезни подросток может опираться как на свои внутренние, так и внешние ресурсы. Аспекты получения помощи со стороны описаны в научной литературе большей степени. Во многих исследованиях социальный ресурс представлен исключительно как поддержка со стороны семьи. Вместе с тем, в подростковом возрасте на первый план выходят контакты со сверстниками [32]. К сожалению, нет единого понимания, что можно отнести к личностным ресурсам подростка. Эти вопросы являются катализатором для проведения дальнейшего исследования.

С точки зрения оказания профессиональной помощи подросткам – в настоящее время для психологов в службе практической психологии, центрах медико-социальной помощи, детских клиниках нет специального диагностического инструментария по оценке психологических ресурсов и факторов риска по нарушению психологического здоровья детей. Нет в связи с этим и достойных профилактических программ, ориентированных на сохранение психического (психологического) здоровья детей и подростков, с врожденными и приобретенными соматическими заболеваниями, оказавшихся в трудной жизненной ситуации в связи с необходимостью лечения. Необходимо отметить важность разработки подобных программ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Panova E.L. Transformatsiya ponyatiy «zdorove» i «bolezn» kak faktor revolyutsii v biomeditsinskih tehnologiyah. Nauka. Myisl. 2017.1-3:58-62.
2. Burns R.A., Browning C. Wellbeing and its improvability as a national goal. Population Ageing and Australia's Future. ANU Press. 2016.205-230.
3. Psihologicheskie problemyi samorealizatsii lichnosti. Vyip.12. pod red. L. A. Korostyilevoy. – SPb.: izd-vo S.-Peterb. un-ta, 2008.
4. Grebennikova E. V., Firsova O. V. Osoznanie i otnoshenie k bolezni podrostkov s DTsP, imeyuschih raznyiy uroven sub'ektnosti. Vestnik TGPU. 2011. №6. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/osoznanie-i-otnoshenie-k-bolezni-podrostkov-s-dtsp-imeyuschih-raznyy-uroven-subektnosti (дата обращения: 12.10.2017).
5. Goncharova G.N., Lyisenko I.G. Osobennosti kachestva zhizni detey, bolnyih saharnyim diabetom 1 tipa. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2007.6:74-76.
6. Howe D. Disabled Children, Maltreatment and Attachment. The British Journal of Social Work, 2006,36(5):743-760
7. Mamychuk I.I. Psihologicheskaya pomosch detyam i podrostkam s somaticheskim zabolevaniyami. Pediatr. 2014.1:107-118
8. Tolkovyiy slovar russkogo yazyika s vklyucheniem svedeniy o proishozhdenii slov. RAN institut russkogo yazyika im. V.V.Vinogradova. Otv. red. N.Yu. Shvedova. – M., 2008: Izdatelskiy tsentr «Azbukovnik»
9. S.E. Hobfoll Social and Psychological resources and adaptation//Review of general psychology. 2002.6.(4):307-324.
10. Anan'ev V.A. Osnovy psihologii zdorov'ja. Kniga 1. Konceptual'nye osnovy psihologii zdorov'ja. – SPb.: Rech', 2006. 384 s.
11. Bodrov V.A. Problema preodolenija stressa. Chast' 2. processy i resursy preodolenija stressa. Psihologicheskij zhurnal, 2006, 27(2):113-123
12. Vodop'janova N.E. Psihodiagnostika stressa. – SPb.: Piter, 2009. – 336 s.: il. – (Serija «Praktikum»).
13. Leont'ev D.A. Samoreguljacija, resursy i lichnostnyj potencial. Sibirskij psihologicheskij zhurnal. 2016(62):18-37.
14. Hazova S.A.Mental'nye resursy sub#ekta v raznye vozrastnye periody. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora psihologicheskih nauk. Kostroma, 2014.
15. Social'no zashhishhennye i nezashhishhennye sem'i v izmenjajushhejsja Rossii / Bojko V.V., Oganjan K.M., Kopytenkova O.I. SPb.: Sudarynja, 1999.
16. Arina G.A., Iosifjan M.A. Strukturno-funkcional'naja organizacija cennosti zdorov'ja v podrostkovom vozraste. V sbornike: Ot istokov k sovremennosti 130 let organizacii psihologicheskogo obshhestva pri Moskovskom universitete: sbornik materialov jubilejnoj konferencii v 5 tomah. Otvetstvennyj redaktor: Bogojavlenskaja D.B.. 2015:245-247.

17. Suroegina A.Ju., Holmogorova A.B. Dinamika psihojemocional'nogo sostojanija roditelej podrostkov i molodyh ljudej, prohodjashhih reabilitaciju posle travmy spinnogo mozga// Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija. 2014(3):43-64.
18. Vollrath M., Landolt M., Ribi K. Illness appraisals in paediatric patients and their parents: a short scale. Swiss Journal of Psychology 2004.63 (1):3–15
19. L.Peterson Coping by Children Undergoing Stressful Medical Procedures: Some Conceptual, Methodological, and Therapeutic Issues. Journal of Consulting and Clinical Psychology.1989.57(3)380-387.
20. Anan'ev B. G. Chelovek kak predmet poznanija. SPb., 2002. 288 s.
21. Kalmykova I.V. Vlijanie razlichnyh form mediko-social'noj pomoshhi na sostojanie zdorov'ja podrostkov i ih semej. Vestnik RUDN, serija medicina 2004.2 (26):62-67.
22. R. Retzlaff Families of children with Rett Syndrome: Stories of Coherence and Resilience. Families, Systems, & Health 2007.3:246–262.
23. Galasjuk I.N. Konsul'tirovanie sem'i rebenka-invalida, vospityvajushhegosja v stacionarnom uchrezhdenii social'nogo obsluzhivanija. Aktual'nye problemy psihologicheskogo znanija. 2012.2:104-111.
24. Pjatakova G.V., Vissarionov S.V. Psihologicheskie aspekty ideopaticheskogo skolioza: specifika detsko-roditel'skih otnoshenij. Ortopedija, travmatologija i vosstanovitel'naja hirurgija detskogo vozrasta. 2016.4:56-63.
25. Shherbakova A.M. Obrashhenie k obrazu doma v psihologicheskoj diagnostike i reabilitacii podrostov s psihicheskimi zabolevanijami. Kul'tura i obrazovanie. 2014. 3(14):97-102.
26. Gorlanov I.A., Mikirtichan G.L., Zaslavskij D.V., Kaurova T.V., Murashkin N.N. Kliniko-sociologicheskie problemy komplaentnosti v detskoj dermatologii. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011.1:36-40.
27. Kalinina N.V. Kalinin I.V. Social'naja adaptacija shkol'nikov v inkljuzivnoj shkole: resursy i vozmozhnosti. Obshhestvo: sociologija, psihologija, pedagogika. 2016.5:34-36.
28. Vodop'janova N.E. Profilaktika i korrekcija sindroma vygoranija: metodologija, teorija i praktika. – SP.: Izd-vo S.-Peterb. un-ta, 2011.160s
29. Sirois F. M., Davis C. G., and Morgan M. S. "Learning to Live With What You Can't Rise Above": Control Beliefs, Symptom Control, and Adjustment to Tinnitus. Health Psychol. 2006,1:119–123.
30. Koroleva Ju.A., Matasov Ju.T. Lichnostnye resursy social'no-psihologicheskoj kompetentnosti podrostkov s otklonenijami v razvitii. Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Pedagogika. Psihologija. Sociokinetika. 2016.4:301-306.
31. Odincova M.A. Zhiznestojkost' kak kljuchevoj resurs preodolenija viktimizacii podrostkov pri hronicheskih zabolevanijah. V sbornike: Ot istokov k sovremennosti 130 let organizacii psihologicheskogo obshhestva pri Moskovskom universitete: sbornik materialov jubilejnoj konferencii v 5 tomah. Otvetstvennyj redaktor: Bogojavlenskaja D.B.. 2015:48-50.
32. Lifincev D.V., Seryh A.B., Lifinceva A.A. Social'naja podderzhka kak faktor psihicheskogo blagopoluchija detej i podrostkov. Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal. 2016.4 (24).71–78.

Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта РФФИ, название гранта «Психологические ресурсы совладания с трудной жизненной ситуацией подростков с тяжелыми деформациями позвоночника» № 17-06-00642

Вклад авторов:
В порядке очередности авторства
Конфликт интересов:
Авторы не заявляют о конфликте интересов

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
Валерия В. Матан
тел. +79218670398
e-mail: v.mathan@spbu.ru
e- mail: valeriapsychologist@gmail.com

Прислана: 16.06.2018
Утверждена: 09.08.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOCIATED ENCEPHALITIS IN A CASE-SERIES OF MORE THAN 40 PATIENTS

ZAPALENIE MÓZGU ZWIĄZANE Z INFEKCJĄ WIRUSEM EPSTEINA-BARR: SERIA PONAD 40 PRZYPADKÓW

Pavel Dyachenko[1], Olha Smiianova[2], Victoria Kurhanskaya[2], Alexander Oleshko[2], Anatoly Dyachenko[2]
[1] CENTER OF INFECTIOUS DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM, KYIV, UKRAINE
[2] SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Epstein-Barr virus (EBV) infection can present with neurologic manifestations including encephalitis, aseptic meningitis, Guillain-Barre syndrome, and many others. Most reported cases have been in children. Little is known about EBV encephalitis in adults.

The aim: To describe the clinical presentations, investigational findings, management and outcome of adult patients with EBV encephalitis.

Materials and methods: This report conducted a retrospective review of all cases of EBV-associated encephalitis compiled in the Kyiv's referral hospital from January 2016 to December 2017.

Review: Out of 226 adult patients hospitalized with acute encephalitis during the study period, 48 (21.2%) were identified as having evidence of EBV-infection: convincing EBV serology and/or positive cerebrospinal fluid (CSF) polymerase chain reaction (PCR) in patients that had no bacterial cause of encephalitis. EBV monoinfection was registered in 24 (50%) patients. Mixed herpesvirus infection with one to four viruses in addition to EBV was detected in the rest. The most common symptoms were fever, confusion, headache, focal neurological deficits, vestibulo-ataxic disorders. CSF cytosis, content of protein and glucose were close to normal. Magnetic resonance imaging (MRI) showed focal (28/58.3%) and diffuse (15/31.3%) changes of the brain parenchymal. All patients got antiviral medication: ganciclovir, valganciclovir or valaciclovir, as a rule. Outcome: 26 (54%) patients recovered without any disabling sequela, 21 (44%) patients with remaining preservations were transferred to a convalescence facility. One patient, which condition worsened against the background of the therapy, were moved to an intensive care unit. No patient died.

Conclusions: CNS infection with EBV only and as a mixed infection is common in Ukraine. Presentation of EBV-infection is non-specific, both as MR imaging, sometimes reminding of HSV-1 infection. Prognosis of the disease is favorable.

KEY WORDS: encephalitis, Epstein-Barr virus

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1224-1230

INTRODUCTION

Epstein-Barr virus (EBV) is a highly ubiquitous herpesvirus that asymptomatically infects close to 100% of the general population before adulthood worldwide regardless of demographics or location. Classified as a human gammaherpesvirus (Human herpesvirus 4), EBV known to infect primarily B lymphocytes through the interaction of viral glycoprotein gp350/220 with the cellular receptor CD21 [1,2]. The virus can also infect other lymphocytes and certain types of epithelial cells due to interaction viral protein BMRF-2 with β-1 integrins [3]. Subsequently, fusion of the viral envelope with the cell membrane occurs in both cases, allowing the virus to enter the host [4]. Primary infection results in transient viremia, followed by a rapid immune response. EBV replicates in the oropharynx and is transmitted through oral secretions, the virus is most commonly known as the cause of infectious mononucleosis [5].

After primary infection of B lymphocytes or epithelial cells, EBV initiates either latent (nonproductive) or lytic (productive) replication. Latently infected cells maintain EBV genomes as 184-kb episomes in cell nuclei and express a limited repertoire of viral gene products [6]. In latent infection, among the most commonly expressed viral genes are six nuclear antigens (EBNA1, -2, 3A, 3B, -3C, and -LP), three membrane-associated proteins (LMP-1, -2A, -2B), and two small noncoding RNAs (EBER1 and EBER2) [7]. There are four known EBV latency programs in which the expression patterns of these genes are altered [8]. EBNA1, which binds to the origin of latent replication on the viral genome, mediates replication of the episome during the host cell mitosis. It is expressed in all latency programs and is therefore a beneficial target to determine infection [9]. In lytic infection, viral genes selectively replicate virion genomes, which causes release of viral particles from the host cell. In B cells, lytic replication generally occurs after reactivation from the latent phase, while in epithelial cells, lytic replication occurs for a short period initially after infection, eventually returning to the latent state [10,11].

Following primary infection and establishing lifelong latency EBV can periodically reactivates, spreading into the brain and causing encephalitis both upon primary and recurrent infection.

EBV is associated with several lymphoproliferative diseases (Burkitt's lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoproliferative disease in immuno-compromised individuals [12]. The virus is clinically also linked to a wide range of neural disorders, such as primary CNS lymphoma, multiple sclerosis (MS), Alzheimer's disease, cerebellar ataxia, subacute sensory neuropathy, meningoencephalitis, cranial nerve palsies, and Guillain-Barré syndrome [13-16].

Encephalitis refers to an acute, usually diffuse, inflammatory process with parenchymal brain involvement. As a rule, the process involves different brain compartments giving a complex clinical picture. While isolated primary infection of the meninges or brain may also occur, a combined meningoencephalitis is more common. Human herpesviruses (HVs) are the most common cause of sporadic aseptic encephalitis, which can be lethal or result in severe neurological defects in a significant fraction of survivors even with antiviral therapy. With the introduction of more accurate and sophisticated diagnostic tools, up to 50 % of cases have been found to have a viral origin [17]. In Ukrainian settings, aseptic encephalitis is thought to be common, but very little is known about the prevalence and clinical peculiarities of different human herpesviruses as causes of the disease and there have been few studies examining this question [18]. In this single center study have been shown that Epstein–Barr virus (EBV), Herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, and Human herpes virus type 7 are the most common cause of the CNS infections of Ukrainian adults (20%, and both of 12%, respectively).

Here we present a comprehensive clinical, radiological and virological analysis of 48 adult patients with CNS lesions linked with EBV-infection.

THE AIM

To describe the clinical presentations, investigational findings, management and outcome of adult patients with EBV encephalitis.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN, PATIENTS AND SITE

We reviewed retrospectively the clinical and laboratory records as well as the radiology data of brain imaging of EBV-associated encephalitis cases registered in the database of The Center of Infectious Disorders of the Nervous System (CIDNS, Kyiv, Ukraine). CIDNS is an adult tertiary referral, infectious diseases hospital covering the entire territory of the country. It has 20 beds with approximately 200-250 admissions annually.

Basic demographic information was collected from all patients using case report forms. Patients were managed by hospital doctors following routine clinical practice i.e. history, physical examination, hematology, biochemistry, blood and CSF culture, and lumbar punctures (LP), and radiology. The CSF and serum samples were collected from all patients at admission and immediately sent to a lab for analysis.

CLINICAL DIAGNOSIS AND FINAL DECISION

The final conclusion for the etiology of infection and recruiting the patient into the study was mainly based on the detection of viral DNA in CSF or blood, however neuroimaging data and characteristic clinical signs also were taken into account. The diagnosis was considered to be Confirmed when the DNA of any pathogen was found by PCR in the CSF (or blood) samples; Highly probable - when intrathecal IgG-VCA against a specific virus and/or IgM-VCA and IgG-EA in blood were detected; Suspected – when only IgG-VCA were found in the blood [19]. Only patients with a confirmed or highly probable EBV-infection of CNS were enrolled into the study. Cases of meningitis without clinical manifestation of brain involvement also entered in the list of exclusions.

Written inform consent was obtained from all patients or from close relatives.

VACCINE STATUS

According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 276 of October 31, 2000, mandatory preventive vaccinations are conducted against the following infections: Hepatitis B, Tuberculosis, Diphtheria, Pertussis (Whooping cough), Tetanus, Poliomyelitis, Measles, Rubella, epidemic Parotitis. No regular antiherpetic vaccines are currently used in Ukraine.

SEROLOGY

The diagnostic algorithm included testing for antibodies of class M to herpes simplex virus1/2 (HSV1/2), cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), varicella zoster virus (VZV), and class G to human herpesvirus (HHV) 1-6, and autoantibodies to the main protein of myelin, S-100, neurospecific enolase (NSE), the general human brain antigen. As a rule, results of EBV serology including VCA-IgG and IgM were recorded to assess whether the patient had primary infection, reactivation or latency.

INTRATHECAL ANTIBODY (ITAB)

Intrathecal antibody (ITAB) synthesis to EBV, one of the inclusion criteria of this study, was determined by the standard method used at our laboratory [20,21]. Briefly, we calculated the serum/CSF sample ratio by measuring the IgG titers of the specific virus by ELISA, where after this ratio was compared with the ratio of corresponding IgG titers against a reference virus (for example, measles, or another antigen). In addition, the CSF/serum albumin ratio and IgG index, (CSF/serum IgG ratio)/ (CSF/serum albumin ratio), were calculated to estimate blood-brain barrier damage and intrathecal antibody production [22].

Table I. Demographic characteristics of the study participants

Number of patients	48 (100%)
Age, Me (range)	36.9 (20–65)
≤ 20 years	2 (4.1%)
21–30 years	13 (27.0%)
31–40 years	12 (27.0%)
41–50 years	10 (20.8%)
51-60 years	11 (22.9%)
Male	11 (22.9%)
Female	37 (77.1%)

REAL-TIME PCR ANALYSIS

The qualitative and quantitative analysis of viral DNA was provided by the certified "DNA lab" (Kyiv) using Real-Time PCR kits (ABAnalitika). The kit sensitivity was 0.4 – 2 viral genome copies (gc) / µL DNA extract (depending on specific virus), the linear range was 2.5 to 107 gc / reaction.

STATISTICAL ANALYSIS

For statistical analysis continuous data were compared with Mann-Whitney *U* test. Proportions were analyzed by Fisher's exact test. A p value of ≤0.05 was considered statistically significant.

REVIEW

DEMOGRAPHY

Overall 226 patients with herpesvirus-associated brain parenchymal lesions were retrospectively analyzed during 2016-2017. 48 of all meeting the final criteria of EBV-linked CNS disorders were enrolled between January 2016 and December 2017. The majority of patients admitted to CIDNS were transferred from another hospital. All patients have proven EBV infection and symptoms of possible encephalitis (CNS disorders). A total of 11 (22.9%) patients were males, and 37 (77.1%) – females, the male to female ratio was 1:3.3. The median age of patients was 36.9 years (range 20-60 years). The demographic characteristics of the participants are outlined in Table I. On admission of all patients, the condition of only one was considered severe.

CLINICAL MANIFESTATIONS

Preadmission illnesses lasted a median of 52 days, range 11 to 188. Clinical profiles observed among the patients are characterized by extreme diversity and a combination of several CNS symptoms and syndromes. The symptoms of the patients on admission are presented by frequency in Table 2. Overall, headache 28 (58.3%) and cochlea-vestibular impairments 32 (66.6%) were the most commonly recorded symptoms. Vegetative dysfunction 10 (20.8%), fever 4 (8.3%), sleep disorders 5 (10.4%), mental confusion 6 (12.5%), pyramidal insufficiencies 12 (25.0%), convulsions 9 (18.7%), scattered neurological symptoms 13 (27.0%), pelvic disorders 2 (4.2%), reduced hearing 2 (4.2%) were reported less frequently. A minority of patients had neurological signs e.g. nerve palsies/paresis 4 (8.3%). Profound hearing loss was not detected.

In 19 (39.5%) cases clinical/radiological diagnosis of encephalitis, arachnoencephalitis, and meningoencephalitis was made. In 14 (29.1%) patients the clinical diagnosis was arachnoiditis without encephalitis, 6 (12.5%) patients had disseminated encephalomyelitis.

CSF AND BLOOD PROFILES

All of patients had lumbar punctures (LPs) done either on admission (n-43, 89.5%) or by the next day. White cell count (WCC) in 71% of CSF samples was < 10 cells/mm^3. In the remaining samples, small cytosis was observed. Lymphocyte prevailed. The protein content of CSF was normal in 39 (81.2%) patients, and slightly increased (up to 0.99 g / l) in 9 patients. Normal level of WBC, or a small leukopenia was recorded in the blood. In 42 (87.5%) of 48 patients EBV was the only pathogen found by PCR in CSF or blood. DNA concentration vary from 2000 gc/ml to more than 200000 gc/ml (median ~ 32000 gc/ml). No other DNA was detected.

SEROLOGY

G class antibodies to EBV-VCA were detected in CSF of all 48 patients and in blood, 47 (97.9%) of them. In 17 (35.4%) patients anti-EBV ITAB synthesis was revealed. In liquor of 11 patients ITAB and EBV DNA were present simultaneously. Antibodies to EBV early antigen were found in sera of 7 patients (14.5%). Besides EBV, specific IgG to another HVs were detected. The mixed infection was represented by associations of 2, 3, 4 and even 5 viruses. The most common participants in the association were HSV-1/2 (13/27%), HSV-6 (7/14.5%), and HSV-7 (9/18.7%).

IMAGING

An important diagnostic and prognostic value has also neurovascular changes in the structure of the brain (Table II). FLAIR and T2 weighted images of MRI brain were used (Fig. 1, 2). The focal changes of the limbic system around bilateral, temporal, occipital, and frontal areas are most common (28/58.3%). Encephalitis often involves the cortex, hippocampal, and extrahippocampal structures involving the amygdala, tentorial cortex, thalamus, hypothalamus and deep forebrain structures, cerebellum, and brain stem (Fig. 1, 2). Diffuse lesions were observed in 15 (31.3%) patients. MRI of five patients (10.4%) had no changes. Signs develop gradually, but are somewhat delayed as compared to the clinical symptoms. Edema, necrosis, and sclerosis are not frequently found. These typical findings are subsequently resolved and brain atrophy is observed in the convalescent period.

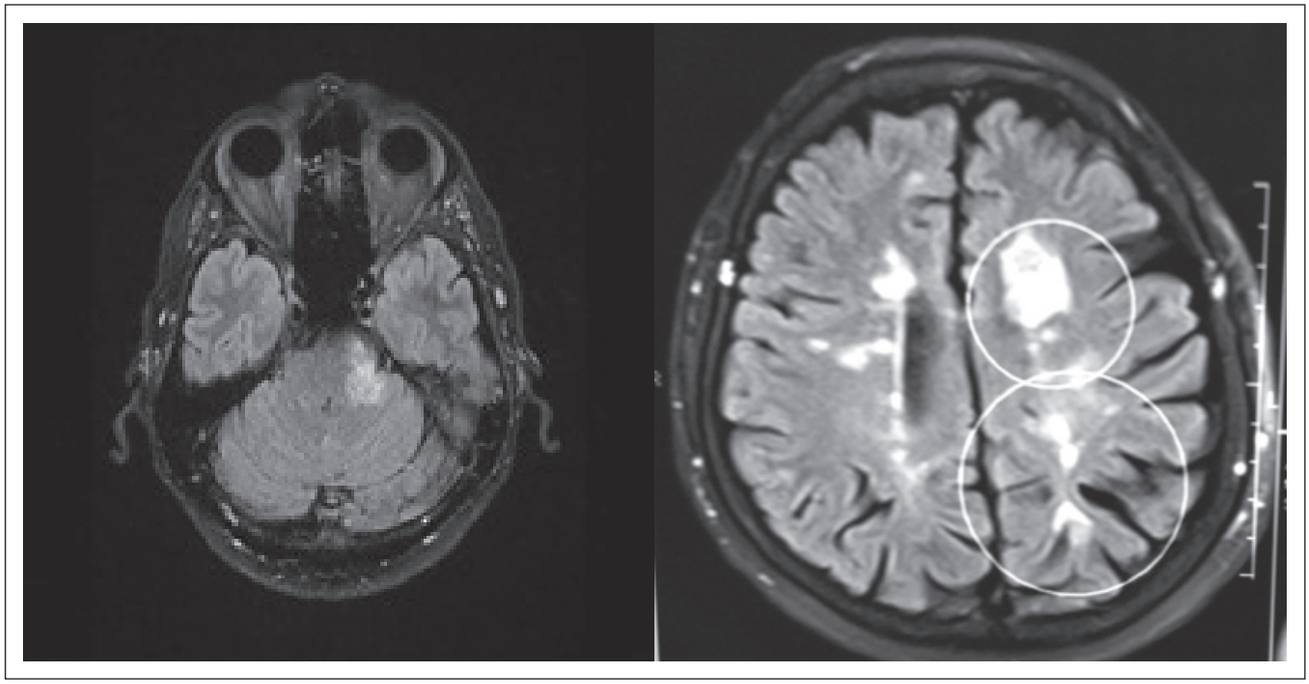


Fig.1. EBV-Encephalitis with lesion of brainstem, cerebellum, andtemporal structures.

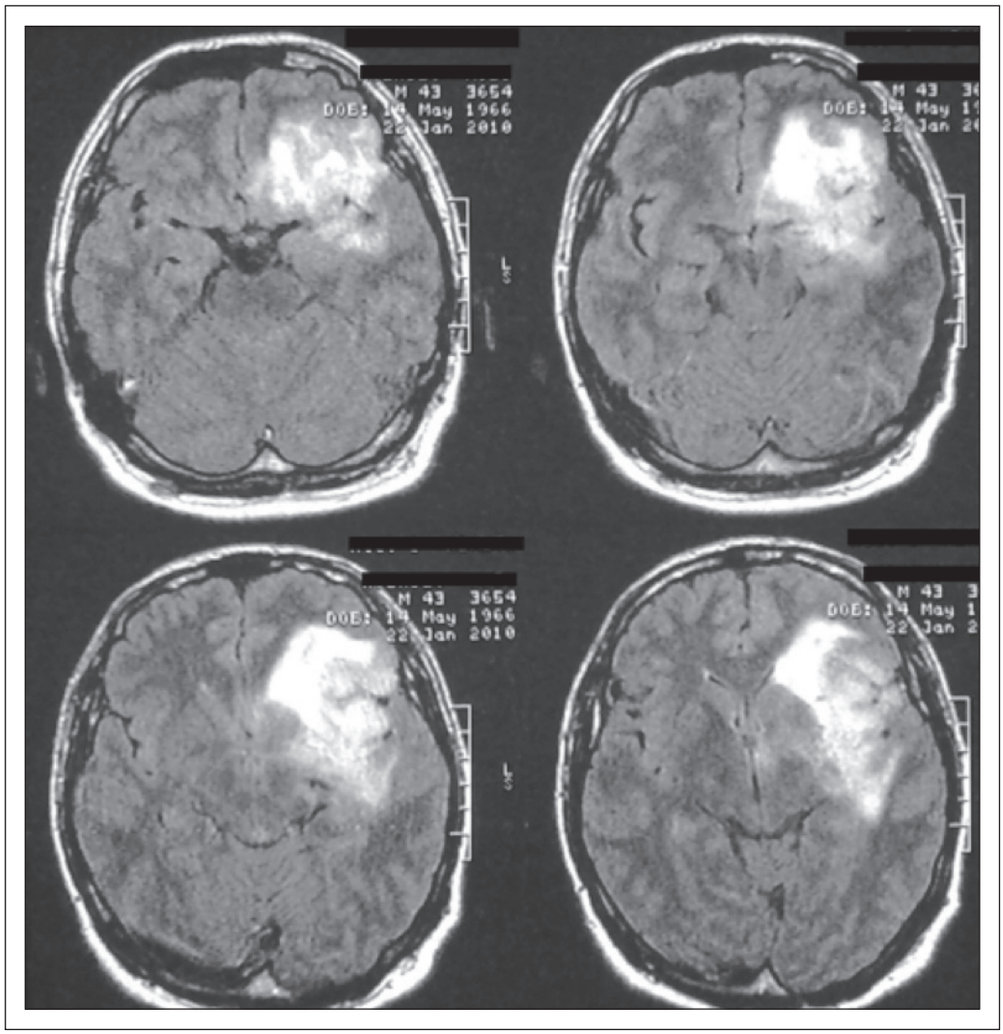


Fig.2. Encephalitis with focal lesions in the left frontal-temporal lobe, associated with EBV+ HSV1/2 co-infection.

TREATMENT

Patients with approved neurological symptoms received Ganciclovir (10 mg/kg, per day intravenous for 3-6 weeks), Valgancilovir (for 2-3 weeks) and then Valaciclovir. Interferon α2b 3000000 IU per day for 2 weeks, or human immunoglobulin intravenous (0.2 g/kg per day for 5 day) and managed supportively with ademetionine, 400 mg, and citicoline, 1000 mg both intravenous daily.

OUTCOME

The mean duration of hospital stay was 19.7 ± 15.3 days (range: 7 - 69). As a result of treatment, 26 (54%) patients had a good outcome and after discharge they returned home. The condition of 21 (44%) patients improved significantly (decrease of some neurologic symptoms, but with preservation of some manifestations of cerebrosthenic, vestibulo-atactic syndromes, pyramidal insufficiency). These patients were transferred to a convalescence facility. One patient, which condition worsened against the background of the therapy (dysfunction of the stem and cortical structures increased), were moved to an intensive care unit for further treatment. No patient died.

DISCUSSION

The data described here highlight the main clinical characteristics of EBV-associated encephalitis in Ukrainian adult patients. Should first emphasize the unnatural gender ratio of patients with a large prevalence of women. Of course, there is a sex balance in the general population, but this really reflects the gender composition of patients on hospital treatment. For example, in our center, seven out of eight hospital wards are reserved for women. The clinical and etiological diversity of herpesvirus infections make diagnosis difficult, although it is clear that the identification of an infectious agent is critically important, not only for establishing an accurate diagnosis, but also for the timely administration of specific treatment [23]. Diagnostic procedures include serological responses to specific antibodies in the blood and liquor, the detection of pathogens by molecular methods in CSF and blood, and sometimes propagation of pathogens in cell culture [24]. In this study, in virtually all patients examined, the presence of G class antibodies to several herpesviruses (which are considered an etiological factor in the overwhelming majority of infectious lesions of the CNS), both in CSF and in blood, had been established. This fact can be explained by the persistence of the viruses in the body with regular remissions that maintain a high level of immune response. Consequently, it is not possible to establish the correct cause of CNS damage on the basis of the presence of specific IgG only even in CSF. The diagnosis should be verified through epidemiological data and clinical symptoms, among which fever, headache, altered consciousness, seizures, routine CSF analyzes and neuroimaging [24]. Despite all diagnostic achievements, the etiologic cause of much of the cases in the world remains unknown. Thus, in the California encephalitic project, in which 1570 patients took part, 63% had no

Table II. Summary of clinical features, laboratory, and radiology data

Clinical signs	Patients (n=48/100%)
Fever	4 / 8.3
Meningism (stiff neck)	3 / 6.2
Headache	28 / 58.3
Decreased level of consciousness	1 / 2.0
Disorientation	4 / 8.3
Confusion	6 / 12.5
Seizures	9 / 18.7
Focal neurological sings	13 / 27.0
Vestibulo-atactic syndrome	32 / 66.6
Speech disorders	1 / 2.0
Cranial nerve palsy	4 / 8.3
Cerebellous syndrome	13 / 27
Sensory disorders	6 / 12.5
Myelitis	8 / 16.6
Aggressiveness	1 / 2.0
Apathy	39 / 81.2
Agitation	7 / 14.5
Parkinsonism	1 / 2.0
Hallucination	1 / 2.0
White cell count in CSF	
Normal (≤10/mm^3)	37 / 69.3
>10 mm^3	11 / 30.8
Predominance of PMNs	3 / 6.2
Predominance of lymphocytes	45 / 93.8
CSF protein	
Normal (0.15-0.35 g/L)	40 / 83.3
Elevated (>0.35 g/L)	8 / 16.7
CSF/serum glucose ratio	
Normal (>0.4)	46 / 95.8
Low (≤0.4)	2 / 4.2
Typical infectious pattern	
Bacterial [a]	5 / 10.4
Viral [b]	43 / 89.6
Viral DNA in CSF and/or blood	
EBV- monoinfection	24 / 50
Mixt infection	24 / 50
Neuroimaging (MRI data)	
Focal lesions	28 / 58.3
Diffuse lesions	15 / 31.3
W/o changes	5 / 10.4
Outcomes	
Complete recovery	26 / 54.2
Improvement	21 / 43.8
Deterioration	1 / 2.0
Sequelae	0
Death	0

[a] Typical bacterial infections pattern: WBC count >100/mm3, predominance of PMNs, mild to marked elevation of protein, normal to marked decrease of CSF/serum glucose ratio.
[b] Typical viral infections pattern: WBC count ≤100/mm3, predominance of lymphocytes, normal to elevated protein, normal CSF/serum glucose ratio.

encephalitis cause [25]. In a similar French study, the cause of the disease remained unknown in 80% of cases [26]. The high incidence of an unidentified diagnosis is partly due to the lack of sensitivity and specificity of the diagnostic methods currently used in the clinic [23,25]. An analysis of cerebrospinal fluid in sporadic encephalitis typically exhibits lymphocytic pleocytosis and fluctuations of glucose and protein near normal level, but often normal indicators can be observed only at the onset of the disease [27]. In CSF, a small number of erythrocytes is sometimes found, which reflects the potentially hemorrhagic nature of the disease [28]. In this study the opening pressure was sometimes elevated, and a CSF cytosis was not exceed 10 cells/mm^3 in about 70% of our patients. The level of both protein and CSF/blood glucose ratio was mostly normal. Increased CSF antibody to specific herpesvirus, and a reduced serum/CSF antibody ratio, might help to make diagnose. According to the literature data, intrathecal antibody detection is an important evidence for etiology [29]. On the contrary, systemic serological responses should not be considered for diagnosis, because so far there is no conclusive evidence linking ITAB synthesis and viral replication. There is no doubt only the appearance of antibodies to the early antigen. The data we have obtained also indicate that the interpretation must be very cautious. Therefore, positive results were taken into account only in case of coincidence with PCR data.

The use of DNA analyses enhanced substantially our ability to diagnose patients. Indeed, PCR was the only diagnostic tool in our setting for viral pathogens. Timely made diagnosis allowed appropriate treatment to be given. PCR detection of pathogen DNA in CSF is sensitive and specific, and has become the diagnostic procedure of choice, although PCR results can be negative during the early stages of disease [30].

In this study EBV-monoinfection was observed in 24 (50%) patients. In addition to EBV in 24 (50%) cases another herpesviruses were found. Co-infection is a common phenomenon in relation to herpesviruses. For example, in addition to EBV DNA coinfection with another pathogen was found in 25% of encephalitis [31].

Immunosuppression sharply increases the number of mixed infections: a single virus was detected in 20 out of 45 HIV-infected persons, 19 cases were co-infected with two viruses, and six cases were positive for three viruses [32].

Most of our patients had serology consistent with past EBV immunity and reactivation. This could imply that other infections in the CNS may trigger EBV reactivation. Sometimes EBV DNA was found in CSF but no in blood. Perhaps, preferential EBV replication in the CSF is stimulated by other CNS infections [33]. Multiplex PCR tests for simultaneous detection of several herpesviruses should be used in every case. This will shed more light on the real frequency of the EBV (and other herpesviruses) presence in the CNS of patients hospitalized due to neurological symptoms.

In the correct diagnosis of CNS infections neuroimaging becomes key. The instrument of neuroimaging can be computed tomography (CT), preferably with contrast, or MRI. From our point of view, MRI is better suited for the diagnosis of encephalitis due to higher resolving capacity. The absence of changes in MRI does not exclude CNS lesions, especially in the early stages of the infection, so it should be repeated 4-7 days if suspicion remains [34]. Thus, in one study, in 25% of patients with clinically and biologically diagnosed HVE, no pathological changes in MRI were detected [35].

CONCLUSIONS

EBV infection accounted for about 20% of acute encephalitis cases. Clinical presentations, laboratory data, and MRI are non-specific, so sometimes making a diagnosis of Epstein-Barr virus encephalitis can be difficult, and, consequently, a combination of serologic and molecular techniques should be used when investigating a patient with acute encephalitis. EBV encephalitis proceed more easily than infections caused by other herpesviruses: a high fever is rare, and the content of cells and protein in the liquor remain normal more often. This report also suggests that treatment scheme we used might be beneficial for the long term outcome in adult EBV encephalitis patients.

This study had some limitations; one was the non-inclusion of other viral agents such as enterovirus, adenovirus and arbovirus that are known to be responsible for similar neurological symptoms.

REFERENCES

1. Tao Q, Young LS, Woodman CB, Murray PG. Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers— genetics, epigenetics, pathobiology and novel therapeutics. Front Biosci. 2006;11:2672–2713. http:// dx.doi.org/10.2741/2000.
2. Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. Nat Rev Immunol. 2003;3:801– 812. http://dx.doi.org/10.1038/nri1201.
3. Sixbey JW, Davis DS, Young LS, Hutt-Fletcher L, Tedder TF, Rickinson AB. Human epithelial cell expression of an Epstein-Barr virus receptor. J Gen Virol. 1987;68:805– 811. http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-68-3-805.
4. Tanner J, Weis J, Fearon D, Whang Y, Kieff E. Epstein-Barr virus gp350/220 binding to the B lymphocyte C3d receptor mediates adsorption, capping, and endocytosis. Cell. 1987;50:203–213. http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(87)90216-9.
5. Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. Am Fam Physician. 2004;70:1279 –1287.
6. Rickinson AB, Kieff E. 2001. Epstein-Barr virus. In Knipe DM, Howley GD, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (ed), Fields virology. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA.
7. Bajaj BG, Murakami M, Robertson ES. Molecular biology of EBV in relationship to AIDS-associated oncogenesis. Cancer Treat Res. 2007;133:141–162. http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-46816-7_5.
8. Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. Nat Rev Immunol. 2003;3:801– 812. http://dx.doi.org/10.1038/nri1201.
9. Sivachandran N, Wang X, Frappier L. Functions of the Epstein- Barr virus EBNA1 protein in viral reactivation and lytic infection. J Virol. 2012;86:6146 – 6158. http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00013-12.

