



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr9

Rok założenia 1928

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

Copyright: © ALUNA Publishing.

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

Zasady prenumeraty miesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2019

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 Smiiianov	Sumy, Ukraine
Andrzej Jakubowiak	Chicago, USA	Tomasz Szczepański	Katowice, Poland
Oleksandr Katrushov	Poltava, Ukraine	Andrzej Witek	Katowice, Poland
Peter Konturek	Saalfeld, Germany	Zbigniew Wszolek	Jacksonville, USA
Jerzy Korewicki	Warsaw, Poland	Vyacheslav Zhdan	Poltava, Ukraine
Jan Kotarski	Lublin, Poland	Jan Zejda	Katowice, Poland

Managing Editor:

Agnieszka Rosa

amarosa@wp.pl

Graphic design / production:

Grzegorz Sztank

www.red-studio.eu

International Editor:

Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Publisher:

ALUNA Publishing

ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna

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

www.medlist.org

Distribution and Subscriptions:

Bartosz Guterman prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Miesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz poglądowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
 2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest członek Rady Naukowej czasopisma lub zespołu recenzentów – za druk nie pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
 3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
 4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac poglądowych – do 36 000 znaków (20 stron).
 5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
 6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
 7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200-250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
 8. Słowa kluczowe (3-6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov.mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
 9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
 10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
 11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w poglądowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- lanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6].
- 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 Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określanymi przez Komisję Etyczną.
 17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z wartytymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
 18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
 19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
 20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
 21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
 22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

SPIS TREŚCI

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

- Pavlo I. Tkachenko, Artur I. Pankevych, Inna A. Kolisnyk, Andriy M. Gogol
 DIAGNOSTIC INFORMATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE UPPER JAW IN PATIENTS REQUIRED IMPLANT REHABILITATION
 INFORMACJE DIAGNOSTYCZNE UZYSKIWANE DZIĘKI TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ SZCZĘKI U CHORYCH WYMAGAJĄCYCH REHABILITACJI IMPLANTU 1645
- Agata Gołba, Tomasz Soral, Agnieszka Młynarska, Monika Dzierzawa, Adriana Kowalik-Kabat, Beata Dębska, Piotr Kulesza, Karol Sanecki, Jolanta Pol-Romik, Piotr Żurawski, Michał Pieczara, Jacek Durmała, Czesław Marcisz, Krzysztof S. Gołba
 KINEZJOFOBIA U PACJENTÓW ZE SCHORZENIAMI UKŁADU KRĄŻENIA
 KINESIOPHOBIA IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE 1653
- Алексей Б. Сторожук, Алексей Б. Панасенко, Борис Г. Сторожук, Татьяна Н. Платонова, Лариса А. Сторожук, Эдуард В. Луговской, Ирина Б. Селезнёва, Татьяна В. Довгалюк
 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА С ЦЕЛЮ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ У БОЛЬНЫХ ХБП VД СТАДИИ
 DISCRIMINANT ANALYSIS FOR PROGNOSIS OF THROMBOPHILIA DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH STAGE VD CKD 1661
- Monika Rzadkowska, Łukasz Kikowski, Kamila Gworys
 OCENA WPŁYWU TERAPEUTYCZNEGO WYBRANYCH ZABIEGÓW FIZJOTERAPEUTYCZNYCH NA LECZENIE OBRZĘKU LIMFATYCZNEGO ORAZ OCENA STANU WIEDZY DOTYCZĄCEJ CZYNNIKÓW RYZYKA, POZYSKIWANIA INFORMACJI I PROFILAKTYKI PRZECIWOBRZĘKOWEJ U KOBIET PO OPERACYJNYM LECZENIU NOWOTWORU PIERSI
 EVALUATION OF THE THERAPEUTIC IMPACT OF SELECTED PHYSIOTHERAPY TREATMENTS ON THE TREATMENT OF LYMPHOEDEMA AND THE ASSESSMENT OF THE STATE OF KNOWLEDGE ON RISK FACTORS, INFORMATION ACQUISITION AND PROPHYLAXIS AGAINST WOMEN AFTER SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER 1666
- Богдан Б. Татарин, Анна Є. Крижанівська, Володимир В. Голотюк, Юрій Д. Партикевич
 ХІМОТЕРАПЕВТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ОБОДОВОЇ КИШКИ
 CHEMOTHERAPY IN COLON CANCER 1674
- Svitlana B. Semenenko, Svitlana U. Karatieieva, Ksenia V. Slobodian, Oksana V. Bakun, Oksana I. Yurkiv
 PECULIARITIES OF THE INFLUENCE NITROGEN MONOXIDE SYNTHESIS BLOCKADE ON CIRCADIAN ORGANIZATION OF KIDNEY ACID-REGULATING FUNCTION UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND HYPERFUNCTION
 CHARAKTERYSTYKA WPŁYWU ZAHAMOWANIA SYNTEZY TLENKU AZOTU NA OKOŁODOBOWĄ NERKOWĄ REGULACJĘ RÓWNOWAGI KWASOWO-ZASADOWEJ W WARUNKACH NADMIERNEJ AKTYWNOŚCI SZYSZYNKI 1681
- Dariusz Jagielski, Dorota Zysko, Krystian Josiak, Piotr Niewiński, Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski
 PACJENT Z INTERWENCJĄ WSZCZEPIALNEGO KARDIOWERTERA-DEFIBRYLATORA W SZPITALNYM ODDZIALE RATUNKOWYM
 PATIENT WITH THE INTERVENTION OF AN IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IN A HOSPITAL EMERGENCY DEPARTMENT 1685
- Оксана Л. Фучко
 ІМУНОТРОПІ РЕАКЦІЇ НА БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ВОДОЮ «НАФТУСЯ» У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА БЕЗКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ
 IMMUNOTROPIC REACTION ONTO BALNEOTHERAPY BY MINERAL WATER «NAFTUSIA» OF WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THE THYROID GLAND AND NON-CALCULAR CHOLECYSTITIS 1690
- Olena L. Zolotukhina, Iuliia G. Romanova, Ilona V. Gerasimova, Lyudmila S. Kravchenko, Irina M. Tkachenko
 EFFICIENCY OF LOCAL THERAPY WITH THE USE OF A NEW PREPARATION FOR ORAL CARE AT PERIODONTITIS IN THE COURSE OF HYPERPEPTIC GASTRITIS AFTER TOBACCO SMOKE INTOXICATION
 SKUTECZNOŚĆ DOUSTNEGO STOSOWANIA NOWEGO PREPARATU W MIEJSCOWEJ TERAPII ZAPALENIA OZĘBNEJ W PRZEBIEGU NADKWAŚNEGO NIEŻYTU ŻOŁĄDKA PO ZATRUCIU DYMEM NIKOTYNOWYM 1695
- Agnieszka Jankowska, Olga Hadław-Klimaszewska, Sylwia Krukowska, Paulina Klimkiewicz, Robert Klimkiewicz, Anna Kubsik-Gidlewska, Katarzyna Janczewska, Patrycja Widłak, Justyna Laskowska, Natalia Szlaska, Tomasz Nowakowski, Kamil Koszela, Marta Woldańska-Okońska
 OCENA SKUTECZNOŚCI KOMPLEKSOWEJ NEUROREHABILITACJI U CHORYCH PO UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU
 AN ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE NEUROREHABILITATION IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE 1701
- Світлана В. Возіанова, Олена О. Дядик, Вікторія В. Бойко, Ярослав С. Радкевич
 ГЕНЕТИЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІДПОВІДІ НА СТАНДАРТНУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЕЙ ТА ПІДШОВ
 GENETIC-MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF RESPONSE TO STANDARD THERAPY IN PATIENTS WITH DYSIDROTIC ECZEMA OF PALMS AND SOLES 1707
- Joanna Głogowska-Szeląg
 OCENA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY BMD I WSKAŹNIKIEM MASY CIAŁA BMI U KOBIET Z OSTEOPOROZĄ POMENOPAUZALNĄ
 ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BMD AND BODY MASS INDEX BMI IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS 1714
- Oleg G. Makarov, Volodymyr K. Likhachov, Olena O. Taranovska, Ludmila M. Dobrovska, Vyktorya L. Vashchenko
 ROLE OF UTERINE BLOOD FLOW DISTURBANCES IN THE DEVELOPMENT OF LATE GESTOSIS
 ROLA ZABURZEŃ PRZEPŁYWU KRWI W MACICY W ROZWOJU PÓŹNEGO ZATRUCIA CIĄŻOWEGO 1719
- Михайло А. Лучинський, Віталій М. Лучинський, Богдан О. Паласюк, Юлія І. Лучинська, Людмила О. Пацкань, Ольга О. Стаханська
 СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РІЗНИХ УМОВАХ ДОВКІЛЛЯ
 STATE OF BONE IN CHILDREN LIVING IN DIFFERENT CONDITIONS OF ENVIRONMENT 1722
- Daniel Celiński, Krzysztof Mitura, Leszek Szpakowski, Sławomir Piłip, Klaudiusz Nadolny, Robert Gałązkowski
 NAGŁE ZATRZYMANIA KRĄŻENIA W OBRĘBIE DZIAŁANIA POGOTOWIA RATUNKOWEGO W SIEDLCACH W LATACH 2013–2016
 SUDDEN CARDIAC ARRESTS IN YEARS 2013–2016 WITHIN OPERATION AREA OF SIEDLCE EMERGENCY AMBULANCE SERVICE 1729
- Olena O. Fastovets, Roman A. Kotelevskiy, Rostyslav Yu. Matvyeyenko
 THE EFFECT OF ENDODONTICS AND CROWN RESTORATION TECHNIQUES ON THE PROGNOSIS OF TREATMENT NON-VITAL TEETH
 WPŁYW TECHNIK ENDODONTYCZNYCH I TECHNIK ODBUDOWY KORONY NA ROKOWANIE W LECZENIU ZĘBÓW Z MARTWĄ MIAZGĄ 1738
- Кирилл В. Комзин, Пальмира Г. Петрова, Алена А. Стрекаловская, Сергей Н. Самсонов, Светлана С. Паршина, Юлиана В. Терентьева
 ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ CYP11B2, GNB3 И NOS3 У РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ ЯКУТИИ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE CYP11B2, GNB3 AND NOS3 GENES IN VARIOUS ETHNIC GROUPS OF ARCTIC ZONE OF YAKUTIA SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION 1742

Юрій І. Силенко, Ігор В. Животовський, Марина В. Хребор, Богдан Ю. Силенко, Олена А. Писаренко ОЦІНКА СИЛИ АДГЕЗІЇ НА ЗСУВ ПРИ ФІКСАЦІЇ ВІНІРІВ ASSESSMENT OF ADHESION ON OFFSET AT FIXATION OF VENEERS	1749
Tetiana S. Gruzieva, Liudmyla I. Galienko, Ihor M. Pelo, Sergii T. Omelchuk, Olena Y. Antonuk HEALTH AND LIFESTYLE OF STUDENTS' YOUTH: STATUS, PROBLEMS AND WAYS OF SOLUTION ZDROWIE I STYL ŻYCIA MŁODZIEŻY STUDENCKIEJ: AKTUALNY STATUS, PROBLEMY I METODY ICH ROZWIĄZANIA	1753
Марія А. Знаменська, Геннадій О. Слабкий, Тетяна К. Знаменська ДО ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КОМУНІКАЦІЇ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я THE ISSUE OF COMMUNICATIONS IN HEALTH CARE SYSTEM	1759
PRACE POGŁĄDOWE / REVIEW ARTICLES Evgeniya B. Radzishvskaya, Oлександр A. Vyhivskiy, Violetta B. Kalnytska PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE DONOR DRUGS ADMINISTRATION IN OBSTETRIC PRACTICE ODMIENNOŚCI W PODAWANIU LEKÓW BĘDĄCYCH DONORAMI TLENKU AZOTU W PRAKTYCE POŁOŻNICZEJ	1765
Barbara Bober, Martyna Zaleska, Maciej Kołodziej, Łukasz Kowalski, Marek Saracyn LECZENIE NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS WITH RADIO-LABELED SOMATOSTATIN ANALOGUES	1770
Karina Badura-Brzoza, Magdalena Piegza SENSE OF COHERENCE IN SELECTED ALLERGIC DISEASES POCZUCIE KOHERENCJI W WYBRANYCH CHOROBAH ALERGICZNYCH	1774
Владислав І. Теремецький, Олександр М. Музичук, Олена Ю. Салманова, Ольга Ю. Кириченко, Руслан В. Ігонін ПРОБЛЕМИ ПИТАННЯ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОСІБ, ЗАСУДЖЕНИХ ДО ПОЗБАВЛЕННЯ ВОЛІ PROBLEMS OF MEDICAL PROTECTION OF PERSONS SENTENCED TO IMPRISONMENT	1777
Halina Borgiel-Marek, Iwona Niedzielska ROLA WYBRANYCH CYTOKIN W SUROWICY KRWI CHORYCH Z RAKIEM JAMY USTNEJ JAKO MARKERA NOWOTWOROWEGO. DONIESIENIE WSTĘPNE THE ROLE OF SELECTED CYTOKINES IN THE SERUM OF PATIENTS WITH ORAL CANCER AS A CANCER MARKER. PRELIMINARY REPORT	1781
Oлександр A. Nazarchuk, Dmytro V. Dmytriiev, Kostyantyn D. Dmytriiev, Halyna H. Nazarchuk, Bogdan V. Zaletskiy CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS CHARAKTERYSTYKA POWIKŁAŃ INFEKCYJNYCH U KRYTYCZNIE CHORYCH PACJENTÓW	1784
Ewa Czapirńska-Ciepiela TREATMENT OF MIGRAINE IN A PATIENT WITH EPILEPSY LECZENIE MIGRENY U PACJENTA Z PADACZKĄ	1793
Надія Я. Жилка, Іван С. Миронюк, Геннадій О. Слабкий ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ CHARACTERISTICS OF THE REPRODUCTIVE HEALTH OF FEMALE POPULATION IN UKRAINE	1803
Юліан Г. Кияк, Оріся Ю. Молчко, Олег Ю. Білянський КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ CARDIOREHABILITATION OF HYPERTONIC DISEASE	1809
Przemysław Żuratyński, Daniel Ślęzak, Marlena, Anna Tyrańska-Fobke, Kamil Krzyżanowski, Klaudiusz Nadolny, Sylwia Jałtuszevska, Wioletta Mędrzycka-Dąbrowska ROLA SEGREGACJI MEDYCZNEJ PODCZAS ZDARZEŃ MASOWYCH ORAZ JEJ WYKORZYSTANIE NA PRZYKŁADZIE DZIAŁAŃ RATUNKOWYCH PO KATASTROFIE BUDOWLANEJ NA TERENIE MIĘDZYNARODOWYCH TARGÓW KATOWICKICH THE ROLE OF MEDICAL SEGREGATION DURING MASS EVENTS AND ITS USE ON THE EXAMPLE OF RESCUE OPERATIONS AFTER A CONSTRUCTION DISASTER ON THE PREMISES OF THE INTERNATIONAL KATOWICE FAIR	1815
Тетяна Й. Пурденко, Наталя В. Литвиненко, Людмила Й. Островська, Вікторія М. Гладка, Галина Я. Силенко, Катерина А. Таряник ДО ПРОБЛЕМИ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ В НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ON THE PROBLEM OF SYNCOPAL CONDITIONS IN THE NEUROLOGICAL PRACTICE	1823
Paweł Warmus, Monika Adamczyk-Sowa UDAR MÓZGU JAKO PIERWSZA MANIFESTACJA MIGOTANIA PRZEDSIÓNKÓW STROKE AS THE FIRST MANIFESTATION OF ATRIAL FIBRILLATION	1829
Александр Д. Гавловский, Ирина А. Голованова, Наталья В. Харченко РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАСТРОЙСТВА RETROSPECTIVE ANALYSIS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER	1835
OPISY PRZYPADKU / CASE REPORTS Marta Cybulska, Joanna Głogowska-Szeląg CHOROBY PRZYŻĘBIA A RYZYKO OSTEOPOROZY — OPIS PRZYPADKU PERIODONTAL DISEASES AND RISK OF OSTEOPOROSIS — CASE REPORT	1841
Viktor Konoplitskyi, Vasyl Pogorilyi, Oksana Moravska, Dmytro Dmytriiev, Tatiana Chuhu, Oлександр Fomin, Bohdan Zaletskiy, Oлександр Mazulov A CASE OF CONGENITAL INFANTILE FIBROSARCOMA IN A NEWBORN PRZYPADK WRODZONEGO WŁÓKNIAKOMIĘSĄKA U NOWORODKA	1844
Małgorzata Andrzejewska, Edyta Sutkowska, Natalia Kuciel USPRAWNIANIE DZIECKA Z ZESPOŁEM SOTOSA. STUDIUM PRZYPADKU THE REHABILITATION OF A CHILD WITH A SOTOS SYNDROME. CASE REPORT	1849
VARIA Piotr T. Arkuszewski, Karol Kłosiński, Ewa Meissner, Jakub Kowalczyk, Joanna Zielińska, Marcin Jeleniewski, Małgorzata Zielińska TRAGEDIA W DOLINIE JAWOROWEJ: NIEPRAWDOPODOBNY ZBIEG OKOLICZNOŚCI CZY ZABÓJSTWO DOSKONAŁE? TRAGEDY IN THE VALLEY JAWOROWA: INCREDIBLE COINCIDENCE OR PERFECT MURDER?	1854