10. Baumforth KR, Young LS, Flavell KJ, Constandinou C, Murray PG. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. Mol Pathol. 1999;52:307–322. http://dx.doi.org/10.1136/mp.52.6.307;
11. Cordier-Bussat M, Billaud M, Calender A, Lenoir GM. (EBV) nuclear-antigen-2-induced upregulation of CD21 and CD23 molecules is dependent on a permissive cellular context. Int J Cancer. 1993;53:153–160. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910530128.
12. Cohen JI. Epstein–Barr virus infection. N Engl J Med. 2000;343:481–492.
13. Munger K, Levin L, O'Reilly E, Falk K, Ascherio A. Anti-Epstein- Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. Mult Scler. 2011; 17: 1185–1193. http://dx.doi.org/10.1177/1352458511408991;
14. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein- Barr virus activity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30:1561–1569. http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1261-7;
15. Masajtis-Zagajewska A. Guillain-Barre syndrome in the course of EBV infection after kidney transplantation—a case report. Ann Transplant. 2012; 17:133–137. http://dx.doi.org/10.12659/AOT.883468.
16. McCarthy CL, McColgan P, Martin P. Acute cerebellar ataxia due to Epstein-Barr virus. Pract Neurol. 2012; 12:238–240. http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2011-000115.
17. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. Neurology. 2006;66:75–80.
18. P. A. Dyachenko and A. G. Dyachenko. The Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System in Adult Patients in Ukraine: A Prospective Single Center Study. Intern.Neuropsych.dis.J. 2017;9(4):1-10.
19. Horwood PF, Duong V, Laurent D, Mey C, Sothy H, Santy K, et al. Aetiology of acute meningoencephalitis in Cambodian children, 2010–2013. Emerging Microbes & Infections. 2017;6:e35. DOI: 10.1038/emi.2017.15.
20. Reiber H, Lange P. Quantification of virus- specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. Clin Chem. 1991;37(7):1153-1160.
21. Denes E, Labach C, Duroxa H, et al. Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13107.
22. Linde A, Klapper PE, Monteyne P, Echevarria JM, Cinque P, et al. Specific diagnostic methods for herpesvirus infections of the central nervous system: A consensus review by the European Union concerted action on virus meningitis and encephalitis. Clin Diagn Virol. 1997;8:83– 104.
23. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Gunther G, Bengner M, Franzen-Rohl E, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: Diagnosis and management. Drugs. 2013;73:131–158.
24. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: A clinician's guide. Pract Neurol. 2007;7:288–305.
25. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: Clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis. 2006;43:1565-77.
26. Mailles A, Vaillant V, Stahl JP. Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: The hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. Med Mal Infect. 2007;37:95-102.
27. Baringer JR. Herpes simplex. Neurol Clin. 2008;26:657-74. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.03.005.
28. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. JAMA. 1982;247:317-20. DOI: 10.1001/jama.1982.03320280037026
29. Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, Stercz B, Ogata M. Roseolovirus- associated encephalitis in immuno- competent and immunocompromised individuals. J Neurovirol. 2017;23:1–19. DOI: 10.1007/s13365-016-0473-0.
30. Tique V, Mattar S, Freire M, Illian E, Camargo F, Vergara O, et al. Epidemiological surveillance of herpes viral encephalitis in Cordoba, Colombia. Rev Salud Pública. 2016;18(4):581-591. DOI: 10.15446/rsap.v18n4.47517.
31. Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang YW, Palmer M, Tyler KL: Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. J Infect Dis. 2005, 191(2):234-237.
32. Kannangai R, Sachithanandham J, Mahadevan A, Abraham AM, Sridharan G, Desai A, et al. Association of neurotropic viruses in HIV-infected individuals who died of secondary complications of tuberculosis, cryptococcosis, or toxoplasmosis in South India. J Clin Microbiol. 2013;51(3):1022-1025.
33. Martelius T., Lappalainen M., Palomäki M., and Anttila V. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. BMC Infectious Diseases 2011;11:281.
34. Höllinger P, Matter L, Sturzenegger M. Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. J Neurol. 2000;247:799-801. DOI: 10.1007/PL00007798.
35. Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, Saeed Z, Hassan A, Cheema Z, et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis. Eur J Neurol. 2005;12:475-9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.00999.x.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.
Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Olha Smiianova
Sumy State University
1 Sanatorna Str., 40018, Sumy, Ukraine
tel: +380507713008
e-mail: vladlor60@ukr.net

Received: 28.05.2018
Accepted: 15.08.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL MANAGEMENT IN LOCAL PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS

OCENA SKUTECZNOŚCI CHIRURGICZNEGO LECZENIA MIEJSCOWYCH ROPNO-SEPTYCZNYCH POWIKŁAŃ OSTREGO ZAPALENIA TRZUSTKI

Oleksiy Yu. Cherkun, Dmytro A. Sytnik, Andriy S. Kaliuzhka, Volodymyr D. Sheyko, Volodymyr H. Hryn
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: In the past decades, mortality in acute pancreatitis ranges from 3% to 15 % and depends mainly on the severity of the diseases, which is characterized by the development of necrotic processes in the pancreas and systemic complications. Notwithstanding the numerous studies on severe forms of acute pancreatitis, no significant improvement of treatment outcomes of this category of patients is observed. The integrated diagnosis and treatment of this pathology, prognosis and prevention of purulent-septic complications are relevant to date.

The aim: To evaluate the effectiveness of surgical management depending on the nature and incidence of local purulent-septic complications of acute pancreatitis.

Materials and methods: We have analyzed the treatment outcomes of 422 patients with acute pancreatitis who were treated in the Surgical Unit at Poltava Regional Clinical Hospital in the period from 2010 to 2015. All patients were admitted to hospital following 1-7 days after infection. 315 (74.6 %) of them were diagnosed with mild acute pancreatitis; patients received conservative treatment and were discharged from the hospital within 7-10 days. Moderate and severe pancreatitis with the development of local parapancreatic complications were diagnosed in 107 patients (25, 4%) (men=67 (62.6%); women=40 (37, 4%)). Age of patients ranged from 22 to 81 years (47, 9±1.5 years). The severity of the disease was determined according to BISAP score, the presence of multiple organ failure was confirmed by the Modified Marshall Score (2012 modification) Patients were examined in compliance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 297 as of 02 April, 2010.

Review and conclusions: Moderate acute pancreatitis is characterized by localization of purulent-septic complications in 1-2 anatomical areas with fluid component mainly. Severe acute pancreatitis is characterized by the localization of purulent-septic complications in 2 or more anatomical areas with tissue component mainly. The efficacy of aspiration-and-drainage interventions depended on the proliferation of fluid accumulations in 1-2 anatomical areas and presence of fluid component mainly. Primarily, open necrsequestrotomy is the most appropriate surgery to be performed in patients with mainly tissue component in the fluid aggregations and the prevalence of local parapancreatic complications in more than two anatomic areas.

KEY WORDS: acute pancreatitis, necrsequestrotomy, multiple drainage, purulent-septic complications

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1231-1234

INTRODUCTION

The paper has been written within the research scientific work, carried out at the Department of Surgery No 2 at the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", entitled "Differentiated surgical management in parapancreatic infectious-septic complications of destructive pancreatitis"; State registration number 0116U005439.

In recent decades, mortality in acute pancreatitis (AP) ranges from 3% to 15% and depends mainly on the severity of the diseases, which is characterized by the development of necrotic processes in the pancreas and systemic complications [1, 2]. Notwithstanding the numerous studies on severe forms of acute pancreatitis, no significant improvement of treatment outcomes of this category of patients is observed. The integrated diagnosis and treatment of this pathology, prognosis and prevention of purulent-septic complications (PSC) are relevant to date [3].

Recent publications report that severe acute pancreatitis occurs in 10-30% of patients [4]. The severity of the patients' state correlates with the degree of prevalence of necrotic changes [5]. The most severe form of acute pancreatitis is characterized by bacterial infectioning of foci of necrosis and occurs in 30-40% of patients with necrotizing pancreatitis. 50% to 80% of such patients die due to development of PSC at the advanced stages of the disease [6, 7]. At the same time, antibiotic prophylaxis does not reduce mortality and the incidence of infectioning of foci of necrosis.

Current principles and approaches to the treatment of acute pancreatitis with PSC contribute to certain reduction

of lethal consequences, though their incidence remains significant. Despite the fact that more than a third of patients with acute pancreatitis dies due to development of purulent-septic complications the management of this group of patients remains to be clearly defined [8].

THE AIM

The paper was aimed at the evaluation of the efficacy of surgical management depending on the nature and incidence of local septic complications of acute pancreatitis.

MATERIALS AND METHODS

We have analyzed the results of treatment of 422 patients with acute pancreatitis who were treated in the Surgical Unit at Poltava Regional Clinical Hospital in the period from 2010 to 2015. All patients were admitted to hospital following the 1-7 days after infection. 315 (74.6 %) of them were diagnosed with mild acute pancreatitis; patients received conservative therapy and were discharged from the hospital within 7-10 days. Moderate and severe pancreatitis with the development of local parapancreatic complications were diagnosed in 107 patients (25, 4%) (men=67 (62.6%); women=40 (37, 4%)). Age of patients ranged from 22 to 81 years (47, 9±1.5 years). The severity of the disease was determined according to BISAP score, the presence of multiple organ failure was confirmed by the Modified Marshal Score (2012 modification) [5]. Patients were examined in compliance with the requirements of the Order of the Ministry of Health of Ukraine No 297 as of 02 April, 2010.

To diagnose the local and purulent-septic complications, all patients underwent ultrasonography, computed tomography and fine-needle aspiration of fluid aggregations. To easy the analysis of the prevalence of local parapancreatic complications, the retroperitoneal space was conditionally divided into 8 regions: 1 – parapancreatic fat, lesser sac; 2 – the area of the splenic angle of the colon; 3 – fat pancreatic-duodenal area; 4 – left subphrenic area; 5 – right retrocolar area; 6 – left retrocolar area; 7 – the root of the mesentery and inter-looped aggregations; 8 – fat pelvis.

The patients have been assigned into 2 groups depending on the severity of AP according to the International classification of acute pancreatitis working group, Atlanta 2012 [10]. Group I (n=44; men=27 (61,3%); women=17 (38.7%); the average age 44.8±1.7 years)) involved patients with moderate AP. Group II (n=63; men=40 (63,5%); women=23 (36,5%); the average age 48,1±1,6 years) involved patients with severe AP. Thus, the groups were matched for age and gender.

REVIEW AND DISCUSSION

In Group I, the computed tomography with intravenous contrast (following the 4-7 days of the onset of the disease) showed swelling of the pancreas and infiltration of parapancreatic fat, proliferated to 1 anatomical site in 65,9% of cases, 2 anatomical areas in 18,2% of cases, 3 or more in 15.9% of cases. In the cases, when parapancreatic aggregations were limited to a single anatomic site, CT with i/v contrast showed no sequestral masses; primarily, drainage to 22 patients (59,5%) was conducted under ultrasound control. The infected contents were obtained in 14 cases (63.6 %), pus: in 6 (27,3%), pus with detritus: 2 (9,1%). Repeated evaluation of the patients' state within 48-72 hours, considering the therapeutic element (lavage and antibiotic therapy), showed a decrease in the amount of fluid aggregations by 2-4 times. 2 patients (9.1%) showed 2.1±0.28 BISAP score severity (1 to 3), 2 or more points according to the Marshall score, in one or more systems.

In 20 cases (90.9%) drainage was the final stage of surgical treatment; the drainage was removed in reduce of the amount of serous secretions to 10-30 ml. The follow up examination showed the presence of PSC in 2 cases (9.1%). Therefore, in this case aspiration-and-drainage intervention allowed to delay open surgery and contributed to, first, the demarcation and "localizing" the focus of inflammation. Subsequent laparotomy with necrosequestrectomy (NSE) was the final stage of surgical treatment of these patients.

The indication for ultrasonography-controlled multiple drainage was proliferation of parapancreatic aggregations into 2 anatomic areas and the absence of available sequesters, confirmed by the CT. The surgery was performed in 6 patients (16.2%): purulent contents were obtained in 5 cases (83.3%), pus with detritus in 1 (16.7%) case. 1 patients underwent open NSE; stage-by-stage NSE was not performed.

Primary open surgery was performed in 9 (24,3%) patients with parapancreatic aggregations localized in three or more areas and/or in presence of sequestral masses, confirmed by the resulting data of abdominal CT with i/v contrast: 7 (77,8%) cases of laparotomy with NSE; 2 cases (22.2%) of laparotomy with lumbotomy and NSE. In 6 cases (66.7%) the operation was one-stage; pus with clearly circumscribed sequestral masses was obtained intraoperatively. Three patients required staged-by-stage surgery. Treatment in this group of patients lasted on the average of 22.6±2.7 days with no lethal cases.

In Group II, the primary ultrasonography-controlled drainage was performed in 19 patients (31,1%) with parapancreatic aggregations localized in one (15 patients (78,9%)) or two (4 patients (21,1%)) anatomical areas without free sequestra, confirmed by the resulting data of abdominal CT with i/v contrast. The infected contents were obtained in 7 (36,8%) cases, pus in 9 (47,4%) cases, pus with detritus in 3 (15,8%) cases. Repeated evaluation of the patients' state on day 2-3 showed lowering of the average BISAP score (2,1±0,29 points) (1 to 3); signs of permanent multiple organ failure (Marshall two or more score in one or more systems) were observed in 4 patients (21.1%). Drainage was effective in 15 patients: 4 patients required open surgical interventions, namely, laparotomy with NSE, which was the final stage of treatment of these patients.

Indications for ultrasonography-controlled multiple drainage, performed in 20 patients (32.8 %) was proliferation of the process to 2 or more anatomic areas, the absence of free sequestra, confirmed by the resulting data of abdominal CT with i/v contrast, and presence of the "echo-window". In this case, the infected punctuate was diagnosed in 1 case (5.0%), pus was obtained in 5 (25,0%) cases, pus with detritus in 14 (70,0%) patients. The BISAP 2.4±0.30 score severity (1 to 4), signs of Marshall score multiple organ failure was observed in 14 (70.0%) of patients. Multiple drainage was the final stage of treatment in 6 (30,0%) patients. 14 (70,0%) patients underwent laparotomy with NSE and 6 (42,9%) of them required stage-by-stage NSE.

22 patients (36.1%) with localization of parapancreatic aggregations in 3 and more anatomic areas, confirmed by the resulting data of abdominal CT with i/v contrast, underwent primary open surgeries; in 9 (40.9%) cases they were infected (gas bubbles) and in 13 (59,1%) cases presence of pus with sequestral masses was detected. Laparotomy with NSE was performed in 12 patients, and 10 patients underwent laparotomy with lumbotomy with NSE. Evaluation of the patients' state within 48-72 hours showed: BISAP 2,5±0.30 score (1 to 4) severity; signs of multiple organ failure were observed in 11 (50%) patients, signs of SIRS were preserved in 13 patients (59,1%). 14 (63,6%) patients underwent stage-by-stage NSE after dynamic ultrasound/CT monitoring.

Average hospital stay in Group II was 41.2±3.9 days. Mortality in Group II accounted for 31.7% (20 patients).

Implementation of the advanced technologies contributed to introduction of minimally invasive interventions, changing the situation in the diagnosis and treatment of infected pancreatitis. Laparoscopic treatment shows encouraging outcomes, since it is less invasive, requires a shorter period of hospital stay, and has a lower mortality than open surgeries. However, it should be taken into account that the experience of such treatment remains to be limited; it cannot be used in all cases, because it has certain contraindications and requires data of long-term observations to make a conclusion about the equivalence of the outcomes of minimally invasive interventions to the outcomes of conventional methods of surgery.

Incision, sanitation and drainage of purulent foci can be made by both the conventional laparotomy and one of the minimally invasive methods. External drainage of the infectious-septic foci from mini-access with application of mini-assistant apparatus; endoscopic internal drainage of the cavity of the abscess with necrosequestrectomy; percutaneous puncture of cavity of the infected aggregation, controlled by the medical imaging equipment [3].

Surgical approaches to the purulent-septic complications are specific. The analysis of surgical management in various forms of acute pancreatitis using minimally invasive technologies, conventional laparotomy, as well as their combination, based on the characteristics of the infectious factor, contributed to outline the principles of treatment of this contingent of patients [7].

In recent years, most publications emphasize the use of percutaneous fine-needle aspiration and drainage of the infected aggregation of fluid, controlled by the advanced medical imaging equipment. The technical simplicity of performing of percutaneous aspiration of the cavity of infected fluid aggregation, the possibility of performing a low-traumatic intervention regardless of the severity of the patient's condition attracts the attention of many authors to this group of interventions in patients with purulent parapancreatitis. The method enables administration of antibacterial drugs into the purulent cavity and its cleansing with antiseptic solutions. The state of the cavity can be also controlled by the dynamic fistulography. The intervention is performed through the liver, gastro-splenic ligament and gastrointestinal ligament, lesser omentum, translumbarly and transgastrically, if no other access is available. When draining a pathological focus, the preference is given to introduction of two drains, enabling the creation of aspiration-washing system [8].

Thus, the problem of criteria for the choice of surgical management in parapancreatic infectious and septic complications of acute pancreatitis, namely the timing, surgical volume and approach, is insufficiently solved to date. Currently, the limit, where the expediency of using minimal invasive surgery ends and the time comes to use open surgeries is not completely defined. In this regard, there is a need to distinguish between indications for the use of minimally invasive techniques and laparotomy. Unresolved issues in the diagnosis and choice of therapeutic approach in patients with parapancreatic infectious and septic complications of acute pancreatitis, different views on the indications for surgery, determining the timing and surgical volume, analysis of the effect of thyroid hormones on the progress of the disease, determine the relevance of this study aimed at their solution.

CONCLUSIONS

1. Moderate acute pancreatitis is characterized by localization of purulent-septic complications in 1-2 anatomical areas with fluid component mainly.
2. Severe acute pancreatitis is characterized by the localization of purulent-septic complications in 2 or more anatomical areas with tissue component mainly.
3. The efficacy of the aspiration-drainage procedures is dependent on the proliferation of fluid aggregations into the 1-2 anatomical areas and presence of fluid component mainly.
4. Primarily, open necrsequestrotomy is the most appropriate surgery to be performed in patients with mainly tissue component in the fluid aggregations and the prevalence of local parapancreatic complications in two or more anatomic areas.

REFERENCES

1. Khomiak I.V., Rotar V.I., Rotar O.V., Nazarchuk M.F., Petrovskyi H.H., Chermak I.I., Rol biolohichnykh markeriv u diahnostytsi hniinoseptychnykh uskladnen hostroho nekrotychnoho pankreatytu. Klinichna khirurhiia. 2016;10: 31-3.

2. Cumar A., Roberts D., Wood K.E. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006; 34: 1589 - 96.
3. Tenner S., Baillie J., Swaroop Vege S. American College of Gastroenterology Guideline. Management of acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2013; 108: 1400 – 15.
4. Khomiak I.V., Rotar O.V., Tereshkevych I.S., Rotar V.I., Khomiak A.I., Taneja K.S. Compasion of open pancreatic necrosektomy with step-up minimally invasive approach as surgical treatment of patients with acute necrotizing pancreatitits. Ing Surg J. 2017 Aug;4(8):2502-6.
5. APA Acute Pancreatitis Guidelines. IPA. APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology. 2013; 13: 1 – 15.
6. S. Tenner, J. Baillie, S. Swaroop Vege. American College of Gastroenterology Guideline. Management of acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2013. 108:1400 – 1415.
7. Sheiko V.D., Ohanezian A.H. Vplyv zrilosti pankreatohennykh obmezhenykh skupchen ridyny na efektyvnist punktsiino-drenuvalnykh vtruchan pid kontrolem UZD. Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny: Visn. Ukr. med. stomat. Akademii. 2015.15:145 – 4.
8. Bezruchko M.V., Malyk S.V., Kravchenko S.P. Mozhlyvosti zastosuvannia punktsiinoho drenuvannia pid kontrolem ultrazvukovoho doslidzhennia v khirurhichnomu likuvanni psevdokist pidshlunkovoi zalozy. Klinichna khirurhiia. 2012;10: 29-3.
9. P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.]. Classifications of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus. Gut. 2013.62:102 – 111
10. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. Classifications of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by International Consensus. Gut. 2013; 62: 102 – 11.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.
Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksii Yu. Cherkun
Department of surgery № 2,
Higher State Educational Establishment of Ukraine,
Ukrainian Medical Stomatological Academy,
23 Shevchenko Str., 36011, Poltava, Ukraine
tel.: +380 99 931 8402
e-mail: Chercun89@gmail.com

Received: 10.05.2018
Accepted: 05.08.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

DEMENCJA – PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

DEMENTIA – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS

Marek Mazurek, Ewa Papuć, Konrad Rejdak
KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Ograniczenie sprawności wyższych funkcji korowych, określane pojęciem demencji, dotyczy populacji około 50 milionów ludzi na całym świecie. Problem ten pociąga za sobą wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych. Jednym z nich jest opóźnione postawienie rozpoznania wynikające z braku wiedzy społecznej na temat wczesnych objawów demencji oraz jej rozpowszechnienia w populacji. Często problemem jest także niedostateczne przeszkolenie personelu medycznego, co utrudnia wychwycenie osób z demencją. Duże znaczenie ma również zjawisko stygmatyzacji społecznej osób zmagających się z problemem otępienia. Wpływa ona zarówno na samych pacjentów, powodując ich późniejsze zgłoszenie się po pomoc, ale także na postawę lekarzy, w znacznym stopniu utrudniając sprawną diagnostykę. Otępienie może nieść za sobą trudności komunikacyjne występujące u osób chorych, które wynikają z zaburzenia funkcji poznawczych. Poniższa praca jest próbą wskazania głównych barier ograniczające skuteczność wczesnej diagnostyki chorych z demencją.

SŁOWA KLUCZOWE: otępienie, choroba Alzheimera, zaburzenia poznawcze, stygmatyzacja społeczna, ocena neuropsychologiczna

ABSTRACT

Deterioration of higher cortical functions in the course of dementia affects population of about 50 million people around the world. This clinical syndrome may be accompanied by diagnostic and therapeutic problems. Among them is the delayed diagnosis of dementia resulting from lack of knowledge of the disease, as well as the lack of good diagnostic tools used by general practitioners. Inadequate training of medical personnel may also be the problem, making it difficult to diagnose dementia at its early stage. The phenomenon of social stigmatization of people struggling with dementia is also very important. It affects both the patients themselves, making them look for help later, but also to the attitude of doctors, significantly hindering early diagnostics. Dementia is often accompanied by communication difficulties of the patient, resulting from cognitive impairment. In this study we discuss the main limitations of making early diagnostisc of dementia.

KEY WORDS: dementia, Alzheimer's disease, cognition disorders, social stigma, neuropychological tests

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1235-1238

WSTĘP

Termin demencja odnosi się do opisu objawów związanych ze znacznym obniżeniem sprawności intelektualnej mogącym obejmować zmiany osobowości, ubytki pamięci, dysfazje oraz agnozje [1]. Istnieje wiele definicji tego zaburzenia. WHO (*World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w klasyfikacji ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) określa demencję jako grupę objawów spowodowaną chorobą mózgu charakteryzującą się występowaniem zaburzeń wyższych funkcji korowych, do których zaliczamy: zdolności językowe, pamięć, uczenie się, rozumienia, orientację oraz myślenie. Zwykle występują one wraz z zaburzeniami zachowania i motywacji oraz niestabilnością emocjonalną [2]. Klasyfikacja DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego określa, że w celu diagnozy demencji oprócz zaburzeń pamięci powinny wystąpić również deficyty minimum dwóch innych domen poznawczych, takich jak: mowa, zdolność identyfikacji przedmiotów, złożona aktywność ruchowa oraz zdolność planowania inicjacji i kontroli złożonych zachowań. Ponadto zaburzenia te powinny wpływać na normalne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie [3].

Szacuje się, że w 2010 r. z problemem demencji zmagało się 35,6 miliona osób. W większości regionów świata dotyka on 5 do 7% społeczeństwa w wieku powyżej 60. roku życia [4]. Najwyższy odsetek ludzi z demencją żyje w krajach rozwijających się, o niskim i średnim przychodzie. Regionem o największym rozpowszechnieniu tego problemu jest Ameryka Łacińska, podczas gdy w najmniejszym stopniu dotyka on populację regionów subsaharyjskich [5]. Co więcej, rokowanie na przyszłość nie jest optymistyczne. Liczba osób dotkniętych problemem demencji podwaja się co 20 lat. Prognozy zakładają, że do 2040 roku będzie to 81,1 milionów ludzi w skali całego globu [4].

Pomimo tak dużego rozpowszechnienia otępienia na świecie, problem ten może być niedoszacowany. Spowodowane jest to faktem, że wiele osób dotkniętych chorobą nie szuka pomocy, traktując swój stan jako normalny etap starzenia [6]. Liczne przypadki demencji pozostają także przeoczone przez lekarzy już po zgłoszeniu się osób chorych do placówek

służby zdrowia. Podstawową rolę w rozpoznawaniu demencji pełnią lekarze rodzinni. Stanowią oni pierwsze ogniwo łańcucha diagnostycznego i pomost pomiędzy pacjentem a leczeniem specjalistycznym. Są także tymi przedstawicielami służby zdrowia, którzy najczęściej stykają się z osobami dotkniętymi demencją [7]. Z tego powodu ważne jest, aby lekarze tej specjalizacji posiadali odpowiednie przeszkolenie i byli wyczuleni na pierwsze symptomy choroby. Liczne prace alarmują, że problem niezdiagnozowania demencji jest powszechny i dotyczy wielu krajów [8, 9]. Według dotychczas przeprowadzonych badań rozpoznawalność otępienia przez lekarzy medycyny ogólnej sięga maksymalnie 50% przypadków ludzi rzeczywiście chorych [1]. Nowsze prace donoszą, że nawet 50–80% przypadków demencji może być pomijanych w podstawowej opiece zdrowotnej, a ludzie chorzy nigdy nie otrzymują właściwej diagnozy [10]. Podobne wyniki uzyskano w poprzednich badaniach z 2003 roku. Wykazano, że lekarze postawili poprawne rozpoznanie demencji jedynie w przypadku 18,7% obserwowanych pacjentów. Co więcej, odsetek ten uzależniony był od wieku chorych objętych diagnostyką. W przypadku pacjentów, których wiek mieścił się w przedziale od 65 do 69 lat prawidłowa diagnoza postawiona była w 21,1% przypadków, podczas gdy powyżej 80. roku życia wskaźnik ten wynosił zaledwie 11,5% [11]. Skuteczność procesu diagnostycznego jest również istotna z uwagi na występowanie odwracalnych form otępienia, które według niektórych źródeł mogą stanowić nawet 11% wszystkich przypadków [12].

Problemem jest nie tylko sam fakt rozpoznania choroby, ale także moment postawienia diagnozy. Wczesna, czy jak często określa się w piśmiennictwie, „punktualna" diagnostyka demencji jest kluczowa dla całego procesu terapeutycznego. Jej znaczenie podkreśla wielu specjalistów, a także opiekunów osób dotkniętych problemem otępienia. Postawienie rozpoznania we wczesnym stadium daje pacjentom szerszy wgląd w chorobę, pozwala lepiej zrozumieć swój stan, a także kończy okres zamieszania i niepewności odnośnie przyczyn prezentowanych objawów [13]. Umożliwia rówmież zaplanowanie dalszych działań diagnostycznych i terapeutycznych oraz ułatwia kontakt z jednostkami opieki specjalistycznej, pozwalając niejednokrotnie uniknąć sytuacji kryzysowych [9, 14]. Przyczynia się to do polepszenia jakości życia osób chorych [13].

Istnieje wiele czynników wpływających na opóźnienie procesu diagnostycznego. Może do tego dojść na przykład w przypadku, gdy osoba chora mieszka wraz ze swoimi opiekunami. Zapewniają oni wsparcie w codziennych obowiązkach, maskując przez dłuższy czas wczesne objawy otępienia. Skutkuje to niejednokrotnie późniejszym zgłoszeniem się do lekarza, opóźniając postawienia właściwego rozpoznania [15]. Podobny efekt może być spowodowany trudnością w rozróżnieniu objawów demencji i normalnego starzenia się. Wczesne symptomy choroby bywają bardzo subtelne, co niesie trudności w ich wychwyceniu zarówno dla osób chorych, jak też ich opiekunów [16]. Opóźnienie zainicjowania diagnostyki może wynikać także z niechęci samych pacjentów. Często odmawiają oni przeprowadzenia niezbędnych badań i testów z obawy przed rozpoznaniem nieuleczalnej choroby [1]. Obserwacje przeprowadzone przez Boustani i wsp. na 3340 osobach wykazały, że pacjenci wykazywali niski stopień obawy przed poddaniem się badaniom przesiewowym. W tym przypadku jedynie 6,5% badanych odmówiło diagnostyki. Odmienną postawę prezentowały jednak osoby, które w badaniach przesiewowych uzyskały dodatni wynik. Dalszej diagnostyki odmówiła aż połowa badanych [10]. Podobne rezultaty uzyskano w obserwacjach przeprowadzonych na mieszkańcach emerytalnych społeczności znajdujących się stale pod specjalistyczną opieką (CCRC – *continuing care retirement community*) [11]. Pokazuje to, że pacjenci uważają demencję za nieuleczalną chorobę, której diagnoza może w znacznym stopniu prowadzić do obniżenia jakości ich życia i utraty niezależności.

Opóźnienia w postawieniu rozpoznania mogą wynikać także z niedoskonałości procesu diagnostycznego. Proces oceny obrazu klinicznego przeprowadzany przez lekarzy rodzinnych wielokrotnie bywa opóźniony. Istnieje wiele przyczyn tego zjawiska. Jedną z nich jest niedoskonała czułość narzędzi diagnostycznych. Z uwagi na charakter procesu chorobowego badania neuroobrazowe i biochemiczne znajdują ograniczone zastosowanie w diagnostyce demencji. We wczesnym wykryciu otępienia główną rolę pełnią testy kognitywne wykrywające zaburzenia funkcji poznawczych powodowane przez chorobę. Obecnie najpopularniejszym narzędziem w przesiewowej diagnostyce demencji typu alzheimerowskiego jest *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [17]. Ocenia on wiele domen, które mogą być zaburzone w przebiegu otępienia. Są to między innymi: orientacja w czasie i miejscu, zdolność liczenia, zapamiętywania, funkcje językowe, powtarzanie informacji oraz zdolności wzrokowo-przestrzenne [18]. Demencja jest jednak stanem bardzo złożonym i może objawiać się zaburzeniami wielu funkcji poznawczych o różnym nasileniu. Dysfunkcje te często są bardzo subtelne, przez co niemożliwe jest stworzenie uniwersalnego narzędzia diagnostycznego, który wychwyciłoby wczesne objawy choroby w stu procentach. Problematyczne jest przede wszystkim odnotowanie zmian zachowania chorego oraz problemów w codziennym funkcjonowaniu. Istnieją jednakże bardziej wszechstronne i czułe testy przesiewowe, takie jak *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), *Modified Mini-Mental State Examination* (3MS), czy *Abbreviated Mental Test Score* (AMTS), mogące być pomocne w diagnostyce demencji, lecz są one mało popularne w placówkach podstawowej opieki medycznej [10, 19].

Problemem jest nie tylko ograniczona czułość testów, ale także ich swoistość. Duży odsetek pacjentów zakwalifikowanych w badaniach przesiewowych jako osoby z prawdopodobną demencją nie jest dotknięta otępieniem. Badania Boustani i wsp. wykazały, że spośród osób w wieku powyżej 65 lat, dodatni wynik badań przesiewowych uzyskało 13% pacjentów, ale ostateczna diagnoza postawiona została jedynie w 47% z nich [10]. Wskazuje to na konieczność dokładnej i czasochłonnej diagnostyki przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania, co wiąże się ze znacznymi kosztami dla systemu zdrowia [10]. Przeprowadzenie badań przesiewowych zajmuje lekarzowi przeciętnie 20 minut na jednego pacjenta. Ich dodatni wynik oznacza konieczność przeprowadzenia dalszych specjalistycznych testów. Oszacowano, że wymaga to minimalnie kolejnych 30 minut rozmowy ze specjalistą.

Samo ujawnienie diagnozy pacjentowi i jego rodzinie jest także czasochłonne. Przeciętnemu lekarzowi zajmuje to około godziny [10]. Biorąc pod uwagę niedofinansowanie służby zdrowia w wielu krajach skutkujące przepracowaniem lekarzy, łatwo powiązać niskie nakłady systemu z niedostateczną rozpoznawalnością przypadków otępienia. Także sami lekarze wskazują, że brak wystarczającej ilości czasu stanowi istotną barierę w diagnostyce pacjentów z demencją. Problem ten w większym stopniu dotyczy specjalistów pracujących w dużych aglomeracjach. W badaniu przeprowadzonym przez Boise i wsp. wszystkie grupy lekarzy pracujących w miastach wskazywały na braku czasu potrzebnego do przeprowadzenia prawidłowej diagnostyki, podczas gdy wśród specjalistów z mniejszych ośrodków problem ten dotyczył jedynie 1/4 z nich [20]. Część lekarzy zgłasza także ograniczone zdolności diagnostyczne spowodowane niedostatecznym przeszkoleniem w zakresie terapii otępienia. Często czują się oni niewystarczająco kompetentni do postawienia ostatecznego rozpoznania i wskazują, że to zadanie jedynie dla specjalistów z tej dziedzinie [21]. Zdarza się, że lekarze mają problem z odróżnieniem wczesnych objawów demencji od takich stanów, jak: starość, zmęczenie czy depresja [22]. Jako potencjalną przyczynę braku wiedzy wskazują niski priorytet szkoleń w zakresie demencji spowodowany faktem, że jest ona w większości przypadków nieuleczalna. Lekarze skupiają się raczej na poszerzaniu wiedzy w zakresie jednostek chorobowych, których terapia jest bardziej efektywna [20]. Z drugiej strony zaniedbywanie szkoleń oraz przeznaczanie niewystarczającej ilości czasu na diagnostykę stanowi przejawy postawy stygmatyzującej wobec pacjentów z otępieniem. Społeczna stygmatyzacja osób chorych jest zjawiskiem od lat obserwowanym przez badaczy. Dotyczy ona także pacjentów cierpiących na demencję [23, 24]. Postawy dyskryminujące często wykazują również przedstawiciele placówek opieki zdrowotnej. Co więcej, badania Piver i wsp. wykazały, że stygmatyzacja wśród lekarzy specjalistów jest bardziej nasilona niż w pozostałej części społeczeństwa [24]. Przyczynia się ona do opóźnienia diagnostyki demencji oraz znacząco utrudnia kontakty na linii lekarz-pacjent [9]. Sami lekarze są świadomi istnienia tego problemu. Uważają jednak, że dotyczy on głównie postrzegania chorych przez ludzi niezwiązanych z medycyną. Część lekarzy dopuszcza myśl, że stygmatyzacja może wpływać na skuteczność procesu diagnostycznego lecz nie odnoszą tego do własnej praktyki [25]. Postawa stygmatyzująca może przejawiać się w różnych formach. Do niepokojących wniosków doszli Hansen i wsp. w badaniach przeprowadzonych w Australii na 24 lekarzach medycyny ogólnej. Z odbytych rozmów wynikało, że specjaliści nie byli przekonani o szczególnym znaczeniu wczesnej diagnozy [1]. Podobne postawy były obserwowane także w innych badaniach. Bagatelizowanie konieczności postawienia szybkiego rozpoznania uzasadniane było poczuciem bezradności wynikającym z braku możliwości skutecznej terapii oraz przekonaniem, że formalna diagnoza nie wpływa pozytywnie na jakość życia pacjentów i ich rodzin [1, 9, 20]. Pojawiały się także opinie mówiące, że niska jakość i niedostateczna dostępność usług dla osób w podeszłym wieku (opieka domowa, opieka społeczna) oraz stany, takie jak: zapalenie stawów, niewydolność serca, cukrzyca, depresja i samotność stanowią dla pacjentów bardziej znaczące problemy niż sama demencja [1]. Co więcej, nawet gdy lekarze przyznawali korzyści płynące z wczesnej diagnostyki, nie wpływało to znacząco na ich własną praktykę [26]. Badania Hansen i wsp. wykazały również, że część lekarzy opóźniała postawienie rozpoznania ze względu na fakt, że byłoby ono bolesne dla niektórych pacjentów. Formalną diagnozę demencji uzależniali od subiektywnej oceny życia chorego w szerszym kontekście. Odkryto na przykład, że lekarze byli bardziej skłonni do postawienia diagnozy w sytuacji, gdy pacjent mógł otrzymać dzięki temu pewne ulgi lub dodatkowe usługi [1]. Częste były również obawy odnośnie potencjalnych następstw diagnozy. Postawienie rozpoznania wydłuża czas formalnego okresu choroby i naraża pacjentów na dłuższy okres stygmatyzacji przez społeczeństwo [9, 27].

Kolejną barierę opóźniającą diagnostykę chorych z otępieniem stanowią problemy komunikacyjne. Lekarze medycyny ogólnej podkreślają, że przekazanie pacjentowi i jego bliskim rozpoznania demencji jest dla nich bardzo trudne. Wyznają oni, że często zamiast słów „otępienie", „demencja" czy „choroba Alzheimera" używają zwrotów zastępczych, takich jak: „starzenie się", „problemy z pamięcią" czy „zapominanie" [20, 28]. Problemem jest także zainicjowanie rozmowy z chorym odnośnie jego stanu w terminalnym stadium choroby. Jest to zdecydowanie łatwiejsze w przypadku chorób takich jak nowotwory, gdzie granica pomiędzy działaniami terapeutycznymi i paliatywnymi jest z reguły wyraźna. Niestety, otępienie charakteryzuje się małą przewidywalnością postępu choroby, utrudniając wskazanie odpowiedniego momentu do tego typu rozmów [29]. Kolejną przeszkodą jest fakt, że z powodu długiego procesu diagnostycznego w momencie postawienia rozpoznania, pacjenci niejednokrotnie przejawiają już nasilone zaburzenia funkcji poznawczych, co jeszcze bardziej utrudnia kontakt z lekarzem [30].

Problemy z diagnostyką otępienia nie odnoszą się jednak jedynie do podstawowej opieki medycznej, ale także opieki specjalistycznej. Demencja dotyka głównie ludzi w podeszłym wieku, którzy powinni zostać objęci profesjonalną opieką geriatryczną. Niestety, w wielu krajach dostęp do geriatrów jest znacząco utrudniony [1]. Problem ten dotyczy także Polski. Raport NIK (Naczelna Izba Kontroli) mówi, że liczba geriatrów w Polsce w 2014 r. wynosiła 321. Dodatkowo kolejnych 119 lekarzy odbywało kształcenie specjalizacyjne w tym kierunku. Oznacza to, że w Polsce na 100 000 mieszkańców w wieku powyżej 65. roku życia przypada jedynie 0,8 geriatry. Powyższe wyniki wypadają bardzo słabo na tle reszty Europy. Wskaźnik ten dla Niemiec wynosi 2,2, dla Czech 2,1 a dla Szwecji aż 8. Dane te pokazują konieczność szybkiego rozwoju opieki geriatrycznej w Polsce. Sytuacja jest poważna także z uwagi na fakt, że społeczeństwo polskie starzeje się w szybkim tempie. W 2014 ludzie powyżej 65. roku życia stanowili 14,7% populacji kraju. Szacuje się że w 2035 roku będzie to już ponad 23%. [31].

PODSUMOWANIE

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa demencja stanowi coraz bardziej powszechny problem we współczesnej medycynie.

Z powodu charakteru obrazu klinicznego prezentowanego przez pacjentów dotkniętych otępieniem jej diagnostyka jest bardzo złożona. Problemem jest już samo zainicjowanie procesu diagnozy. Z uwagi na subtelność objawów we wczesnych stadiach choroby są one łatwe do przeoczenia nie tylko dla samych pacjentów oraz ich bliskich, ale także dla lekarzy podstawowej opieki medycznej. Sytuację tę może poprawić wdrożenie programów edukacyjnych przeznaczonych dla osób w podeszłym wieku i ich bliskich, a także położenie większego nacisku na szkolenia lekarzy rodzinnych w zakresie diagnostyki otępienia. Kolejne bariery stanowi czasochłonność oraz ograniczona skuteczność narzędzi stosowanych w diagnostyce demencji. Konieczne jest także zwrócenia uwagi na potrzebę eliminacji postaw stygmatyzujących wobec osób chorych. W znaczący sposób przyczyniają się one do obniżenia jakości ich życia i mogą stanowić element odstraszający przed poszukiwaniem pomocy, przyczyniając się do opóźnienia procesu diagnostycznego. Kolejny obszar poprawy diagnostyki powinno stanowić zwiększenie dostępu do specjalistycznej opieki geriatrycznej, który cały czas w wielu krajach pozostaje na niewystarczającym poziomie.

PIŚMIENNICTWO

1. Hansen E, Hughes C, Routley G et al. Robinson General practitioners' experiences and understandings of diagnosing dementia: Factors impacting on early diagnosis. Soc Sci Med. 2008;67(11):1776-1783
2. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). 2010.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2000.
4. Prince M, Bryce R, Albanese E et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63-75.
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-2117.
6. Corner L, Bond J. Being at risk of dementia: Fears and anxieties of older adults. J Aging Stud. 2004;18:143-155.
7. Downs M. The role of general practice and the primary care team in dementia diagnosis and management. Int J Geriatr Psychiatry. 1996;11:937-942.
8. Pucci E, Angelerie F, Borsetti G et al. General practitioners facing dementia: are they fully prepared? Neurol Sci. 2004;24:384-389.
9. Vernooij-Dassen M, Moniz-Cook E, Woods RT et al. Factors affecting timely recognition and diagnosis of dementia across Europe: from awareness to stigma. Int J Geriat Psychiatry. 2005;20(4):377-386.
10. Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW et al. Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. J Gen Intern Med. 2005;20:572-577.
11. Boustani M, Watson L, Foltz B et al. Public acceptance of dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18:780-786.
12. Clarfield AM. The reversible dementias: Do they reverse? In: Zandi T. Ham RJ. New directions in understanding dementia and Alzheimer's disease. New York: Plenum Press; 1990, 39-58.
13. Iliffe S, Koch T, Jain P et al. Developing an educational intervention on dementia diagnosis and management in primary care for the EVIDEM-ED trial. Trials. 2012;22(13):142.
14. Leifer BP. Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. J Am Geriatr Soc. 2003;51:281–288.
15. Iliffe S, Manthorpe J. The hazards of early recognition of dementia: a risk assessment. Aging Ment Health. 2004;8(2):99–105.
16. Knopman D, Donohue J A, Gutterman EM. Patterns of care in the early stages of Alzheimer's disease: impediments to timely diagnosis. J Am Geriatr Soc. 2000;48(3):300-304.
17. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE et al. Detecting Dementia with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Highly Educated Individuals. Arch Neurol. 2008;65(7):963-967.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-198.
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-699.
20. Boise L, Camicioli R, Morgan DL et al. Diagnosing dementia: perspectives of primary care physicians. Gerontologist. 1999;39(4):457-464.
21. Iliffe S, Wilcock J. The identification of barriers to the recognition of and response to dementia in primary care using a modified focus group method. Dementia. 2005;4(1):73-85.
22. Cahill S, Clark M, Walsh C et al. Dementia in primary care: the first survey of Irish general practitioners. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21:319–324.
23. Kim S, Mortby ME. Dementia-related stigma, cultural diversity and help-seeking intentions: findings from a population survey. Alzheimers Dement. 2016;12(7):691.
24. Piver LC, Nubukpo P, Faure A et al. Describing perceived stigma against Alzheimer's disease in a general population in France: the STIG-MA survey. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(9):933-938.
25. Gove D, Downs M, Vernooij-Dassen M et al. Stigma and GPs' perceptions of dementia. Aging Ment Health. 2016;20(4):391-400.
26. van Hout H, Vernooij-Dassen M, Bakker K et al. General practitioners on dementia: tasks, practices and obstacles. Patient Educ Couns. 2000;39(2–3):219-225.
27. Iliffe S, Manthorpe J, Eden A. Sooner or later? issues in the early diagnosis of dementia in general practice: a qualitative study. Family Practice. 2003;20(4):376-381.
28. Bamford C, Lamont S, Eccles M et al. Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:151-169.
29. De Vleminck A, Pardon K, Beernaert K et al. Barriers to advance care planning in cancer, heart failure and dementia patients: a focus group study on general practitioners' views and experiences. PLoS One. 2014;21;9(1):e84905.
30. Buntinx F, De LJ, Paquay L et al. Diagnosing dementia: no easy job. BMC Fam Pract. 2011;12:60.
31. Narodowa Izba Kontroli. Opieka medyczna nad osobami w wieku podeszłym. 2015.

Konflikt interesów:
Autorzy nie zgłaszają konfliktu intresów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Marek Mazurek
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
tel: +48-731433212
e-mail: marekmazurek@hotmail.com,

Nadesłano: 10.05.2018
Zaakceptowano: 14.06.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

PODSTAWOWE STANDARDY PRAWNE WYKONYWANIA ZAWODU LEKARZA

THE BASIC LEGAL STANDARDS FOR PRACTICING THE DOCTOR PROFESSION

Małgorzata Paszkowska
ZAKŁAD PRAWA ADMINISTRACYJNEGO WYŻSZA SZKOŁA INFORMATYKI I ZARZĄDZANIA W RZESZOWIE, RZESZÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Współcześnie prawidłowe wykonywanie zawodu lekarza wymaga także znajomości prawa. Podstawowe standardy prawne wykonywania zawodu lekarza określone są w ustawie o zawodzie lekarza z 1996 roku. Ustawowe obowiązki lekarza związane są przede wszystkim z prawami pacjenta. Celem artykułu jest przedstawienie i analiza najważniejszych ustawowych standardów wykonywania zawodu każdego lekarza w Polsce. Należą do nich obowiązek informacyjny oraz zgoda na świadczenia zdrowotne a także poszanowanie godności pacjenta.

SŁOWA KLUCZOWE: lekarz, ustawa, prawa pacjenta, obowiązek, informacja, zgoda

ABSTRACT

Nowadays, the proper practice of the doctor profession also requires knowledge of the law. The basic legal standards for practicing the doctror profession are set out in the Act on the Medical Profession of 1996. The statutory duties of a physician are primarily related to the rights of the patient. The aim of the article is to present and analyze the most important statutory standards for practicing every doctor in Poland. These include the information obligation and consent to health services as well as respect for patient dignity.

KEY WORDS: doctor, Act, patient rights, obligation, information, consent

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1239-1244

WSTĘP

Współcześnie nie wystarczy być tylko dobrym fachowcem w swojej dziedzinie medycyny należy również znać prawne standardy wykonywania zawodu. Nie można być dobrym lekarzem bez znajomości prawa ochrony zdrowia i jego respektowania. Przestrzeganie prawa związane jest m.in. z autonomią woli pacjenta stanowiącą obecnie fundament w stosunkach lekarz-pacjent. Negatywne konsekwencje, jakie mogą spotkać lekarza w związku z wykonywaniem zawodu związane są zazwyczaj z naruszeniem przez niego norm prawnych. Jak słusznie zauważa prof. M. Nesterowicz normy prawne pozwalają na wyrażenie interesu obu stron, zarówno pacjenta, jak i lekarza, określając ich prawa i obowiązki. Prawo chroni interes poszkodowanego, jeżeli lekarzowi można postawić zarzut nieprawidłowego zachowania, ale chroni też lekarza przed odpowiedzialnością za niekorzystne dla pacjenta, a niezawinione przez lekarza skutki czynności medycznych [1].

Zawód lekarza od lat posiada własną pragmatykę zawodową – ustawę z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (tekst jedn.: Dz.U. z 2018, poz.617) zwaną w skrócie u.z.l., która określa zasady i warunki wykonywania zawodów lekarza i lekarza dentysty. W myśl tej ustawy lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, przestrzegając zasad etyki zawodowej oraz z dochowując należytej staranności. Do prawnych standardów wykonywania zawodu lekarza określonych w pragmatyce zawodowej należy m.in. przestrzeganie praw pacjenta. Jest to także etycznym obowiązkiem lekarza.

W polskim prawie nie ma definicji praw pacjenta. Należy przyjąć, że prawa pacjenta to zespół uprawnień przysługujących człowiekowi (pacjentowi) z tytułu korzystania ze świadczeń zdrowotnych lub ubiegania się o nie. Prawa pacjenta to prawa podmiotowe stanowiące szczególną kategorię praw człowieka [2]. Związane są bezpośrednio z korzystaniem ze świadczeń zdrowotnych. Świadczenie zdrowotne są to działania służące zachowaniu, ratowaniu, przywracaniu lub poprawie zdrowia oraz inne działania medyczne wynikające z procesu leczenia lub przepisów odrębnych regulujących zasady ich wykonywania [3]. Za pacjenta, zgodnie z definicją ustawową, uważać należy osobę zwracającą się o udzielenie świadczeń zdrowotnych lub korzystającą ze świadczeń zdrowotnych udzielanych przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych lub osobę wykonującą zawód medyczny [4]. Pacjentem jest każda

osoba korzystająca ze świadczeń zdrowotnych zarówno odpłatnie, za częściową odpłatnością, jak i nieodpłatnie (tj. zarówno pacjenci ubezpieczeni w Narodowym Funduszu Zdrowia i komercyjni). Prawa pacjenta uregulowane są przede wszystkim w ustawie z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta(tekst jedn.: Dz. U. z 2017, poz. 1318) zwanej w skrócie u.p.p a także w pragmatykach dotyczących poszczególnych zawodów medycznych w tym w ustawie o zawodzie lekarza.

Jednym z ważniejszych organów, do którego pacjenci mogą składać skargi na naruszenie ich praw jest Rzecznik Praw Pacjenta będący organem administracji rządowej. Ze sprawozdania na temat przestrzegania praw pacjenta na terytorium RP w roku 2016 wynika, że Rzecznik Praw Pacjenta stwierdził 552 przypadki naruszeń praw pacjenta, najwięcej problemów dotyczyło dostępu do świadczeń zdrowotnych i dokumentacji medycznej. Podobnie jak w latach wcześniejszych, problemy są także z przestrzeganiem prawa do informacji i do wyrażenia zgody na udzielenie świadczeń zdrowotnych – Rzecznik stwierdził 89 takich naruszeń. W 40 przypadkach naruszono prawa pacjenta do poszanowania intymności i godności.

Celem artykułu jest przedstawienie i analiza podstawowych standardów wykonywania zawodu lekarza uregulowanych ustawowo. Standardy te stanowią jednocześnie obowiązki lekarzy w stosunku do pacjentów – korelat praw pacjenta. Do podstawowych ustawowych standardów wykonywania zawodu każdego lekarza w Polsce należą: obowiązek informowania o stanie zdrowia pacjenta, obowiązek uzyskiwania zgody na świadczenia zdrowotne oraz obowiązek poszanowanie godności i intymności pacjenta podczas udzielania świadczeń zdrowotnych.

W niniejszej pracy dokonano przede wszystkim analizy aktualnie obowiązujących norm prawnych zawartych w ustawie z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty w zakresie standardów wykonywania zawodu lekarza w aspekcie korelatu podstawowych praw pacjenta. Ponadto dokonano analizy adekwatnych do tematu norm prawnych zawartych w ustawie z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, a także wskazano uzupełniająco normy etyczne zawarte w Kodeksie Etyki Lekarskiej.

W pracy zastosowano metodę analityczno-syntetyczną oraz wykorzystano obserwacje praktyki związane z wieloletnim doświadczeniem zawodowym autorki i orzecznictwo sądowe.

INFORMOWANIE O STANIE ZDROWIA

Proces informowania powszechnie oznacza przekazywanie określonej treści przez nadawcę do odbiorcy. Jednym z fundamentalnych praw pacjenta jest prawo do informacji o stanie zdrowia, a obowiązkiem lekarza jest udzielanie takiej informacji o zakresie określonym ustawowo. Zgodnie z art. 31 u.z.l. lekarz ma obowiązek udzielać pacjentowi lub jego ustawowemu przedstawicielowi przystępnej informacji o jego stanie zdrowia, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych, leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu. Jest to przedmiotowy zakres prawa do informacji, który nie podlega swobodnemu uznaniu lekarza.

Ponadto art. 9 u.p.p. ustanawia ogólne prawo pacjenta do informacji o swoim stanie zdrowia. Zgodnie z ustawą o prawach pacjent, również małoletni, który ukończył 16 lat lub jego przedstawiciel ustawowy mają prawo do uzyskania od osoby wykonującej zawód medyczny przystępnej informacji o stanie zdrowia pacjenta, rozpoznaniu, proponowanych oraz możliwych metodach diagnostycznych i leczniczych, dających się przewidzieć następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia oraz rokowaniu, w zakresie udzielanych przez tę osobę świadczeń zdrowotnych oraz zgodnie z posiadanymi przez nią uprawnieniami. Po uzyskaniu powyższej informacji, pacjent ma prawo przedstawić osobie wykonującej zawód medyczny np. lekarzowi swoje zdanie w tym zakresie.

W praktyce lekarz ma obowiązek przekazać swojemu pacjentowi informację o:

a. stanie zdrowia,
b. rozpoznaniu (postawionej diagnozie),
c. metodach diagnostycznych,
d. metodach leczniczych (sposobach leczenia),
e. przewidywalnych następstwach zastosowania lub zaniechania wskazanych metod diagnostycznych i leczniczych,
f. wynikach leczenia,
g. rokowaniu.

Przepisy zasadniczo nie wskazują bezpośrednio stopnia konkretyzacji poszczególnych elementów informacji udzielanej obligatoryjnie przez lekarza pacjentowi. Należy przyjąć, że większym stopniem ogólności może cechować się tylko informacja wprowadzająca – o stanie zdrowia, natomiast pozostałe elementy informacji powinny być możliwie konkretne, a szczególnie dotyczące rozpoznania (wymagane jest wskazanie konkretnej jednostki chorobowej, oczywiście w języku polskim) oraz metod leczenia. Jeśli chodzi o metody diagnostyczne i metody (sposoby) leczenia, to należy pacjenta poinformować zarówno o proponowanych (sugerowanych przez lekarza *lege artis* czy też dających się zastosować w miejscu udzielanego świadczenia), a także – o czym często w praktyce się zapomina – możliwych metodach (w tym stosowanych przez innych lekarzy lub w innych placówkach medycznych). Przez możliwe metody diagnostyki i leczenia należy przede wszystkim rozumieć sposoby powszechnie uznawane i standardowo wykonywane niezależnie od zasad ich finansowania(a nie tylko finansowane świadczeniobiorcom przez Narodowy Fundusz Zdrowia). Poza rozpoznaniem, diagnostyką i leczeniem obligatoryjny zakres informacji obejmuje także przewidywalne następstwach(skutki) zastosowania lub zaniechania wskazanych metod diagnostycznych i leczniczych. Należy przyjąć, że ustawodawca wskazuje na „normalne", typowe (tj. możliwe do przewidzenia i występujące w praktyce) następstwa zastosowania powyższych metod lub ich zaniechania, zwłaszcza polegające na znacznym i istotnym uszczerbku zdrowia. Przewidywalność następstw powinna

znajdować uzasadnienie zarówno w fachowej literaturze, jak i w praktyce (doświadczeniu zawodowym). Jak stwierdził Sąd Najwyższy w wyroku z dnia 28 września 1999 r.(sygn. akt II CKN 511/98), nie można jednakże wymagać, by informacja wymieniała wszystkie możliwe objawy następstw zabiegu i zawierała ich opis. Wystarczające jest ogólne określenie rodzaju możliwych następstw zabiegu oraz wskazanie, czy zagrażają życiu pacjenta, ewentualnie jaki mogą mieć wpływ (doniosłość) na prawidłowe funkcjonowanie organizmu.

Zakres obowiązkowej informacji ma charakter obiektywny i dlatego obowiązuje każdego lekarza niezależnie od formy(podmiot leczniczy czy praktyka zawodowa) i miejsca udzielania świadczeń (np. przychodnia czy szpital). Dotyczy on zarówno lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej jak i specjalistów.

Informacja przekazywana pacjentowi powinna mieć charakter kompleksowy, tj. zawierać wszelkie elementy przewidziane przez prawo. Węższy zakres informacji dotyczy tylko pacjenta, który nie ukończył 16 lat, bowiem jemu lekarz udziela informacji tylko w zakresie i formie potrzebnej do prawidłowego przebiegu procesu diagnostycznego lub terapeutycznego. Podmiotem zobowiązanym do udzielania informacji o stanie zdrowia pacjenta jest lekarz, natomiast uprawnionym w zasadzie tylko pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy(gdy pacjent jest małoletni lub ubezwłasnowolniony), a także dodatkowo pacjent małoletni, który ukończył lat 16, a nie ukończył jeszcze 18 lat. Pacjent ma bezpośrednie prawo do uzyskania od swojego lekarza informacji o swym stanie zdrowia, jeżeli ma pełną zdolność do czynności prawnych czyli jest pełnoletni oraz nie jest ubezwłasnowolniony orzeczeniem sądu. W przypadku pacjentów małoletnich(tj. tych, którzy nie ukończyli lat 18) oraz ubezwłasnowolnionych osobami uprawnionymi do uzyskania informacji są ich przedstawiciele ustawowi. Należy wyróżnić dwie kategorie przedstawicieli ustawowych tj.:

1. rodziców posiadających władzę rodzicielską(reprezentują oni interesy biologicznych i przysposobionych dzieci),
2. opiekunów prawnych-wyznaczonych przez sąd (reprezentują oni interesy sierot i dzieci niepodlegających władzy rodzicielskiej oraz osób ubezwłasnowolnionych).

Ponadto prawo do informacji o swoim stanie zdrowia ma także pacjent małoletni, który który ukończył lat 16, a nie ukończył jeszcze 18 lat. W takiej sytuacji w praktyce lekarz musi udzielić informacji podwójnej tj. pacjentowi i jego przedstawicielowi ustawowemu (może to zrobić jednocześnie lub odrębnie udzielić informacji każdemu z uprawnionych). Jeżeli pacjent nie ukończył 16 lat lub jest nieprzytomny bądź niezdolny do zrozumienia znaczenia informacji, lekarz udziela informacji osobie bliskiej w rozumieniu ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Zgodnie z powyższą ustawą (art.3) za osobę bliską należy uważać: małżonka, krewnego lub powinowatego do drugiego stopnia w linii prostej, przedstawiciela ustawowego, osobę pozostającą we wspólnym pożyciu (konkubenta) lub osobę wskazaną przez pacjenta (np. przyjaciela). Ponadto pacjentowi, który nie ukończył 16 lat lekarz udziela informacji w zakresie i formie potrzebnej do prawidłowego przebiegu procesu diagnostycznego lub terapeutycznego i wysłuchuje jego zdania. Inne osoby poza pacjentem i jego przedstawicielem ustawowym, w tym małżonkowie, konkubenci, krewni, przyjaciele, mogą uzyskać informację o jego stanie zdrowia tylko wtedy, gdy pacjent lub jego przedstawiciel ustawowy wyrazi na to zgodę (poza sytuacją wyżej wskazaną). Zgoda taka może mieć formę upoważnienia pisemnego znajdującego się w dokumentacji medycznej ale także być wyrażona na bieżąco w obecności lekarza w formie ustnej.

Informacja adresowana do pacjenta (przedstawiciela ustawowego) musi być przede wszystkim dla niego zrozumiała, a więc przedstawiona w formie uwzględniającej poziom intelektualny odbiorcy. Zasadniczo może być udzielona pacjentowi w dowolnej formie, jednakże najczęściej będzie to forma ustna. Konkretny przepis może wprowadzić wymóg, co zdarza się bardzo rzadko, formy pisemnej.

Należy podkreślić, że to nie osoby bliskie, w tym rodzina, ale tylko pacjent ma bezpośrednie i generalne prawo do uzyskania informacji o swoim stanie zdrowia. Obowiązek udzielenia informacji obciąża lekarza i dlatego na nim spoczywa ciężar udowodnienia wykonania tego obowiązku. Dowodem mogą być przykładowo zapisy w dokumentacji medycznej, zeznania świadków (np. drugiego lekarza lub pielęgniarki uczestniczących w realizacji świadczenia zdrowotnego).

Zasadą jest prawo pacjenta do uzyskania pełnej informacji o stanie zdrowia, a obowiązkiem lekarza jej udzielenie. Jednakże wyjątkowo w sytuacjach wskazanych ustawowo może nastąpić ograniczenie przez lekarza prawa pacjenta do informacji. Ograniczenie zakresu przekazywanych pacjentowi informacji może wynikać wyłącznie z dwóch przyczyn:

1. na wyraźne żądanie pacjenta, który nie chce być informowany o stanie swojego zdrowia,
2. jeżeli rokowanie jest niepomyślne dla pacjenta, lekarz może ograniczyć informację o stanie zdrowia i rokowaniu, jeżeli według jego oceny przemawia za tym dobro pacjenta.

UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH ZA ZGODĄ PACJENTA

Za najważniejszy obowiązek formalny lekarza związany z udzielaniem świadczeń zdrowotnych a także podstawowy standard wykonywania zawodu należy uznać obowiązek uzyskania zgody na świadczenia zdrowotne. Uprawnienie do wyrażania zgody na świadczenia zdrowotne wynika z prawa do samostanowienia pacjenta. Natomiast prawo pacjenta do samostanowienia wyprowadza się z przyrodzonej i niezbywalnej godności człowieka, która – zgodnie z art.30 Konstytucji RP jest źródłem wolności i praw człowieka i obywatela. Prawo do samostanowienia w zakresie poddania się zabiegowi leczniu znalazło swoją ochronę także w kodeksie karnym. Artykuł 192§1 stanowi, "kto wykonuje zabieg leczniczy bez zgody pacjenta, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2".

Podstawowa regulacja o charakterze ogólnym mówiąca o tym, że pacjent ma prawo do wyrażenia zgody lub odmowy na udzielenie określonych świadczeń, znajduje się w rozdziale 5 ustawy o prawach pacjenta. Ustawa o zawodzie lekarza zawiera przepisy stanowiące uszczegółowienie przedmiotowego prawa. Określa ona zakres zgody, podmioty uprawnione do jej wyrażenia oraz dopuszczalność udzielenia świadczeń zdrowotnych bez zgody pacjenta(art. 32 i n. u.z.l.).

Zgodnie z art.32 u.z.l. lekarz może przeprowadzić badanie lub udzielić innych świadczeń zdrowotnych (np. diagnostycznych) tylko na podstawie wyrażonej zgody. Wyjątkiem od tej zasady są tylko sytuacje szczególne określone ustawie o zawodzie lekarza oraz instytucja przymusowego udzielania świadczeń zdrowotnych uregulowana w odrębnych ustawach (np. w ustawie o ochronie zdrowia psychicznego).

Uzyskanie zgody pacjenta, zgodnie ze standardami prawnymi, jest podstawą należytego wykonywania zawodu lekarza. Jednakże wystąpienie konkretnych okoliczności określonych ustawowo uprawnia lekarza do legalnego udzielania świadczeń mimo braku zgody pacjenta, a także wbrew jego woli (tzw. przymus medyczny). Zgodnie z ustawą o zawodzie lekarza udzielanie świadczeń bez zgody pacjenta możliwe jest zasadniczo w dwóch sytuacjach:

1. konieczności udzielenia niezwłocznej pomocy lekarskiej przy jednoczesnym braku możliwości uzyskania zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego (art. 33),
2. tzw. rozszerzenia pola operacyjnego(art.35).

Powyższych sytuacji nie należy traktować jako klasycznego przymusu medycznego, jednakże stanowią one także ograniczenie autonomii woli pacjenta. Zgodnie z art. 33 u.z.l. badanie lub udzielenie pacjentowi innego świadczenia zdrowotnego (np. diagnostyka) bez jego zgody jest dopuszczalne, jeżeli wymaga on niezwłocznej pomocy lekarskiej, a ze względu na stan zdrowia lub wiek nie może wyrazić zgody i nie ma możliwości porozumienia się z jego przedstawicielem ustawowym. Decyzję o podjęciu czynności medycznych w powyższych okolicznościach lekarz powinien w miarę możliwości skonsultować z innym lekarzem. Artykuł 35 u.z.l. reguluje instytucję tzw. rozszerzenia pola operacyjnego związaną z poszerzeniem/zmianą zakresu udzielonej zgody przez pacjenta bez jego woli. Jeżeli bowiem w trakcie wykonywania zabiegu operacyjnego albo stosowania metody leczniczej lub diagnostycznej wystąpią okoliczności, których nieuwzględnienie groziłoby pacjentowi niebezpieczeństwem utraty życia, ciężkim uszkodzeniem ciała lub ciężkim rozstrojem zdrowia, a nie ma możliwości niezwłocznie uzyskać zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego, lekarz ma prawo, bez uzyskania tej zgody, zmienić zakres zabiegu bądź metody leczenia lub diagnostyki w sposób umożliwiający uwzględnienie tych okoliczności. W takim przypadku lekarz ma obowiązek, o ile jest to możliwe, zasięgnąć opinii drugiego lekarza, w miarę możliwości tej samej specjalności. Poza przypadkami wyżej opisanymi a uregulowanymi w ustawie o zawodzie lekarza, udzielanie świadczeń zdrowotnych bez zgody pacjenta (a nawet wbrew woli) dopuszczalne jest w sytuacji tzw. przymusowego leczenia, które występuje w bardzo różnorodnych sytuacjach [5].

Zgodnie z art. 16 u. p.p. pacjent ma prawo do wyrażenia zgody na udzielenie określonych świadczeń zdrowotnych lub odmowy takiej zgody, po uzyskaniu odpowiedniej (o zakresie uregulowanym ustawowo a wcześniej opisanym) informacji. Należy pamiętać, że pacjent wyraża zgodę na określoną czynność medyczną i nie obejmuje ona zasadniczo pozwolenia na inne arbitralne postępowanie lekarza(przykładowo podpisanie zgody na przyjęcie do szpitala nie oznacza jednocześnie zgody na wykonanie w nim np. gastroskopii). Zgodnie z przyjętymi standardami prawnymi o skuteczności zgody decydują dwie podstawowe przesłanki, tj. „świadomość" i „swoboda" wyrażenia zgody. Zgoda świadoma to zgoda poinformowana. Zgoda świadoma to tylko taka, która została poprzedzona informacją. Pacjent musi znać przedmiot zgody, musi wiedzieć o proponowanej metodzie leczenia, ryzyku zabiegu i jego następstwach. Warunkiem prawnej skuteczności zgody pacjenta jest także wyrażenie jej w odpowiedniej, prawem przewidzianej formie i przez uprawniony do tego podmiot. W prawie medycznym powszechnie wyodrębnia się pod względem formy dwa rodzaje zgody na świadczenia zdrowotne, tj. zgodę zwykłą oraz pisemną. Zgoda zwykła może występować w formie ustnej lub dorozumianej(tzw. konkludentnej). Zgoda oraz sprzeciw mogą być wyrażone ustnie (pacjent lub/i jego przedstawiciel mówią: *wyrażam zgodę/nie wyrażam zgody* lub wygłaszają równoznaczne zwroty) albo poprzez takie zachowanie uprawnionych osób, które w sposób niebudzący wątpliwości wskazuje na wolę poddania się proponowanym przez lekarza czynnościom albo brak takiej woli (tzw. czynności konkludentne). Forma zwykła jest najczęściej spotykana w praktyce i polega na wyrażeniu zgody ustnie lub w sposób dorozumiany(tzw. zgoda konkludentna np. przyjście do gabinetu specjalisty i przedstawienie skierowania lekarzowi). Forma zwykła jest wystarczająca, gdy ustawa nie żąda wyraźnie udzielenia zgody w formie szczególnej. Formą szczególną występującą w prawie medycznym jest forma pisemna. Zgodnie z ustawą o zawodzie lekarza formy pisemnej wymaga zgoda na wykonania zabiegu operacyjnego lub, gdy w grę wchodzi zastosowanie takiej metody leczenia lub diagnostyki, które stanowią podwyższone ryzyko dla pacjenta(w praktyce będą to np.: badania TK, MRI z kontrastem, badania endoskopowe). Ustawodawca, nie wskazuje bezpośrednio jakie metody leczenia lub diagnostyki są metodami „podwyższonego ryzyka". Należy przyjąć, że ustawodawcy chodzi o ryzyko dla zdrowia/życia pacjenta. W doktrynie i orzecznictwie przyjmuje się, że są to te czynności medyczne, których wykonanie lub zastosowanie u danego pacjenta może skutkować powikłaniami, a także te, które mogą powodować podwyższone ryzyko wystąpienia innych negatywnych następstw.

Zgoda pacjenta może być w praktyce zawarta w treści dokumentacji medycznej (np. podpis pacjenta pod gotową formułką lub jego własnoręczne oświadczenie) lub być do niej dołączona(osobna kartka).

Należy przyjąć, że zgoda pacjenta na konkretne świadczenie zdrowotne ma charakter odwołalny. Pacjent może ją skutecznie cofnąć zarówno przed przystąpieniem do udzielenia świadczenia zdrowotnego, jak i w trakcie jego udzielania.

Zgodnie z art. 17 u.p.p. pacjent, w tym małoletni, który ukończył 16 lat, ma prawo do wyrażenia zgody na przeprowadzenie badania lub udzielenie innych świadczeń zdrowotnych. Zgoda na poszczególne świadczenie zdrowotne powinna być zasadniczo wyrażana przez samego pacjenta, jeżeli jest on pełnoletni i nieubezwłasnowolniony oraz zdolny do świadomego wyrażenia zgody. Jeżeli natomiast pacjent jest małoletni, całkowicie ubezwłasnowolniony lub niezdolny do świadomego wyrażania zgody, to wówczas wymaga się zgody zastępczej (przedstawiciela ustawowego lub sądu opiekuńczego) bądź zgody podwójnej(gdy pacjent ukończył 16 lat, a nie ukończył 18), tj. pacjenta i jego przedstawiciela ustawowego. Przedstawiciel ustawowy pacjenta małoletniego, całkowicie ubezwłasnowolnionego lub niezdolnego do świadomego wyrażenia zgody ma prawo do wyrażenia zgody. W przypadku braku przedstawiciela ustawowego prawo to, ale tylko w odniesieniu do badania, może wykonać opiekun faktyczny. Pacjent małoletni, który ukończył 16 lat, osoba ubezwłasnowolniona albo pacjent chory psychicznie lub upośledzony umysłowo, lecz dysponujący dostatecznym rozeznaniem, ma prawo do wyrażenia sprzeciwu co do udzielenia świadczenia zdrowotnego, pomimo zgody przedstawiciela ustawowego lub opiekuna faktycznego. W takim przypadku wymagane jest zezwolenie sądu opiekuńczego. Za opiekuna faktycznego należy uważać osobę sprawującą, bez obowiązku ustawowego, stałą opiekę nad pacjentem, który ze względu na wiek, stan zdrowia albo stan psychiczny opieki takiej wymaga (art. 3 u.p.p.). Przykładowo opiekunem faktycznym dziecka będzie babcia czy ciocia, u której spędza ono wakacje, lub która się nim opiekuje podczas pracy/wyjazdu rodziców. Opiekun faktyczny to nie to samo co opiekun prawny (który jest wyznaczony przez sąd i jest przedstawicielem ustawowym pacjenta), ma on przede wszystkim inny zakres uprawnień!

Korelacje między udzieleniem pacjentowi informacji a prawidłowością zgody są przedmiotem orzecznictwa sądowego. Przykładowo w świetle wyroku Sądu Apelacyjnego w Katowicach z dnia 15 stycznia 2015 r. (I Aca 856/14) „zgoda pacjenta musi być zgodą «objaśnioną», «poinformowaną», a więc świadomie akceptującą przez pacjenta zrozumiałe przezeń ryzyko dokonania zabiegu i przejęcie na siebie tego ryzyka. Dopiero taka zgoda pacjenta wyłącza bezprawność interwencji lekarza. Samo zaś uzyskanie formalnej zgody pacjenta bez poinformowania go o dostępnych metodach, ryzyku i następstwach zabiegu powoduje, że jest to zgoda «nieobjaśniona» i jako taka jest wadliwa, wskutek czego lekarz działa bez zgody i naraża się na odpowiedzialność cywilną za szkodę wyrządzoną pacjentowi, nawet, gdy postępuje zgodnie z zasadami sztuki lekarskiej". Wyrok powyższy należy uznać, za bardzo trafny oraz należy go traktować jako „wytyczną" w praktyce lekarskiej.

Także Sąd Apelacyjny w Warszawie w wyroku z dnia 11 marca 2008 r. (I Aca 846/07), stwierdził, że „jeżeli pacjentka nie została poinformowana o możliwości wystąpienia poważnych komplikacji zdrowotnych wskutek podania kontrastu w postaci roztworu błękitu metylowego, to nie można mówić o skutecznej zgodzie na zabieg, a tym samym o przejęciu przez nią ryzyka, jakie było z nim związane. W braku „poinformowanej" zgody pacjentki powstanie szkody wskutek wykonania zabiegu, także prawidłowego z punktu widzenia medycznego, uzasadnia odpowiedzialność lekarza (szpitala)".

POSZANOWANIE INTYMNOŚCI I GODNOŚCI PACJENTA

Jednym z powszechnym i fundamentalnych konstytucyjnych praw jest prawo do prywatności. Poszanowanie prywatności jest ściśle powiązane z konstytucyjnym nakazem ochrony godności ludzkiej(art. 30 Konstytucji RP z 1997 r.). Godność to według definicji zawartej w internetowym Słowniku języka polskiego PWN poczucie własnej wartości i szacunek dla samego siebie [6]. Natomiast intymność ujmuje się jako zakres faktów dotyczących jednostki i jej przeżyć, które w zasadzie nie są przez nią ujawnione nawet osobom najbliższym [7]. Intymność pacjenta, czyli bliskość, odnieść należy do wszelkich uczuć i działań związanych z udzielaniem świadczeń opieki zdrowotnej.

Zgodnie z art. 36 u.z.l. lekarz podczas udzielania świadczeń zdrowotnych ma obowiązek poszanowania intymności i godności osobistej pacjenta. Ponadto lekarz ma obowiązek dbać, aby inny personel medyczny przestrzegał w postępowaniu z pacjentem powyższej zasady. Poza tym artykuł 12 Kodeksu Etyki Lekarskiej stanowi, że: „Lekarz powinien życzliwie i kulturalnie traktować pacjentów, szanując ich godność osobistą, prawo do intymności".

Także rozdział 6 ustawy o prawach pacjenta reguluje prawo do poszanowania intymności i godności pacjenta. Zgodnie z art. 20 u.p.p. pacjent ma prawo do poszanowania intymności i godności, w szczególności w czasie udzielania mu świadczeń zdrowotnych. W celu realizacji analizowanego prawa, osoba wykonująca zawód medyczny ma obowiązek postępować w sposób zapewniający poszanowanie intymności i godności pacjenta. Prawo do poszanowania godności obejmuje także prawo do umierania w spokoju i godności.

Osoby wykonujące zawód medyczny, inne niż udzielające świadczeń zdrowotnych (np. pielęgniarka), uczestniczą przy udzielaniu tych świadczeń tylko wtedy, gdy jest to niezbędne ze względu na rodzaj świadczenia. Uczestnictwo, a także obecność innych osób wymaga zgody pacjenta, a w przypadku pacjenta małoletniego, całkowicie ubezwłasnowolnionego lub niezdolnego do świadomego wyrażenia zgody, jego przedstawiciela ustawowego i osoby wykonującej zawód medyczny udzielającej świadczenia zdrowotnego (np. lekarza).

W praktyce każdy pacjent powinien być przyjmowany pojedynczo oraz mieć możliwość przygotowania się do badań w osobnym (zasłoniętym) miejscu np. za parawanem. Ponadto za naganną należy uznać praktykę wchodzenia personelu medycznego (np. pielęgniarki) nieuczestniczącego w udzielaniu świadczenia zdrowotnego oraz personelu administracyjnego (np. rejestratorki) do gabinetu lekarskiego/zabiegowego bez uprzedzenia oraz otrzymania zgody pacjenta i lekarza na wejście.

Na życzenie pacjenta przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych może być obecna osoba bliska (art.21 u.p.p.). W praktyce pacjent może wejść do gabinetu lekarskiego z osobą bliską i nie wymaga to zgody lekarza. Jednakże osoba wykonująca zawód medyczny udzielająca świadczeń zdrowotnych pacjentowi (np. lekarz) może odmówić obecności osoby bliskiej przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych, w przypadku istnienia prawdopodobieństwa wystąpienia zagrożenia epidemicznego lub ze względu na bezpieczeństwo zdrowotne pacjenta. Odmowę należy odnotować w dokumentacji medycznej pacjenta.

Pacjent ma prawo do poszanowania zarówno intymności, jak i godności. W istocie prawo do poszanowania intymności i prawo do poszanowania godności należy rozpatrywać jako dwa odrębne prawa, choć niewątpliwie pozostające ze sobą w ścisłym związku [8].

Literatura przedmiotu zalicza do postępowania naruszającego godność pacjenta: zadawanie nadmiernego i zbędnego bólu przez niestaranne, niedbałe wykonywanie iniekcji, zmiany opatrunków, niesprawne czy wręcz brutalne wykonywania badań diagnostycznych i innych zabiegów, niepodanie znieczulenia, gdy takie jest życzenie pacjenta, a nie ma ku temu przeciwwskazań medycznych [9].

WNIOSKI

Do prawidłowego wykonywania zawodu lekarza niezbędna jest znajomość prawa, przynajmniej w zakresie zasad prowadzenia działalności leczniczej oraz praw pacjenta. Fundamentem powyższej wiedzy powinna być treść pragmatyki zawodowej-ustawy o zawodzie lekarza. W świetle polskiego prawa do standardów prawnych wykonywania zawodu lekarza należy przestrzeganie praw pacjenta. Podstawowymi prawami pacjenta są prawo do uzyskania od lekarza informacji o stanie zdrowia, a także do wyrażania zgody (odmowy) na świadczenia zdrowotne. Lekarz ma bezwzględny obowiązek poinformowania pacjenta o jego stanie zdrowia z uwzględnieniem wszelkich elementów wskazanych ustawowo, a tylko wola pacjenta może go z tego obowiązku zwolnić lub ograniczyć zakres obowiązkowej informacji. Ponadto lekarz nie może udzielić świadczenia zdrowotnego (poza ustawowymi wyjątkami) bez zgody pacjenta. Zgoda na poszczególne świadczenie zdrowotne powinna być zasadniczo wyrażana przez samego pacjenta, jeżeli jest on pełnoletni i nieubezwłasnowolniony oraz zdolny do świadomego wyrażenia zgody. Jeżeli pacjent jest całkowicie ubezwłasnowolniony to wówczas wymagana jest zgoda zastępcza (przedstawiciela ustawowego lub sądu opiekuńczego). Zgoda pacjenta będzie prawnie skuteczna a lekarz wypełnił prawidłowo swoje obowiązki jeżeli zgoda była poprzedzona odpowiednią informacją oraz była:

1. wyrażona świadomie i dobrowolnie,
2. wyrażona uprzednio(tj. przed czynnością medyczną),
3. wyrażona w odpowiedniej formie,
4. wyrażona przez osobę uprawnioną.

W praktyce niektórzy lekarze zaniedbują, a przede wszystkim ograniczają samowolnie zakres obowiązku informacyjnego, jak też udzielają poszczególnych świadczeń zdrowotnych bez zgody lub na podstawie wadliwej zgody pacjenta. Ponadto w gabinetach lekarskich znajdują się (lub wchodzą podczas badań) osoby, które nie są niezbędne/nie udzielają świadczeń zdrowotnych danemu pacjentowi. Naruszenie przez lekarza praw pacjenta przedstawionych w artykule skutkować może ponoszeniem przez lekarza odpowiedzialności prawnej zarówno cywilnej, jak i zawodowej. Ponadto wykonywanie zabiegu bez zgody pacjenta stanowi przestępstwo [10].

PIŚMIENNICTWO

1. Nesterowicz M. Prawo medyczne. Toruń: TNOIK; 2010.
2. Paszkowska M. Prawo dla lekarzy. Warszawa: DIFIN; 2016.
3. Art.2 ust. 1 pkt 10 ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej. T. jedn. Dz.U. 2018; poz. 160.
4. Art. 3 ust. 1 pkt 4 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. T. jedn. Dz. U. 2017; poz. 1318.
5. Paszkowska M. Prawo dla lekarzy. Warszawa: DIFIN; 2016.
6. https://sjp.pwn.pl/sjp/;2462219 dostęp z dnia 12.07.18.
7. Zielińska E. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz. Kraków: Wolters Kluwer; 2014.
8. Karkowska D. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Komentarz. Warszawa: Wolters Kluwer Polska; 2016.
9. Zielińska E. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Komentarz. Kraków: Wolters Kluwer; 2014.
10. Art. 192 ustawy z dnia 6 czerwca 1997 r. kodeks karny. T.jedn. Dz.U. 2017;poz.2204.

Konflikt interesu:
Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Małgorzata Paszkowska
Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie
Zakład Prawa Administracyjnego
ul. Sucharskiego 2, 35-225 Rzeszów
e-mail: mpaszkowska@wsiz.rzeszow.pl

Nadesłano: 10.07.2018
Zaakceptowano: 26.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ВРАЖЕНІСТЬ НАСЕЛЕННЯ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ АЛКОГОЛЕМ ТА НАРКОТИКАМИ

ADDICTION TO ALCOHOL AND DRUGS AMONG THE POPULATION OF TRANSCARPATHIAN REGION

Василь В. Кручаниця, Іван С. Миронюк, Геннадій О. Слабкий
ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», УЖГОРОД, УКРАЇНА

Vasyl V. Kruchanytsya, Ivan S. Mironyk, Gennadiy O. Slabkiy
STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY", UZHHOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Алкоголь та наркотики є фактором, який суттєво впливає на здоров'я населення. Наслідки зловживання алкоголем та вживання наркотиків є не тільки медичною, а і соціально - економічною проблемою.