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

DIAGNOSTIC INFORMATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE UPPER JAW IN PATIENTS REQUIRED IMPLANT REHABILITATION

INFORMACJE DIAGNOSTYCZNE UZYSKIWANE DZIĘKI TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ SZCZĘKI U CHORYCH WYMAGAJĄCYCH REHABILITACJI IMPLANTU

Pavlo I. Tkachenko, Artur I. Pankevych, Inna A. Kolisnyk, Andriy M. Gogol

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Dental implantation in conditions of bone deficiency in the loss of lateral group of teeth of the upper jaw is impossible without the maxillary sinus floor augmentation. Preparation for surgical intervention requires a thorough assessment of the anatomical features of the sinus, relationship between the sinus and adjacent teeth, detection of foci of chronic infection of the Schneiderian membrane. In the complex of the objective methods of investigation, computed tomography is the most informative approach to study the state of the bone and soft tissue structure of the sinus.

The aim of the paper is to evaluate the state of the bone structures and maxillary sinus membrane to determine the technique for selection the optimum alternative for management of patients, who required sinus lift, based on the computed tomography.

Materials and methods: Computed tomographic examination of 206 patients with bounded and free-end edentulous spaces in the lateral area of the upper jaw was carried out over a period of 2010-2017 to evaluate the appropriateness of sinus lift approach and selection of its technique. The state of the bone tissue and presence of the auxiliary septa, intranasal structures, including ostiomeatal complex, presence of edema and exudates, lesions of the mucosa, as well as the state of ostium maxillaris has been estimated.

Results: In the projection of the maxillary sinus the thickness of the bone tissue ranged within 1 mm to 10,5 mm; the density of bone tissues was of the D3-D4 type. Inflammatory events were detected in 60,1%, including: thickening of the mucous membrane on the right and on the left (40,6% and 41,1%, respectively), the total edema (8,6% and 9,7%, respectively). Bilateral thickening was found in 38,8%, and bilateral total edema in 28,0% of cases. Remnants of the filling material were found in 1,4% of sinuses on the right and in 2,8% on the left. Bone septum was visualized on the right in 18,8%, and in 17,4% on the left, bilateral in the 31,8%. Cystic masses were detected on the right in 4,2% of cases and in 6,2% on the left, bilateral in 16,7%.

Conclusions: Computed tomographic examination provides thorough evaluation of the parameters of the bone tissues, state of mucous membrane and peculiarities of architectonics of maxillary sinuses at the pre-implantation stage.

KEY WORDS: dentistry, maxillary sinus, implantology, otorhinolaryngology, sinus lift, computed tomography

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1645-1652

INTRODUCTION

Insufficient volume of the bone tissue in the loss of lateral group of teeth of the upper jaw complicates the task for an oral surgeon in the planning of implantological rehabilitation of such patients. Wide range of causes of deficiency includes bone resorption after surgical tooth extraction or odontogenic pathology, anatomic features of maxillary sinus (e.g. hyperpneumatic type of its structure), alteration of mucous membrane in its inflammation. In some cases the problem is solved by the insert of short implants without disintegration of the sinus floor. However, it is often followed by a combination of the above conditions with frequent occurrence of cases when only thin (less than 1 mm in height) cortical bone is preserved between the oral cavity and sinus cavity. In such patients dental implantation is impossible without additional surgical training [1, 2].

Currently, regardless the risks, maxillary sinus floor augmentation is considered one of the most predictable techniques, enabling to gain the bone tissue of proper quality and in sufficient volume. Consequently, the area becomes suitable for installation and subsequent functioning of dental implants.

Preparation for surgical intervention requires careful planning. During the examination, a dentist must pay attention to the anatomical features of the sinus, relationship between the sinus and adjacent teeth, detection of foci of chronic infection of the Schneiderian membrane. In the complex of the objective methods of investigation, computed tomography (CT) is the technique that most informatively reflects the bone and soft tissue structure of the sinus. In the complex of objective methods of research

computed tomography (CT) is a technique that most informatively reflects the bone and tissue structure of the sinus. It is undoubtedly considered a kind of golden standard of the sinus study [3, 4, 5].

CT visualizes the existing changes in the mucous membrane, caused by various pathological processes: inflammation, allergy, trauma, or tumor. CT scans can clearly determine the presence of bone septum, which significantly increases the risk of intraoperative perforation of the mucous membrane. Computed tomography contributes to assessment of the quality of root canal sealing, which could cause sinusitis, and determine the state of the ostiomeatal complex. The assessment of the latter is advocated in the planning of surgical intervention, since the reduced diameter of the foramen, caused by edema, leads to insufficient aeration of the sinus, hence, increasing the risk of the development of inflammatory complications [6].

The resulting data enable prediction of the threat to a planned surgical intervention, minimizing the possible postoperative problems. Undoubtedly, chronic inflammation or swelling statistically increases the risk of sinusitis exacerbation following argumentation. This can lead to the loss of the graft or implant, prolonging the period of patient's treatment or even to refusal from the planned procedures [5].

THE AIM

The paper is aimed at evaluation of the state of the bone structures and maxillary sinus membrane to determine the technique for selection the optimum alternative for management of patients, who required sinus lift, based on the computed tomography.

MATERIALS AND METHODS

206 patients with bounded and free-end edentulous spaces in the lateral area of the upper jaw were examined in the clinic of the Department of Pediatric Oral Surgery with Propedeutics of Oral Surgery and Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology over a period of 2010-2017. Replacement of lost teeth (1 to 4) with dental implants in combination with maxillary sinus floor elevation was planned for all patients. Computed tomography of the upper jaws was made to evaluate the quality of bone tissue, the architectonics of the maxillary sinus, the state of the mucous membrane, the necessity and selection of sinus lift technique. The study was carried out using spiral computer tomograph "Siemens Somatom Emotion" (Siemens Healthcare GmbH) with the following specifications: power (kV): 80-130; tube current capacity (mA): 20-140; time of reconstruction (s) < 20, thickness of the cut (mm): 0.63; time of scanning (s): 10-15.

The images were analyzed using the SimPlant Pro 11.04 software. The parameters were estimated in the three planes (axial, coronal, and sagittal) with 0.63 mm step [3]. The study group involved patients with CT scans of the whole maxillary sinus, intranasal structures, including

the ostiomeatal complex. While examining the CT-images, special attention was given to thickening, mucosal masses, the presence of exudate in the sinus, and the state of the ostium maxillaris. The presence of auxiliary septa was established by axial sections. On the coronal projections, the thickening of the sinus floor mucosa and the state of the natural foramen was determined. The thickness of the visible mucosa was measured perpendicularly to the adjacent bone, and the data was recorded. Schneiderian membrane thickness up to 2 mm (i.e., if no lesions occur) was almost nonvisualized. Thickening over 2 mm was considered as pathological edema of the sinus mucosa. The ostiomeatal complex was characterized as "open" in the absence of the apparent swelling, and "closed" if the mucosa blocked the foramen [8].

The optical endoscopy of the nasal cavity was carried out in patients with complaints of nasal respiration disturbances and sinusitis in the past history, if necessary.

RESULTS AND DISCUSSION

We have examined 206 patients with extracted (or affected by chronic periodontitis) maxillary molars and premolars, not subjected to conservative treatment. Implant installation in the maxillary sinus projection was possible in all patients. The spectrum of adentia ranged from partial to complete edentulism of the upper jaw that affected the oral rehabilitation planning and in some cases allowed to avoid sinus interventions. Patients (male n=101; female n=105) aged 21 to 69 years were involved into study.

Edentulism of the upper jaw was as follows: 13 patients with edentulous upper jaws; 39 patients with unilateral free-end edentulous spaces; 31 patients with bilateral free-end edentulous spaces; 56 patients with bounded unilateral edentulous spaces (2 and more teeth); 37 patients with bounded bilateral edentulous spaces; 30 patients with single edentulism in the lateral area. Generally, surgical interventions were planned in the projection of 287 sinuses (Table I).

We estimated the CT data in two major aspects: first studied the state of the bone tissue to find out its residual volume and density and then the features of anatomical structure of the sinus and its mucous membrane. This approach facilitates obtaining the predicted outcomes of the surgical intervention.

The resulting measurements contribute to presenting quantitative and qualitative characteristics of the bone tissue. Linear measurement demonstrated the average bone width of $6,38 \pm 0,41$ mm. The average height of the alveolar ridge beneath the maxillary sinus was $5,98 \pm 0,95$ mm (Table II). Noteworthy, the height ranged 1 mm to 10.5 mm that was caused by the long-standing and traumatic tooth extraction, the level of bone destruction due to odontogenic infection, volume of edentulism, as well as anatomical features of sinus structure, etc. The absolute values are usually a decisive criterion for the choice of mode of surgical intervention. In the planning of treatment we were guided by the conventional protocols for the conduct

Table I. The structure of the edentulism of the upper jaw

Type of edentulism	Number of patients	%	Number of sinuses
Edentulous upper jaws	13	6,3	26
Unilateral free-end	39	18,9	39
Bilateral free-end	31	15,0	61
Bounded unilateral (2 and more teeth)	56	27,2	56
Bounded bilateral (2 and more)	37	18,0	74
Single	30	14,6	30
Total	206	100,0	287

Table II. Bone height and type of planned surgical intervention in patients

	Planned type of sinus lift 3,83±0,43	Average height of the bone (mm)	
		7,02±0,58	
Open (lateral)	with simultaneous implant installation	31 (64,6%)	-
	with delayed implant installation	17 (35,4%)	-
Closed (osteotome technique)	with osteoplastic material	-	82 (51,9%)
	without osteoplastic material	-	76 (48,1%)



Fig. 1. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 52-year-old female patient G., case record No.214. Diagnosis: edentulism of the upper jaw, Kennedy ClassII-2. In the area of the lost tooth #16 in the projection of the alveolar ridge only cortical plate is presented. In projection of the lost tooth #26, manifestations of intoxication of the mucosa from tooth #25.

of sinus lift [9]. For patients with bone height of 6 mm and more (average $7,02 \pm 0,58$ mm), we planned a method of closed maxillary sinus floor elevation. The total number of such patients was 158 (76.7%), and in 76 (48.1%) of cases there was no need to use osteoplastic material (8 mm and more), whereas its use was planned in 82 (51.9%) of cases (from 6 to 8 mm).

In 48 (23.3%) patients the residual bone height was less than 6 mm (the average $3,83 \pm 0,43$ mm) and, following the recommendations, they were suggested the open (lateral)

maxillary sinus floor elevation. Among them 31 (64.6%) patients showed favorable conditions for simultaneous installment of dental implants (3 mm height and more) and in 17 (35.4%) patients the delayed installation of dental implants (height less than 3 mm) was planned.

Bone density in patients varied and was of D3-D4 type, which is specific for lateral area of the upper jaw. Only in cases of significant atrophy the bone type was nearly D1 due to the almost total loss of cancellous tissue between the cortical plates (Figure 1).

Table III. Anatomic-radiological description of the sinus mucosa in examined patients

Features	Right sinus	Left sinus	Patients with bilateral lesion
Thickening of mucous membrane (from 2 mm)	71 (40,6%)	72 (41,1%)	40 (38,8%)
Total edema	15 (8,6%)	17 (9,7%)	7 (28,0%)

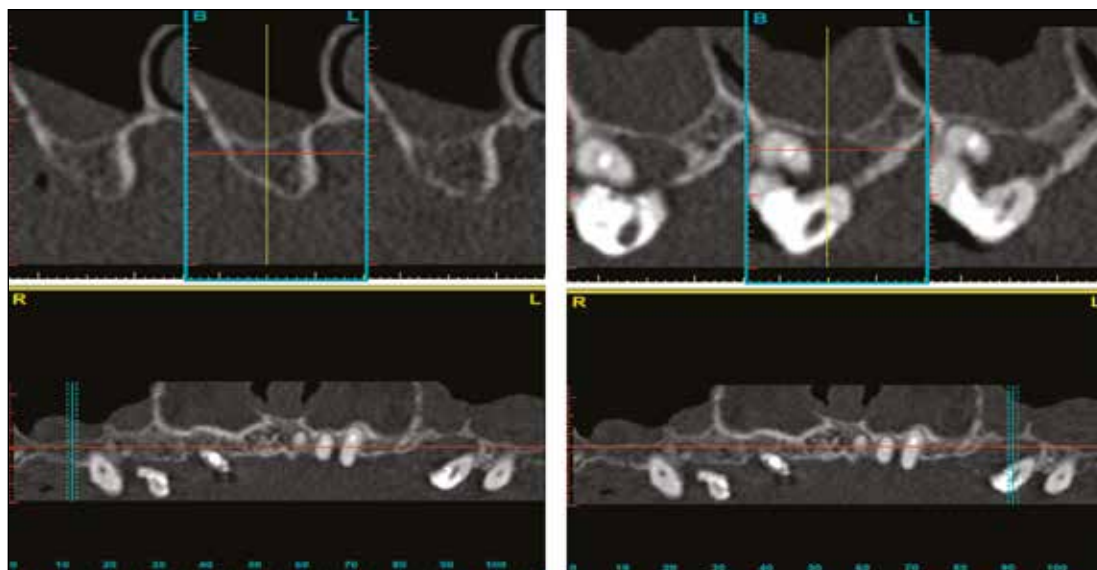


Fig. 2. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 61-year-old female patient A., case record No.63. Diagnosis: edentulism of the upper jaw, Kennedy Class III-2, chronic periodontitis of teeth #16, 26, 27. Bilateral thickening of mucous membrane and cystic mass on the left.

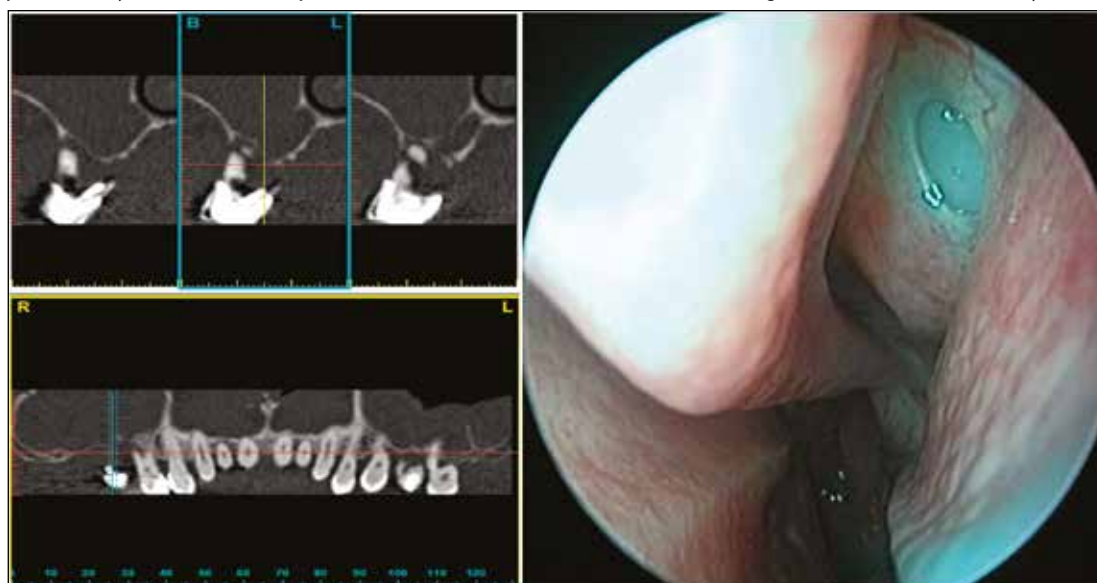


Fig. 3. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 59-year-old male patient G., case record No.89. Bilateral total thickening of mucous membrane, obstruction of the ostiomeatal complex. On the right: demonstration of the blocked insolation of the maxillary sinus.