Мета: Вивчити та проаналізувати показники захворюваності населення Закарпатської області на алкоголізм, наркоманії та токсикоманії та поширеності вказаних 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: В області зареєстрована тенденція до зниження показників захворюваності населення на алкоголізм, алкогольні психози і наркоманії та токсикоманії, а також зниження показників поширеності алкоголізму та наркоманії і токсикоманії при зростанні показника поширеності алкогольних психозів. Вказані показники мають достовірні відмінності в розрізі адміністративних територій області.

Висновки: Показники захворюваності населення на алкоголізм та наркоманії і токсикоманії та поширеності вказаних хвороб є основою для прийняття цільової регіональної програми боротьби із вказаним недугом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алкоголізм, наркоманії, токсикоманії, захворюваність, поширеність

ABSTRACT

Introduction: Alcohol and drugs are a factor that significantly affects the health of the population. The consequences of alcohol abuse and drug addiction are not only a medical, but also socio-economic problem.

The aim: Study and analyze the morbidity indices of the population of Transcarpathian region for alcoholism, drug addiction and substance abuse and the prevalence of specified diseases.

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: A trend towards decreasing the indices of morbidity for alcoholism, alcoholic psychosis, drugs addiction and substance abuse, as well as decreasing the indices of prevalence of alcoholism, drugs addiction and substance abuse was registered in the region with the growth of the index of alcoholic psychoses prevalence. The specified indices have proved differences in terms of administrative areas of the region.

Conclusions: Indices of population morbidity for alcoholism, drugs addiction and substance abuse and the prevalence of specified diseases are the basis for the adoption of the target regional program with the given disease.

KEY WORDS: alcoholism, drug addiction, substance abuse, morbidity, prevalence

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1245-1249

ВСТУП

Алкоголь та наркотики є фактором, який негативно впливає на здоров'я населення [1]. Наслідки зловживання алкоголем та наркотиками є не тільки медичною, а і соціально - економічною всесвітньою проблемою [2].

Рішення проблеми алкоголізу та наркоманії є однією із найбільш актуальних проблем як охорони здоров'я так і суспільства в цілому [3]. Алкоголь користується стійким попитом серед населення України і входить до переліку топ-5 найпопулярніших продуктів [4,5].

В теперішній час використовуються медичні програми позбавлення алкогольної та наркотичної залежності, але це не вирішує цілий ряд проблем і в першу чергу соціального характеру, значимість яких постійно зростає [6].

Таблиця I. Захворюваність населення Закарпатської області на алкоголізм на 10 тис. населення, 2015-2017 рр

Адміністративна територія	2015	2016	2017
м.Ужгород	12,7	12,9	10,7
Берегівський район	18,9	19,3	21,9
Великоберезнянський район	12,5	10,1	13,4
Виноградівський район	11,9	6,6	7,6
Воловецький район	2,5	2,5	7,0
Іршавський район	8,6	8,8	8,0
Міжгірський район	17,3	12,3	13,2
Мукачівський район	16,1	11,9	9,8
Перечинський район	6,4	12,5	7,1
Рахівський район	13,2	9,7	7,2
Свалявський район	5.3	6,5	6,3
Тячівський район	14,9	10,5	11,2
Ужгородський район	13,3	10,8	12,8
Хустський район	4,5	6,7	7,9
Закарпатська область	12,2	10,3	10,2

Таблиця II. Захворюваність населення Закарпатської області на алкогольні психози на 10 тис. населення, 2015-2017 рр.

Адміністративна територія	2015	2016	2017
м.Ужгород	2,1	1,4	1,0
Берегівський район	1,1	0,7	0,8
Великоберезнянський район	-	1,5	2,2
Виноградівський район	0,9	0,6	0,4
Воловецький район	0,5	0,4	0,4
Іршавський район	2,0	0,9	1,2
Міжгірський район	0,8	-	0,2
Мукачівський район	1,4	0,4	0,4
Перечинський район	0,4	0,3	1,6
Рахівський район	1,1	0,5	1,1
Свалявський район	0,9	0,4	0,2
Тячівський район	0,1	0,1	0,2
Ужгородський район	0,3	0,3	0,2
Хустський район	2,0	1,6	0,7
Закарпатська область	1,1	0,7	0,6

Виходячи з цього було прийнято Глобальну стратегію скорочення шкідливого впливу споживання алкоголю (2010 р.) та Європейський план дій зі скорочення шкідливого вживання алкоголю на 2012–2020 рр. (2011 р.) [7,8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити та проаналізувати показники захворюваності населення Закарпатської області на алкоголізм, наркоманії та токсикоманії та поширеності вказаних 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 було вивчено та проаналізовано показники захворюваності населення Закарпатської області на алкоголізм в перерахунку на 10 тис. населення за період 2015-2017 рр. Отримані результати наведено в табл. I.

Таблиця III. Захворюваність населення Закарпатської області на наркоманії та токсикоманії на 10 тис. населення, 2015-2017 рр.

Адміністративна територія	2015	2016	2017
м.Ужгород	2,1	1,3	0,7
Берегівський район	0,3	0,1	0,9
Великоберезнянський район	0,5	-	0,7
Виноградівський район	-	0,1	0,1
Воловецький район	-	0,4	-
Іршавський район	-	0,1	-
Міжгірський район	-	-	-
Мукачівський район	0.1	0,1	0,2
Перечинський район	-	-	-
Рахівський район	-	-	-
Свалявський район	0,2	0,4	-
Тячівський район	0,1	0,2	-
Ужгородський район	-	-	-
Хустський район	0,3	-	0,2
Закарпатська область	0,3	0,2	0,2

Таблиця IV. Поширеність алкоголізму серед населення Закарпатської області на 10 тис. населення, 2015-2017 рр

Адміністративна територія	2015	2016	2017
м.Ужгород	169,8	145,8	147,4
Берегівський район	164,9	128,9	146,9
Великоберезнянський район	252,2	208,2	217,9
Виноградівський район	140,8	106,8	106,1
Воловецький район	141,6	114,2	117,8
Іршавський район	147,9	120,0	122,9
Міжгірський район	295,8	234,0	229,4
Мукачівський район	177,5	130,5	121,7
Перечинський район	193,9	155,8	158,4
Рахівський район	193,3	149,6	149,7
Свалявський район	186,3	150,7	144,5
Тячівський район	182,6	146,3	145,9
Ужгородський район	147,4	117,2	107,1
Хустський район	131,5	107,0	104,4
Закарпатська область	171,6	171,6	134,9

Аналіз наведених в табл. І даних вказує на зниження показника захворюваності населення Закарпатської області на алкоголізм на 16,39% з рівнем 10,2 в 2017 році.

За період дослідження в 6 (42,86%) адміністративних територіях зареєстровано збільшення показника захворюваності населення на алкоголізм, а в 8 (57,14%) адміністративних територіях області зареєстровано зниження даного показника.

За період дослідження найвищий рівень захворюваності населення на алкоголізм зареєстровано в Берегівському районі (21,9) в 2017 році, а найнижчий – 2,5 в Воловецькому районі в 2015 та 2016 роках. В 2017 році гранична різниця вказаного показника в розрізі адміністративних територій коливається в 3,5 разу: від 6,3 в Свалявському до 21,9 в Берегівському районі.

Наступним кроком дослідження було вивчення та проведення аналізу показника захворюваності населення Закарпатської області на алкогольні психози. Отримані результати наведено в табл. ІІ.

Аналіз наведених в табл. ІІ даних вказує на зменшення за період дослідження, показника захворюваності населення області на алкогольні психози на 42,29% з його рівнем 2017 році 0,6. За період дослідження в 3 (21,43%) адміністративних територіях вказаний показник зріс, в 10 (71,43%) адміністративних територіях зареєстровано його зниження, а в одній адміністра-

Таблиця V. Поширеність алкогольних психозів серед населення Закарпатської області на 10 тис. населення, 2015-2017 рр

Адміністративна територія	2015	2016	2017
м.Ужгород	2,1	1,9	1,8
Берегівський район	1,1	3,2	5,5
Великоберезнянський район	-	1,5	3,7
Виноградівський район	0,9	0,7	0,6
Воловецький район	0,5	0,4	0,4
Іршавський район	2,0	1,9	1,6
Міжгірський район	0,8	0,6	0,6
Мукачівський район	1,4	1,7	1,3
Перечинський район	0,4	0,9	2,2
Рахівський район	1,1	1,0	2,0
Свалявський район	0,9	0,7	0,6
Тячівський район	0,1	0,2	0,3
Ужгородський район	0,3	0,3	0,2
Хустський район	2,0	2,4	0,8
Закарпатська область	1,1	1,3	1,4

Таблиця VI. Поширеність наркоманій та токсикоманій серед населення Закарпатської області на 10 тис. населення, 2015-2017 рр

Адміністративна територія	2015	2016	2017
м.Ужгород	19,7	17,9	18,7
Берегівський район	0,8	0,5	1,5
Великоберезнянський район	0,9	0,7	1,5
Виноградівський район	0,4	0,3	0,3
Воловецький район	-	0,4	0,4
Іршавський район	-	0,1	0,1
Міжгірський район	-	-	-
Мукачівський район	1,4	1,3	1,3
Перечинський район	-	-	-
Рахівський район	1,8	1,4	1,4
Свалявський район	0,7	0,9	0,9
Тячівський район	0,3	0,4	0,3
Ужгородський район	0,3	0,3	0,2
Хустський район	1,1	0,9	1,0
Закарпатська область	2,5	2,2	2,3

тивній території (7,14%) він не змінився. Гранична різниця показника захворюваності населення області на алкогольні психози в розрізі адміністративних територій коливається в 11,0 разів: від 0,2 в п'яти адміністративних територіях до 2,2 в Великоберезнянському районі.

Далі вивчалися та аналізувалися показники захворюваності населення Закарпатської області на наркоманії та токсикоманії. Отримані результати наведено в табл. III.

Проведений аналіз наведених в табл. III даних вказує на зниження за період дослідження показника захворюваності населення області на наркоманії та токсикоманії на 33.33% з рівнем в 2017 році 0,2.

В 2016 році випадки захворюваності населення на наркоманії та токсикоманії зареєстровані в 7 (50,0%) , в 2016 році в 8 (57,15%), а 2017 році в 6 (43,86%) адміністративних територіях. Найвищий рівень вказаного показника зареєстровано в 2015 році в м. Ужгород – 2,1.

Далі вивчалися та аналізувалися показники поширеності алкоголізму серед населення Закарпатської області. Отримані результати наведено в табл. IV.

Аналіз наведених в **табл.** IV даних вказує на зниження показника поширеності алкоголізму серед населення області на 21.38% з його рівнем в 2017 році 134,9 на 10 тис населення. Показник поширено-

сті алкоголізму серед населення за роки дослідження зменшився в усіх адміністративних територіях. Найвищі показники поширеності алкоголізму за всі роки дослідження щорічно зареєстровані в Міжгірському районі: 2015 рік - 295,8; 2016 рік - 234,0; 2017 рік - 229,4.

В 2017 році гранична різниця показника поширеності алкоголізму серед населення в розрізі адміністративних територій коливається в 2,2 разу: від 104, 4 в Хустському до 229,4 в Міжгірському районі.

Наступним кроком було вивчення показників поширеності алкогольних психозів серед населення Закарпатської області. Отримані дані наведено в табл. V.

Проведений аналіз даних табл. V дозволив встановити збільшення показника поширеності алкогольних психозів на 27.28% з його рівнем в 2017 році 1,4 на 10 тис населення, що є негативним показником диспансеризації населення яке має алкогольну залежність та профілактичної роботи. Збільшення даного показника зареєстровано в 5 (35,72%) адміністративних територіях. В Печерському районі даний показник збільшився в 5,5 разу, в Берегівському – в 5 разів, в Великоберезнянському – в 3,7 разу, в Тячівському – в 3 рази.

В 2017 році гранична різниця показника поширеності алкогольних психозів в розрізі адміністративних територій відрізняється в 27,5 разів: від 0,2 в Ужгородському до 5,5 в Великоберезнянському районі.

Далі вивчалися та аналізувалися показники поширеності наркоманій та токсикоманій серед населення Закарпатської області. Отримані результати наведено в табл. VI.

Аналіз наведених в табл. VI даних вказує на тенденцію до зменшення показників поширеності наркоманій та токсикоманій серед населення Закарпатської області. За роки дослідження наркоманії та токсикоманії не були зареєстровані в Міжгірському та Печерському районах. Гранична різниця вказаного показника в розрізі адміністративних територій відрізняється в 187 разів: від 0,1 в Іршавському районі до 18,7 в м. Ужгород.

ВИСНОВКИ

В області зареєстрована тенденція до зниження показників захворюваності населення на алкоголізм, алкогольні психози і наркоманії та токсикоманії, а також зниження показників поширеності алкоголізму та наркоманії і токсикоманії при зростанні показника поширеності алкогольних психозів. Вказані показники мають достовірні відмінності в розрізі адміністративних територій області.

Показники захворюваності населення на алкоголізм та наркоманії і токсикоманії та поширеності вказаних хвороб є основою для прийняття цільової регіональної програми боротьби із вказаним недугом.

REFERENCES

1. Mirovaya statistika zdravookhraneniya. 2012. Geneva: WHO. 2013; 176 p.
2. Baza dannyh "Zdorovya dlya vsih" [Electronic resource]. – Excess regime: http://www.euro.who.int/hfadb?language=Russian. – Title from the screen.
3. Rynda FP, Kruchanytsya VV. Stan i problem narkomanii ta alkoholizatsii naselennya. In: Annual report on the state of population health, sanitary-and-epidemiologic situation and the results of healthcare system activity in Ukraine for 2013. Kiyv; 2014; 114-129.
4. Konnov V. Alkoholniy terror na Ukraine [Electronic resource]. V. Konnov. – Excess regime: http://konnov. Name/alkogolnyj-terror-na-ukraine. – Title from the screen.
5. Rynda FP. Nahal'ni pytannya problem alkoholizatsii naselennya Ukrainy. Glavniy vrach. – 2014; 5 (157): 17–22.
6. Gruzeva TS, Dyachuk DD, Zyukov OL et al. Narkolohichni problem zdorovya naselennya. In: Annual report on the state of population health, sanitary-and-epidemiologic situation and the results of healthcare system activity in Ukraine. 2016. Under sup. of Kvitashvili O; MH of Ukraine; Kiyv, "Medinform"; 2017: 136-139.
7. Globalnaya strategiya sokrashcheniya vrednoho upotrebleniya alkoholya. WHO; Geneva; 2010: 42.
8. Europeiskiy plan deistviy po sokrashcheniyu vrednoho upotrebleniya alkoholya , 2012–2020. [Electronic resource] WHO: European regional bureau: Copenhagen; 2011: 32. Excess regime : ttp://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/147733/wd13R_Alcohol-Plan.pdf. – 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 51А-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: 25.04.2018
Затверджена: 20.08.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

MEDICALIZATION IN THE MODERN BRITISH AND AMERICAN ENGLISH: STRUCTURAL AND NARRATIVE ANALYSIS

MEDYKALIZACJA WSPÓŁCZESNEGO JĘZYKA ANGIELSKIEGO BRYTYJSKIEGO I AMERYKAŃSKIEGO: ANALIZA STRUKTURALNA I NARRACYJNA

Yuliia Lysanets, Olena Bieliaieva, Olena Pisotska, Iryna Solohor, Kseniia Chupryna
DEPARTMENT OF FOREIGN LANGUAGES WITH LATIN AND MEDICAL TERMINOLOGY, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The article focuses on the mechanisms of medicalization, i.e., the description of social phenomena, human qualities or types of behavior in terms of biomedical conditions in the modern British and American English.

The aim of the research is to provide a structural typology of "medicalized" lexical units in the modern British and American English, and to analyze the author's pragmatic intentions and communicative strategies in each particular case.

Materials and methods: The material of the research is the corpus of articles (2002-2017) from *The Guardian, The Daily Telegraph, Forbes* and *The New York Times*. The "medicalized" lexical units were selected by automatic search and sampling, and considered by means of structural, narrative, contextual and component analysis methods.

Review: It has been found that medicalization in the British and American mass media discourse is observed at four linguistic levels: (1) at the level of morphemes (affixation); (2) at the level of lexemes; (3) at the level of collocations; and (4) at the level of sentences. Affixation is one of the most productive tools of medicalization which leads to the formation of medical neologisms. The lexical manifestations of medicalization implement the following communicative strategies and pragmatic intentions: skepticism expression; attracting the readers' attention; revealing and denouncing the addictive phenomena and processes of the present-day world. The affixation way of neologization provides the newly created words with a vivid stylistic shade. The use of "medicalized" headlines enables the authors to capture the readers' attention.

Conclusions: Medicalization is a complex process involving the spreading influence of medical terminology into the communicative environment of "non-medical" areas of human life, which requires further linguistic study. Medicalization of virtually all spheres of society is an essential driving force in the formation of the linguistic world-image of the modern man, and the research of this tendency allows us to reveal the underlying processes of human thinking. By means of medicalization, authors attract the readers' attention, focus on the burning societal problems, aiming to "diagnose" and "treat" these issues.

KEY WORDS: mass media, discourse, medical terminology, neologisms, affixation, communicative strategy

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1250-1253

INTRODUCTION

Medicalization is a complex process of spreading influence of medical terms into the communicative environment of other, "non-medical" areas of human life [1; 2]. Over the past 50 years, the attention of sociologists, philosophers and linguists has been consistently attracted by this concept [3; 4; 5; 6]. The term "medicalization" first appeared in Michel Foucault's *The Birth of the Clinic* (*Naissance de la clinique*, 1963), where the philosopher described "the dogmatic "medicalization" of society, by way of a quasi-religious conversion, and the establishment of a therapeutic clergy" [7]. Irving Zola interprets medicalization as the "process whereby more and more of everyday life has come under medical dominion, influence and supervision" [1]. According to Peter Conrad, medicalization consists in defining behavior or a problem in medical terms, "using the language of medicine" and "adopting a medical framework" to describe and understand the problem, or to "treat" it [2].

One should distinguish between the uncontrolled medicalization as an information process associated with the development of a social institution of medicine since the Enlightenment era to the present time, which enables continuous introduction of new knowledge about diseases and healthy lifestyle into the communicative space of the society; and commercial medicalization as a strong pragmatic strategy aimed at the formation of the image of new pathological conditions that require medical intervention in the consciousness of the target audience [1]

Among the factors of spreading "medicalized definitions", researchers [3; 5] mention the improved quality of life, overall expansion of technical capabilities and dissemination of information in the communication space, increased interest in physicality, active study of medicine as a social institution [4; 6].

Furthermore, we consider the phenomenon of medicalization as a manifestation of interdiscursiveness, i.e., interaction between different types of discourse, integration and

intersection of different systems of knowledge, branches of practice and cultural codes [8]. Given the rapid spread of medicalization in the society, the study of linguistic manifestations of this socio-cultural tendency in the mass media discourse is relevant.

THE AIM

The aim of the research is to demonstrate the penetration of medical language into the British and American media discourse, and analyze the authors' narrative intentions. The linguistic research of medicalization process in the areas of politics, economics and marketing, etc. offers the prospects for effective analysis of communicative expansion of medical terminology into the mass consciousness and thus promotes a better understanding of this nominative process.

MATERIALS AND METHODS

The medicalization tendency will be considered on the basis of the corpus of articles (2002-2017) from *The Guardian* [9], *The Daily Telegraph* [10], *Forbes* [11] and *The New York Times* [12]. The "medicalized" lexical units were selected by automatic search and sampling, and considered by means of structural, narrative, contextual and component analysis methods.

REVIEW AND DISCUSSION

Medicalization in the British and American mass media discourse is observed at four linguistic levels: (1) at the level of morphemes (affixation); (2) at the level of lexemes; (3) at the level of collocations; and (4) at the level of sentences.

At the level of morphemes, medicalization is implemented by means of affixation, i.e., adding prefixes or suffixes to word stems, which is one of the most effective ways for creating medical neologisms. It involves the combination of root and affixal morphemes by using the standard word-formation models, rules and trends that exist in a language at present stage of its development [13]. The analysis of *The Guardian*, *The Daily Telegraph, Forbes* and *The New York Times* issues revealed the following Latin and latinized Greek components of medical neologisms: "-itis" ("inflammation"); "-osis" ("a state of disease"; "destructive process"); "-ectomy" ("excision", "cutting out") [13]. The prevalence of these term elements in the medicalization process is due to the fact that approximately 95% of English terms are borrowed from or created on the basis of Latin and latinized Greek [14]. Indeed, unlike many ancient languages that are now forgotten, Latin became the language of science with a clearly focused international communicative status, particularly in medicine, and "went far beyond the territory occupied by its speakers in ancient times" [15]. As a result, such term elements as "-itis", "-osis", "-ectomy" are transparent and comprehensible for a wide audience. Therefore, they are the effective means of neologization.

The examples of neologisms with the "itis" suffix are as follows: "The world of the singer is much more afflicted by cancel-*itis* than any other area of classical music" (*The Guardian*, 2008); "Former press secretary reveals his warning to Tony Blair about "world-leader-*itis*" and his views on Cherie Blair's pendant" (*The Guardian*, 2011); "Referendum-*itis*: beware the soft options" (*The Guardian*, 2011); "The alignment I am talking about is a *severe case* of "short-term-*itis*" (*Forbes*, 2012); "There is no obvious explanation for this, as X-rays and MRI scans are normal, prompting the suggestion that this might be a form of accident neurosis or "compensation-*itis*", for which the only cure is an injection of a large cheque into the victim's bank account" (*The Daily Telegraph*, 2013); "Beware "Activity-*itis*" and Other Insider Tips from P&G, General Mills, Google at ANA Confab" (*Forbes*, 2014); "Stop the Spread of Meeting-*itis* with 2 Simple Steps" (*Forbes*, 2016). The affix "-itis" is used to criticize an overwhelming tendency, an annoying practice which becomes recurrent, an unusual condition or behavior. Hence, the communicative strategy of skepticism expression is effectively implemented.

As the condition exacerbates, the affix "-osis" becomes relevant: "Children's fiction goes down with a plague of cliff-hanger-*osis*" (*The Guardian*, 2009); "With a fleet of thousands cars, a hundred permutations and scenarios quickly unfold, and it becomes a cesspool of *administrosis*" (*The Daily Telegraph*, 2009). The authors aspire to alert the readers, to focus their attention on the burning societal problems by means of "diagnosing" them.

Another widespread way to criticize the pernicious tendencies of the modern society is the use of affix "-ectomy" [13]. Quite often, these medical neologisms denote the loss of something essential for mankind: "Facade-*ectomy*" — there's a new word. And even if it's actually the opposite of what it means, it's a word that's been gaining some sort of currency recently. It describes the practice of retaining a building's historic facade, but building something new behind it (technically a "building-*ectomy*") and it's the becoming the standard technique for replacing damp, crumbling old apartments or offices with glossy, lucrative new ones" (*The Guardian*, 2007) [13]. Furthermore, the following medical neologisms serve for manifestation of national interests and self-preservation of the nation: "America needs to safeguard its tradition of effective economic and cultural integration. But as my own immigration to the United States proceeds, I tend to worry much more about Europe. For Mexicans are not Moroccans. And the US has not yet suffered a Blunkett-style History-*ectomy*" (*The Daily Telegraph*, 2005).

Yet another widespread affix is "-aholic (-oholic) / -aholism (-oholism)" ("addicted to something" or "addiction", "overengaging"). This affix is relatively new: it was first abstracted from the word "alcoholic" in 1965 ("sugarholic"), followed by "foodoholic" (sic., 1965); "workaholic" (1968), "golfaholic" (1971), "chocoholic" (1971), "shopaholic" (1984) [13] and so on. The contemporary society is in a compulsive need for certain phenomena or processes. Hence, medical neologisms are used to reveal and denounce these addictive agents: "No one but a dedicated pork-*aholic* would go to Cuba for the cuisine" (*The Guardian*, 2003); "No, I'm not a shopping person at all. But I am a shoe-*aholic* and a *bag-aholic*" (*The Guardian*, 2007); "Confessions of a *spendaholic* – and how I turned my life around ... When I lost my mother, father and brother in quick succession, I tipped over from normal spending to *spendaholism*" (*The Guardian*, 2010); "Geithner's Trip To Europe: Spend-aholics Shouldn't Give Advice To

Spend-*aholics*" (*Forbes*, 2011); "The app is free to a mega-sized country of frenetic text-a-tweet-*aholics*" (*Forbes*, 2013); "Although we would never call you a functioning-sleep-deficit-*aholic*, but that's essentially what you are" (*Forbes*, 2016); "9 Ways You're Annoying Coworkers Without Realizing: No.6. You're A Meeting-*aholic*" (*Forbes*, 2017); "She's quick to say that Trump is a "disaster and a danger", but Steinem, a self-professed "hope-*aholic*", sees a positive side to challenging times for many Americans" (*Forbes*, 2017). A relatively new neologism is "rage-aholic" which refers to a person prone to causeless anger: "The longest entry, at 30 minutes, is the German director Patrick Vollrath's emotionally loaded "Alles Wird Gut", about a divorced rage-*aholic* father who kidnaps his 8-year-old daughter to spirit her to Manila by way of Dubai" (*The New York Times*, 2016); "That's unfair," said Marinovich, who nonetheless refers to Marv as a onetime "rage-*aholic*" (*The New York Times*, 2017); "What America saw clearly in Trump's disastrous handling of the violence in Charlottesville was a Nazi/white nationalist apologist if not sympathizer, a reactionary rage-*aholic*, a liar, and a person who has absolutely no sense or understanding of history" (*The New York Times*, 2017).

At the level of lexemes, medicalization is implemented by means of medical terms that are used in an unusual, "non-medical" context: "But *resuscitation* of the fund – and the wider Bretton Woods system – is decidedly not good for a more stable and equitable world" (*The Guardian*, 2008); "Perhaps it's a measure of how desperate politicians are that they are portraying the EIB's lolly as vital for economic *resuscitation*" (*The Guardian*, 2008); "Of course some dedicated, tax-*allergic* savers fanatically fund every special account they can find in the tax code" (*Forbes*, 2010); "Even before today's news that a second top Scotland Yard official had resigned in the *metastasizing* scandal surrounding News Corporation in England, speculation was arising that Rupert Murdoch himself could ultimately lose his job. Former U.S. Secretary of State Lawrence Eagleburger weighed in with a similar *diagnosis*" (*Forbes*, 2011); "Ineos boss, Jim Ratcliffe, is a tax-*allergic* billionaire and sports fanatic who lives in Switzerland" (*The Guardian*, 2013); "The man behind the Republican party's tax-*allergy*, Grover Norquist of Americans for Tax Reform, issued a masterpiece in political malleability in one tweet last night (*The Guardian*, 2013); "And yet, as soon as the housing market showed signs of *resuscitation*, building began again, workers started assembling swatches of sod into lawns and suburban pioneers were, once again, happy to colonize a cul-de-sac, confident that others would follow" (*The New York Times*, 2013); "Their future domestically is dim and demand growth internationally is very robust, so it is fair to say that a *resuscitation* of the industry has to come overseas" (*The New York Times*, 2013); "Prime Minister Shinzo Abe is pushing forward his "third arrow" of economic *resuscitation*, this one focused on structural changes, including deregulation and obliterating protectionist policies, to spur growth" (*Forbes*, 2014); "But the prime minister would seem to be leaning against it – and seemingly for no better reason than an ideological *allergy* to taxation" (*The Guardian*, 2016); "Like a lung cancer, tobacco is also *metastasizing* as a public health issue" (*The Guardian*, 2016); "Passage of the health care bill completed a remarkable act of political *resuscitation*" (*The New York Times*, 2017); "Residents and officials of city governments that are experiencing adversity often consider government consolidation as a *cure*. (...) Yet despite supporters' hopes, consolidation is usually not the *panacea* they envision" (*Forbes*, 2017).

It is necessary to observe that "medicalized" lexemes are often effective in constructing "catchy" headlines which immediately attract the reader's attention: "Pentagon Chief's *Diagnosis*: Next-War-*itis*" (*The New York Times*, 2008); "The *Cancer* of Corruption" (*Forbes*, 2009); "Beware of Cancer *Metastasizing* to your Wallet" (*Forbes*, 2013); "U.K. Politician Offers *Cure* for Housing that is Worse Than the *Disease*" (*Forbes*, 2017).

At the level of collocations, a group of "heterogeneously structured units which include proper terms and nomenclature names" [14] is used to express an idea: "The education secretary, Charles Clarke, has failed to *cure* his department's *initiative-itis*" (*The Guardian*, 2002); "The United Nations is planning a form of diplomatic *shock therapy* for world leaders this week" (*The Guardian*, 2009); "An NHS that Robert Francis QC rightly said had suffered from constant upheaval must now prepare for yet another *bout of initiative-itis*, all in the name of *patient safety*, which he identified as one of the victims of previous shakeup mania" (*The Guardian*, 2013); "We are living through the first era of *mass attention deficit*" (*The Guardian*, 2015); "The only thing she's suffering with is a *severe case* of Bone-idle-*itis*!" (*The Daily Telegraph*, 2015); "No business is *immune from* the lure of *workaholism*" (*The Guardian*, 2015); "Mugabe and his cronies are planning to feast instead of attending to the *resuscitation* of the *comatose economy*" (*The Guardian*, 2016); "The city of Zibo, China's ceramics capital, is undergoing environmental *shock therapy* to clear its filthy skies and transform its economy – and not everyone is happy" (*The New York Times* 2017); "*Sequel-itis* is *afflicting* not just the poorly reviewed movies like "Transformers: The Last Knight" and "The Mummy", but the well-received ones as well" (*Forbes*, 2017). By using such medical collocations, journalists aspire to emphasize the unnatural, pathologic or traumatic character of modern tendencies in the society [13].

At the level of sentences, several groups of medical terms evolve in a coherent narrative. For instance, from the article about Rufus Wainwright, the American-Canadian singer and songwriter: "I have a bad case of *Rufus-itis* ... Will today's release of *Release the Stars ease my ailment* – one that *afflicts* thousands of sufferers regardless of sex, sexuality or social class?... This *disease* quickly moved on to its *second stage*, an almost zombie-like trance wherein I would trawl the internet looking for ... the cause of my *malady*... Beatlemania has mutated into *Rufus-itis* ... If I have *Rufus-itis* and I don't want the *cure*" (*The Guardian*, 2007); "... the 2016 sample test for key stage 2 English grammar, punctuation and spelling ... *suffers from a severe case of* terminology-*itis*" (*The Guardian*, 2015); "Roma's failure to find *cure for draw-itis* leaves Juventus in the clear ... The *patient* is not yet *dead* but the result of Monday's *examination* suggests that their *condition is terminal*. Rudi Garcia had warned us for weeks that Roma were *sick*, *suffering* from *"acute draw-itis"*. After failing to *find a cure* of his own, the manager hoped an *appointment* with Juventus might inspire an improbable *recovery*. Instead the champions' house-visit served only to *confirm his diagnosis*. The *disease*

had first *manifested* itself in a 2-2 with Sassuolo at the Stadio Olimpico on 6 December, soon followed by a limp 0-0 with Milan. Back then Roma's *symptoms* could still be dismissed as insignificant – the footballing equivalent of a *bothersome head cold*. Most of us presumed they would *recover*" (*The Guardian*, 2015); "The financial crisis nearly destroyed the American automotive industry, Detroit's economic *heart* (…) This strange situation has turned Detroit into an unlikely *petri dish* for *experiments* into how to kick-start a housing market that is, depending on your perspective, either slumbering or *comatose*. (…) Behind the scenes, nonprofit groups, foundations, local officials and a dozen banks including JPMorgan, Bank of America and Quicken are trying to varying degrees to *reanimate* the mortgage market in Michigan's largest city. Success, however, often comes *achingly* slow (…) As with any new program, the couple said, there were "*growing pains*" (*The New York Times*, 2017). As one can observe, "medicalized" collocations and sentences often contain neologisms made up of affixal morphemes, which indicates the prevalence of this medicalization type in the English language.

The abovementioned cases of neologization effectively implement the following communicative strategies and pragmatic intentions: skepticism expression; attracting the readers' attention; revealing and denouncing the addictive phenomena and processes of the present-day world; criticizing negative tendencies and annoying practices of the modern world, unusual conditions or ways of behavior; maintenance of national achievements. The authors aim to alert the readers, to focus their attention on the urgent societal problems by means of "diagnosing" these issues. The affixation way of neologization provides the newly created words with a vivid stylistic shade. This allows the journalists to transfer their messages to readers immediately and effectively, thus serving as an important means of time and space saving. The use of "medicalized" headlines enables the authors to capture the readers' attention and stimulate them to read the article further. The most productive medical affixes in the British and American media discourse as exemplified by *The Guardian*, *The Daily Telegraph*, *Forbes* and *The New York Times* are "-itis", "-osis", "-ectomy" and "-aholic (-oholic) / -aholism (-oholism)". This list is by no means exhaustive – it stipulates further development and elaboration.

CONCLUSIONS

Both British and American variants of modern English strongly tend to "medicalize" social phenomena, human qualities and types of behavior. The morphemes combination is the most productive way of medicalization in both groups of analyzed discourse. The socio-cultural tendency of medicalization is an essential element of the modern British and American English. Medicalization of virtually all spheres of society is an essential driving force in the formation of the linguistic world-image of the modern man, and the research of this tendency allows us to reveal the underlying processes of human thinking. The medicalization tendency reflects the fact that the modern English discourse is flexible and open to changes, which requires further linguistic study.

REFERENCES

1. Zola I. K. Socio-medical inquiries: recollections, reflections and reconsiderations. Philadelphia: Temple University Press; 1983: 349.
2. Conrad P. Medicalization and social control. Annual Review of Sociology. 1992; 18: 209-232.
3. Conrad P. The shifting engines of medicalization. Journal of Health and Social Behavior. 2005; No.46(1): 3-14.
4. Conrad P. The medicalization of society: On the transformation of human conditions into medical disorders. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2007: 204.
5. Byron Anderson J. Sick English: Medicalization in the English language. North Charleston: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2012: 76.
6. Jamoulle M. Quaternary prevention, an answer of family doctors to overmedicalization. International Journal of Health Policy and Management. 2015; 4(2): 61-64.
7. Foucault M. The birth of the clinic. Translated by A. M. Sheridan Smith. New York: Pantheon Books; 1973: 215.
8. Kostenko V. The category of interdiscursiveness in the scientific medical discourse. Suchasni doslidzhennya z inozemnoyi filolohiyi [Modern studies in foreign philology]. 2012; Vol. 10: 153-160.
9. The Guardian Online: https://www.theguardian.com
10. The Daily Telegraph Online: http://www.telegraph.co.uk
11. Forbes: https://www.nytimes.com
12. The New York Times: https://www.forbes.com
13. Lysanets Yu., Havrylieva K. Medical neologisms in the British mass media discourse. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi [Topical Issues of Modern Medicine: Herald of Ukrainian Medical Stomatological Academy]. 2017; Vol. 17.3(59): 250-253.
14. Bieliaieva O., Lysanets Yu., Znamenska I., Rozhenko I., Nikolaieva N. Terminological collocations in medical Latin and English: A comparative study. Wiadomosci Lekarskie. 2017; T. LXX. No.1: 139-143.
15. Bieliaieva O., Lysanets Yu., Melaschenko M. Latin as a language of international communicative status: Medicine of the 16th-17th centuries. Georgian Medical News. 2017; 262: 120-124.

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: 15.07.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

JAK UNIKNĄĆ KONSEKWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH ZESPOŁU OBTURACYJNEGO BEZDECHU SENNEGO?

HOW TO AVOID CARDIOVASCULAR CONSEQUENCES OF THE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME?

Anna Szajerska-Kurasiewicz[1], Dorota Lasyk[2], Danuta Łoboda[1,3], Karolina Simionescu[1,3], Michał Gibiński[1,3], Jolanta Pol-Romik[1], Krzysztof S. Gołba[1,3]

[1]ODDZIAŁ ELEKTROKARDIOLOGII, GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE IM. PROF. LESZKA GIECA ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

[2]STUDENCKIE KOŁO NAUKOWE PRZY KLINICE ELEKTROKARDIOLOGII I NIEWYDOLNOŚCI SERCA ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

[3]KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII I NIEWYDOLNOŚCI SERCA ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Zespół obturacyjnego bezdechu sennego (OSAS – *obstructive sleep apnea syndrome*,) jest chorobą spowodowaną okresowym czynnościowym zwężeniem górnych dróg oddechowych podczas snu, objawiającym się chrapaniem, epizodami bezdechu oraz wzmożoną sennością dzienną. OSAS jest czynnikiem ryzyka takich schorzeń układu sercowo-naczyniowego, jak: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu i przewodnictwa, udar ośrodkowego układu nerwowego, choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność serca i nadciśnienie płucne. Wczesna diagnostyka poligraficzna i polisomnograficzna oraz leczenie z zastosowaniem urządzeń utrzymujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*), daje szansę uniknięcia powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół obturacyjnego bezdechu sennego, powikłania sercowo-naczyniowe, leczenie, dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is caused by periodical upper airway occlusion during sleep resulting in snoring, episodes of apnea and excessive daytime sleepiness. OSAS is a risk factor for hypertension, arrhythmias, conduction disorders as well as stroke, coronary artery disease, chronic heart failure and pulmonary hypertension. Early polygraphy and polysomnography and continuous positive airway pressure (CPAP) treatment reduce risks of cardiovascular diseases (CVD) in patients with OSAS.

KEY WORDS: obstructive sleep apnea syndrome, cardiovascular complications, treatment, continuous positive airway pressure

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1254-1261

WSTĘP

Problem zaburzeń oddychania podczas snu (SDB – *sleep-disordered breathing*) przez wiele lat był uważany za domenę pneumonologów. Od kilku lat rośnie jednak zainteresowanie tym tematem wśród specjalistów chorób wewnętrznych, kardiologów oraz specjalistów medycyny rodzinnej. Wynika to z coraz szerszej wiedzy dotyczącej niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych zespołu obturacyjnego bezdechu sennego (*OSAS – obstructive sleep apnea syndrome*) oraz poprawy dostępności do diagnostyki i leczenie tego schorzenia.

Częstość występowania SDB w populacji osób dorosłych między 30 a 60 rokiem życia szacuje się na 18–26% [1], w tym zaburzenia oddychania związane z obturacją dróg oddechowych są rozpoznawane u 9–24% populacji (2–3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet) [1, 2].

PATOGENEZA OBTURACYJNEGO BEZDECHU SENNEGO

OSAS jest chorobą spowodowaną okresowym czynnościowym zwężeniem górnych dróg oddechowych podczas snu. Zaburzenie przejawia się chwilowym zmniejszeniem lub całkowitym zablokowaniem przepływu powietrza na poziomie gardła w odcinku, na którym drogi oddechowe nie są podparte przez rusztowanie chrzęstne lub kostne, a ich drożność zależy jedynie od napięcia podtrzymujących ścianę gardła mięśni [3–5].

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu OSAS są: otyłość i duży obwód szyi (≥43 cm u mężczyzn i ≥41 cm u kobiet), nieprawidłowości budowy jamy nosowo-gardłowej (zbyt długi języczek lub fałdy podniebienne, przerośnięte migdałki, polipy błony śluzowej nosa, krzywa przegroda nosowa) oraz czynniki obniżające napięcie mięśni podtrzymujących

ścianę gardła (spożywanie alkoholu, stosowanie leków nasennych, uspokajających i miorelaksacyjnych) [6, 7].

OBJAWY OBTURACYJNEGO BEZDECHU SENNEGO

Do kluczowych objawów klinicznych, sugerujących występowanie choroby zaliczamy: częste chrapanie, wzmożoną senność dzienną oraz zatrzymywanie oddychania podczas snu [4].