Measurements of altered thickness of Schneiderian membrane demonstrated 2.5 mm to 14.2 mm (average 4.95 ± 0.34 mm). Thickening of the mucosa was detected in 71 sinuses on the right (40,6%) and in 72 sinuses on the left (41,1%) and in 40 patients these alterations were noted in both sinuses (Fig.2). In 16 (22,5%) sinuses partial blockade of the maxillary foramen was detected on the right, in 14 sinuses it was on the left and in 9 patients it was bilateral.

Total thickening that led to obstruction of the ostiomeatal complex was revealed in 15 (8,6%) sinuses on the right, in 17(9,7%) sinuses on the left, and bilateral in 7 patients (Fig.3).

Data on the altered sinus mucosa are presented in Table III. Filling material that penetrated into the sinus in endodontic treatment was detected in 4 (1,4%) patients on the right and in 8 (2,8%) patients on the left (Fig. 4). Bone septum is presented in 54 (18,8%) sinuses on the

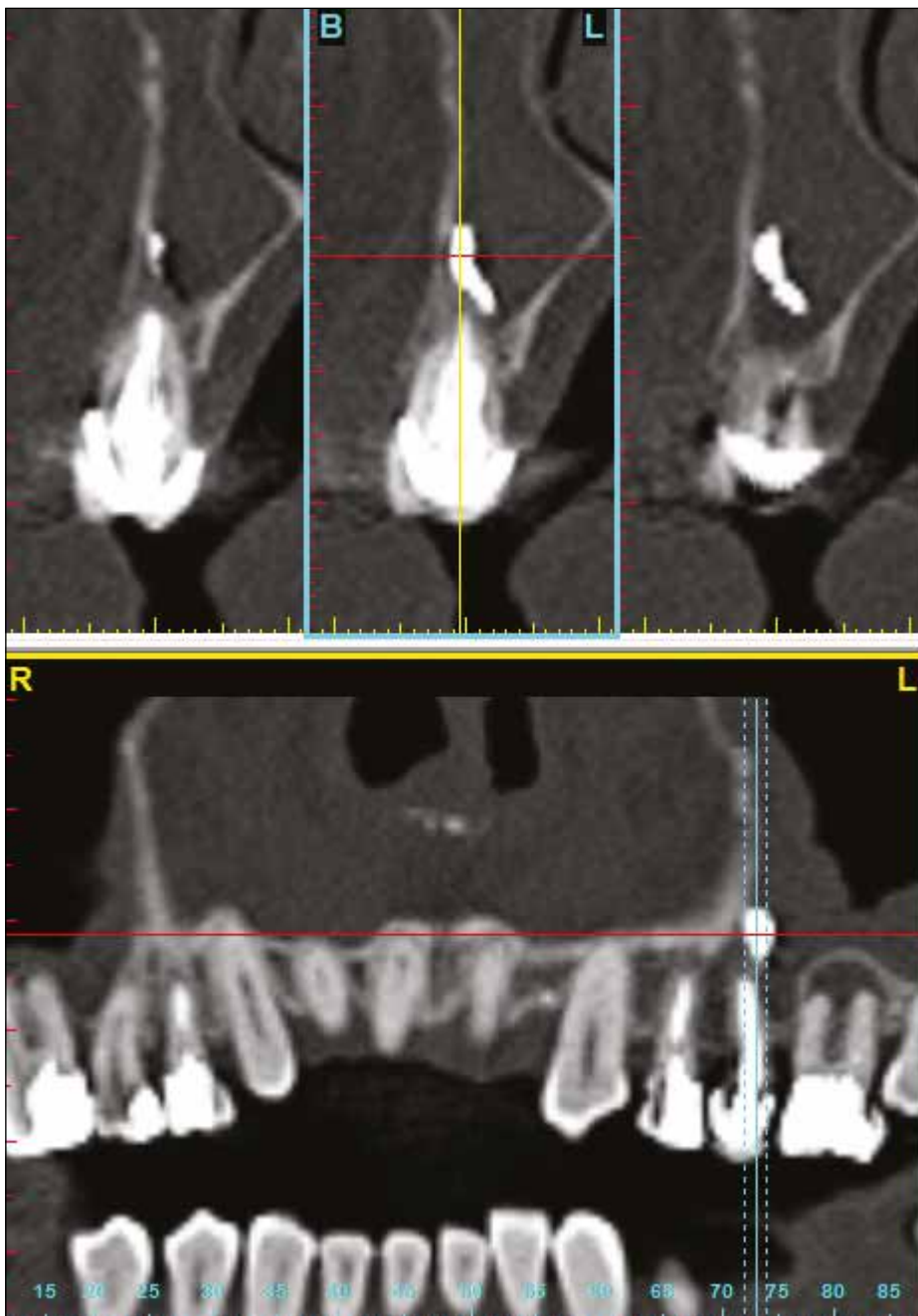


Fig. 4. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 52-year-old female patient L., case record No.203. Filling material in the left maxillary sinus.

right, in 50 (17,4%) sinuses on the left and bilateral in 28 patients (Fig. 5).

Cystic masses were diagnosed in 5 patients in the both sides and in 12 (4,2%) sinuses on the right and in 18 (6,2%) sinuses on the left (Fig. 6). The described changes were not dependent on the age and gender of the patients. Data analysis of the anatomical peculiarities and changes of non-inflammatory genesis is presented in Table IV.

Generally, inflammation -related alterations of mucosa were revealed in 175 (60,1%) sinuses of 287 ones, subjected to planned dental implantation. They were mainly unilateral and located in the projection of the foci of odontogenic

infection; importantly, they were preserved for a long time even after extraction of the “causative tooth” (Fig.7). At the same time, changes related to periapical infection were not established in certain category of patients. All patients, regardless of the cause of the alterations, visited otorhinolaryngologist for medical advice. Subsequently, the decision on activities conducted in the area of surgical rehabilitation was made.

Findings of the study showed that maxillary sinus floor elevation, that was planned in 287 sinuses, was performed only in 144 cases (39,7%) in 72 patients (34,9%). Generally, following the examination, surgical intervention was not performed:

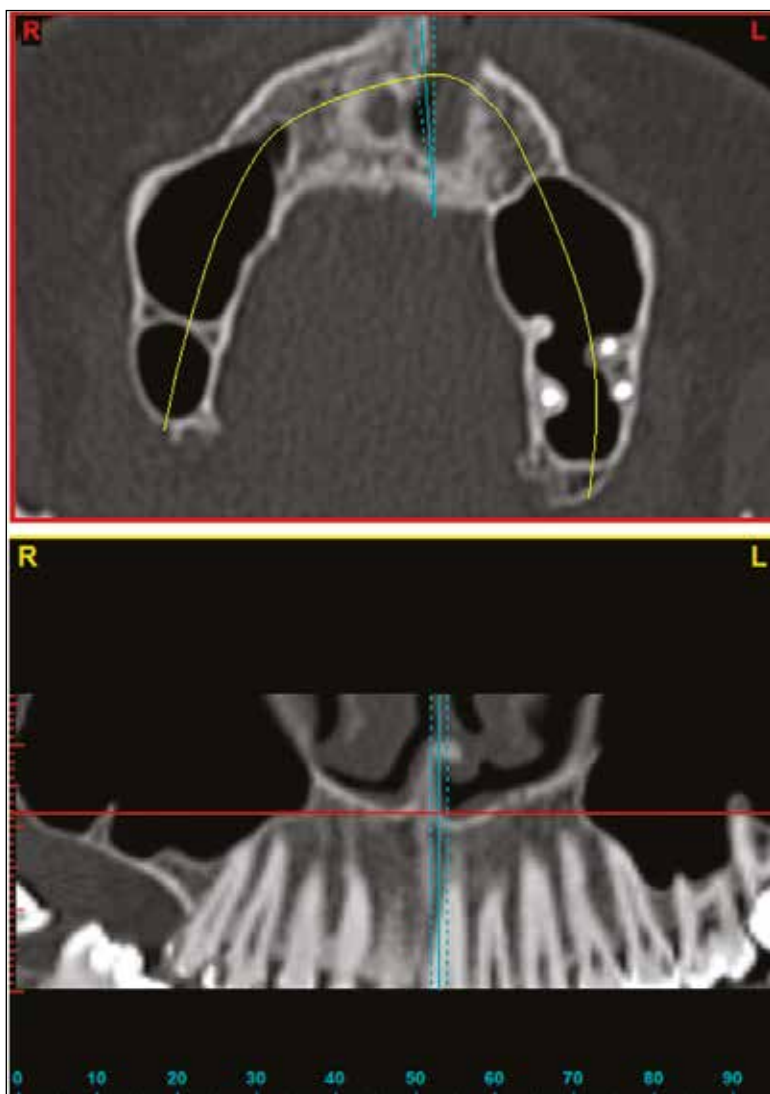


Fig. 5. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 49-year-old male patient G., case record No.105. Bone septum is presented in the right maxillary sinus.

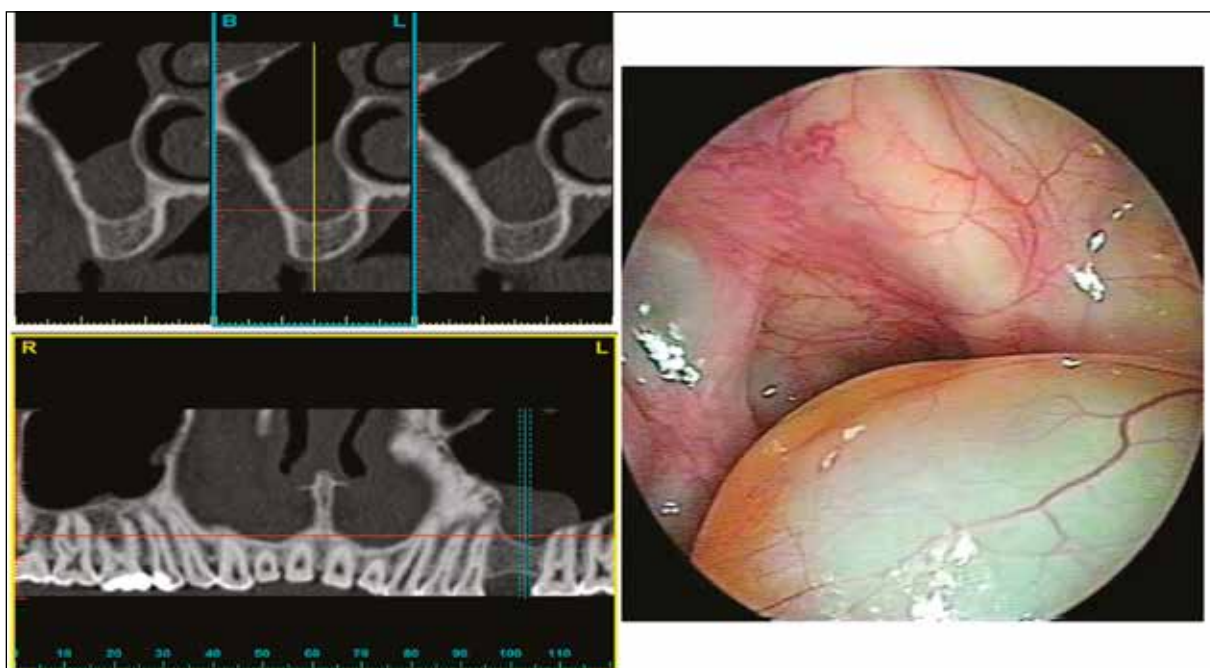


Fig. 6. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 31-year-old male patient P., case record No.133. Diagnosis: edentulism of the upper jaw, Kennedy Class III. Endonasal visualization of cyst in the left maxillary sinus.

Table IV. Anomato-radiological description of the bone structures and sinus mucosa alterations of non-inflammatory genesis

Revealed features	Right sinus	Left sinus	Both sinuses
Filling material	4 (1,4%)	8 (2,8%)	–
Presence of cristae	54 (18,8%)	50 (17,4%)	28 (31,8%)
Cyst	12 (4,2%)	18 (6,2%)	5 (16,7%)

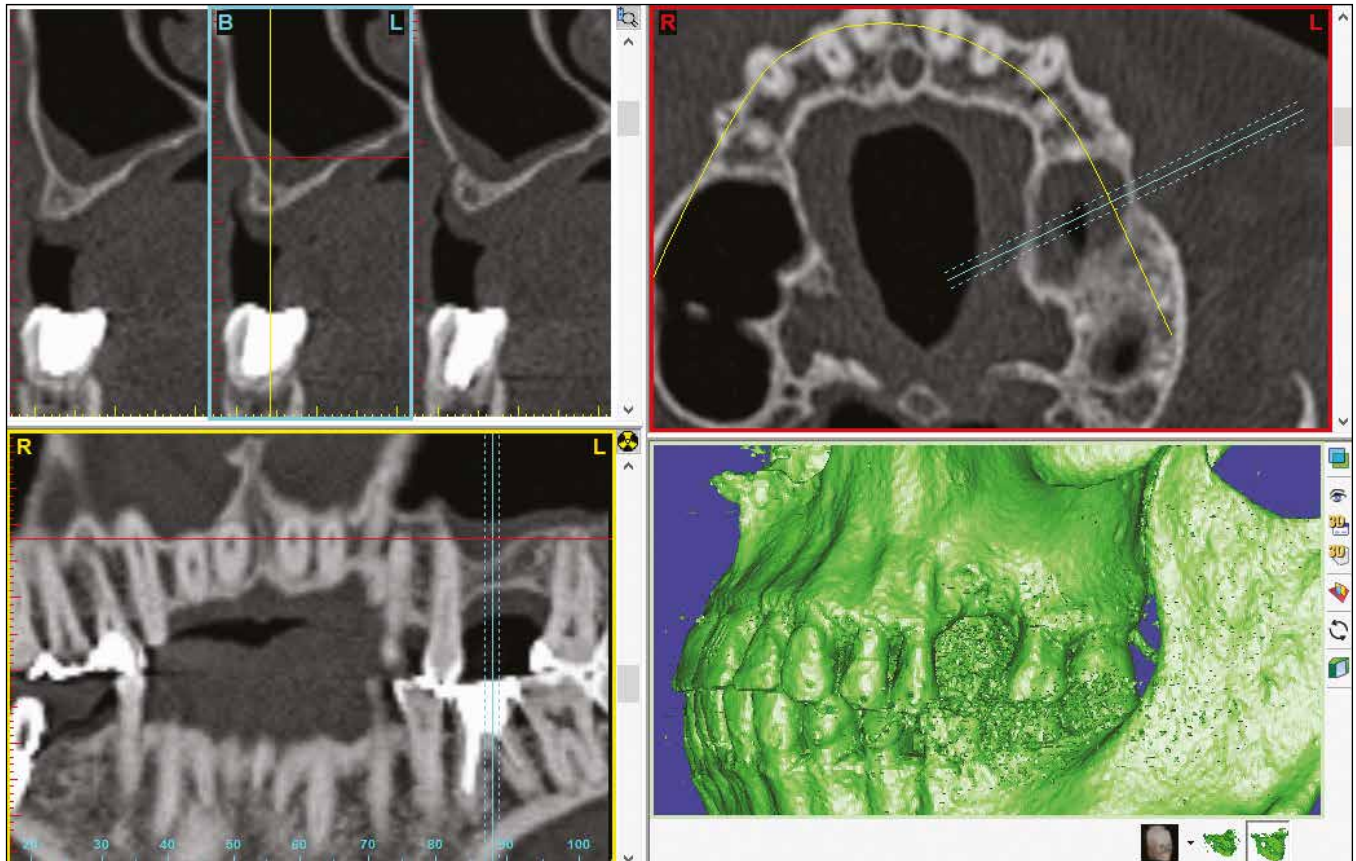


Fig. 7. Fragment of computed tomography of the upper jaw of the 44-year-old male patient T., case record No.471. Diagnosis: edentulism of the upper jaw, Kennedy Class III. Thickening of the mucous membrane of the left maxillary sinus in the projection of extracted tooth #16 associated with chronic granulating periodontitis.

- in 10 patients (4,9%) with edentulous upper jaws (in some cases the decision was made to install implants behind the projection of maxillary sinus and use of implant-supported removable dentures), total of 20 sinuses (7,0%);
- in total alterations of mucous membrane (due to impossibility of manipulations performance) in 18 patients (8,7%), constituting 32 sinuses (11,2%);
- due to refusal of 106 patients (51,5%) from the suggested approach and rehabilitation with fixed bridge or removable dentures. In this case surgical interventions were not made in 121 sinuses (42,2%).

CONCLUSIONS

Finding of our investigation showed that the height of the bone of patients who required installment of dental implants in the projection of the maxillary sinus ranged

from 1 mm to 10,5 mm, caused by anatomical features of the sinus structure. Bone density in patients was of the D3-D4 type that is specific to the lateral surface of the upper jaw.

Inflammation-related alterations were revealed in 60,1% of maxillary sinuses, subjected to installment of dental implants, namely: thickening of mucous membrane in the right sinus was accounted for 40,6% and 41,1% in the left sinus, and its total edema was revealed in 8,6% and 9,7%, respectively. Bilateral thickening of the mucosa was noted in 38,8%, and bilateral total edema in 28,0% of cases. Remnants of filling material were found in 1,4% of sinuses on the right and in 2,8% on the left; no bilateral. Bone septa was visualized on the right in 18,8% of cases, in 17,4% on the left and bilateral in 31,8% of cases. Cystic masses were revealed on the right in 4,2% of cases, in 6,2% on the left, bilateral in 16,7%.

The findings of the study confirm the fact that implant rehabilitation of patients with edentulism of the upper jaw requires a thorough assessment of bone tissue parameters,

the state of the mucous membranes and architectonics of the sinuses. Currently, computed tomography of the upper jaw is considered as the “golden standard”. The presence of the pathological processes in the sinus is the basis for collaboration with otorhinolaryngologist, who can directly eliminate the adverse factors that exist in the maxillary sinus. The comprehensive approach will contribute to selection of the predicted modality of surgical intervention in the maxillary sinus with minimal risk for development of post-operative complications.

REFERENCES

1. Beaumont C. et al., Prevalence of maxillary sinus disease and abnormalities in patients scheduled for sinus lift procedures. *J. Periodontol.* 2005;76:461
2. Tkachenko P.I. Planuvannia dentalnoi implantacii pry skladnyh anatomo-topografichnyh umovah. *Visnyk problem biologii i medycyny.* 2016;4,(126):371-375.
3. Edwards S. P. Computer-assisted craniomaxillofacial surgery. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2010;22:117-134.
4. Fatterpekar G. M. et al., Imaging the paranasal sinuses: where we are and where we are going. *Anat. Rec.* 2008;72:291-1564.
5. Ilze Dobele et al., Radiographic assessment of findings in the maxillary sinus using cone-beam computed tomography. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal.* 2013;4(15):119-122.
6. Manor Y. et al., Late signs and symptoms of maxillary sinusitis after sinus augmentation. *Oral Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2010;4:110.
7. Pignataro L. et al., ENT assessment in the integrated management of candidate for (maxillary) sinus lift. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;9:28-110.
8. Zijderveld S.A. et al., Anatomical and surgical findings and complications in 100 consecutive maxillary sinus floor elevation procedures. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J. Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1426.
9. Pankevich V.L., *Dentalnaia implantologija. Moskva. Medicynskoje iformacionnoje agenstwo.* 2006.400 s.

The theme of the scientific research work: Integrative-differentiated justification of the choice of optimal methods for surgical interventions and the volume of therapeutic measures at surgical pathology of maxillofacial area.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Artur Pankevych

Ukrainian Medical Stomatological Academy
Shevchenko Street, 23, 36011 Poltava, Ukraine
tel: +380634022319
e-mail: artur68@ukr.net

Received: 09.08.2018

Accepted: 12.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

KINEZJOFOBIA U PACJENTÓW ZE SCHORZENIAMI UKŁADU KRAŻENIA

KINESIOPHOBIA IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Agata Gołba¹, Tomasz Soral², Agnieszka Młynarska^{2,3}, Monika Dzierżawa⁴, Adriana Kowalik-Kabat³, Beata Dębska³, Piotr Kulesza², Karol Sanecki², Jolanta Pol-Romik², Piotr Żurawski², Michał Pieczara², Jacek Durmała¹, Czesław Marcisz³, Krzysztof S. Gołba^{2,4}

¹KATEDRA I KLINIKA REHABILITACJI ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

²ODDZIAŁ ELEKTROKARDIOLOGII GÓRNOŚLĄSKIEGO CENTRUM MEDYCZNEGO IM. PROF. LESZKA GIECA ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

³ZAKŁAD GERONTOLOGII I PIELĘGNIARSTWA GERIATRYCZNEGO ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

⁴KATEDRA ELEKTROKARDIOLOGII, KLINIKA ELEKTROKARDIOLOGII I NIEWYDOLNOŚCI SERCA ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Kinezjofobia – obawa przed aktywnością fizyczną – jest częstym, pogarszającym wyniki rehabilitacji zjawiskiem u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia.

Cel pracy: Ocena nasilenia kinezjofobii w zależności od czynności serca ocenianej echokardiograficznie i wybranych parametrów klinicznych u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia.

Materiał i metody: Badaniem objęto 101 chorych (w tym 28 kobiet) w wieku 61,9±13,56 roku, hospitalizowanych celem wszczęcia lub wymiany kardiostymulatora lub kardiowertera-defibrylatora. Czynność i morfologia serca były oceniane echokardiograficznie. Poziom kinezjofobii oceniano polską wersją kwestionariusza Tampa Scale of Kinesiophobia Heart (TSK-Heart).

Wyniki: Wskaźnik TSK w badanej grupie pacjentów wyniósł 41,6±5,39. Stwierdzono wzrost jego wartości z wiekiem ($p=0,0264$), wyższą wartość u kobiet niż u mężczyzn (43,5±5,36 vs. 40,8±5,27, $p=0,0287$) oraz wyższą wartość u pacjentów z chorobą wieńcową (42,3±6,28 vs. 40,9±4,62, $p=0,031$). Pacjenci z niewydolnością serca wykazywali spadek wartości TSK wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała ($p=0,0185$). Chorzy z ciężką niedomykalnością mitralną mieli wyższą wartość tego wskaźnika w porównaniu z pacjentami z niedomykalnością umiarkowaną lub łagodną (42,7±4,05 wobec 40,9±5,58, $p=0,0369$). Stwierdzono wzrost nasilenia kinezjofobii wraz z malejącą wartością zakresu skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego ($p=0,0033$). Pacjenci w klasie NYHA IV wykazywali wyższy poziom lęku od pacjentów w niższych klasach ($p<0,001$). Stwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność wartości wskaźnika TSK Serce i stężenia hemoglobiny ($p=0,0041$).

Wnioski: U pacjentów ze schorzeniami układu krążenia kinezjofobia ma charakter wieloprzyczynowy i jest większa u pacjentów NYHA IV. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi kinezjofobii są dysfunkcja prawej komory i niedokrwistość.

SŁOWA KLUCZOWE: zespoły lękowe, choroby układu krążenia, rehabilitacja kardiologiczna, echokardiografia

ABSTRACT

Introduction: Kinesiophobia – a fear of physical activity – is a common and worsening rehabilitation outcomes phenomenon in patients with cardiovascular diseases.

The aim: To assess the level of kinesiophobia in relation to heart's function evaluated using echocardiography and clinical parameters in patients with cardiovascular disease.