Emisja odgłosów chrapania zachodzi szczególnie często podczas spłyconego oddychania, gdy wiotkie ściany gardła pod wpływem lekkiego przepływu powietrza zaczynają drgać i wytwarzać charakterystyczne dźwięki. Również końcowy etap bezdechu najczęściej zakończony jest głośnym chrapnięciem, wynikającym z nagłego napięcia mięśni podczas wybudzenia i powrotu drożności górnych dróg oddechowych [4]. Przeważająca część chorych z OSAS chrapie każdej nocy, przez większość snu, we wszystkich pozycjach ciała (najsilniej w pozycji na wznak) [6, 8]. Drugim głównym i bardzo ważnym objawem choroby jest występowanie bezdechów i wybudzeń ze snu [6, 8]. Niejednokrotnie informacja o występowaniu tych zdarzeń uzyskiwana jest od partnera chorego, ponieważ pacjent nie pamięta wspomnianych incydentów. U chorych na OSAS nieefektywny sen przyczynia się do występowania porannego zmęczenia, zaburzeń koncentracji i senności w ciągu dnia, która jest trzecim kluczowym objawem zgłaszanym przez 80% chorych [5, 6]. W ocenie nasilenia senności dziennej oraz jakości snu pomocne są kwestionariusze, takie jak skala senności Epworth (ESS – *Epworth Sleepiness Scale*) czy kwestionariusz Berliński (BQ – *Berlin Questionnaire*) [6, 8]. Do mniej typowych objawów OSAS należą: zwiększona potliwość i aktywność ruchowa podczas snu, epizody duszności i dławienia, bezsenność, nykturia, suchość w jamie ustnej i refluks żołądkowo-przełykowy, upośledzenie libido, impotencja, poranne bóle głowy [9].

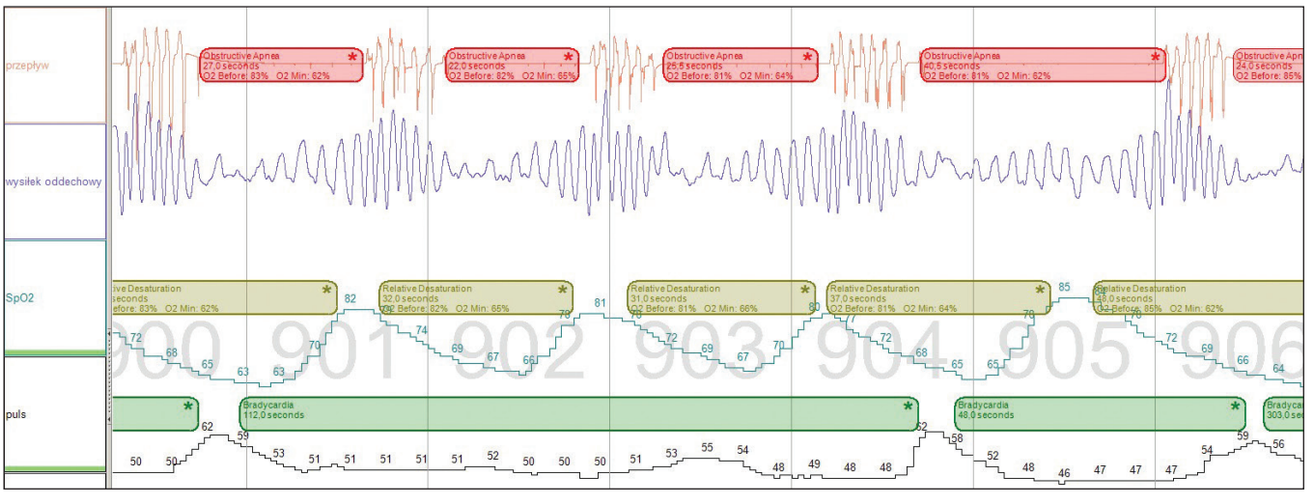
Wszyscy pacjenci prezentujący triadę wymienionych wyżej objawów powinni być poddani diagnostyce w celu rozpoznania OSAS.

ROZPOZNANIE OBTURACYJNEGO BEZDECHU SENNEGO

Poligrafia jest prostym badaniem przesiewowym, umożliwiającym rejestrację SDB w warunkach ambulatoryjnych [10, 11]. Zestaw do badania poligraficznego składa się z pasa piersiowego rejestrującego pracę mięśni oddechowych, kaniuli nosowej rejestrującej zmiany ciśnień u wylotu nozdrzy spowodowanych przepływem powietrza oraz pulsoksymetru mierzącego saturację krwi tlenem oraz puls pacjenta (Ryc. 1) [10].

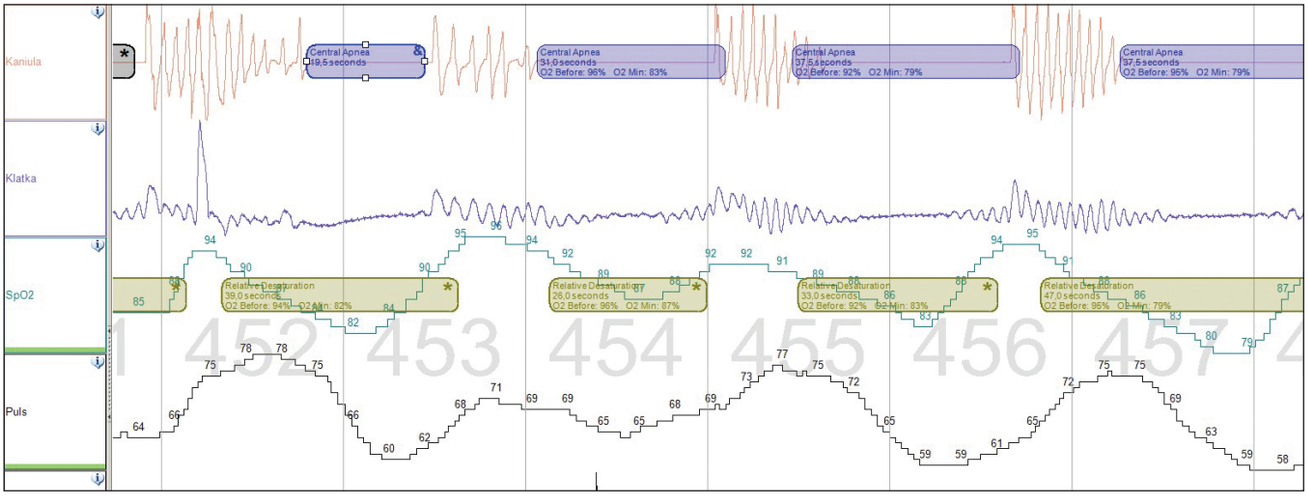
Zestaw jest prosty i łatwo go założyć samodzielnie, zawiera opatrzoną rysunkami instrukcję obsługi oraz czujniki, które wskazują pacjentowi, czy poprawnie założył urządzenie. Samo badanie jest wykonywane w domu chorego – pacjent zakłada aparat samodzielnie przed położeniem się do łóżka. Badanie, nietrudne w interpretacji, pozwala na ocenę ilościową i jakościową zdarzeń oddechowych (bezdech

Ryc. 1. Ambulatoryjna rejestracja badania poligraficznego, materiał własny.



Legenda: kanał I: zmiany ciśnienia u wylotu nozdrzy-zapis z czujnika ciśnieniowego (kaniuli), kanał II – krzywa oddychania (praca mięśni oddechowych) klatki piersiowej – zapis z pasów piersiowych, kanał III-saturacja krwi tlenem – zapis z pulsoksymetru, kanał IV-częstość rytmu serca – zapis z pulsoksymetru

Ryc. 2. Epizody obturacyjnego bezdechu sennego w badaniu poligraficznym, materiał własny.



Legenda: kanał I: zmiany ciśnienia u wylotu nozdrzy-zapis z czujnika ciśnieniowego (kaniuli), kanał II – krzywa oddychania (praca mięśni oddechowych) klatki piersiowej – zapis z pasów piersiowych, kanał III – saturacja krwi tlenem-zapis z pulsoksymetru, kanał IV – częstość rytmu serca-zapis z pulsoksymetru

Ryc. 3. Epizody centralnego bezdechu sennego w badaniu poligraficznym, materiał własny.

centralny, obturacyjny lub mieszany, spłycenie oddychania, chrapanie), nasilenia desaturacji krwi tlenem oraz zmian częstości rytmu serca w czasie snu (Ryc. 2 i 3) [10]. Badanie jest szczególnie przydatne u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem występowania umiarkowanej lub ciężkiej postaci OSAS na podstawie objawów klinicznych oraz podczas monitorowanie skuteczności leczenia OSAS za pomocą metod innych niż z zastosowaniem urządzeń utrzymujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*), na przykład aparatów wewnątrzustnych, zabiegów laryngologicznych czy (najważniejszej z metod) redukcji masy ciała [10].

Za „złoty standard" w diagnostyce SDB uważa się polisomnografię, która poza zapisem zdarzeń oddechowych umożliwia rejestrację takich parametrów, jak: czynność elektryczna mózgu (EEG – elektroencefalogram), zmiany napięcia mięśni (EMG – elektromiogram), ruchy gałek ocznych (EOG – elektrookulogram) oraz czynność elektryczna serca (EKG – elektrokardiogram) [6, 8]. Badanie pozwala precyzyjnie opisać architekturę snu, liczbę wybudzeń i rodzaj zdarzeń oddechowych, stąd jest nadal zalecane przed rozpoczęciem terapii z użyciem CPAP [7]. Jest również badaniem z wyboru u chorych ze współistniejącymi schorzeniami układu oddechowego, przewlekłą niewydolnością serca oraz z chorobami nerwowo-mięśniowymi i ściany klatki piersiowej. Polisomnografia jako jedyna pozwala na postawienie diagnozy w przypadku podejrzenia innych niż OSAS zaburzeń snu, w tym centralnego bezdechu sennego, hipersomni czy zaburzeń ruchowych związanych ze snem [7].

Zarówno w badaniu poligraficznym, jak i polisomnograficznym nasilenie OSAS ocenia się na podstawie liczby

bezdechów i/lub spłyceń oddychania w czasie godziny snu (AHI – *apnea-hypopnea index,*) [6, 7]. U osób zdrowych, szczególnie w fazie snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM – *rapid eye movement*), może fizjologicznie dochodzić do maksymalnie 4 epizodów bezdechu lub spłycenia oddychania na godzinę snu. Większa (≥5) liczba zdarzeń oddechowych u osoby z nadmierną sennością dzienną (>10 punktów w skali ESS) lub z wywiadem dławienia, duszenia, wybudzeń z uczuciem braku tchu lub relacjonowanych przez świadków przerw w oddychaniu i głośnego chrapania uprawnia do rozpoznania OSAS [7, 12]. Obturacyjny bezdech senny można także rozpoznać na podstawie samego zapisu PSG w przypadku, gdy wskaźnik AHI przekracza 15 epizodów na godzinę snu [7]. Wyróżniamy 3 stopnie zaburzeń oddechowych: postać ciężką (AHI >30), umiarkowaną (15< AHI ≤30) i łagodną (5≤ AHI ≤15) [12, 13]. Wskazania do leczenia mają wszyscy chorzy ze wskaźnikiem AHI >30 oraz chorzy ze wskaźnikiem AHI >15 oraz nadmierną sennością w czasie dnia (>10 pkt ESS) lub powikłaniami sercowo-naczyniowymi [6, 7].

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE OSAS

SDB są niedocenianym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu i przewodnictwa, udar ośrodkowego układu nerwowego, choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność serca i nadciśnienie płucne [3, 12].

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Jednym z najczęstszych schorzeń współtowarzyszących obturacyjnemu bezdechowi sennemu jest nadciśnienie tętnicze (HA – *arterial hypertension*), które stwierdza się u 60% pacjentów z OSAS [6]. U osób z łagodną postacią OSAS, ryzyko wystąpienia HA jest dwukrotnie większe, a u pacjentów z umiarkowaną postacią OSAS trzykrotnie niż w populacji ogólnej [13]. SDB stwierdza się u około 35% pacjentów z HA i aż u 80% pacjentów z HA opornym [13, 14].

Istnieje kilka mechanizmów przyczyniających się do rozwoju opornego na leczenie HA (*treatment refractory hypertension*) w przebiegu OSAS. Są to: wzrost napięcia układu adrenergicznego w wyniku nocnych wybudzeń, upośledzona funkcja baro- i chemoreceptorów naczyń obwodowych, zmiany ciśnienia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla we krwi (w cyklu hipoksemia/hiperkapnia, reoksygenacja), nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz dysfunkcja śródbłonka ze zmniejszoną ilością endogennego tlenku azotu oraz zwiększonym wydzielaniem endoteliny-1 [14, 15]. Dysregulacja autonomiczna związana z SDB sprawia, że u pacjentów z OSAS nie występuje fizjologiczne obniżenie ciśnienia krwi podczas snu [15]. Dodatkowy wpływ na występowanie HA u chorych z OSAS ma otyłość – główny czynnik ryzyka obu schorzeń.

ZABURZENIA RYTMU I PRZEWODNICTWA

Zaburzenia rytmu i przewodnictwa są rozpoznawane u połowy pacjentów z OSAS [3, 16]. Są to najczęściej bradyarytmie, w tym bradykardia zatokowa oraz różnego stopnia bloki przewodzenia przedsionkowo-komorowego, migotanie przedsionków (AF – *atrial fibrillation*) oraz ekstrasystolia komorowa [16].

Zatrzymanie oddechu spowodowane niedrożnością dróg oddechowych oraz współistniejąca hipoksja powodują silne pobudzenie nerwu błędnego skutkujące zwolnieniem czynności węzła zatokowego oraz upośledzeniem przewodzenia na poziomie węzła przedsionkowo-komorowego [17–19]. Sprzyja to występowaniu u 30% chorych z OSAS nocnej bradykardii o odwracalnym – odruchowym mechanizmie [18, 19]. Pobudzenie współczulnego układu autonomicznego w czasie licznych wybudzeń, poprzedzone niedokrwieniem mięśnia sercowego w okresie hipoksji, jest przyczyną tachykardii i zaburzeń rytmu serca w czasie snu [2, 17]. W badaniu *Sleep Heart Health Study* stwierdzono, że pacjentów z ciężkimi SDB charakteryzuje zwiększone ryzyko wystąpienia AF oraz złożonej ektopii komorowej, w tym epizodów nieutrwalonego częstoskurczu komorowego [20]. Nawroty AF po kardiowersji elektrycznej, farmakologicznej lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA – *radiofrequency ablation*) są również istotnie częstsze u chorych z OSAS [21, 22].

Częstość występowania zarówno brady-, jak i tachyarytmii jest proporcjonalna do wielkości wskaźnika masy ciała pacjenta (BMI – *body mass index*), wskaźnika AHI oraz stopnia desaturacji krwi tlenem w czasie zdarzeń oddechowych. [23–27]. Ryzyko arytmii komorowej jest również wyższe u chorych z chorobą niedokrwienną serca i przewlekłą niewydolnością serca [27, 28].

UDAR MÓZGU

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn chorobowości, umieralności oraz niepełnosprawności na świecie. Do jego wystąpienia przyczyniają się HA, tachyarytmie przedsionkowe, miażdżyca tętnic, dyslipidemie, zaburzenia krzepnięcia oraz cukrzyca [29]. OSA jest najrzadziej rozpoznawanym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu [30] mimo, że wyniki badań epidemiologicznych wskazują na istotny związek między OSAS a występowaniem incydentów naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego [6]. Wykazano, że wraz z nasileniem ciężkości OSAS wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego oraz kolejnych epizodów udarowych oraz pogarsza się rokowanie co do przeżycia chorych [30].

OSAS sprzyja rozwojowi schorzeń, będących czynnikami ryzyka udaru mózgu, w szczególności występowaniu HA i epizodów AF [29,31]. Także zaburzenia autoregulacji mózgowej, wzrost ciśnienia śródczaszkowego oraz zmniejszenie mózgowego przepływu krwi w tętnicach śródczaszkowych stwierdzane w trakcie bezdechów są brane pod uwagę jako potencjalna przyczyna incydentów niedokrwiennych [30].

CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

OSAS jest także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CAD – *coronary artery disease*), a wraz ze wzrostem jego ciężkości wzrasta śmiertelność pacjentów obciążonych tą jednostka chorobową [32]. U pa-

cjentów z OSAS zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów serca oraz komorowych zaburzeń rytmu, w tym nagłych zgonów sercowych w godzinach nocnych, co może mieć związek z hipoksemią, zwiększoną aktywnością prozakrzepową osocza oraz pobudzeniem układu współczulnego w czasie bezdechów [17, 20, 33]. W tej grupie pacjentów częściej dochodzi także do restenozy tętnic wieńcowych [32].

Naprzemiennie występujące okresy hipoksji i reoksygenacji zaburzają równowagę komórkową, zwiększając tym samym produkcję wolnych rodników i przyczyniając się do wzrostu stresu oksydacyjnego. Hipoksja sprzyja aktywacji procesów zapalnych, między innymi nadprodukcji białka C-reaktywnego (CRP – *C-reactive protein*). Białko to ma bezpośredni wpływ na zmniejszenie uwalnianie tlenku azotu i zwiększenie aktywności endoteliny-1. Stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny, zwiększone uwalnianie substancji o właściwościach presyjnych biorą udział w rozwoju dysfunkcji śródbłonka sprzyjając jego zmianom strukturalnym, odkładaniu się lipidów oraz rozwojowi zmian miażdżycowych [32]. Do rozwoju procesu miażdżycowego prowadzi także otyłość, która jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka występowania OSAS [6].

PRZEWLEKŁA NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Przewlekła niewydolność serca (HF – *heart failur,*) jest istotnym problemem społecznym i ekonomicznym. Dotyczy 1–2% dorosłej populacji krajów rozwiniętych [34].

OSAS negatywnie wpływa na czynność lewej komory zarówno w sposób bezpośredni, jak i pośrednio, przyczyniając się do rozwoju HA. W trakcie epizodów bezdechu dochodzi do wzrostu obciążenia następczego lewej komory, a w rezultacie do przerostu jej mięśnia (głównie w obrębie przegrody międzykomorowej i ściany tylnej), zaburzeń relaksacji oraz zmniejszenia frakcji wyrzutowej [17, 35]. Na podstawie badania *The Sleep Heart Heath Study*, przeprowadzonego na grupie ponad 2000 pacjentów potwierdzono związek między wielkością wskaźnika AHI a grubością ściany mięśnia sercowego [20]. Pacjenci z ciężką postacią OSAS cechowali się niższą frakcję wyrzutową i większym wymiarem rozkurczowym lewej komory [35]. Niezależnie od stopnia ciężkości, nieleczony OSAS wiąże się z gorszym rokowaniem i zwiększa ryzyko zgonu pacjentów w przebiegu niewydolności serca [36].

NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Nadciśnienie płucne definiowane jest jako wzrost wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP – *mean pulmonary artery pressure*) mierzonego za pomocą cewnikowania prawego serca ≥25 mmHg w spoczynku [37]. Wzrost mPAP może stanowić powikłanie zarówno chorób układu oddechowego (głównie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) jak i układu sercowo-naczyniowego [37]. Udział w patologii nadciśnienia płucnego może mieć także OSAS [38].

Hipoksja i hiperkapnia z towarzyszącym skurczem tętniczek płucnych oraz odruchowy wzrost aktywności współczulnego układu autonomicznego w okresie bezdechu uważane są za najważniejsze czynniki prowadzące do wzrostu oporu w naczyniach płucnych i ich niekorzystnej przebudowy [39]. Ponadto zwiększony wysiłek oddechowy prowadzący do wytworzenia silnie-ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej w czasie nieefektywnej wentylacji skutkuje wzrostem powrotu żylnego i obciążenia wstępnego prawej komory serca [39].

Nadciśnienie płucne u chorych z OBS ma zwykle łagodny, skąpoobjawowy charakter, a rozwój powikłań jest stosunkowo rzadki [38]. Pacjenci skarżą się zazwyczaj na postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku, zmęczenie, osłabienie, duszność wysiłkową, rzadko bóle dławicowe czy omdlenia prowokowane wysiłkiem [39]. Do prawokomorowej niewydolności serca dochodzi w sytuacji, gdy z OSAS współistnieje choroba serca lub przewlekła choroba układu oddechowego [38].

LECZENIE Z ZASTOSOWANIEM CPAP W PREWENCJI SCHORZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Leczenie OSAS przy użyciu CPAP jest najczęściej stosowaną, nieinwazyjną metodą, polegającą na utrzymywaniu drożności górnych dróg oddechowych, poprzez wtłaczanie powietrza do światła dróg oddechowych pod ciśnieniem 4–15 mmH_2O [5, 40]. Urządzenie składa się z pompy wytwarzającej ciśnienie, maski (nosowej lub twarzowej) wraz z opaską mocującą oraz giętkiej rury łączącej pompę z maską. Większość aparatów zawiera dodatkowo nawilżacz powietrza, który zapobiega wysychaniu i podrażnieniu błony śluzowej dróg oddechowych. Efektywność zastosowanej metody w dużej mierze zależy od tolerancji leczenia przez pacjenta, właściwej edukacji chorego oraz regularnych kontroli parametrów oddechowych, w tym doboru wartości generowanego przez urządzenie ciśnienia w drogach oddechowych. Ciśnienie dobierane jest pod kontrolą poligrafii, w pozycji leżącej na wznak (ponieważ wtedy opór górnych dróg oddechowych zazwyczaj jest największy). Za właściwą uznaje się taką wartość ciśnienia, podczas której przez minimum 30 min nie występują bezdechy, spłycenia oddychania, chrapanie i epizody wybudzeń [6, 40]. Za skuteczne uznaje się leczenie prowadzące do uzyskania wskaźnika AHI <5 i minimalnej saturacja krwi tlenem powyżej 90% [6]. Najczęstsze powikłania leczenia CPAP są konsekwencją podawania powietrza pod dodatnim ciśnieniem (im wyższe ciśnienie, tym gorsza tolerancja leczenia) lub są związane z niewygodną albo nieszczelną (niewłaściwie dobraną) maską. Są to suchość i podrażnienie błon śluzowych nosa, podrażnienie i odgniecenia skóry nosa, podrażnienie spojówek oczu, reakcje alergiczne na tworzywa sztuczne, zapalenie zatok przynosowych oraz krwawienie z nosa [41].

Dzięki zastosowaniu leczenia CPAP zmniejsza się ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [5]. Jakkolwiek leczenie OSAS ma niewielki wpływ na wartości ciśnienia u chorych z dobrze kontrolowanym HA, udokumentowano, że leczenie CPAP wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego, szczególnie w godzinach nocnych

[42], w grupie pacjentów z potwierdzonym opornym na leczenie HA [42, 43]. W grupie chorych z HF standardowe leczeniem przy użyciu CPAP przyczynia się do wzrostu frakcji wyrzutowej oraz poprawy funkcji rozkurczowej lewej komory [44]. Leczenie OSAS z zastosowaniem CPAP pozwala również na redukcję liczby zdarzeń arytmicznych (w tym arytmii komorowej) [45] oraz zmniejszenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym liczby sercowych zdarzeń niedokrwiennych wymagających rewaskularyzacji oraz nagłych zgonów sercowych [46, 47]. Sprzyja także utrzymaniu rytmu zatokowego u chorych z napadowym AF, w tym znacznie poprawia skuteczność przezcewnikowej ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA – *radiofrequency ablation*) [22, 48]. Kilka badań potwierdziło ustępowanie 80–90% bradyarytmii i zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego po włączeniu leczenia OSAS za pomocą CPAP [19, 49, 50]. Mimo iż stosowanie terapii przy użyciu CPAP zwiększa przeżycie pacjentów z OSAS po udarze mózgu, to ze względu na występowanie zaburzeń świadomości oraz ograniczenia sprawności ruchowej u części pacjentów leczenie za pomocą tej metody nie zawsze jest możliwe [11].

ALTERNATYWNE METODY LECZENIA OSAS

Każdy chory z OSAS powinien zostać skonsultowany przez specjalistę otolaryngologii. Często prosty zabieg operacyjny korygujący zaburzenia drożności górnych dróg oddechowych (spowodowane np.: skrzywieniem przegrody nosowej, polipami błony śluzowej nosa, przerośniętymi małżowinami nosowymi, powiększonym migdałkiem gardłowym oraz migdałkami podniebiennymi) prowadzi do redukcji oporów w drogach oddechowych [51], a w praktyce pozwala na zastosowanie niższego ciśnienia w drogach oddechowych i poprawia tolerancję leczenia CPAP. Bardziej złożone zabiegi operacyjne powinny być zarezerwowane jedynie dla wąskiej grupy wyselekcjonowanych chorych z OSAS o umiarkowanym nasileniu [52].

Rzadko wykorzystywaną metodą terapii obturacyjnego chrapania lub terapii OSAS o umiarkowanym nasileniu u pacjentów nietolerujących leczenia CPAP jest stosowanie aparatów wewnątrzustnych wysuwających żuchwę, co ma prowadzić do odsunięcia podstawy języka od tylnej ściany gardła. Ograniczeniem stosowania tego typu urządzeń jest ich mała skuteczność w porównaniu z leczeniem CPAP oraz stosunkowo częste objawy niepożądane powodowane uciskiem aparatu na dziąsła i zęby oraz pociąganiem w stawach skroniowo-żuchwowych [53, 54].

Postępowanie zachowawcze obowiązuje wszystkich chorych z OSAS, w tym osoby niekwalifikujące się do leczenia CPAP. Do najważniejszych zaleceń należą [6, 41]:

1. dbanie o utrzymanie należnej masy ciała (redukcja masy ciała o 1% może zmniejszyć wskaźnik AHI o 3%) [2];
2. aktywny tryb życia i regularny wysiłek fizyczny;
3. regularny rytm snu i czuwania;
4. niepalenie papierosów;
5. unikanie spożywania nawet małych ilości alkoholu w godzinach wieczornych;
6. unikanie leków sedatywnych i nasennych.

U niektórych pacjentów poprawę może przynieść spanie w pozycji leżącej na boku (pomocne jest naszycie piłeczki do tenisa na plecy piżamy, pomiędzy łopatki).

Te proste metody, skuteczne w lżejszych postaciach choroby, z pewnością przyczyniają się poprawy zdrowia i kondycji fizycznej wszystkich chorych.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia oddychania podczas snu stanowią coraz szerzej dostrzegany problem zdrowotny. Nowoczesna diagnostyka, w szczególności badanie poligraficzne i polisomnograficzne, pozwala na szybkie rozpoznanie zespołu obturacyjnego bezdechu sennego w grupie pacjentów z typowym wywiadem i czynnikami ryzyka. Leczenie pacjentów z OSAS z zastosowaniem urządzeń utrzymujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) daje szansę uniknięcia powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Pływaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zieliński J. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. J Sleep Res 2008;17:73–81.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-1235.
3. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. Circulation 2008;118:1080-1111.
4. Remmers JE, Degroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J Appl Physiol 1978;44:931-938.
5. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. Ther Adv Chronic Dis 2015;6:273–285.
6. Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych; Pneumonol Alergol Pol 2013;81:221-258.
7. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-276.
8. Kanarek J, Wolf J, Narkiewicz K. Jak rozpoznać i leczyć obturacyjny bezdech senny? Chor Serca Naczyń 2014;11:121-127.
9. Domaradzki D, Stryjewski PJ, Konieczyńska M, Lelakowski J. Obturacyjny bezdech senny — diagnostyka i postępowanie terapeutyczne. Folia Cardiol 2016;11:253-259.
10. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. J Clin Sleep Med 2007;3:737-747.
11. Wolf J, Narkiewicz K. Bezdech senny – nowe aspekty diagnostyczne i terapeutyczne. Post Nauk Med 2011;3:68-73.
12. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc 2004; 79: 1036-1046.
13. Dybich P, Gorczyca-Michta I, Kowalczyk M, Michta K, Pietrzyk E, Wożakowska-Kapłon B. Obturacyjny bezdech senny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśn Tętn 2013; 17: 351-358.
14. Floras JS. Obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure and treatment of hypertension. Eur J Pharmacol 2015; 763: 28–37.

15. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension – an Update. Hypertension 2014; 63: 203–209.
16. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. Ann Thorac Med 2010;5:10-17.
17. Somers VK, Javaheri S. Cardiovascular Effects of Sleep-Related Breathing Disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine 5th edn. Elsevier/Saunders 2011, 1371-1373.
18. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and brady arrhythmias during apnea in hypertension. Clin Auton Res 1992;2:171-176.
19. Grimm W, Hoffmann J, Menz V et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. Am J Cardiol 1996;77:1310-1314.
20. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. American Am J Respir Crit Care Med 2006;173:910-916.
21. Kanagala R, Murali NS, Friedmanet PA et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. Circulation 2003;107:2589-2594.
22. Naruse Y, Tada H, Satoh M et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. Heart Rhythm 2013;10:331–7.
23. Szymański FM, Płatek AE, Karpiński G, Koźluk E, Puchalski,B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. Kardiol Pol 2014;72:716-724.
24. Cadby G, Mc Ardle N, Briffa T et al. Severity of OSA Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation Hospitalization in a Large Sleep-Clinic Cohort. Chest
25. 2015;148:945-952.
26. Shepard JW Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992;13:437-58.
27. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. Circulation. 2007;115: 1703-1709.
28. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217-1239.
29. Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? Sleep 1996;19:283–286.
30. Strepikowska A, Buciński A. Udar mózgu – czynniki ryzyka i profilaktyka. Post Farmakoter 2009;65:46-50.
31. Wallace DM, Ramos AR, Rundek T. Zaburzenia snu a udar mózgu. Neurologia po Dyplomie 2012;7:19-33.
32. Valenza MC, Baranchuk A, Valenza-Demet G, Muñoz-Casaubon T, Martin-Navajas JA, Healey J. Prevalence of risk factors for atrial fibrillation and stroke among 1210 patients with sleep disordered breathing. Int J Cardiol 2014;174:73-76.
33. Głuszek J. Niedokrwienie serca i nadciśnienie tętnicze u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i obturacyjny bezdech senny. Pneumonol Alergol Pol 2013;81:567-574.
34. Gami AS, Olson EJ, Shen W et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol 2013;62:610-616.
35. Kowalczyk B, Czyż R, Kaźmierska B. Niewydolność serca - definicja, klasyfikacja, epidemiologia, objawy i leczenie. Journal of Education, Health and Sport 2016;6:352-367.
36. Jóźwik—Plebanek K, Prejbisz A, Janaszek-Sitkowska H et al. Obturacyjny bezdech senny a powikłania w układzie sercowo-naczyniowym. Kardiol Pol 2012;70:735-740.
37. Wang H, Parker JD, Newton GE et al.: Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2007;49:1625-1631.
38. Galie N, Humberta M, Vachieryc J et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. Kardiol Pol 2015;73: 1127-1206.
39. Sajkov D, Mc Evoy R. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2009;51:363-370.
40. Jasiewicz M, Kamiński K. Krążenie płucne. Patofizjologia nadciśnienia płucnego w chorobach przebiegających z hipoksją. Kardiol Op Fakt 2010;3:295-301.
41. Kushida CA, Chediak A, Berry RB et al. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2008;4:157-171.
42. Byśkiniewicz K. Leczenie obturacyjnego bezdechu podczas snu za pomocą CPAP. Pneumonol Alergol Pol 2007;75:28-30.
43. Lozano L, Tovar JL, Sampol G et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. Journal of J Hypertens 2010;28:2161-2168.
44. Qiang L, Yunhui L, Kai L, Lei M, Guodong D, Yan X, Xuqing L. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. J Bras Pneumol 2017;43:373-379.
45. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. Circulation 2010;122:352-360.
46. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. Thorax 2005;60:781-785.
47. Marin JM, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005;365:1046-1053.
48. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, Mc Nicholas WT. Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome CHEST 2005;127:2076-2084.
49. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S et al. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. Am J Cardiol 2015;116:1767-1773.
50. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:215-218.
51. Harbison J, O'Reilly P, Mc Nicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnoea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. Chest 2000;118:591-595.
52. Olszewska E, Panek J, Rogowski M. Leczenie chirurgiczne chrapania i obturacyjnego snu z bezdechami u dorosłych. Magazyn Otolaryngologiczny 2013;48:113-119.

53. Aurora RN, Casey KR, Kristo D et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. SLEEP 2010; 33:1408-1413.
54. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, Chervin RD. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. J Clin Sleep Med 2015;11:773–827.
55. Korczyński P. Zastosowanie aparatów nazębnych u chorych na OBPS. Pneumonol Alergol Pol 2007;75:35-38.

Konflikt interesów:
Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Anna Szajerska-Kurasiewicz
ul. Jedności 119A, 42-504 Będzin
tel.: 501-835-002
e-mail: a.szajerska.kurasiewicz@gmail.com

Nadesłano: 15.05.2018
Zaakceptowano: 28.06.2018

V EDYCJA KONFERENCJI DERMATOLOGIA PREMIUM PLUS

Jakie są nowe jednostki chorobowe w dermatologii? Jak flora bakteryjna wpływa na przebieg leczenia atopowego zapalenia skóry? Jakie są najnowsze metody leczenia łysienia u kobiet? Na te i inne pytania udzielą odpowiedzi wybitni eksperci zgromadzenie podczas konferencji Dermatologia Premium Plus 2018. Konferencja odbędzie się 20 października we Wrocławiu, a jej organizatorami są PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Instytut PWN i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Podczas spotkania poruszone zostanie szerokie spektrum tematów, począwszy od najnowszych jednostek chorobowych w dermatologii, poprzez najczęstsze i najciekawsze przypadki kliniczne, po doniesienia z najważniejszych konferencji europejskich. Omówione zostaną także zagadnienia, które uczestnicy ubiegłorocznych edycji wskazali jako najistotniejsze w codziennej pracy klinicznej.

Konferencja adresowana jest do dermatologów, ale także specjalistów innych dziedzin medycyny, w tym alergologów, lekarzy medycyny rodzinnej, internistów, pediatrów oraz innych lekarzy zainteresowanych tematyką chorób skóry. Najnowsze osiągnięcia i postępy w tej dziedzinie oraz wyniki badań klinicznych przybliży grono ekspertów: przewodnicząca Komitetu Naukowego - prof. dr hab. n. med. Joanna Maj, prof. dr hab. n. med. Adam Reich, dr hab. n. med. Alina Jankowska-Konsur, dr hab. n. med. Anita Hryncewicz-Gwóźdź, oraz prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak.

Partnerem organizacyjnym konferencji jest PZWL Wydawnictwo Lekarskie i Instytut PWN, organizator wielu konferencji, warsztatów i seminariów z zakresu medycyny, m.in. – Chłoniaki – cykl seminariów, Repetytorium z onkologii – warsztaty, Akademii Czerniaka, Akademii Raka Piersi, Akademii Raka Płuca.

Termin:
20 października 2018

Miejsce:
Hotel Mercure Wrocław Centrum
Pl. Dominikański 1, Wrocław

Informacje na temat konferencji i rejestracja:
http://i.pzwl.pl/dermatologiawl/

Dane kontaktowe:
Hanna Jarosiewicz
mail: hanna.jarosiewicz@pwn.pl

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

BONE TISSUE LESION IN ONCOLOGICAL DISEASE (LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH DATA)

ZMIANY W TKANCE KOSTNEJ W CHOROBACH NOWOTWOROWYCH (PRZEGLĄD LITERATURY I ANALIZA WŁASNYCH DANYCH)

Oleh V. Syniachenko[1], Yurii V. Dumanckyi[1], Yelyzaveta D. Yehudina[2], Tetiana B. Bevzenko[3], Tetiana I. Yarmola[4]
[1]DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LYMAN, UKRAINE
[2]SE "DNEPROPETROVSK MEDICAL ACADEMY", DNIPRO, UKRAINE
[3]SHUPYK NATIONAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE
[4]HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

A review of the current literature and our own researches data are presented. Malignant tumors all over the world cause a huge medical social and economic damage, being one of the main causes of people death in all countries. Involving bones in the pathological process occurs in every other patient with cancer. Osteoporosis in patients with malignant tumors is often formed due to disorders of the reproductive and calcium-regulating hormones, we demonstrated the existence of close connection between malignant tumors and bone metabolism disorders. The latter manifests by increase in the synthesis of osteocalcin and osteopontin, the activation of alkaline phosphatase, imbalance of osteo-associated macro elements (calcium, magnesium, phosphorus) and microelements (cobalt, manganese, copper, strontium, chromium, zinc, and others), involving in the pathogenetic constructions of cancer and osteoporosis. We established our data, on the study of osteopontin and other markers of bone metabolism in patients with lung cancer. We found that lung cancer occurs with severe disturbances of bone metabolism, Changes in bone metabolism are aggravated by ongoing chemotherapy and radiation therapy of cancer. These data necessitate the development of anticancer therapy medical technology, which has protective effect toward bone metabolism, and creating of antiosteoporotic treatment, simultaneously directed to the tumor process.

KEY WORDS: bone, metabolism, osteoporosis, oncology.

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1262-1266

INTRODUCTION

Malignant tumors all over the world cause a huge medical social and economic damage, being one of the main causes of people death in all countries [1, 2]. There is an increase in the cancer patient number not only in cities, but also in rural regions, which was not observed earlier. According to prognosis, patient deaths from cancer will be recorded up to 11-12 million per year by 2030 [3].

Involving bones in the pathological process occurs in every other patient with cancer, it happened in the form of osteoporosis and metastases [4]. The underlying mechanisms of the bone tissue lesion in different localization cancer are very complex and arise from interactions of the tumor and bone. Osteoporosis in patients with malignant tumors is often formed due to disorders of the reproductive and calcium-regulating hormones, more often in cases of the prostate, uterus, ovaries and breast cancer [5]. In lung cancer there are changes in bone mineral density, and the prevalence of osteoporotic vertebral fractures according to clinical sectional studies is 30-40% of the such patients number [6].

Tumors can be accompanied by the disorders of calcium metabolism with osteocalcin hyperproduction [7]. It should be noted that in patients with cancer, hypocalcemia is considered to be a predictor of bone metastases [8]. Magnesium low blood level in case of tumors can increase calcium absorption, and a high level of phosphorus activates this process. Normally, phosphorus absorption is inhibited by alkaline phosphatase, and magnesium being a natural calcium antagonist plays a significant role in the metabolism of bone tissue. Excess magnesium entails the stimulation of osteoclasts and the lesion of the structural and functional bone state, which may manifest with hypercalcemia, a decrease in the osteoclast number, and the revealed hypocalcemia is accompanied by the development of osteodeficit in the form of osteopenia / osteoporosis. W. Wulaningsih et al. [9] revealed that a high level of phosphatemia is considered to be a risk factor for lung cancer.

REVIEW AND DISCUSSION

In oncological patients there is an imbalance in the parameters of osteo-associated microelements (iron, cobalt, manganese, copper, chromium, zinc) in blood [10, 11]. In turn, the nature of the cancer course largely depends

Table I. Markers of bone metabolism in healthy people and patients with lung cancer (M±m)

Indices	Patients' group		
	healthy	Patients without metastases	
		without osteoporosis	With osteoporosis
Alkaline phosphatase, U/l	90,0±5,25 *	108,1±9,31	135,0±9,53 **
Osteopontin, ng/ml	22,0±0,86 *	35,4±1,26	44,9±1,45 **
Osteocalcin, ng/ml	5,3±0,40 *	12,1±0,97	15,7±0,88 **
Ca (calcium), mg/l	100,0±0,57 *	54,5±1,57	53,0±2,07
Co (cobalt), mcg/l	6,6±0,40 *	8,1±0,15	8,4±0,14
Cu (copper), mcg/l	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,04
Fe (iron), mg/l	439,9±3,45	438,1±38,25	353,8±22,43
Li (lithium), mcg/l	2,3±0,04 *	3,8±0,42	4,2±0,44
Mg (magnesium), mg/l	412,2±5,79 *	35,9±0,38	35,9±0,55
Mn (manganese), mcg/l	18,4±2,18 *	12,5±0,73	12,7±0,99
P (phosphorus), mg/l	27,8±0,37 *	396,6±3,11	400,5±4,50
Pb (lead), mcg/l	39,5±2,58 *	62,0±6,77	66,8±6,67
Sr (strontium), mcg/l	32,4±1,54 *	41,9±3,01	59,1±5,15 **
Zn (zinc), mg/l	6,1±0,11	6,7±0,22	5,9±0,23 **

* Differences between similar indices in healthy and all patients with lung cancer are statistically significant
** Differences between similar indices in lung cancer patients with and without osteoporosis are statistically significant ($p < 0.05$).

on the body level of these substances [12]. It should be noted that the oncoprotein micronutrients include copper [13] and zinc [14, 15], and cancer-inducing - cobalt and chromium [16, 17]. In mice experiment, it was shown that toxic concentrations of manganese significantly reduce deoxyribonucleic acid synthesis in cells, and zinc is antagonist in this process, having a cofactor role in the catalytic mechanisms of this acid polymerization [18].

C. Ostheimer et al. [19] attach special importance to osteopontin (sialoprotein) - a glycoprotein rich in aspartic and glutamic acids, a pro-inflammatory cytokine belonging to the class of matrix-cellular proteins that participates in the processes of bone tissue reconstruction [20] and determines the development of osteoporosis in patients with lung cancer [21]. Osteopontin, as one of the main products of the active osteoblast synthetic function, involved in the binding of osteoclasts on the bone surface, stimulating the interleukin-17 synthesis, which has prognostic significance with respect to the tumor stage and metastasis rate [22]. N.B.Bauer et al. [23] proved that in the first stages of osteoporosis formation the osteocalcin blood content increases in an experiment on rats with a tumor model, whereas later stages of the pathological process in the bone are accompanied by an increase in the osteopontin concentration. It should be emphasized that lung cancer naturally proceeds with an elevated level of osteopontin in blood [24].

According to C.G. Kang et al. [25] and Y. Li et al. [26], the glycoprotein blood content is directly associated with the metastases presence in such patients. However, as suggested by X. L. Zou et al. [27], the role of osteopontin in the development of non-small cell lung cancer and osteoporosis remains controversial.

Our data, on the study of osteopontin and other markers of bone metabolism in patients with lung cancer, are reflected in the table. It was found that lung cancer occurs with severe disturbances of bone metabolism, which are accompanied by an increase in phosphorus, osteocalcin, osteopontin, lithium, lead, strontium, alkaline phosphatase and cobalt blood level, against the background of a decrease in calcium, magnesium and manganese, that respectively observed in 100%, 78%, 75%, 66%, 47%, 44%, 31%, 3%, 100%, 100% and 6% of the patients' number. These elements' content is associated with a morphological variant (cobalt) and stage of the disease (calcium, magnesium, manganese, strontium), the development of osteoporosis (osteopontin, osteocalcin, alkaline phosphatase, strontium, zinc), which is more often observed in women and is noted in every second patient. The osteodensitometric T-value depends on the age of the patients, directly correlates with the values of osteopontin and osteocalcin, and conversely - with the concentration of zinc. Generalized data on the relationship between tumor and osteoporosis are reflected in the figure 1.

Chemo- and radiation therapy of malignant tumors often induces the development of osteoporosis [4] by affecting the functioning of osteoblasts [28]. Osteoporotic rib fractures occurred in 15-20% of the lung cancer patients number receiving radiation therapy, it happened on average 1.5 years after the onset of chest radiation exposure [29]. Y.B. Cihan et al. [30] showed that radiation exposure is accompanied by an imbalance of osteo-associated macro- and microelements levels in an experiment on Sprague-Dawley rats. As S.Siva et al. [31] is considered

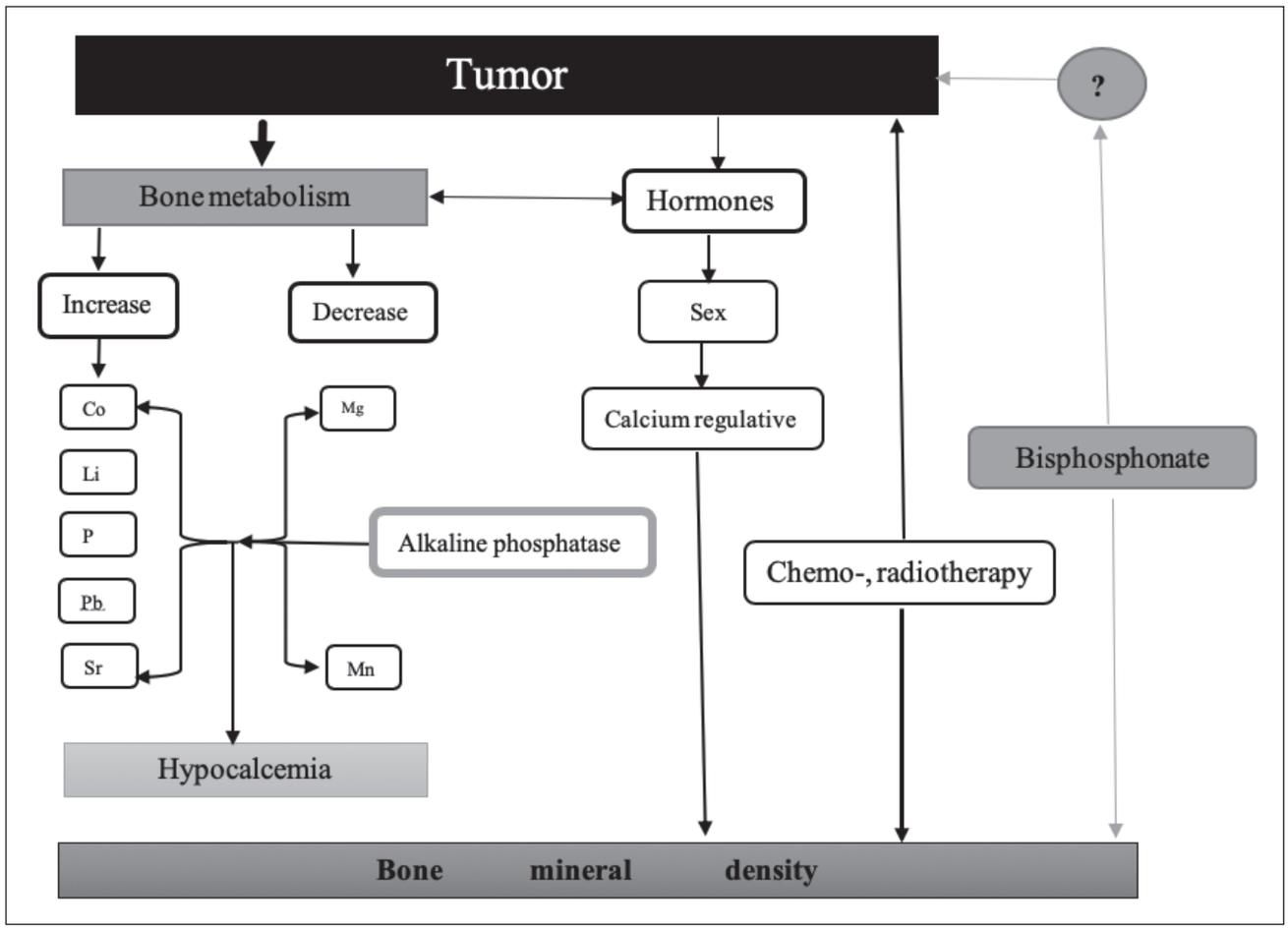


Fig.1. Interconnection of a tumorous process with osteoporosis.

that the individual medical technology of radiation therapy for lung cancer should be improved, aimed at reducing the number of bone complications. At the same time, there are no reliable biomarkers in cancer allowing to predict the effectiveness of chemotherapy and the development of osteoporosis [32,33].

Bisphosphonates (inhibitors of farnesyl pyrophosphate synthase activity) have been used in the world practice for the treatment of primary osteoporosis for more than 40 years, they regulate the activity of osteoclasts [34]. In an experiment on the cancer cell culture Stachnik and college showed that bisphosphonates inhibit colony formation by HER1 (ΔE746-A750), MB231 and SW620, in conjunction with the activation of the tyrosine kinase inhibitors, bisphosphonates in vitro inhibit the reception of epidermal growth factor, thereby decreasing the viability of tumor cells [35].

It should be noted that the bisphosphonates using is a risk factor for the development of esophageal cancer in humans (less often malignant tumors of the lung, breast, liver, colon and prostate) [36], although some oncologists have previously questioned this information [37] and large-scale special studies completely refuted data in oncoinduced action of bisphosphonates against esophageal cancer [38, 39].

It is believed that the benefits of using bisphosphonates for the treatment of osteoporosis and the prevention of life-threatening bone fractures in cancer patients significantly outweigh the risk of bone complications of such therapy [40, 41]. Moreover, bisphosphonates are widely used in patients with bone metastases and with a plasmacytoma [34]. By the way, rare cases of esophageal cancer formation referred to using the first (etidronate) and second (alendronate, pamidronate) bisphosphonates for treatment patients with osteoporosis, whereas the third generation (zoledronate, risedronate) drugs, having a certain cytostatic effect, were applied just in patients with some forms of esophageal cancer [42].

CONCLUSIONS

Thus, malignant tumors have a close link with bone metabolism disorders, which is manifested by an increase in the synthesis of osteopontin and osteocalcin, an imbalance of osteo-associated macro- (calcium, magnesium, phosphorus) and microelements (cobalt, manganese, copper, strontium, chromium, zinc, etc.), involving in the pathogenetic constructions of cancer and osteoporosis. Such patients can even have bones fractures. Chang-

es in bone metabolism can be exacerbated by cancer chemotherapy and radiation therapy, and the existing information about bisphosphonate oncoinduced action, widely used in the treatment of osteoporosis, is currently questioned. The presented data dictate the need to develop medical technology for antitumor therapy, which has a protective effect on bone metabolism, as well as the creation of anti-osteoporotic treatment, simultaneously directed to the tumor process.

REFERENCES

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A et al. The global burden of cancer 2013. JAMA Oncol 2015;11(4):505-527. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
2. Nur U, Lyratzopoulos G, Rachet B et al. The impact of age at diagnosis on socioeconomic inequalities in adult cancer survival in England. Cancer Epidemiol 2015;39(4):641-649. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.006.
3. Page BR, Hudson AD, Brown DW et al. Cobalt, linac, or other: what is the best solution for radiation therapy in developing countries? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89(3):476-480. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.022.
4. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML et al. Cancer-associated bone disease. Osteoporos Int 2013;24(12):2929-2953. doi: 10.1007/s00198-013-2530-3.
5. Coleman R, Body JJ, Aapro M et al. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2014;25(3):124-137. doi: 10.1093/annonc/mdu103.
6. Buckens CF, van der Graaf Y, Verkooijen HM et al. Osteoporosis markers on low-dose lung cancer screening chest computed tomography scans predict all-cause mortality. Eur Radiol 2015;25(1):132-139. doi: 10.1007/s00330-014-3361-0.
7. Wisinski KB, Ledesma WM, Kolesar J et al. A phase I study to determine the maximum tolerated dose and safety of oral LR-103 (1α,24(S) Dihydroxyvitamin D2) in patients with advanced cancer. J Oncol Pharm Pract 2014;11(1):125-132.
8. Body JJ, Bone HG, de Boer RH et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer 2015;17(6):140-148. doi: 10.1016/j.ejca.2015.05.016.
9. Wulaningsih W, Michaelsson K, Garmo H et al. Inorganic phosphate and the risk of cancer in the Swedish AMORIS study. BMC Cancer 2013;24(13):257-262. doi: 10.1186/1471-2407-13-257.
10. Freitas I, Boncompagni E, Vaccarone R et al. Iron accumulation in mammary tumor suggests a tug of war between tumor and host for the microelement. Anticancer Res 2011;27(5)3059-3065.
11. Giri S, Singh AK. Human health risk assessment via drinking water pathway due to metal contamination in the groundwater of Subarnarekha River Basin, India. Environ Monit Assess 2015;187(3):63-69. doi: 10.1007/s10661-015-4265-4.
12. Huang HH, Huang JY, Lung CC et al. Cell-type specificity of lung cancer associated with low-dose soil heavy metal contamination in Taiwan: an ecological study. BMC Public Health 2013;10(13):330-340. doi: 10.1186/1471-2458-13-330.
13. Garber K. Cancer's copper connections. Science 2015;349(6244):129-139. doi: 10.1126/science.349.6244.129.
14. Kopanski Z, Piekoszewski W, Habiniak J et al. The clinical value of the determinations in the serum of zinc concentration in women with breast cancer. Folia Histochem Cytobiol 2010;39(2):84-86.
15. Li P, Xu J, Shi Y et al. Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2014;33(3):415-420. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.001.
16. Pena-Fernandez A, Gonzalez-Muñoz MJ, Lobo-Bedmar MC. Establishing the importance of human health risk assessment for metals and metalloids in urban environments. Environ Int 2014;72:176-185. doi: 10.1016/j.envint.2014.04.007.
17. Vilavert L, Sisteré C, Schuhmacher M et al. Environmental concentrations of metals in the catalan stretch of the ebro river, Spain: assessment of temporal trends. Biol Trace Elem Res 2015;163(1-2):48-57. doi: 10.1007/s12011-014-0140-3.
18. Gening LV, Lakhin AV, Stelmashook E et al. Inhibition of Mn(2+)-induced error-prone DNA synthesis with Cd(2+) and Zn(2+). Biochemistry 2013;78(10):1137-1145. doi: 10.1134/S0006297913100088.
19. Ostheimer C, Bache M, Güttler A et al. Prognostic information of serial plasma osteopontin measurement in radiotherapy of non-small-cell lung cancer. BMC Cancer 2014;21(14):858-865. doi: 10.1186/1471-2407-14-858.
20. Zhang B, Dai J, Wang H et al. Anti-osteopontin monoclonal antibody prevents ovariectomy-induced osteoporosis in mice by promotion of osteoclast apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2014;452(3):795-800. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.149.
21. Klahan S, Kuo CN, Chien SC et al. Osteoporosis increases subsequent risk of gallstone: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. BMC Gastroenterol 2014;18(14):192-199. doi: 10.1186/s12876-014-0192-z.
22. Lin Q, Xue L, Tian T et al. Prognosis value of serum IL-17 and VEGF levels in small cell lung cancer. Int J Biol Markers 2015;30(7):165-175.
23. Bauer NB, Khassawna TE, Goldmann F et al. Characterization of bone turnover and energy metabolism in a rat model of primary and secondary osteoporosis. Exp Toxicol
24. Peng B, Wang YH, Huang Z et al. Prognostic significance of osteopontin in patients with lung cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2014;7(12):4616-4626.
25. Kang CG, Han HJ, Lee HJ et al. Rho-associated kinase signaling is required for osteopontin-induced cell invasion through inactivating cofilin in human non-small cell lung cancer cell lines. Bioorg Med Chem Lett 2015;25(9):1956-1960. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.03.024.
26. Li Y, Sun BS, Pei B et al. Osteopontin-expressing macrophages in non-small cell lung cancer predict survival. Ann Thorac Surg 2015;99(4):1140-1148. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.054.
27. Zou XL, Wang C, Liu KE et al. Prognostic significance of osteopontin expression in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. Mol Clin Oncol 2015;3(3):633-638.
28. Chandra A, Lin T, Zhu J et al. PTH1-34 blocks radiation-induced osteoblast apoptosis by enhancing DNA repair through canonical Wnt pathway. J Biol Chem 2015;290(1):157-167. doi: 10.1074/jbc.M114.608158
29. Thibault I, Chiang A, Erler D et al. Predictors of chest wall toxicity after lung stereotactic ablative radiotherapy. Clin Oncol R Coll Radiol 2015;27(6):191-198. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.009.
30. Cihan YB, Arslan A, Ergul MA. Subtypes of white blood cells in patients with prostate cancer or benign prostatic hyperplasia and healthy individuals. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(8):4779-4483.
31. Siva S, Callahan J, Kron T et al. A prospective observational study of Gallium-68 ventilation and perfusion PET/CT during and after radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2014;14(2):740-750. doi: 10.1186/1471-2407-14-740.
32. Watts NB. Long-term risks of bisphosphonate therapy. Arq Bras Endocrinol Metabol 2014;58(5):523-529.
33. Zhang H, Xia H, Zhang L et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer. Am J Surg 2015;11(1):150-160. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.022.

34. Xu XL, Gou WL, Wang AY et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? J Transl Med 2013;11(11):303-313. doi: 10.1186/1479-5876-11-303.
35. Stachnik A, Yuen T, Iqbal J et al. Repurposing of bisphosphonates for the prevention and therapy of nonsmall cell lung and breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(50):17995-18000. doi: 10.1073/pnas.1421422111.
36. Andrici J, Tio M, Eslick GD. Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2012;36(8):708-716. doi: 10.1111/apt.12041.
37. Sun K, Liu JM, Sun HX et al. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. Osteoporos Int 2013;24(1):279-286. doi: 10.1007/s00198-012-2158-8.
38. Morden NE, Munson JC, Smith J et al. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal toxicity: a study of cancer and early signals of esophageal injury. Osteoporos Int 2015;26(2):663-672. doi: 10.1007/s00198-014-2925-9.
39. Seo GH, Choi HJ. Oral bisphosphonate and risk of esophageal cancer: a nationwide claim study. J Bone Metab 2015;22(2):77-81. doi: 10.11005/jbm.2015.22.2.77.
40. Brown JP, Morin S, Leslie W et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays. Can Fam Physician 2014;60(4):324-333.
41. McClung M, Harris ST, Miller PD et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med 2013;126(1):13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.
42. Minegaki T, Fukushima S, Morioka C et al. Effects of bisphosphonates on human esophageal squamous cell carcinoma cell survival. Dis Esophagus 2015;20(4):172-179. doi: 10.1111/dote.12370

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana I. Yarmola
Higher state educational establishment,
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
tel: +380505667005
e-mail: e-mail: tyarmola@gmail.com

Received: 08.04.2018
Accepted: 14.07.2018

© Wydawnictwo Aluna

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

WSPÓŁCZESNA DIAGNOSTYKA NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH

CURRENT DIAGNOSTICS OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Barbara Bober[1], Martyna Zaleska[2], Łukasz Kowalski[1], Kornelia Zaręba[3], Marek Saracyn[1]
[1] KLINIKA ENDOKRYNOLOGII I TERAPII IZOTOPOWEJ WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA
[2] WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA
[3] KLINIKA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA SPSK IM. PROF. ORŁOWSKIEGO, CENTRUM MEDYCZNEGO KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Guzy neuroendokrynne (NEN – *neuroendocrine neoplasms*) to rzadko występujące nowotwory, których częstość występowania ocenia się na około 35 przypadków/100 000. W ostatnim trzydziestoleciu zaobserwowany został jednak pięciokrotny wzrost częstości zachorowań na NEN i obecnie wynosi on 5,86/100 000/rok. Częściowo jest to zapewne związane z coraz wyższą wykrywalnością tych guzów. Coraz szerzej dostępne są metody diagnostyczne, takie jak endoskopia kapsułkowa czy pozytonowa tomografia emisyjna. Należy jednak pamiętać, że w przypadku chorych z NEN konieczna jest współpraca specjalistów z różnych dziedzin medycyny, takich jak m.in. endokrynologia, medycyna nuklearna, onkologia, radiologia, choroby wewnętrzne oraz chirurgia.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory neuroendokrynne, epidemiologia, diagnostyka biochemiczna, diagnostyka lokalizacyjna

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NEN) are rarely diagnosed neoplasms, which frequency is estimated on about 35 cases/100 000. During last 30 years the number of NEN's new diagnosis increased five-times and nowadays reaches 5,86/100 000/year. It is partially associated with increasing detectability of these tumors. Such diagnostic methods as capsule endoscopy and positron emission tomography are becoming increasingly widely accessible. Though, one should bear in mind that in case of patients diagnosed with NEN cooperation between specialists in different fields of medicine, such as endocrinology, nuclear medicine, oncology, radiology, internal medicine and surgery is needed.

KEY WORDS: neuroendocrine neoplasms, epidemiology, biochemistry diagnostics, localization diagnostics

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1267-1274

WSTĘP

Guzy neuroendokrynne to zwykle wolno rozwijające się nowotwory. Często jednak choroba ta rozpoznawana jest w zaawansowanym stadium, u chorego z przerzutami umiejscowionymi głównie w wątrobie. Od czasu kiedy Siegfried Oberndorfer użył po raz pierwszy w 1907 roku określenia „karzinoid", znacznie poszerzyła się nasza wiedza dotycząca biologii tych nowotworów. Miało to wpływ zarówno na istotny postęp ich diagnostyki, jak i leczenia. Guzy te charakteryzują się różnicowaniem w kierunku komórek układu neuroendokrynnego, co często wiąże się z wydzielaniem swoistych peptydów. Co więcej, może to również wywoływać charakterystyczne zespoły objawów w tej grupie chorych [1]. Warto zwrócić również uwagę, że opieka nad chorym z guzem neuroendokrynnym wymaga współpracy szeregu specjalistów, m.in. endokrynologów, onkologów, chirurgów, radiologów oraz specjalistów medycyny nuklearnej.

EPIDEMIOLOGIA

Nowotwory, dawniej guzy neuroendokrynne układu pokarmowego żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NEN/NET – *gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms/tumors*) wywodzą się z komórek rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. Podkreślenia wymaga fakt, że na całym świecie obserwujemy stały wzrost liczby rozpoznawanych nowotworów neuroendokrynnych. W samych Stanach Zjednoczonych liczba wykrywanych nowotworów tego typu w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła 5-krotnie. Związane jest to najpewniej z postępem obserwowanym w diagnostyce endoskopowej [2, 3]. Obecnie ogólny wskaźnik występowania NEN ocenia się na 35 przypadków na 100 tys. osób. W piśmiennictwie znajdziemy doniesienia świadczące o wyższej zapadalności na te nowotwory wśród mężczyzn (5,35/100 000/rok *vs.* 4,76/100 000/rok; odpowiednio mężczyźni *vs.* kobiety) [4–6]. Warto zauważyć, iż pomimo że około 70% nowotworów neuroendokrynnych to GEP NEN, to stanowią one jedynie około 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego [5, 7]. Co więcej, ponad 50% GEP NEN rozpoznawanych jest już w momencie występowania przerzutów odległych (głównie do wątroby) lub wykrywane są one przypadkowo w jelicie cienkim lub wyrostku robaczkowym podczas operacji [5].

Do najczęstszych lokalizacji NEN w organizmie człowieka należy jelito cienkie, a zwłaszcza jelito kręte. Szacuje się, że guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich GEP-NET. Zapadalność na NEN jelita cienkiego ocenia się na 0,32–1,12/100 000/rok, w tym roczna zapadalność na nowotwory złośliwe szacowana jest na 0,29 na 100 tys. [8]. Około 30% wszystkich GEP NEN stanowią nowotwory neuroendokrynne trzustki. Zapadalność na nie wynosi obecnie około 0,32/100 000/rok i ulega stałemu wzrostowi. Guzy te dzielimy na czynne i nieczynne hormonalnie, z czego 60–90% przypadków stanowią te drugie [9].

Kolejnym odcinkiem przewodu pokarmowego, w którym możemy spotkać NEN, jest jelito grube. Od roku 2000 NEN odbytnicy rozpoznawane są częściej niż NEN jelita cienkiego [24]. Warto podkreślić fakt, że autorzy opublikowanego w 2016 roku konsensusu Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS – *European Neuroendocrine Tumor Societ*) sugerują, aby uważać NEN odbytnicy i okrężnicy za dwie odrębne choroby [10]. Guzy neuroendokrynne zlokalizowane w odbytnicy są zwykle niewielkich rozmiarów i są to najczęściej zmiany o niskim lub umiarkowanym stopniu złośliwości histologicznej (G1, G2). Natomiast nowotwory neuroendokrynne umiejscowione w okrężnicy zwykle są agresywnymi, słabo zróżnicowanymi zmianami, o wysokiej złośliwości histologicznej (G3) i najczęściej znajdywane są w kątnicy [4]. Wśród wszystkich nowotworów neuroendokrynnych jelita grubego częstsze są zmiany zlokalizowane w odbytnicy (które stanowią 13,7% wszystkich NEN). 7,8% NEN stanowią guzy okrężnicy [4].

Nowotwory neuroendokrynne mogą również lokalizować się w żołądku. Roczna zapadalność na guzy w tej lokalizacji oceniana jest na 1–2 przypadki na 100 000 mieszkańców i uważa się, że stanowią one 5,6–8,7% GEP NEN [11]. Warto zauważyć, że w przypadku lokalizacji żołądkowej możemy wyróżnić 3 typy kliniczno-patogenetyczne NEN, co do których istnieją różnice w postępowaniu zarówno diagnostycznym, jak i terapeutycznym [11]. 70–80% zmian to guzy zaliczane do typu 1. Są to mnogie, małe guzki lub polipy, zlokalizowane zwykle w trzonie żołądka. W ich przypadku często współwystępuje m.in. hipergastrynemia i przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka. Cechują się zwykle łagodnym przebiegiem klinicznym. Rzadko występujący typ 2 NEN żołądka stanowią mnogie zmiany, które również umiejscawiają się głównie w jego trzonie. W tym przypadku współwystępuje często zespół MEN (zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej) typu 1, hipergastrynemia i zespół Zollingera-Ellisona. 10–15% NEN żołądka stanowią zmiany pojedyncze, spotykane w całym żołądku, zaliczane do typu 3.

2–3% NEN to zmiany zlokalizowane w obrębie dwunastnicy. W 50–70% są to zmiany wysokozróżnicowane [11]. Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych wyróżnia 5 typów NEN dwunastnicy. Są to:

1. gastrinoma (27–58%),
2. nowotwory nieczynne hormonalnie, ale z dodatnim badaniem immunohistochemicznym na obecność serotoniny i kalcytoniny,
3. produkujące somatostatynę (SST, somatostatin) (23–75%),
4. niskozróżnicowane raki dwunastnicy oraz
5. nowotwory typu przyzwojaka gangliocytowego (rzadko występujące) [12].

58% tych zmian lokalizowanych jest w opuszczu dwunastnicy, a 33% w jej części zstępującej [13].

OBJAWY ZWIĄZANE Z NEN

OBJAWY HORMONALNIE NIECZYNNYCH NEN – NEN JELITA CIENKIEGO

Chorzy zgłaszają zwykle objawy miejscowe, takie jak przemijające bóle brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej oraz niespecyficzne dolegliwości (utratę masy ciała, osłabienie). Wraz ze wzrostem guza czasami dochodzi do występowania objawów niedrożności. Ponadto, jeśli zmiany dotyczą krezki, dodatkowo rozwinąć się może reakcja desmoplastyczna, powodująca upośledzone ukrwienie jelit, włóknienie zaotrzewnowe lub wodonercze [14–16].

NEN WYROSTKA ROBACZKOWEGO

Często pierwszym objawem guza o takiej lokalizacji jest ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Ponad połowa przypadków NEN o takiej lokalizacji wykrywana jest już po appendektomii [8].

NEN JELITA GRUBEGO

Guzy o tej lokalizacji charakteryzują się brakiem wydzielania specyficznych hormonów, a zatem ich objawy kliniczne korelują z ich umiejscowieniem i stopniem zaawansowania [17]. Jeśli zmiana umiejscowiona jest w okrężnicy, mamy zwykle do czynienia z niespecyficznymi objawami zgłaszanymi przez chorego, takimi jak zmiana rytmu wypróżnień, bóle brzucha, utrata masy ciała. Chory może krwawić z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, co może skutkować osłabieniem i ograniczeniem tolerancji wysiłku [17]. Charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka, pomimo występowania komórek wydzielających serotoninę, występują w mniej niż 5% przypadków [18]. Wobec bardzo rzadkiego występowania komórek odpowiedzialnych za produkcję serotoniny w przypadku guzów umiejscowionych w odbytnicy, zespół rakowiaka jest praktycznie niestwierdzany przy NEN o takiej lokalizacji. W tym przypadku mamy również do czynienia z niespecyficznymi dolegliwościami, takimi jak zmiana rytmu wypróżnień, bolesne parcie na stolec lub krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego [17].

NEN ŻOŁĄDKA

W typie pierwszym ponad 99% guzów to zmiany nieczynne hormonalnie. Brak jest w ich przypadku charakterystycznych objawów klinicznych, wykrywane są zwykle w trakcie diagnostyki endoskopowej niedokrwistości lub

objawów dyspeptycznych [11, 19]. W typie trzecim zmiany zaliczane są zwykle do raków neuroendokrynnych. Opisywane wówczas objawy to głównie bóle brzucha, niedokrwistość i utrata masy ciała [20].

NEN TRZUSTKI

Zmiany te wykrywane są późno, z uwagi na brak charakterystycznych objawów związanych z wydzielaniem hormonów. Zwykle diagnoza stawiana jest już w momencie występowania choroby w stadium uogólnionym lub gdy guz osiąga znaczne rozmiary, powoduje ucisk sąsiednich narządów lub nacieka na nie [9]. Podobnie jak w innych lokalizacjach NEN, chorzy zgłaszają szereg objawów, które są niespecyficzne, takich jak: bóle brzucha, chudnięcie, wymioty, brak apetytu [9].

ZESPÓŁ RAKOWIAKA

Pomimo iż komórki ogniska pierwotnego często wydzielają serotoninę odpowiedzialną za występowanie zespołu rakowiaka, to jeśli jest ona wydzielana do spływu krążenia wrotnego, ulega metabolizmowi w wątrobie i nie obserwujemy charakterystycznych objawów tego zespołu. Około 95% przypadków tego zespołu powodowanych jest NET w stadium rozsianym, kiedy to występują przerzuty w wątrobie. Objawy kliniczne zespołu rakowiaka to nie tylko najczęściej występujące napadowe zaczerwienienie skóry, tzw. *flush* (60 do 85% chorych), ale również szereg innych objawów ze strony skóry (np. teleangiektazje, pelagra) oraz innych układów. Objawy ze strony przewodu pokarmowego obejmują biegunkę wydzielniczą i niecharakterystyczne lub kolkowe bóle brzucha, ze strony układu oddechowego występować może napadowy skurcz oskrzeli, natomiast w przypadku zajęcia układu ruchu – bóle kostno-stawowe i miopatia [8, 16, 21]. Rakowiakowa choroba serca, która dotykać może 25–50% chorych z zespołem rakowiaka, prowadzi do występowania płytkowych zgrubień tkanki łącznej na zastawkach prawego serca, co prowadzi do pojawiania się wady zastawkowej serca, najczęściej pod postacią stenozy lub niedomykalności zastawki trójdzielnej, a w efekcie objawów prawokomorowej niewydolności serca [8]. Warto pamiętać, że choroby serca są jedną z głównych przyczyn zgonów w grupie chorych z zespołem rakowiaka [8].

GASTRINOMA

Są to guzy wydzielające gastrynę. Klinicznie zespół tych objawów nazywany jest zespołem Zollingera-Ellisona. Guzy te w 70% przypadków zlokalizowane są w dwunastnicy, drugą co do częstości lokalizacją jest trzustka (25% przypadków). Rzadko NEN wydzielające gastrynę znajdowane są w innych lokalizacjach, takich jak żołądek, wątroba, jajnik czy płuca [22, 23]. Podwyższone stężenia gastryny, związane z jej hipersekrecją, powodują nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego, co w efekcie skutkuje występowaniem choroby wrzodowej lub choroby refluksowej o ciężkim przebiegu [22, 23]. Nawet do 100% chorych z zespołem Zollingera-Ellisona zgłasza uporczywy ból brzucha. Ponadto chorzy mogą zgłaszać objawy takie jak wymioty, nudności, biegunka (ustępująca, co bardzo charakterystyczne, po podaniu inhibitorów pompy protonowej), utrata masy ciała i krwawienia z przewodu pokarmowego [11, 22]. Podejrzenie tego zespołu klinicznego powinno pojawić się w przypadku osób z mnogimi owrzodzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, chorych z nawrotami po leczeniu, powikłaniami choroby wrzodowej i chorych, u których stwierdzane jest pogrubienie fałdów błony śluzowej żołądka [22].

INSULINOMA

Jest to najczęstszy hormonalnie czynny NEN trzustki. Zwykle są to pojedyncze zmiany łagodne, na które zapadalność szacowana jest na 1–3 przypadki/1 000 000/rok. Objawy kliniczne nie są związane z obecnością guza, którego średnica nie przekracza zwykle 2 cm, a z hipoglikemiami wywoływanymi przez wydzielaną przez komórki nowotworu insulinę [9]. Zgłaszane przez chorych bóle i zawroty głowy, zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, zmiany w zachowaniu, splątanie, zaburzenia koncentracji, senność, niepamięć wsteczna, omamy, urojenia i drgawki to objawy związane z występowaniem neuroglikopenii. Ponadto, obniżenie stężenia glukozy w krwi powoduje wydzielanie amin katecholowych, co prowadzić może do występowania szeregu objawów, takich jak m.in. zblednięcie, kołatanie serca, drżenie rąk, wzmożona potliwość [9].

INNE HORMONALNIE CZYNNE NEN TRZUSTKI

Guzy te uważane są za występujące rzadko lub bardzo rzadko. Opisano powyżej 100 przypadków guzów produkujących glukagon (rumień nekrotyczny, nietolerancja glukozy lub cukrzyca, spadek masy ciała), wazoaktywny peptyd jelitowy (biegunka, hipokaliemia, odwodnienie, kwasica), SST (kamica żółciowa, cukrzyca, biegunka), somatoliberynę (klinicznie objawy akromegalii), adrenokortykotropinę (klinicznie zespół Cushinga), peptyd podobny do parathormonu (hiperkalcemia) [9]. Objawy występujące w ich przypadku umieszczono w nawiasach. Za bardzo rzadkie uważane są guzy, których opisano do 5 przypadków. Są to NEN wydzielające reninę, hormon luteinizujący, erytropoetynę, insulinopodobny czynnik wzrostu 2, cholecystokininę lub glukagonopodobny peptyd typu 1 [9].

DIAGNOSTYKA

DIAGNOSTYKA BIOCHEMICZNA

MARKERY NIESWOISTE

Chromogranina a (CGA – chromogranin a)

Jest to najczęściej oznaczany w marker NEN, którego stężenia w krwi są stosunkowo stabilne. Zwykle oznacza się

go w surowicy. Brak jest międzynarodowych standardów określających optymalną metodę oznaczania stężenia CgA, a podkreślany jest jedynie fakt, że zasadne wydaje się, aby oznaczanie tego markera celem monitorowania przebiegu choroby wykonywać tą samą metodą [5]. Oznaczenia tego białka wykorzystywane mogą być w rozpoznawaniu NEN. Jego stężenia są podwyższone w większości przypadków NEN przewodu pokarmowego i układu oddechowego, jednak należy podkreślić, że „prawidłowe" wartości nie wykluczają postawienia rozpoznania NEN u danego chorego. Uważa się, że najwyższą czułość marker ten ma w rozpoznawaniu gastrinoma, glukagonoma i NET jelita cienkiego, natomiast w guzach łagodnych typu insulinoma często obserwowane są stężenia CgA w zakresie wartości referencyjnych. Czułość oznaczenia CgA jest różna w różnych NEN i waha się pomiędzy 10 a 100% przy swoistości 68–100% [24]. Warto również pamiętać, że istnieje cały szereg przyczyn podwyższonego stężenia CgA niezwiązanych z NEN. Wśród nich wymienia się takie stany jak: choroba Parkinsona, przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i leków blokujących receptory histaminowe H2, zanikowe zapalenie żołądka czy niewydolność nerek. Co więcej, z podwyższonym stężeniem tego białka mamy do czynienia również w innych nowotworach (m.in. w raku stercza, wątroby, czy raku drobnokomórkowym płuca), jak i choroby nienowotworowe (takie jak przewlekłe zapalenia, niewydolność lub zawał serca, marskość lub zapalenie wątroby) [5].

Stężenie tego białka stanowi również u chorych z NEN trzustki lub jelita cienkiego niezależny czynnik prognostyczny przeżycia. U chorych z NEN trzustki leczonych ewerolimusem wczesne zmniejszenie stężenia tego markera uważane jest również za korzystny czynnik prognostyczny dla czasu bez progresji nowotworu [5, 25].

Neuronospecyficzna enolaza (NSE –Neuron-specific enolase)
Jest to marker o niższej czułości i specyficzności w porównaniu z uprzednio omówioną CgA. Jej podwyższone stężenia obserwowane są w przypadku raków neuroendokrynnych (NEC – *neuroendocrine carcinoma*), w przypadku których są również niezależnym czynnikiem prognostycznym. W przypadku wielkokomórkowych NEC czułość oznaczenia tego markera wynosi 63%, a w przypadku drobnokomórkowych NEC 62% [24].

INNE MARKERY

Wśród innych markerów wymieniane często są polipeptyd trzustkowy (zwłaszcza w kontekście diagnostyki nieczynnych hormonalnie NEN trzustki w przypadku zespołu MEN typu 1) oraz chromogranina B (której podwyższone stężenia obserwujemy w insulinoma, NEN odbytnicy i NEN jajników). Pankreatostatyna jest markerem interesującym zwłaszcza ze względu na fakt, że inhibitory pompy protonowej zdają się nie wpływać na jej stężenie [5, 26].

W przyszłości zastosowanie w diagnostyce prawdopodobnie znajdą m.in. NETest, ocena krążących we krwi komórek nowotworowych oraz krążące mikroRNA (miRNA) [24]. Jedną z najdokładniejszych metod, która jest już dostępna, a w niedalekiej przyszłości może wejść do codziennej praktyki klinicznej jest NETest. Badanie to polega na ilościowej ocenie krążących fragmentów materiału genetycznego NET. Jest to tzw. „płynna biopsja" i umożliwia analizę aż 51 genów NET. Autorzy tej metody podkreślają również, że pozwala ona na wczesne wykrycie wznowy. Stężenia krążącego materiału genetycznego guza są również znacznie obniżone po chirurgicznym zmniejszeniu masy nowotworu oraz nieobecne po jego chirurgicznym usunięciu [27, 28].

Badane są również metody oparte na oznaczaniu krążących we krwi komórek nowotworowych (CTC – *circulatig tumor cells*). Wykorzystywane w tym przypadku są cząsteczki adhezyjne zlokalizowane na komórkach nabłonka. Nie ma jednak dostępnej w piśmiennictwie wystarczającej liczby danych mówiących o korelacji pomiędzy otrzymywanymi w tym badaniu wynikami, a stopniem zaawansowania nowotworu lub rokowaniem chorych [29]. Nadal niezbędne są również dalsze badania nad krążącym miRNA. Nadzieje wiąże się między innymi z miRNA-96, -182, -183, -196a i -200a [30]. W przypadku NET w piśmiennictwie spotykamy doniesienia zarówno o ich podwyższonym, jak i obniżonym stężeniu. Jednakże warto pamiętać, że oznaczanie tego markera jest badaniem kosztownym, długotrwałym, mało dokładnym i drogim [29].

MARKERY SWOISTE

Decyzję co do wyboru markera, który będzie oznaczany podejmowane są zwykle na podstawie całości obrazu klinicznego. Markery swoiste znajdują swoje miejsce nie tylko w diagnostyce, ale również w monitorowaniu przebiegu choroby [24].

Zespół rakowiaka, który w swojej klasycznej postaci związany jest z nadmiernym wydzielaniem serotoniny, jest najczęstszym zespołem objawów klinicznych związanych z czynnością hormonalną NEN [24]. W postaci atypowej tego zespołu, która obserwowana jest głównie w przypadku NEN umiejscowionych w żołądku i rakowiakach płuc objawy związane są z nadmiernym wydzielaniem serotoniny, jej prekursora – 5-hydroksytryptofanu (5-HT) lub histaminy [24]. Dwukrotne oznaczenie w moczu dobowego wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA. *5-hydroxyindoleaccetic acid*) jest obecnie testem przesiewowym w kierunku zespołu rakowiaka [24]. Należy pamiętać o prawidłowym zakwaszeniu próbki w trakcie wykonywania badania, gdyż nieprawidłowości mogą skutkować wynikami fałszywie ujemnymi. Wynik zaburzać może również szereg innych czynników. Za występowanie wyników fałszywie dodatnich odpowiadać może spożywanie na trzy dni przed lub w trakcie wykonywania zbiórki dużych ilości pokarmów bogatych w tryptofan (np. awokado lub bananów) oraz leków takich jak popularny paracetamol. Wyniki fałszywie ujemne natomiast mogą występować w grupie chorych z niewydolnością nerek, spożywających w trakcie zbiórki etanol oraz stosujących m.in. neuroleptyki, izoniazyd lub kwas acetylosalicylowy [5, 13, 31].

Diagnostyka biochemiczna wszystkich czynnych hormonalnie NEN trzustki obejmuje wykazanie występowania podwyższonego stężenia odpowiednich hormonów w surowicy krwi [9]. W przypadku insulinoma w diagnostyce wykorzystywane jest oznaczanie nie tylko stężenia insuliny, ale również badane jest stężenie C-peptydu i proinsuliny oraz oznaczana jest glikemia [9]. W przypadku gastrinoma natomiast należy oznaczyć stężenie gastryny w surowicy na czczo, wykonać test z sekretyną lub glukonianem wapnia (ma mniejszą czułość, specyficzność i więcej działań niepożądanych), czyli oznaczyć stężenie gastryny w surowicy po stymulacji odpowiednimi, wyżej wymienionymi substancjami [11].

Warto mieć również na uwadze, że GEP NEN mogą również wydzielać:
- kortykotropinę (ACTH) – co skutkować może rozwojem ACTH-zależnego zespołu Cushinga;
- hormon uwalniający hormon wzrostu – w tym przypadku chory prezentować będzie objawy akromegalii;
- wazopresynę – co wiązałoby się z rozwojem zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego;
- białko podobne do PTH (PTHrp) – jedna z przyczyn hiperkalcemii [5].

Należy pamiętać, że u chorych z NEN typu foregut, czyli wywodzących się z przedniej części prajelita (zwłaszcza chorych z NEN grasicy, dwunastnicy oraz trzustki) należy wykonać badania przesiewowe w kierunku zespołu MEN 1 (oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego lub całkowitego, parathormonu, gastryny, prolaktyny i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1) [32].

DIAGNOSTYKA LOKALIZACYJNA

Na wstępie warto podkreślić fakt, że diagnostyka lokalizacyjna NEN nie jest prostym wyzwaniem. Zmiany te są zwykle małe, o nietypowej lokalizacji, nie powodujące charakterystycznych objawów. Z uwagi na wyżej wymienione trudności konieczne jest zwykle wykorzystanie różnorodnych metod obrazowania, zarówno o charakterze czynnościowym, jak i anatomicznym [24]. W dalszej części pracy omówimy poszczególne metody diagnostyki i ich wykorzystanie w przypadku danych NEN.

ULTRASONOGRAFIA

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest badaniem tanim i szeroko dostępnym. Obecnie wykorzystywane jest głównie w trakcie wstępnej diagnostyki zmian zlokalizowanych w trzustce lub zmian przerzutowych w wątrobie. Na wstępie należy podkreślić, że czułość badania zależy w znaczącym stopniu od doświadczenia lekarza wykonującego badanie, warunków anatomicznych i technicznych oraz położenia samej zmiany [5]. W trakcie diagnostyki NEN trzustki wydzielających insulinę lub glukagon szacuje się, że badanie USG umożliwia wykrycie około 30% zmian [9]. Obecnie zainteresowanie budzi wykorzystanie środków kontrastujących III generacji. W piśmiennictwie znajdujemy dane mówiące, że ich wykorzystanie pozwala na wykrywanie zmian o średnicy poniżej 2 cm z czułością podobną do uzyskiwanej przy ultrasonografii endoskopowej [33]. Klasyczna ultrasonografia przezbrzuszna praktycznie nie znajduje zastosowania w diagnostyce zmian pierwotnych zlokalizowanych w innych odcinkach przewodu pokarmowego [24].

Wobec coraz szerszej dostępności badań endoskopowych ultrasonografia endoskopowa odgrywa coraz większą rolę w przypadku diagnostyki NEN. Uważana jest w chwili obecnej za podstawowe badanie w przypadku NEN zlokalizowanych w trzustce lub dystalnym odcinku jelita grubego [5, 24]. W trakcie tego badania można ocenić nie tylko stopień zaawansowania miejscowego zmiany pierwotnej, ale również okoliczne węzły chłonne [5]. Badanie to umożliwia również pobranie materiału do badania histologicznego lub cytologicznego i oznaczenie tuszem małych zmian ogniskowych przed leczeniem operacyjnym [9]. Niestety, czułość badania zależy od położenia NEN trzustki: w przypadku zmian zlokalizowanych w głowie lub trzonie narządu oceniana jest ona na pomiędzy 77 a 100%, natomiast w przypadku zmian w ogonie trzustki wynosi ona 75–80% [9, 24].

Kolejną wykorzystywaną w diagnostyce NEN odmianą ultrasonografii jest USG śródoperacyjne. Ponownie metoda ta wykorzystywana jest głównie w przypadku zmian umiejscowionych w trzustce. W połączeniu z oceną palpacyjną czułość tej techniki oceniana jest na 90% [24]. Zastosowanie w diagnostyce NEN trzustki znajduje również ultrasonografia wewnątrzprzewodowa, której czułość oceniana jest na 94% [34, 35].

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Ta technika obrazowania wykorzystywana jest głównie do oceny położenia ognisk chorobowych i określenia stopnia zaawansowania NEN. Wykorzystywane są również enterografia i enterokliza tomografii komputerowej (CT – *computed tomography*). W przypadku pierwszej metody chory wypija kontrast, przy wykorzystaniu drugiej natomiast kontrast podawany jest przy pomocy sondy bezpośrednio do jelita cienkiego [24]. Metody te istotnie zwiększają czułość badania CT i umożliwiają uwidocznienie nawet niewielkich zgrubień ściany jelita [5]. Poza kontrastem podawanym do przewodu pokarmowego wykorzystywane są również środki kontrastowe podawane dożylnie. Należy wykonać badanie zarówno w fazie tętniczej, jak i miąższowej. W piśmiennictwie znajdujemy również sugestie, by w przypadku NEN trzustki wykonywać także badanie w fazie opóźnionej (150–180 s po podaniu kontrastu) celem dalszej oceny wypłukiwania kontrastu z guza [9, 36]. W przypadku zmian zlokalizowanych w trzustce CT pozwala nie tylko na dokładne określenie lokalizacji NEN, ale również ocenę zajęcia otaczającej narząd tkanki tłuszczowej oraz naciek na sąsiednie organy i naczynia krwionośne [9].

Coraz bardziej dostępna staje się również kolonografia CT. Jest to badanie o podobnej czułości i swoistości jak klasyczna kolonoskopia, natomiast zdecydowanie lepiej tolerowane

przez chorych. Należy jednak pamiętać, że w celu uzyskania jak najlepszych obrazów konieczne jest przygotowanie chorego podobnie jak do badania klasycznego [5, 24].

REZONANS MAGNETYCZNY

Podczas wykonywania tego badania należy wykonać szereg obrazów/sekwencji. Najwyższą czułość metoda ta wykazuje w przypadku diagnostyki zmian przerzutowych w wątrobie (80–95%) oraz zmian zlokalizowanych w trzustce (73-93%), w przypadku pozostałych lokalizacji NEN czułość jest istotnie niższa i waha się w granicach 68–89% [24]. W porównaniu z CT badanie rezonansu magnetycznego cechuje się wyższą rozdzielczością tkankową, co umożliwia ocenę warstw ściany jelita i stopień jej naciekania przez guza [5, 24]. Należy jednak pamiętać, że nadal koszty badania są wysokie, a dostępność do niego ograniczona. Autorzy wytycznych postępowania w przypadku NEN trzustki sugerują, aby tę technikę wykorzystywać zwłaszcza w grupie młodszych chorych, z uwagi na brak konieczności wykorzystania promieniowania jonizującego [9].

DIAGNOSTYKA RADIOIZOTOPOWA

Obrazowanie ekspresji układu receptorów somatostatynowych (SST – *somatostatin*) wykonywane jest techniką scyntygraficzną (badanie planarne, tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT – *single-photon emission-computed tomography*) lub SPECT/CT) lub techniką pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT – *positron emission tomography*). Badanie to uważane jest za najczulsze z obecnie dostępnych technik diagnostycznych [24]. Wykorzystywane jest nie tylko w celu lokalizacji ogniska pierwotnego lub określenia stopnia zaawansowania choroby. Znajdują również zastosowanie podczas kwalifikacji do leczenia analogami SST lub celowanej terapii radioizotopowej oraz monitorowania chorych w trakcie takiego leczenia [5]. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w NEN układu pokarmowego do minimum, które powinno się wykonać u chorego w celu lokalizacji zmiany pierwotnej, oceny stopnia zaawansowania choroby, monitorowania przebiegu choroby i kwalifikacji do wyżej wymienionego leczenia, należy wykonać badanie PET/CT z wykorzystaniem analogów SST znakowanych galem. Jest to badanie preferowane z uwagi na fakt, że jest to metoda obrazowania wyróżniająca się najwyższą czułością wśród badań radioizotopowych [24]. Jeśli dany ośrodek nie dysponuje aparatem umożliwiającym wykonanie badania PET, należy wykonać SPECT/CT z analogami SST znakowanymi technetem [24]. Badanie PET/CT z zastosowaniem znakowanej radioizotopowo fluorodeoksyglukozy (^{18}FDG) znajduje natomiast zastosowanie w kwalifikacji chorych do leczenia radioizotopowego oraz w przypadku chorych z szybko rosnącymi NEN [24].

ENDOSKOPIA

Systematycznie wzrasta dostępność do metod endoskopowych. Obecnie jest to podstawowa metoda służąca do wykrywania NEN zlokalizowanych w żołądku lub dwunastnicy [37]. W piśmiennictwie znajdujemy również informacje, że prawdopodobnie wzrost częstości zachorowań na NEN jelita grubego związane jest częściowo ze wzrostem liczby wykonywanych kolonoskopii przesiewowych [24]. Badania endoskopowe umożliwiają nie tylko lokalizację zmiany, ale również pobranie materiału do badania histopatologicznego celem postawienia rozpoznania [7]. Dokładność badania można zwiększyć wykorzystując również powyżej opisaną endoskopową ultrasonografię. Badania endoskopowe znajdują również zastosowanie w przypadku diagnostyki punktu wyjścia rozsianej choroby nowotworowej, kiedy to na podstawie oceny histologicznej materiału pobranego z ogniska przerzutowego postawione zostało rozpoznanie NEN. W tej grupie chorych często wykonywana jest zarówno gastro-, jak i kolonoskopia [5, 38]. W grupie chorych z przerzutami w wątrobie powyżej opisany schemat diagnostyczny pozwala na wykrycie niemal 100% NEN zlokalizowanych w żołądku i 86% guzów pierwotnych jelita grubego [6, 24].

Należy wspomnieć, że w przypadku zarówno gastro-, jak i kolonoskopii niedostępne ocenie pozostaje jelito cienkie. W przypadku podejrzenia występowania zmian o takiej lokalizacji wykorzystywana jest m.in. endoskopia kapsułkowa (VCE – *video capsule endoscopy*). Należy jednak pamiętać o istotnych różnicach w stosunku do klasycznej endoskopii i ograniczeniach tej metody. Po pierwsze, nie pozwala ona na pobranie materiału do badania cytologicznego lub histologicznego. Po drugie, utrudniona jest precyzyjna lokalizacja zmian. Po trzecie, czas pracy baterii jest również ograniczony, co może skutkować brakiem możliwości oceny końcowego odcinka jelita krętego. Co więcej, najczęstszym powikłaniem badania jest uwięźnięcie kapsułki w zwężeniu jelita cienkiego, które to występuje u około 0,75% badanych chorych [5, 24]. Metodą umożliwiającą pobranie materiału do diagnostyki histopatologicznej jest enteroskopia spiralna lub wspomagana balonem (jednym lub dwoma) [5, 39].

DIAGNOSTYKA PATOMORFOLOGICZNA

Od 2000 roku, zgodnie z zaleceniami ENETS NEN klasyfikowane są na podstawie:

- typu komórki,
- lokalizacji narządowej,
- typu histologicznego (z uwzględnieniem stopnia zróżnicowania, stopnia histologicznej dojrzałości i stopnia zaawansowania patomorfologicznego),
- stopnia zaawansowania klinicznego [5, 24].

Stopień histologicznej dojrzałości oceniany jest przy pomocy indeksu proliferacyjnego Ki-67 i liczby figur podziału. Zgodnie z wytycznymi ENETS jest to najistotniejsza cecha histopatologiczna, mająca również znaczenie kliniczne [5]. Jeśli wykonujący badanie użyje obu metod, a ich wyniki różnią się, zwykle wartości indeksu proliferacyjnego Ki-67 są wyższe i to je należy wybrać jako zalecane [24]. Należy pamiętać, że każdy raport histopatologiczny powinien być zakończony diagnozą patomorfologiczną. Obowiązkowym

jest podanie typu nowotworu według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2017 roku, stopnia histologicznej dojrzałości i stopnia patologicznego zaawansowania [24].

PODSUMOWANIE

Guzy neuroendokrynne to nowotwory rzadko spotykane w populacji, choć zapadalność na nie i częstość ich występowania stale rośnie. Część z nich cechuje się charakterystycznym przebiegiem klinicznym, związanym z czynnością endokrynną zmiany. Obecnie obserwowane są zmiany zarówno w zakresie diagnostyki, jak i leczenia tej grupy nowotworów. Związane jest to również z coraz większą dostępnością do poszczególnych metod. Należy jednak pamiętać, że w przypadku chorego z NEN konieczne jest podejście interdyscyplinarne, wymagające zaangażowania specjalistów różnych dziedzin medycyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. J Clin Oncol. 2015;33(16):1855-1863.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-3072.
3. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML et al. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. Eur J Cancer. 2013;49(8):1975-1983.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003;97(4):934-959.
5. Plockinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology. 2004;80(6):394-424.
6. Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. Cancer Causes Control. 2005;16(7):781-787.
7. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
8. Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):223-236.
9. Kos-Kudla B, Rosiek V, Borowska M et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):169-197.
10. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103(2):139-143.
11. Lipinski M, Rydzewska G, Foltyn W et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):138-53.
12. Jensen RT, Rindi G, Arnold R et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). Neuroendocrinology. 2006;84(3):165-172.
13. Plockinger U. Diagnosis and Treatment of Gastrinomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN-1). Cancers (Basel). Jan 20 2012;4(1):39-54.
14. Niederle B, Pape UF, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology. 2016;103(2):125-138.
15. Liu EH, Solorzano CC, Katznelson L et al. AACE/ACE disease state clinical review: diagnosis and management of midgut carcinoids. Endocr Pract. 2015;21(5):534-545.
16. Bolanowski M, Bednarczuk T, Bobek-Billewicz B et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2013;64(6):480-493.
17. Starzynska T, Londzin-Olesik M, Baldys-Waligorska A et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):250-260.
18. Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology. 2005;128(6):1717-1751.
19. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. Neuroendocrinology. 2012;95(3):207-13.
20. Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(1):15-31.
21. Kaczmarska-Turek D, Pryć M, Kuś A et al. Pitfalls in the diagnosis of carcinoid syndrome. Family Medicine & Primary Care Review. 2016(2):109-113.
22. Jensen RT, Niederle B, Mitry E et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). Neuroendocrinology. 2006;84(3):173-82.
23. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. Curr Probl Surg. 2009;46(1):13-106.
24. Kos-Kudla B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2017;68(2):79-110.
25. Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA) - the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on it's concentration in blood. Endokrynol Pol. 2010;61(4):384-387.
26. Borch K, Ahren B, Ahlman H et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. Ann Surg. 2005;242(1):64-73.
27. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. PLoS One. 2013;8(5):e63364.
28. Modlin IM, Aslanian H, Bodei L et al. A PCR blood test outperforms chromogranin A in carcinoid detection and is unaffected by proton pump inhibitors. Endocr Connect. 2014;3(4):215-223.
29. Oberg K, Modlin IM, De Herder W et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. Lancet Oncol. 2015;16(9):e435-e46.
30. Li SC, Essaghir A, Martijn C et al. Global microRNA profiling of well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors. Mod Pathol.2013;26(5):685-696.
31. Wilson SD, Doffek KM, Krzywda EA et al. Zollinger-Ellison syndrome associated with a history of alcohol abuse: coincidence or consequence? Surgery. 2011;150(6):1129-35.
32. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. World J Gastroenterol. 14 2006;12(34):5440-6.

33. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016;103(2):153-71.
34. Crippa S, Partelli S, Belfiori G et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): A tailored approach between proliferation and morphology. World J Gastroenterol. 2016;22(45):9944.
35. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. Am J Roentgenol. 1995;165(6):1437-1439.
36. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. Eu J Radiol. 2015;84(8):1436-1443.
37. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A et al. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. Abdom Imaging. 2004;29(6):696-702.
38. Cwikla JB, Buscombe JR, Caplin ME et al. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. Med Sci Monit. 2004;10 Suppl 3:9-16.
39. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. Radiology. 2000;214(2):483-490.

Konflikt interesów:
Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Barbara Bober
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
tel: +48 261816110
e-mail: barbara.bober@o2.pl

Nadesłano: 29.06.2018
Zaakceptowano: 07.08.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

STYGMATYZACJA OSÓB Z DEMENCJĄ

STIGMATISATION OF PEOPLE WITH DEMENTI

Marek Mazurek, Ewa Papuć
KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Historia pojęcia stygmatyzacji sięga czasów starożytnych, lecz znaczenie tego terminu uległo z biegiem lat ewolucji. Obecnie określa się tym mianem postawę dezaprobaty, negatywnego odbioru, dyskryminacji danej grupy ze względu na pewne prezentowane przez nią cechy. Problem ten jest aktualny także w medycynie, dotykając między innymi chorych z demencją. Stygmatyzacja niesie za sobą wiele negatywnych konsekwencji, wywołuje uczucie wstydu i hańby, prowadząc tym samym do wykluczenia społecznego jednostki piętnowanej. Wywiera także wpływ na rodziny i bliskich osób chorych. Stopień nasilenia stygmatyzacji zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć, wykształcenie oraz struktura etniczna danej społeczności. W poniższej pracy postaramy się przybliżyć problem stygmatyzacji osób dotkniętych otępieniem.

SŁOWA KLUCZOWE: stygmatyzacja społeczna, otępienia, choroba Alzheimera, zaburzenia poznawcze

ABSTRACT

The history of the concept of stigmatization dates back to ancient times, but the meaning of this term has changed over the years. Presently it is defined as the attitude of disapproval, negative perception, discrimination by a group due to certain features presented by it. This problem is also valid in medicine, affecting, among many others disorders, patients with dementia. Stigmatization carries a lot of negative consequences, causing feelings of shame that may lead to the exclusion from society. It also affects families and close relatives. The intensification of stigmatization depends on many factors, such as age, gender, education and ethnic structure of community. In this review paper we try to highlight the problem of stigmatization among people affected by dementia.

KEY WORDS: stigmatization, social stigma, dementia, Alzheimer's disease, cognitive disorders

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1275-1278

WSTĘP

Pierwotnie greckie słowo *stigma* (piętno) odnosiło się do oznaczeń umieszczanych na ciałach jednostek uważanych w społeczeństwie za gorsze, takich jak kryminaliści czy niewolnicy [1]. Z biegiem lat jego znaczenie uległo jednak zmianie. W dzisiejszych czasach stygmatyzacja odnosi się nie tylko do sfery fizycznej człowieka, ale i psychicznej. Definiuje się ją jako społeczną hańbę, dezaprobatę i negatywny odbiór danej grupy w społeczeństwie, spowodowany reprezentowanymi przez nią cechami i właściwościami [2]. Ojcem współczesnego pojęcia „piętna" jest Erving Goffman, który to wprowadził je po raz pierwszy w swojej książce *Stigma: notes on the management of spoiled identity*. Analizując prace nad fizycznymi deformacjami, społecznym wpływem hospitalizacji psychiatrycznej oraz rozumieniem przestępczości, scharakteryzował on naturę stygmatyzacji za pomocą szeregu atrybutów.

Goffman podzielił „piętna" na 3 oddzielne grupy. Pierwsza z nich odnosiła się do fizycznych zniekształceń i deformacji ciała. Druga obejmowała sferę psychiczną człowieka zawierając m.in. uzależnienia, zaburzenia i choroby psychiczne, homoseksualizm czy pobyty w więzieniu. Ostatnia określała stygmatyzowanie całych grup ludzi ze względu na ich pochodzenia, rasę, wyznanie czy narodowość [1].

W późniejszych latach pojęcie piętna było rozwijane przez innych autorów w różnych aspektach. Część z nich skupiała się na postrzeganiu zagrożenia, jakie niesie stygmatyzacja dla społeczeństwa [3], inni podkreślali rolę piętna we wzmocnieniu integralności danej społeczności w dominującej grupie społecznej [4]. Cook i Wang w swojej pracy wyróżnili trzy wymiary piętna spowodowanego chorobą:

- auto-piętno – reakcja samej jednostki na własną chorobę,
- piętno osobiste – postawa przejawiana wobec osoby dotkniętej piętnem,
- piętno postrzegane – przekonania odnośnie postaw innych osób względem stygmatyzowanych pacjentów [5].

STYGMATYZACJA A DEMENCJA

Pojęcie stygmatyzacji jest nierozerwalnie powiązane z wieloma stanami w medycynie. Liczne prace opisują jej wpływ na pacjentów po przebytym udarze [6], zmagających się z chorobami psychicznymi [5, 7] czy gruźlicą [8]. Z powodu szybszego starzenia się społeczeństwa dotyka ona w coraz większym stopniu ludzi obarczonych problemem otępienia. Mianem demencji określa się występowanie objawów związanych z poważnym deficytem zdolności intelektualnych mogących obejmować takie domeny,

jak: pamięć, mowa, funkcje wykonawcze, zmiany osobowości, planowanie i kontrole funkcji ruchowych [9]. W 2010 r. z otępieniem zmagało się na świecie 35,6 miliona osób [10]. Regionem o największym rozpowszechnieniu tego problemu jest Ameryka Łacińska, podczas gdy w najmniejszym stopniu dotyka on populację regionów subsaharyjskich [11]. Co więcej, rokowania na przyszłość nie są optymistyczne, bowiem ryzyko wystąpienia demencji rośnie wraz z wiekiem [12]. Prognozy zakładają, że do 2040 roku będzie ona dotyczyć 81,1 milionów ludzi w skali całego globu [10].

Do niedawna stan określany dzisiaj pod terminem otępienia uznawany był przez wielu lekarzy za element normalnego procesu starzenia [13]. Pierwsze przejawy współczesnej koncepcji demencji określanej jako konsekwencję patologicznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym pojawiły się w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku [9]. Również obecnie podejście społeczeństwa do problemu demencji jest różnorodne. Część osób dalej uważa otępienie za naturalną część starzenia, która dotknie w pewnym momencie każdego człowieka [14]. Inni traktują je jako zaburzenie psychiczne wymagające specjalistycznego leczenia [15]. Badania prowadzone przez Ayalon i wsp. na przedstawicielach kilku grup etnicznych wykazały, że większość ankietowanych Latynosów i Azjatów uważa choroba Alzheimera za jednostkę zakaźną, którą jednak można wyleczyć [16]. Spotkano się także z bardziej kontrowersyjnymi głosami traktującymi otępienia jako ingerencję złych duchów lub karę zesłaną przez Boga [17]. Pomimo istnienia tak wielu opinii na ten temat, autorzy są zgodni odnośnie istnienia problemu stygmatyzacji osób z demencją w społeczeństwie [5, 17].

NATURA STYGMATYZACJI OSÓB Z OTĘPIENIEM

Natura procesu stygmatyzacji jest bardzo złożona. W swoich badaniach Gove i wsp. pokazali obecność zjawiska piętna wśród lekarzy medycyny ogólnej zajmujących się pacjentami dotkniętymi otępieniem. Rozmowy z lekarzami wykazały jednak, że nie obwiniają oni osób chorych za swój stan. Co więcej, twierdzili oni, że nawet jeśli byłby on pośrednio konsekwencją niewłaściwych zachowań pacjentów, to nie powinno mieć to wpływu na sam proces diagnostyki i leczenia. Można wyciągnąć z tego wnioski, że w przypadku demencji stygmatyzacja obecna jest nawet, jeśli pacjenci nie są obwiniani za swoją chorobę [18]. Wyjaśnieniem tego paradoksu może być obecność mechanizmów obronnych w psychice człowieka. Ludzie widząc osoby chore, starają się przedstawić je we własnej świadomości jako jednostki całkiem inne od reszty (także ich samych). Właśnie tą odmiennością tłumaczą fakt wystąpienia choroby, próbując jednocześnie zabezpieczyć się przed myślą, że podobny los mógłby spotkać także ich samych [19]. Strach przed zmianą własnego stanu zdrowia pełni kluczową role w inicjowaniu zjawiska stygmatyzacji, mogąc nasilać proces wykluczenie osób chorych poprzez podkreślenie różnic występujących pomiędzy nimi a resztą społeczeństwa [3, 20].

Kreowanie postawy piętnującej w danej społeczności uwarunkowane jest wieloma okolicznościami. Ważnym czynnikiem wpływającym na postrzeganie osób z demencją są różnice kulturowe. W języku chińskim nie istnieje profesjonalny termin medyczny definiujący chorobę Alzheimera. Osoby dotknięte podobnymi objawami określane są jako *chi dai,* gdzie *chi* oznacza „zmieszany" lub „głupi", a *dai* „tracący umysł" [21]. Jak widać już sam język może przyczyniać się do stygmatyzacji osób chorych w danej społeczności. W badaniach przeprowadzonych na 89 chińskich emigrantach w Ameryce sprawdzono postawy przejawiane przez respondentów odnoszące się do pacjentów dotkniętych problemem otępienia. Opracowane wyniki wykazały, że aż 85,4% badanych uważa, że komunikacja z osobami z otępieniem jest problematyczna. Ponadto 68,5% ankietowanych wyraziło pogląd, że otępienie wpływa na myślenie osoby chorej do tego stopnia, że nie jest ona w stanie zrozumieć problemów zdrowych ludzi. Odsetek pracodawców, którzy zadeklarowali zwolnienie z pracy 65-letniego chorego na demencję, wyniósł 68,5% [22]. W innym badaniu przeprowadzonym na większej grupie imigrantów wykazano duże niezrozumienie samej istoty otępienia. Aż 60% respondentów myliło demencję z normalnym procesem starzenia i było przekonanych, że dotyka ona każdego pacjenta w pewnym wieku. Ten sam odsetek badanych uważał, że demencja nie ma wpływu na długość życia chorego [23]. Co ciekawe, edukacja pacjenta odnośnie choroby nie miała znaczącego wpływu na sam fakt dyskryminacji. Nawet posiadanie w rodzinie osób z demencją nie wiązało się z mniejszym poziomem stygmatyzacji [23]. Stanowi to kontrast do wniosków uzyskanych w innych pracach, mówiących, że kontakt z osobą chorą pozytywnie wpływa na spadek piętnowania tychże osób [24]. W kolejnych obserwacjach przeprowadzonych na 313 respondentach sprawdzono stosunek do demencji mieszkańców Nigerii. Otępienie utożsamiane było z poczuciem wstydu i zakłopotania u 36% ankietowanych [25]. Opinię, że ludzie z demencją nie są traktowani poważnie, wykazywało 28% badanych. Wartości te wskazują na znaczną różnicę w postrzeganiu tejże choroby w porównaniu z populacją pochodzenia azjatyckiego. Również w Australii przeprowadzono badania ankietowe na grupie 1000 osób, z których 68,5% deklarowało pochodzenie australijskie, podczas gdy reszta respondentów pochodziła z innych kręgów kulturowych. Obserwacje wykazały, że stygmatyzacja w większym stopniu nasilona była wśród osób posługujących się innym językiem niż angielski oraz urodzonych poza Australią [26]. Pokazuje to, jak duży wpływ na postawy dyskryminujące ma konstrukcja etniczna danego społeczeństwa. Różne postrzeganie demencji może wynikać z niedostatecznej wiedzy ankietowanych. Badania prowadzone na grupie osób pochodzenia anglosaskiego, azjatyckiego i afroamerykańskiego ujawniły, że Anglosasi mają znacznie większą wiedzę na temat charakterystyki choroby Alzheimera w porównaniu z pozostałymi grupami [16]. Informacje te mogą w znaczący sposób wpływać na ich postawę względem osób chorych, przeciwdziałając piętnowaniu.

Nasilenie zjawiska stygmatyzacji zależy także od innych czynników. Jednym z nich jest poziom religijności. Udowodniono, że wśród osób pobożnych częściej można spotkać się z pozytywnymi odczuciami oraz mniejszym poziomem agresji względem osób cierpiących na chorobę Alzheimera [27]. Kolejnym znaczącym czynnikiem może być płeć badanego. Badania przeprowadzone w Australii wykazały, że wśród mężczyzn stygmatyzacja jest bardziej nasilona niż

wśród kobiet. Zwrócili oni także uwagę, że demonstrowanie postawy dyskryminującej względem chorych z otępieniem wydaje się być większe w starszym wieku [26]. Do innych wniosków doszli natomiast badacze z Francji w ramach badania ankietowego STIG-MA stwierdzając, że wśród populacji w bardziej zaawansowanym wieku stygmatyzacja była mniej nasilona [28]. Kolejną składową mogącą mieć wpływ na odbiór osób z otępieniem jest wykształcenie respondentów. Obserwacje przeprowadzone na ludności arabskiej w Izraelu pokazały, że niższy poziom edukacji związany był z większym niepokojem, agresją i postawą odrzucającą względem osób chorych. Podobna tendencja dotyczyła także wysokości miesięcznego wynagrodzenia [27]. Wnioski te są odmienne w porównaniu do wcześniejszych badań przeprowadzonych w tym kraju na ludności nie-arabskiej, w których wykształcenie nie miało wpływu na reakcję emocjonalną badanych [29]. Pokazuje to, jak ogromne znaczenie ma wpływ kulturowy na postawy prezentowane przez ludność zamieszkującą to samo terytorium.

KONSEKWENCJE STYGMATYZACJI

Demencja i związana z nią stygmatyzacja niesie ze sobą wiele negatywnych konsekwencji dla chorych i ich otoczenia. Teoria „etykietowania" Beckera mówi, że osoba piętnowana może z czasem zaakceptować i przyjąć narzucane na nią postawy za własne [30]. Efektem tego jest wycofanie społeczne, poczucie wstydu, obniżenie własnej wartości oraz lęk przed wykluczeniem. Znajduje to potwierdzenie w badaniach Pin i wsp. Wynika z nich, że otępienie związane z chorobą Alzheimera niesie za sobą wiele obaw wśród pacjentów oraz ich opiekunów, prowadząc do unikania społecznych interakcji wynikającego z poczucia wstydu [31]. Konsekwencją tak ogromnego wpływu piętna na zachowanie pacjenta może być ukrywanie choroby, opóźnienie momentu poszukiwania pomocy oraz mniej skuteczne wdrażanie przez niego procesu terapeutycznego [28]. Właśnie stygmatyzacja została zidentyfikowana jako jeden z najważniejszych czynników przyczyniających się do opóźnienia diagnozy w przypadku chorych z demencją [32]. Badania przeprowadzone Mackenzie'go i wsp. wykazały, że skłonność do szukania pomocy przez pacjentów z problemami psychicznymi rośnie z wraz z wiekiem. Osoby mające od 55 do 74 lat przejawiały pozytywne nastawienia do szukania pomocy około 2–3 razy częściej niż młodzi dorośli [33]. Zależność ta nie występuje jednak w przypadku choroby Alzheimera, kiedy to pacjenci starsi są mniej chętni zaakceptowania diagnozy niż osoby młodsze [28].

Stygmatyzacja dotyka także lekarzy zajmujących się pacjentami dotkniętymi problemem otępienia. Co więcej, jej nasilenie jest większe w porównaniu z ogółem społeczeństwa [28]. Vernooij-Dassen i wsp. przeanalizowali czas postawienia diagnozy demencji w ośmiu krajach Unii Europejskiej. Wyniki wykazały, że we wszystkich z nich lekarze pierwszego kontaktu wykazywali niechęć do postawienia rozpoznania demencji na wczesnym etapie diagnostyki, co stanowiło główną przeszkodę w procesie leczenia [32]. Ten rodzaj stygmatyzacji mógł być spowodowany poczuciem bezradności wynikającej z ograniczonych możliwości terapeutycznych pacjentów z otępieniem [28]. Lekarze odraczają postanowienie rozpoznania, również ze względu na potencjalne wydłużenie formalnego czasu trwania choroby, co wiązałoby się z dłuższym okresem narażenia chorego na piętnującą postawę społeczeństwa [34]. Większe nasilenie stygmatyzacji stwierdzono przy kontakcie z pacjentami w bardziej ciężkich stadiach choroby [35]. Co ciekawe, sami lekarze byli świadomi oddziaływania zjawiska piętna na proces diagnostyczny, lecz jednocześnie wykazywali mniejsze obawy odnośnie jego wpływu na własną praktykę [18].

Kolejną grupą w znacznym wymiarze dotkniętą problemem stygmatyzacji są rodziny oraz opiekunowie chorych. Jako osoby mające stały kontakt z piętnowanymi sami mogą stać się celem stygmatyzacji. Zjawisko to często nazywane „stygmatyzacją przez skojarzenie" zostało zauważone już przez Goffmana [1]. Dotyczy nie tylko osób spokrewnionych z chorymi, ale także ich przyjaciół, partnerów, wolontariuszy i personelu medycznego [36]. Potwierdzają to liczne badania, które wykazały, że członkowie rodzin osób stygmatyzowanych mogą odczuwać strach, wstyd, obniżone poczucie własnej wartości, złość, niezdolność do współpracy, poczucie bezradności oraz braku pomocy [37, 38]. Z drugiej strony, w ankiecie STIG-MA przeprowadzonej we Francji, respondenci wyznawali, że odczuwają tylko niewielką obawę o konsekwencję stygmatyzacji wycelowanej w ich rodziny. Jednocześnie poczucie wsparcia ze strony bliskich było na wysokim poziomie [28]. Wskazuje to na konieczność przeprowadzenia kolejnych badań w tym zakresie. Inne zagrożenie przedstawił Wahl w swojej pracy na temat piętnowania chorych ze schizofrenią. Pokazał on, że w niektórych przypadkach rodziny i personel medyczny mogą niejako sprzymierzyć się ze społeczeństwem i same przyjąć postawę dyskryminującą [39]. Pogłębiają tym samym wykluczenie chorego przyczyniając się do pogorszenia jego jakości życia.

PODSUMOWANIE

Stygmatyzacja jest zjawiskiem powszechnym we współczesnym świecie. Mimo to natura tego procesu cały czas pozostaje nie do końca wyjaśniona. Jego geneza sięga mechanizmów w psychice człowieka, które, mimo wielu lat obserwacji, nie zostały w pełni zrozumiane. Piętno związane z chorobą łączy się z wieloma stanami w medycynie. Z powodu starzenia się społeczeństwa coraz bardziej liczną grupę pacjentów stygmatyzowanych stanowią osoby dotknięte problemem otępienia. Mimo że sama przyczyna powstawania piętna cały czas pozostaje nie do końca poznana, na co dzień możemy obserwować jego skutki. Stygmatyzacja generuje poczucie wstydu, lęku, obniżenia własnej wartości mogące skutkować wykluczeniem społecznym oraz znacznym pogorszeniem jakości życia wielu osób. Dotyczy to nie tylko osób chorych, ale także ich bliskich oraz opiekującego się nimi personelu medycznego. Z tego powodu bardzo ważne jest przeprowadzenie kolejnych badań nad naturą tego procesów w celu opracowania odpowiedniej strategii działań prowadzący do ograniczenia zjawiska stygmatyzacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Goffman E. Stigma: notes on the management of spoiled identity. New York: Prentice-Hall; 1963.
2. Jackowska E. Stygmatyzacja i wykluczenie społeczne osób chorujących na schizofrenię – przegląd badań i mechanizmy psychologiczne. Psychiatr Pol. 2009;6(43):655-670.
3. Stangor C, Crandall CS. Threat and the social construction of stigma. In: Heatherton TF, Kleck RE, Hebl MR et al. The social psychology of stigma. New York: The Guilford Press; 2003, 62-87.
4. Corrigan PW, Watson AC, Ottan V. From whence comes mental illness stigma. Int J Soc Psychiatry. 2003; 49(2):142-157.
5. Cook TM, Wang JL. Descriptive epidemiology of stigma against depression in a general population sample in Alberta. BMC Psychiatry. 2010;10:29–40.
6. Sarfo FS, Nichols M, Qanungo S et al. Stroke-related stigma among West Africans: Patterns and predictors. J Neurol Sci. 2017;375:270-274.
7. Mascayano F, Tapia T, Schilling S et al. Stigma toward mental illness in Latin America and the Caribbean: a systematic review. Rev Bras Psiquiatr. 2016;38(1):73-85.
8. Juniarti N, Evans D. A qualitative review: the stigma of tuberculosis. J Clin Nurs. 2011;20(13-14):1961-1970.
9. Hansen E, Hughes C, Routley G et al. General practitioners' experiences and understandings of diagnosing dementia: Factors impacting on early diagnosis. Soc Sci Med. 2008;67(11):1776-1783.
10. Prince M, Bryce R, Albanese E et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013;9(1):63-75.
11. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-2117.
12. Sloane PD, Zimmerman S, Suchindran C et al. The public health impact of Alzheimer's disease, 2000–2050: potential implications of treatment advances. Annu Rev Public Health. 2002;23:213-231.
13. Fox P. From senility to Alzheimer's disease: the rise of the Alzheimer's disease movement. Milbank Q. 1989;67(1):58–102.
14. Corner L, Bond J. Being at risk of dementia: Fears and anxieties of older adults. J Aging Stud. 2004;18:143-155.
15. Rimmer E, Wojciechowska M, Stave C et al. Implications of the facing dementia survey for the general population, patients and caregivers across Europe. Int J Clin Pract. 2005;59.146:17-24.
16. Ayalon L, Arean PA. Knowledge of Alzheimer's disease in four ethnic groups of older adults. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(1):51-57.
17. Blay SL, Peluso ET. Public stigma: The community's tolerance of Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2010;18(2):163-171.
18. Gove D, Downs M, Vernooij-Dassen M et al. Stigma and GPs' perceptions of dementia. Aging Ment Health. 2016;20(4):391-400.
19. Lerner MJ. The belief in a just world: A fundamental delusion. NY: Plenum. New York 1980.
20. Levey S, Howells K. Accounting for the fear of schizophrenia. J Community Appl Soc Psychol. 1994;4:313-328.
21. Gerdner L, Yeo G. Perceptions and culturally responsive care of Asian Americans with Alzheimer's disease and related dementias. Handb Asian Am Health. 2013;187–201.
22. Woo BK, Chung JO. Public stigma associated with dementia in a Chinese-American immigrant population. J Am Geriatr Soc. 2013;61(10):1832-1833.
23. Woo BK. Family history and its relationship with dementia stigma beliefs among Chinese Americans. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(1):122-125.
24. Penn DL, Couture SM. Strategies for reducing stigma toward persons with mental illness. World Psychiatry 2002;1:20–21.
25. Adebiyi AO, Fagbola MA, Olakehinde O et al. Enacted and implied stigma for dementia in a community in south-west Nigeria. Psychogeriatrics. 2016;16(4):268-273.
26. Kim S, Mortby ME. Dementia-related stigma, cultural diversity and help-seeking intentions: findings from a population survey. Alzheimers Dement. 2016;12(7):691.
27. Cohen M, Werner P, Azaiza F. Emotional reactions of Arab lay persons to a person with Alzheimer's disease. Aging Ment Health. 2009;13(1):31-37
28. Piver LC, Nubukpo P, Faure A et al. Describing perceived stigma against Alzheimer's disease in a general population in France: the STIG-MA survey. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(9):933-938.
29. Werner P, Davidson M. Emotional reactions of lay persons to someone with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:391–397.
30. Becker HS. Outsiders. New York: Free Press; 1963.
31. Pin S, Bodard J, Richard JB. Regards croisés sur la maladie d'Alzheimer: perceptions, opinions et attitudes du grand public. Evolutions. 2009; 21.
32. Vernooij-Dassen MJ, Moniz-Cook ED, Woods RT et al. Factors affecting timely recognition and diagnosis of dementia across Europe: From awareness to stigma. Int J Geriatr Psychiatry. 2005;20(4):377-386.
33. Mackenzie CS, Scott T, Mather A et al. Older adult's help-seeking attitudes and treatment beliefs concerning mental health problems. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(2):1010–1019.
34. Iliffe S, Manthorpe J, Eden A. Sooner or later? issues in the early diagnosis of dementia in general practice: a qualitative study. Family Practice. 2003;20(4):376–381.
35. Werner P, Giveon SM. Discriminatory behavior of family physicians toward a person with Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2008;20(4):824–839.
36. Weiss MG, Ramakrishna J, Somma D. Health-related stigma: rethinking concepts and interventions. Psychol Health Med. 2006;11(3):277–287.
37. Byrne P. Psychiatric stigma. Br J Psychiatry. 2011;178:281–284.
38. Ostman M, Kjellin L. Stigma by association. Psychological factors in relatives of people with mental illness. Br J Psychiatry. 2002;181:494–498.
39. Wahl O F. Mental health consumers' experience of stigma. Schizophr Bull. 1999;25(3):467–478.

Konflikt intresów:
Autorzy nie zgłaszają konfliktu intresów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Marek Mazurek
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
tel: +48-731433212
e-mail: marekmazurek@hotmail.com

Nadesłano: 10.05.2018
Zaakceptowano: 14.06.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

THE MAIN METHODS OF TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES BY MEDICINAL PLANTS

GŁÓWNE METODY TERAPII CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO Z WYKORZYSTANIEM ROŚLIN LECZNICZYCH

Kostyantyn L. Kosyachenko, Ivanna V. Sakhanda
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: In recent years, a fundamentally new approach to the treatment of cardiopathology is actively developing, so it consists of the combined use of traditional drugs and medicinal products of plant origin (MP PO), because herbal remedies are mostly compatible with each other and with synthetic medicines, which leads to synergy of their action.
The aim of this work is to briefly consider, on specific examples, the main methods of treating cardiovascular diseases with medicinal plants.
Materials and methods: Situational analysis of the target segment of finished medicinal products (MP) of plant origin for 2012-2017 was held and it indicates a significant potential for using them as a drug therapy or as a preventive measure in many diseases.
Review and Conclusions: Some plants, used to treat cardiovascular diseases, have been considered. The list of plants, that were given, reflects the main approaches to phytotherapy of diseases of the cardiovascular system: this is the use of cardiac glycosides - the first highly effective drugs for the treatment of heart failure, P-active compounds, strengthen the blood vessels and regulate metabolism in the body, a variety of alkaloids, including stimulating the activity of the body, which is important, for example, in hypotension. A number of medicinal plants are representatives of the ruderal flora (motherwort). It causes widespread use of plants in folk medicine. Individual plants are introduced into the culture to produce medicinal products based on them (Valerian, Digitalis, Periwinkle, Astragalus).

KEY WORDS: cardiovascular diseases, phytotherapy, medicinal plants

Wiad Lek 2018, 71, 5, 1279-1283

INTRODUCTION

For the treatment of cardiovascular diseases, various drugs are being developed and used. Their high therapeutic effect is due to a powerful specific effect on a certain process in the body.

Diseases of the cardiovascular system firmly occupy a leading position in the list of diseases that affect the population, regardless of the age and physiological characteristics of its representatives. Various kinds of disorders of the cardiovascular system are the main cause of development of dangerous diseases, worsening of general health, risk of severe pathology. To prevent the emergence of serious ailments, the general strengthening of the circulatory system, traditional medicine offers the use of medicinal and prophylactic purposes of plants whose medicinal properties are checked by time [1, 2].

Violations of the cardiovascular system and the appearance of characteristic diseases are caused by such factors as slagging of the body due to malnutrition, the formation of cholesterol plaques in the cavity of the vessels, decrease in their density and elasticity.

To eliminate the negative phenomena, it is recommended to use various herbs that will help cure existing diseases or prevent the occurrence of such diseases [3].

The composition of most medicinal plants is enriched with a large number of antioxidant substances, flavonoids, essential oils, vitamin complexes and other important microelements.

THE AIM

The aim of this work is to briefly consider, on specific examples, the main methods of treating cardiovascular diseases with medicinal plants.

MATERIALS AND METHODS

Situational analysis of the target segment of finished medicinal products (MP) of plant origin for 2012-2017 was held and it indicates a significant potential for using them as a drug therapy or as a preventive measure in many diseases.

REVIEW AND DISCUSSION

Substances that normalize blood circulation are often used in practical medicine in violation of heart activity and pathological changes in vascular tone. Based on the

Table I. Plants and preparations containing cardiac glycosides

Plant	Parts of the plant, used for the manufacture of drugs	Preparations		Cardiac glycosides contained in new-galenic preparations and preparations of individual glycosides
		Simple, galenic and infusions	New-galenic and individual glycosides	
Digitalis (Digitalis) purple (purpurea) rusty (ferruginea) woolly (lanata)	Leaves	Powder Extract	Digitoxin Gitoxin Cordigit Digalen-neo Lantozide Digoxin Celanide	Digitoxin Gitoxin Digitoxin and Gitoxin Digitoxin, Gitoxin Digoxin Lantozide –C (Dihylanide-C)
Smooth strophant (Strophanthus gratus) Strophant Kombyo (Strophantus Kombe)	Seeds		Strophanthine G (ouabain) Strophanthine K	Strophanthine-G K- Strophanthine K- Strobathoside
Lily of the valley (Convallaria)	Grass (leaves and inflorescences)	Tincture	Korglikon	Covallasid Convallatoxin
Adonis (Adonis vernalis)	Grass	Infusion Extract	Adonisid	Adonitoxin Tsimarin
Onions Marine (Scilla maritima)	Bulbs	Tincture	Szilaren	Szilaren

clinical application of these drugs, the following groups can be distinguished.

I. Remedies for heart disorders:

a) with heart failure;
b) for violations of the rhythm of heartbeats;
c) with insufficient blood supply to the myocardium.

II. Remedies used in pathological conditions accompanied by changes in blood pressure:

a) with arterial hypertension;
b) with hypotensive states.

Regular consumption of decoctions and infusions, prepared on the basis of medicinal herbs as a medicinal product, makes it possible to obtain the following positive results:

1. Systematically occurring stress, nervous overstrain, depressive conditions often become the causes of vascular disease. Any phytotea for vessels and myocardium, the composition of which is enriched with valerian or melissa, will help to have a soothing effect and bring the psychoemotional state of the patient into relative norm.
2. The beneficial effect of medicinal fees promotes stimulation of circulatory processes, which in turn increases the number of incoming nutrients and oxygen to organs and tissues at times.
3. Some types of plants help significantly reduce pressure and bring the patient into a relatively normal state.
4. But it should be remembered that permanent effect with the help of such remedies can only be provided by long-term use.
5. Penetrating into the tissues of vessels and veins, the active components contribute to their strengthening, increasing elasticity and preventing the fragility of the vascular walls.

The spectrum of medicinal plants, used in the treatment of vascular pathologies and diseases, is incredibly extensive. To achieve the desired result, you should choose a certain plant that has properties which help to eliminate existing pathologies.

For more than 200 years, cardiac glycosides have been the main drugs for the treatment of patients with heart decompensation. However, a more detailed study of the genesis of chronic heart failure and a broad comparative study of cardiac glycosides and other cardiotonics regarding their efficacy and safety over the past two-three decades has led to a revision of their significance in the treatment of chronic heart failure. It turned out that cardiotonics for some time improve the quality of life of patients, but life expectancy not only does not extend, but when using many «non-glycoside» drugs can even be shortened (partly as a result of their arrhythmogenic effect). Although cardiotonics are still being used, they are only one of the components in the complex treatment of chronic heart failure.

The main principle of pharmacotherapy of this pathology is to create the most optimal conditions for the work of the heart. It is advisable to increase the effectiveness of its work not so much through direct cardiostimulating action, as by reducing the excessive burden on the contractile myocardium and creating the most sparing mode of its operation. In a broad sense, this refers to the cardioprotective action of drugs. This can be achieved by improving the blood supply and metabolism of the myocardium, reducing preload and afterload on the heart, normalizing the rhythm of heartbeats, reducing the volume

Table II. Effects of cardiac glycosides in heart failure

Parameters, function	Changes in the cardiovascular system with heart failure	Effects of cardiac glycosides in heart failure
Changes in the activity of the heart		
Systole	Weakened	Strengthens and shortens
Diastole	Shortened	Extends
Shock volume	Increased	Approach the norm (decrease)
Minute volume (cardiac output)		Increases
Heart rate		
Carrying out pulses through the cardiac conduction system	Increased Shortened	Decreased Slows down
Changes in blood circulation		
Venous pressure	Increased	Approaching the norm (decreasing)
Arterial pressure	Sometimes reduced	Approaching the norm (rising)
Blood supply to the heart	Insufficient	Approaching the norm (improves)
Volume of circulating blood	Increased	Approaching the norm (decreasing)
Changes in the functions of organs and tissues, associated with the state of the circulation		
Extracellular fluid in tissues	Edema	Disappearance of edema
Diuresis		
Functions of a number of other internal organs (liver, digestive tract, etc.)	Reduced (oliguria) Disrupted (due to venous congestion)	Approaching the norm (rising) Approaching the norm

of circulating blood, normalizing the function of the blood coagulation system, etc. [4].

Rational pharmacotherapy of chronic heart failure includes a large complex of medicines of different directionality of action. Next we will consider cardiotonic agents (cardiac glycosides).

Cardiac glycosides are substances of plant origin that have a pronounced cardiotonic effect. They increase the efficiency of the myocardium, providing the most economical and, at the same time, effective heart activity. Cardiac glycosides are used in the treatment of heart failure, which most often develops against the background of coronary heart disease, myocardial lesions of different etiology and heart rhythm disturbances.

In medical practice, cardiac glycosides preparations are used, so they are obtained from the following plants [5]:

Digitalis purple *(Digitalis purpurea*) - digitoxin;

Woolly foxglove *(Digitalis lanata)* - digoxin, ceelanid (lanatoside C, isolanide);

Strophete Kombyo *(Strophanthus Kombé*) - strofantin K;

Lily of the valley *(Convallaria)* - korglikon;

Adonis *(Adonis vernalis)* - infusion of herbs of Adonis.

Sources for the production of cardiac glycosides, the drugs used and their active principles are given in Table I. The most interesting are individual glycosides. The main property of cardiac glycosides is their selective effect on the heart. Strengthening of the systole (cardiotonic action, positive inotropic action), associated with the direct effect of drugs on the myocardium, plays a major role in the pharmacotherapeutic effect of cardiac glycosides.

Cardiac glycosides markedly increase the stroke and minute volume of the heart with heart failure. It is important that the work of the heart is increased without increasing oxygen consumption (per unit of work).

It is important that the work of the heart rises against the background of a decrease in the heart rate (negative chronotropic action) and diastole lengthening. It creates the most economical mode of the heart: strong systolic contractions are replaced by sufficient periods of "rest" (diastole), favorable for the restoration of energy resources in the myocardium. The decrease in the rhythm of the heartbeats is largely due to the cardio-cardiac reflex. Under the influence of cardiac glycosides, the endings of the sensitive nerves of the heart are excited and, reflexively, a bradycardia arises through the system of vagus nerves. It is not excluded that a certain role is played by the intensification of heart reflexes from the mechanoreceptors of the sinoaortic zone during systole as a result of an increase in blood pressure. In addition, cardiac glycosides, having a direct inhibitory effect on the conduction system of the heart and toning the vagus nerve, reduce the rate of excitation (negative dromotropic action).

With heart failure, an increase under the influence of cardiac glycosides of its minute volume has a positive effect on blood circulation as a whole (Table II).

The main effect of cardiac glycosides on blood circulation in decompensating the heart is to reduce venous stasis. At the same time, venous pressure decreases and edema gradually disappears. The reflex increase in the heart rate (Bainbridge reflex from the mouth of the upper hollow veins) does not occur with the elimination of venous stasis. The arterial pressure does not change or rises (if it was lowered). Total peripheral resistance of blood vessels decreases, blood supply and oxygenation of tissues improve. Disrupted functions of internal organs (liver, gastrointestinal tract, etc.) are restored. due to the normalization of the general hemodynamics, cardiac glycosides can improve the blood

supply of the heart (a slight direct coronary-exerting effect is noted in the preparations of digitalis, when these drugs are administered at high doses).

Preparations of cardiac glycosides are absorbed from the gastrointestinal tract unequally. More lipophilic digitoxin (90-95%) and digoxin (50-80%) are absorbed very well, -celanide (20-40%) is absorbed well. Strophanthin is very poorly absorbed (2-5%) and partially destroyed. Glycosides of the lily of the valley are largely destroyed in the digestive tract. Therefore enterally expediently to enter mainly preparations of digitalis (digoxin). Inside take also drugs of Adonis (infusion of herbs of Adonis).

Cardiac glycosides and the products of their transformation are mainly excreted by the kidneys, and also with bile (they are partially absorbed from the intestine). The duration of action of cardiac glycosides increases with renal pathology.

Digitoxin is excreted mainly in the form of metabolites and conjugates. Digoxin is only in a small part subjected to chemical transformations. Strophanthin is excreted unchanged.

Incomplete atrioventricular block, pronounced bradycardia, acute infectious myocarditis are contraindications to the use of cardiac glycosides. Gently use cardiac glycosides with calcium preparations and with hypokalemia. This is due to the fact that with an increased content of calcium ions in the blood serum, the sensitivity of the myocardium to cardiac glycosides increases and, accordingly, the possibility of toxic effects of these drugs increases. Similarly, the effect of cardiac glycosides varies with a decrease in the potassium ion content (which can occur with the use of diuretics, diarrhea, postoperative diuretics) [6].

Infusion of clover and hawthorn.

For the prevention of diseases of the cardiovascular system, as well as for the complex treatment of such diseases, a universal collection is recommended, where the main components are the inflorescences of meadow clover and hawthorn berries.

To prepare such herb collection, the following types of medicinal plants should be joined in equal parts:

- pre-milled willow bark;
- inflorescence of red clover;
- dried or fresh hawthorn berries;
- ziziphora;
- cranberry leaves;
- leaves of ginkgo biloba.

A couple of large tablespoons of the prepared mixture should be filled with half a liter of pre-heated water, and boiled for ten minutes. Use this remedy for half a glass twice a day.

Infusion of lemon balm and yarrow.

Effective herbal collection for the cardiovascular system, which includes yarrow and lemon balm, improves the processes of metabolism and circulation, strengthens the vascular walls, and also increases their elasticity several times.

In order to prepare such remedy, it is necessary to prepare a mixture comprising the following kinds of medicinal plants:

- 2 tbsp. chopped anise seeds;
- 1 tbsp. dried lemon grass;
- 1 tbsp. preliminarily ground valerian roots;
- 1 tbsp. umbrellas of the yarrow.

The resulting mixture in the amount of a dessert spoon should be steamed with a glass of boiling water, then wrap the container with the received infusion with a warm towel and let stand for several hours. Divide the finished medicine into two equal parts, then drink in two meals during the day.

Effective treatment of the circulatory system with herbs can be done by taking a collection of hawthorn and motherwort. This variant of the drug mix helps to strengthen and improve the functioning of the heart muscle, cleans the vessels of cholesterol, increases the elasticity of tissues and has a calming effect [7].

Infusion of mint and valerian.

The next version of the herbal collection has a mild sedative effect, promotes the stimulation of metabolic processes and improves blood flow.

In order to prepare such a decoction, the following medicinal herbs should be prepared:

- two parts of the three-sheeted watch;
- two parts of dried leaves of peppermint;
- three parts of the grass of Angelica;
- three parts of the previously crushed rhizome of valerian.

To prepare a healing mixture, you should brew a small handful of herbal mixture of 500 ml of boiling water, and then boil the resulting infusion for a minimum of half an hour. The finished product should be consumed in the amount of one third of the glass at least three times a day.

Regardless of which herbal preparations are used for the treatment and prevention of diseases, you should always consult with your doctor before using them. Otherwise, there is a risk of side effects and a significant deterioration in the patient's condition.

Hypertensive disease is a very common disease now [8]. Experts note that the disease is getting younger. This disease is characterized by an increase in blood pressure, as well as a violation of the kidneys, heart, nervous system. Deeper organ changes are observed in the marked stages.

These factors contribute to the development of hypertension:

- heredity,
- functional disorders of the nervous and endocrine systems,
- malnutrition and excess weight,
- bad habits (smoking and drinking alcohol),
- decreased motor activity,
- atherosclerosis in old age,
- bad ecology,
- kidney disease.

Hypertensive disease develops due to the following reasons:

- acute and chronic psychoemotional stresses;
- permanent mental overstrain,
- brain injury and its hypoxia (oxygen starvation),
- age-related hormonal changes (climacteric period),
- salt abuse.

Hypertension can be accompanied by the following symptoms:
- pain and discomfort in the heart,
- headaches, dizziness, hearing loss, noise in the head,
- decreased visual acuity,
- flies, spots, circles before the eyes,
- shortness of breath.

Arterial pressure in hypertensive disease goes beyond the boundary of 140/90 mm Hg.Art. At the beginning of the disease, the pulse is normal, at later stages, its increase and arrhythmia are observed.

It is important to note that the disease may not manifest itself at an early stage and can be detected accidentally during routine clinical examination.

It is necessary to establish the cause of the disease to treat of hypertension, including medicinal plants.

High-risk patients should increase their physical activity, pick up classes that provide a safe level of load. Showing physical exercises for half an hour several times a week.

Healthy people are encouraged to visit the pool, group sports (volleyball, basketball, tennis). At any age yoga classes are shown. Concerning specific loads, you should consult your doctor.

Doctors are especially advised to engage in fresh air or at least in a well-ventilated room. Aeration increases the supply of tissues with oxygen, burns up fat, brings pleasure, improves mood.

CONCLUSIONS

Some plants, used to treat cardiovascular diseases, have been discussed above. The list of plants, that were given, reflects the main approaches to phytotherapy of diseases of the cardiovascular system: this is the use of cardiac glycosides - the first highly effective drugs for the treatment of heart failure, P-active compounds, strengthening blood vessels and regulating metabolism in the body, various alkaloids, stimulating the activity of the body, which is important, for example, in hypotension. A number of medicinal plants are representatives of the ruderal flora (Motherwort). It causes widespread use of plants in folk medicine. Individual plants are introduced into the culture to produce medicinal products based on them (Valerian, Digitalis, Periwinkle, Astragalus).

A special stage of treatment is the rehabilitation of persons who have suffered acute cardiovascular disease in a sanatorium. Here, the balneological procedures (baths, showers), physiotherapy techniques are used to the full, you can learn autogenous training. Specialists trained in curative physical education, conduct group sessions with patients, depending on the type of pathology. Sanatoria use the benefits of the climate zone, recommended terencuri (measured routes) in the woods or the seaside. At the same time, a person breathes with phytoncides of needles, charged by electrodes of water spray. Local sanatoria use mineral water, herbal treatment, massage.

We learned that plants are widely used in medicine. A significant part of modern pharmaceuticals, used for the treatment of cardiovascular diseases, is the continuation of those approaches that were started by the use of herbal preparations.

REFERENCES

1. Barnaulov OD. Phytotherapy of patients with cardiovascular diseases. Petersburg: 2010, p. 42-78.
2. Korsun VF, Korsun EV, Malyshko MA. History of phytotherapy in Belarus. Minsk: 2012, p. 13-32.
3. Korsun VF, Roizman SA, Chuyko TV. Phytotherapy of cardiovascular diseases. Minsk: 2003, p. 112-134.
4. Kryvtsk AA, Kuntcevich LP. Vegetable world: thematic vocabulary. Minsk: 2001, p. 66-82.
5. Ogrenich NA. Methodology of phytotherapy. 2014;12(5):175-198.
6. Sakhanda IV, Nehoda TS, Syatynya ML. Expert estimation of therapeutic effectiveness of medicinal herbs used in cardiovascular diseases. Odessa: 2015, p. 12-13.
7. Syatynya ML, Nehoda TS, Sakhanda IV. The role of herbal medicines in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Bulgaria: 2015, p. 12-14.
8. Syatynya ML, Nehoda TS, Sakhanda IV. Structure and dynamics of the development of cardiovascular morbidity in the population. Poland: 2015, p. 17-19.
9. Syatynya ML, Nehoda TS, Sakhanda IV. The use of medicinal plants the treatment of cardiovascular diseases. Nauka i studia. 2015;8:38–42.

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. Sakhanda
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
tel: +380991943687
e-mail: sahanda.ivanna@ukr.net

Received: 25.05.2018
Accepted: 10.08.2018

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT

FULMINANT MENINGOCOCCEMIA IN ADULT CAUCASIAN MALE

PIORUNUJĄCA MENINGOKOKCEMIA U DOROSŁEGO MĘŻCZYZNY RASY BIAŁEJ

Vasyl D.Moskaliuk[1], Aniuta S.Sydorchuk[1], Yurii M.Andreychyn[2], Yurii O.Randiuk[1], Andrii M.Sokol[1], Vasyl D.Sorokhan[1], Nonna A.Bogachyk[1], Oksana I.Goliar[1], Yadviga V.Venglovska[1]

[1] DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE AND INFECTIOUS DISEASES, HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

[2] DEPARTMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGY, OPHTHALMOLOGY AND NEUROSURGERY, STATE HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT "I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY OF MINISTRY PUBLICH HEALTH OF UKRAINE", TERNOPIL, UKRAINE

ABSTRACT

Meningococcal infection remains a leading cause of morbidity and mortality. Based on the sequence of pathophysiological mechanisms and the agent and host factors, a wide spectrum of presentations may be seen. Here we report a non-fatal case of fulminant form of meningococcemia beginning as food poisoning complicated with shock I degree due to partially adrenal hemorrhage in Caucasian adult male.

KEY WORDS: meningococcemia, hemorrhagic rash, arthritis, differential diagnosis, treatment

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1284-1287

INTRODUCTION

Nowadays the generalized forms of meningococcal infection in the form of meningococcal sepsis (meningococcemia), meningococcal meningitis or its combination (meningococcemia + meningitis) are severe forms of meningococcal infection that accompanied by a relatively high mortality (12-20%, it can be as high as 40-50% with fulminant meningococcemia) and invalidating complications (deafness, blindness, hydrocephalus, etc.) [7, 10]. The success of treatment of these conditions is determined by the early administration of etiotropic and pathogenetic agents [8].

CLINICAL CASE

We are reporting a case of meningococcal infection - fulminant meningococcemia, complicated by an infectious-toxic shock of 1 stage, acute adrenal insufficiency.

A 33-year-old Caucasian male patient was admitted to the infectous disease department of Regional Municipal Institution "Chernivtsi Regional Clinical Hospital" on 23rd Nov 2017 at 10 AM with complains of general weakness, nausea, two episodes of vomiting, abdominal pain, chills, fever 38˚C, and four bowel movements without abnormal admixture for the past 24 hours. The onset of illness was acute, when the mentioned above complaints appeared. Physical examination was performed. Vitals signs: T – 37.8˚C, HR – 106 beats per min, RR – 20 breaths per minute, BP – 120/80 mm Hg.; General – No acute distress, alert, awake, sitting up in bed; HEENT – pupils equally round and reactive to light and accommodation bilaterally, tongue is covered with white coating, moderate hyperemia of the mucous membranes of the oropharynx; Neck – supple, no jugular venous distention, no lymphadenopathy, no carotid bruit; Cardiovascular – regular rate and rhythm, S1 and S2 are mufflered, no murmurs, rubs, or gallops, point of maximal intensity non displaced and non sustained; Lungs – clear to auscultation bilaterally, no rales/rhonchi/wheezes, no egophany, no tactice fremitus, normal percussion; Abdomen – normal bowel sounds normal in all four quadrants. Soft, non-distended, tender in the epigastric area and near umbilicus; Extremeties – no edema, cyanosis or clubbing; Neurological – cranial nerve II through XII intact, no focal deficit; Skin – intact, no rashes, no lesions, no erry-thema; Lymph nodes – no lymphadenopathy; Musculoskeletal - normal range of motion, no joint swelling or errythema; Feces is liquid, without abnormal admixure.

Preliminary diagnosis was put on: Food-borne infection.

The patient was prescribed: Oral rehydration solusion "Trisolum" - 400.0 ml PO once, Ringer's solution - 400.0 ml IV once, Nifuroxazide richter 200 mg PO QID for 5 days, norfloxacin 400 mg PO BID for 5 days. The patient was feeling better after rehydration treatment.

The patient began to complain on dryness in the mouth, sore throat, blurred vision at 12:45 PM. A moderate hyperemia of tonsils, pupils equally round and reactive to light and accommodation bilaterally were revealed with physical examination.

Fig. 1. Hemorrhagic rash on the arm

Fig. 2. Hemorrhagic rash on the leg

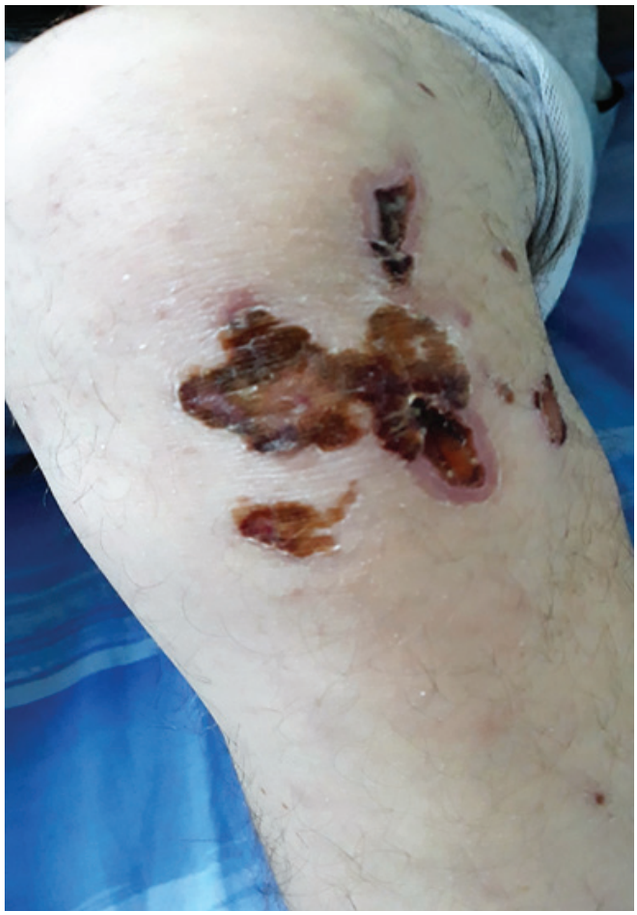


Fig. 3. Formation of crust

Fig. 4. The exfoliation of crust

Table I. Indices of complete blood count

date	erythrocytes	hemoglobin	color indicator	platelets	leukocytes	eosinophils %	bands %	segments %	lymphocytes %	monocytes %	ESR / mm/hr
23.11.17	$2,8\times10^{12}$/l	88 g/l	0,9	120×10^{9}/l	$9,5\times10^{9}$/l	0	28	44	14	14	17
26.11.17	$3,1\times10^{12}$/l	91 g/l	0,9	110×10^{9}/l	$18,7\times10^{9}$/l	0	12	72	12	4	45
29.11.17	$3,7\times10^{12}$/l	111 g/l	0,9	180×10^{9}/l	$15,2\times10^{9}$/l	2	10	35	31	22	16
04.12.17	$3,6\times10^{12}$/l	116 g/l	0,9	160×10^{9}/l	$4,7\times10^{9}$/l	2	7	63	17	11	25
14.12.17	$3,8\times10^{12}$/l	118 g/l	0,9	170×10^{9}/l	$6,8\times10^{9}$/l	0	4	68	22	6	35

The patient started complaining of dizziness, headache, and general weakness at 06:15 PM. Physical examination was performed. Vitals signs: T – 37.8˚C, HR – 120 beats per min, RR – 20 breaths per minute, BP – 90/50 mm Hg.; General – No severe weakness, lying back in bed; HEENT – pupils equally round and reactive to light and accommodation bilaterally, tongue is covered with white coating, moderate hyperemia of the mucous membranes of the oropharynx; Neck – supple, no jugular venous distention, no lymphadenopathy, no carotid bruit; Cardiovascular – regular rate and rhythm, S1 and S2 are mufflered, no murmurs, rubs, or gallops, point of maximal intensity non displaced and non sustained; Lungs – clear to auscultation bilaterally, no rales/rhonchi/wheezes, no egophany, no tactice fremitus, normal percussion; Abdomen – soft, non-tendered, non-distended, no hepatosplenomegaly; Extremeties – no edema, cyanosis or clubbing; Neurological – Kernig's sign and Brudzinski's sign are negative, cranial nerve II through XII intact, no focal deficit; Skin – intact, no rashes, no lesions, no erythema; Lymph nodes – no lymphadenopathy; Musculoskeletal - normal range of motion, no joint swelling or errythema; Patient had two bowel movements since last evaluation. The stool was liquid. 4 mg dexamethasone IM was administered to patient, however, the patient's condition did not improve, but acutely deteriorated: a hemorrhagic rash with star-like appearance, dark red in color, 3 to 15 mm in size appeared on the abdomen, the truck, the buttocks, the face, and the extramities at 06:30 PM. The blood pressure dropped to 60/40 mm Hg, HR - 120 beats per min. Meningococcemia was suspected (Fig. 1, 2).

The antibacterial medications were added to the treatment (chloramphenicol succinate 1.0 g PO BID and penicillin 12 million UN IM OD). The patient was examined by intensive care specialist at 06:45 PM. The toxic-bacterial shock, NYHA CH I was diagnosed. It was recommended to continue hormonal and detoxification treatment. The patient was transferred to the intensive care unit at 10 PM. Vital signs: T – 37.0˚C, HR – 100 beats per min, RR – 20 breaths per minute, BP – 60/40 mm Hg. There were hemorrhagic rash throughout the body, some of them with necrosis in the center. The daily dose of penicillin was increased to 48 million UN, dexamethasone was replaced with hydrocortisone 800 mg PO OD, sterofundin isotonic 500 ml IV OD, 10% glucose with insulin (8 UN) IV OD, asparcam - 10.0 ml IV OD, cocarboxylase -100 mg IV OD, furosemide - 2.0 ml IV OD were added to treatment in the intensive care unit. The patient's condition remained very bad the next day. The body temperature was within the normal range, but there were bleeding in the conjunctiva of both eyes, joint pain, especially in the left knee and left ankle joints, feeling of numbness of the fingers. The final diagnosis was put: Meningococcal infection. Meningococcemia, fulminant form. Acute adrenal failure. Infectious-toxic shock I stage. The meningococcus serogroups W135 was isolated from the nasopharynx swab by bacteriological examination. No pathogens have been isolated in the stool culture by bacteriological study. The weakness, redness, pain and edema of the left knee and left ankle joints still persisted on 25th Nov 2017, but general condition of the patient was with positive dynamics: the appearance of new hemorrhages were stopped, hemodynamics were stabilized (HR 88 beats per min, BP 110/70 mm Hg), the body temperature was stable. The patient in a state of moderate severity was transferred to the infectious disease department a week later. During the staying in the mentioned above department, the patient still complained of general weakness, edema and pain in the left knee and left ankle joints. Gradually, on the spot of hemorrhagic rashes, crust were formed, some of them began to be exfoliated (Fig. 3, 4).

The etiotropic treatment was continued, but the dose of penicillin was reduced to 24 million UN IM per day for 5 days, followed by a decrease to 12 million UN IM per day for 5 days. The dose of hormonal drugs was gradually reduced as well.

There were prescribed ibuprofen 0.2 g PO QD for joint pain, probiotics, vitamins of group B, folic acid.

In the course of blood works in the dynamics (Table), obtained results were characteristic for the inflammatory process of bacterial etiology which were persisted during the first week of illness (leukocytosis, shift in leukocytic formula to the left, lymphopenia and monocytopenia), as well as signs of short-term normohromic anemia, hypoproteinemia (58 g/l). During the period of hemorrhagic syndrome, there was a decrease in the number of platelets and the prothrombin index. There was also a brief increase in the activity of urine amylase (60 mg/l), a tendency for urea (8.0 mmol/l) and creatinine (180.5 mmol/l) to increase. The meningococcus was not isolated in the control studies of swabs from the nasopharynx. The patient was discharged home on the 29's day from the moment of the illness.

CONCLUSIONS

Fulminant meningococcemia is septicaemia caused by gram-negative Neisseria meningitidis and its toxin with rapid appeared heamorrhagic star-shaped rash over skin tissues [2, 4]. N. meningitidis is a frequent colonizer of the human nasopharyngeal mucosa, and only a very small proportion of infections proceed to bacteriemia [1, 3]. The clinical manifestation of bacteremia is depending on bacterial concentration in blood [6, 9]. A low level of meningococcemia is likely to be associated with limited vascular colonization and few purpuric lesions [5, 11].

General toxicosis caused by N.meningitidis W-135 dominated initially, masked with symptoms of an acute enteric infection. Perhaps this was due to sub-serous peritoneal hemorrhages that preceded the appearance of a hemorrhagic skin rash.

The disease had progressed fulminantly, with an hourly increase of thrombohemorragic syndrome and impaired platelet count, which is now quite rare in adult patients, as well as the manifested phenomena of poliarthritis.

This non-fatal case elucidates the crucial importance of detailed physical examination, considering urgent pathologic life-threating conditions. The timely N.meningitidis culture diagnostics ensured the early appointment of etiotropic and pathogenetic holiatry, provided successful treatment of fulminant meningococcal disease and avoidance of lethal outcome.

REFERENCES

1. Brandtzaeg P., van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. Methods Mol Biol. 2012. 799:21-35.
2. Campsall P., Laupland K., Niven D. Severe meningococcal infection: a review of epidemiology, diagnosis, and management. Crit Care Clin. 2013 Jul. 29 (3):393-409.
3. Christensen H., May M., Bowen L., Hickman M., Trotter C. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010 Dec. 10(12):853-61.
4. Coureuil M., Join-Lambert O., Lécuyer H., Bourdoulous S. Pathogenesis of meningococcemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Jun 1. 3 (6).
5. Darton T., Guiver M., Naylor S., Jack D., Kaczmarski E., Borrow R, et al. Severity of meningococcal disease associated with genomic bacterial load. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1. 48(5):587-94.
6. Horino T., Kato T., Sato F., Sakamoto M. et al. Meningococcemia without meningitis in Japan. Intern Med. 2008. 47(17):1543-7.
7. Razminia M., Salem Y., Elbzour M., Teves D., Deshmukh H., Khosla S. Importance of early diagnosis and therapy of acute meningococcal myocarditis: a case report with review of literature. Am J Ther. 2005 May-Jun. 12(3):269-71.
8. Sprung C., Annane D., Keh D., Moreno R. et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008 Jan 10. 358(2):111-24.
9. Thimmesch M., Bodart E., Gavage P., Misson J.P., Frère J. [Two case reports of meningococcemia. Review of the literature on chronic meningococcemia]. Arch Pediatr. 2016 Jun. 23 (6):595-8.
10. Vyse A., Wolter J., Chen J., Ng T., Soriano-Gabarro M. Meningococcal disease in Asia: an under-recognized public health burden. Epidemiol Infect. 2011 Apr 15. 1-19.
11. Wilder-Smith A., Chow A., Goh K. Emergence and disappearance of W135 meningococcal disease. Epidemiol Infect. 2010 Jul. 138(7):976-8.

Authors' contributions:
According to the order of the Authorship.
Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Aniuta S. Sydorchuk
Pivdenno-Kiltseva str, 21/83
58032 Chernivtsi, Ukraine
tel. +38 099 507 571 3
tel. +38 097 903 946 2
e-mail: sidorchuk@bsmu.edu.ua

Received: 10.05.2018
Accepted: 05.08.2018

Jest program profilaktyki RSV, ale nie wszyscy będą mogli z niego skorzystać

Od 1 marca br. Ministerstwo Zdrowia rozszerzyło program profilaktyki zakażeń wirusem RS dla dodatkowej grupy wcześniaków. Walczyli o to od lat neonatolodzy i rodzice wcześniaków, dlatego radość w marcu była ogromna. Nie trwała jednak zbyt długo, gdyż okazuje się, że nie wszystkie kwalifikujące się do programu wcześniaki będą mogły być objęte profilaktyką. Nie będzie gdzie podać im leku, a sezon RSV za pasem – rozpocznie się w listopadzie. Obecne ośrodki immunizujące nie zdołają wszystkich przyjąć, trzeba otworzyć nowe. Dyrektorzy wybranych szpitali są chętni to uruchomienia u nich punktów podawania leku, ale Narodowy Fundusz Zdrowia twierdzi, że nie ma na to teraz pieniędzy.

Do niedawna program profilaktyki zakażeń RSV obejmował wcześniaki urodzone poniżej 28. tygodnia ciąży i te z dysplazją oskrzelowo-płucną. Było to ok. 1200 dzieci. Rozszerzenie programu o wcześniaki urodzone między 28. a 32. tygodniem ciąży włącznie spowodowało zwiększenie tej liczby do prawie 4000 dzieci. Wcześniaki z ciąż bardziej dojrzałych będą rodziły się także w szpitalach o II stopniu referencji. Dodatkowe ośrodki immunizacyjne powinny znajdować się w szpitalach III stopnia opieki, które dotychczas ich nie miały oraz w wybranych szpitalach II stopnia. W tej chwili są 32 ośrodki immunizacyjne w całej Polsce.

Wirus RS występuje w Polsce od listopada do kwietnia i w tym czasie dziecko powinno przyjąć 5 dawek leku w miesięcznych odstępach. Brak zabezpieczenia przed wirusem i infekcja nim wywołana może spowodować niewydolność oddechową i konieczność ponownego ratowania życia dziecka w oddziale intensywnej terapii. To dlatego środowisko neonatologów od kilku lat walczyło o rozszerzenie programu profilaktyki zakażeń, aby jak największa grupa wcześniaków mogła być zabezpieczona przed tym groźnym wirusem.

Otwarcie nowych ośrodków immunizujących wiązałoby się z koniecznością ogłoszenia i przeprowadzenia nowych przetargów na finansowane programu lekowego. NFZ nie może tego zrobić, bo w obecnym budżecie nie ma zabezpieczonych środków finansowych na ten cel. Potrzebny jest nowy plan finansowy, którego przygotowanie się przedłuża. Narodowy Fundusz Zdrowia obiecał uruchomienie dodatkowej puli pieniędzy na ten cel.

Jako konsultant krajowy dostałam zapewnienie, że znajdą się dodatkowe środki, tak aby oddziały wojewódzkie NFZ mogły jak najszybciej przeprowadzić przetargi. Jako osoba, która czuwa nad odpowiednią organizacją opieki neonatologicznej apeluję, aby te dodatkowe środki były przeznaczone właśnie na ten cel i aby niezwłocznie otworzyć ośrodki immunizacyjne, upraszczając niektóre procedury, jeżeli będzie to konieczne. Wcześniaki nie mogą czekać na podanie immunoglobuliny. Jak nie dostaną leku w sezonie zakażeń, czyli najpóźniej w październiku, to możemy mieć sytuację jak w sezonie 2016/2017, gdzie przynajmniej 6 dzieci zmarło z powodu infekcji RSV. Mam nadzieję, że szybko rozwiążemy tę trudną sytuację – dodała **prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich**.

W 14 na 16 województw baza szpitali akredytowanych do realizacji programu profilaktyki przeciwko zachorowaniom na RSV jest niewystarczająca i nie gwarantuje pełnej realizacji programu. Problem z dostępem do ośrodków immunizujących, a tym samym brak możliwości zabezpieczenia przed RSV może dotyczyć prawie 2000 dzieci.

KONTAKT:
Adriana Misiewicz, Starszy konsultant ds. PR
tel. 607 404 160,
e-mail: adriana.misiewicz@expertpr.pl