Material and methods: 101 patients (28 women) aged 61,9±13,56 years and hospitalized for implantation or replacement of a pacemaker or cardioverter-defibrillator were included in the study. Their heart's function and morphology were evaluated echocardiographically. Level of kinesiophobia was evaluated with the Polish version of Tampa Scale of Kinesiophobia Heart (TSK-Heart) questionnaire.

Results: The TSK score in these patients was 41,6±5,39. It's value was increasing with age ($p=0,0264$), was higher in women than in men (43,5±5,36 vs. 40,8±5,27, $p=0,0287$) and in patients with coronary artery disease (42,3±6,28 vs. 40,9±4,62, $p=0,031$). In patients with heart failure, it was decreasing with an increase of body mass index ($p=0,0185$). Severe mitral insufficiency resulted in higher index value in comparison with moderate or mild one (42,7±4,05 vs. 40,9±5,58, $p=0,0369$). The TSK index increases with a decrease in tricuspid annular plane systolic excursion ($p=0,0033$). Patients in NYHA IV class exhibited higher TSK value than those in lower classes ($p<0,001$). An inverse dependency of TSK index value and hemoglobin level were established ($p=0,0041$).

Conclusions: In patients with cardiovascular diseases, kinesiophobia has multicausal nature and is higher in NYHA IV patients. The independent predictors of kinesiophobia are right ventricular dysfunction and anemia.

KEY WORDS: phobic disorders, cardiovascular diseases, cardiac rehabilitation, echocardiography

WSTĘP

Kineziofobia, to termin pierwotnie określający zjawisko obawy przed bólem wywołanym przez aktywność fizyczną. Zjawisko to ma szczególne znaczenie dla skutecznego prowadzenia rehabilitacji. Pierwszy raz użyto tego terminu w 1990 r. [1] i zdefiniowano jako irracjonalny strach przed ruchem, który daje poczucie podatności na pogłębienie pierwotnego uszkodzenia. Do oceny tego zjawiska u konkretnego pacjenta stworzono powszechnie stosowany kwestionariusz *Tampa Scale of Kinesiophobia* (TSK) [1].

Kineziofobia prowadzi do wystąpienia hipokinezy dotykającej dużą część populacji. Polega na obniżeniu aktywności fizycznej i niedostosowaniu jej poziomu do potrzeb biologicznych. Rozwój techniki i brak czasu pogłębiają niedobór ruchu, jednocześnie dając możliwość względnie sprawnego funkcjonowania. Z tego powodu dzienny wydatek energetyczny organizmu jest minimalizowany. Stwarza to duży problem wielu społeczeństw rozwiniętych, w tym także społeczeństwa polskiego [2–4].

Obawa przed aktywnością fizyczną jest też częstym zjawiskiem u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia – jej źródłem jest lęk przed ponownym wystąpieniem typowych objawów, takich jak duszność czy ból w klatce piersiowej. Stąd celowym okazało się wprowadzenie do praktyki klinicznej zmodyfikowanego kwestionariusza, w którym obawa przed bólem zastąpiona została obawą przed dolegliwościami ze strony układu krążenia – TSK Serce [5–7]. Wiadomo, że kineziofobia w przebiegu schorzeń układu krążenia jest istotnym utrudnieniem rehabilitacji kardiologicznej [8].

CEL PRACY

Celem badania była ocena zależności nasilenia kineziofobii od czynności i morfologii serca ocenianej w rutynowym badaniu echokardiograficznym u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem zostało objętych 101 pacjentów (w tym 28 kobiet) w wieku $61,9 \pm 13,56$ lat, hospitalizowanych w trybie planowym na Oddziale Elektrokardiologii Górnośląskiego Centrum Medycznego w latach 2017–2018 celem weryfikacji wskazań i ewentualnego wszczęcia stymulatora lub kardiowertera-defibrylatora bądź wymiany wcześniej wszczepionego urządzenia (Tab I). Badanie odbywało się raz w tygodniu przez 18 tygodni. Nikt z badanych nie odmówił udziału w odpowiedzi na pytania kwestionariusza. Komisja Bioetyczna Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach uznała, że badanie nie jest eksperymentem medycznym i wydała stosowne zalecenia (KNW/0022/KB/251/18).

Pacjenci po przeprowadzeniu badania podmiotowego, przedmiotowego badań laboratoryjnych oraz badania echokardiograficznego odpowiadali na pytania zawarte w kwestionariuszu TSK Serce [9] (patrz załącznik). Polska wersja klasycznego kwestionariusza TSK została zlokalizowana wcześniej przez Misterską E i wsp. [10]. Korzystając z niej zespół złożony z lekarza, rehabilitanta i pielęgniarki przygotował polskojęzyczną

wersję TSK-Serce, odnoszącej się do problemów sercowo-naczyniowych. Zastosowano sposób identyczny z metodą Bäck M i wsp. [5]. W klasycznej wersji kwestionariusza TSK w języku narodowym zamieniono słowo „ból” na „dolegliwości sercowe” oraz dodano do frazy „będę ćwiczyć” frazę „będę aktywna/y fizycznie”, pozostałe frazy kwestionariusza pozostawiając niezmiennymi z wyjątkiem zmian wynikających z konieczności zachowania spójności stylistycznej. Dodatkowo pacjent był informowany, że „dolegliwości sercowe” oznaczają „duszność, ból w klatce piersiowej, kołatania serca”.

Kwestionariusz TSK Serce zawiera zestaw 17 stwierdzeń dotyczących obawy przed aktywnością fizyczną prowadzącą do unikania wysiłku z powodu postrzeganej możliwości wystąpienia lub nasilenia dolegliwości ze strony układu krążenia. Pacjent określa w 4-stopniowej skali, w jakim stopniu zgadza się z danym stwierdzeniem od „zdecydowanie się nie zgadzam” (1 punkt) do „zdecydowanie się zgadzam” (4 punkty). Dla każdego pacjenta określano wartość wskaźnika TSK Serce opisującą nasilenie u niego kineziofobii. Jako istotne nasilenie kineziofobii przyjęto wartość wskaźnika powyżej 37 [10].

Czynność i morfologię serca określono za pomocą badania echokardiograficznego przezklatkowego za pomocą ultrasonokardiografu iE33 (Philips, Stany Zjednoczone). Rejestrowano następujące parametry: objętość końcowo-rozkurczową lewej komory, objętość końcowoskurczową lewej komory, frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF), wymiary drogi napływu (RVIT) i odpływu prawej komory (RVOT), zakres skurczowego ruchu pierścienia trójdzielonego (TAPSE), powierzchnię lewego (LA) i prawego przedsionka (RA). Określano ciężkość niedomykalności mitralnej i trójdzielnej (Tab. II) [11]. Określono stężenie hemoglobiny, hematokryt i liczbę erytrocytów.

Wyniki przedstawiono w postaci średniej \pm odchylenie standardowe. Normalność ich rozkładu potwierdzono testem Shapiro-Wilka. Różnice średnich parametrów badanych grup porównywano testem t-Studenta dla równych wariancji lub z rozszerzeniem Welch w przypadku nierównych wariancji. Zmienność średnich w wielu grupach oceniano metodą analizy wariancji jednoczynnikowej. Zależność nasilenia kineziofobii od badanych parametrów określono metodą regresji liniowej oraz regresji liniowej wielorakiej. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$. Do oceny wewnętrznej spójności (rzetelności) kwestionariusza TSK Serce jako testu psychologicznego określono współczynnik alfa Cronbacha. Wynik $> 0,7$ przyjęto jako oznaczający zadowalającą rzetelność skali. Ewentualny wpływ efektów progowego i pułapowego (podłoga/sufit) na wiarygodność kwestionariusza oceniano analizą rozkładu wskaźnika TSK Serce. Zastosowano oprogramowanie MedCalc Statistical Software v. 18.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

WYNIKI

Wartość wskaźnika TSK miała w badanej grupie rozkład normalny z średnią $41,6 \pm 5,39$, wartościami skrajnymi od 25 do 55. Tym samym nie zaobserwowano efektu

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość
Wiek (lata)	61,9 ± 13,56
Płeć/kobiety; n (%)	28 (27,7)
BMI (kg/m ²)	30,6 ± 6,38
Fracja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <35 n (%)	21 (20,8)
Klasa czynnościowa NYHA jeżeli LVEF<50%; n (%)	38 (37,6)
NYHA I; n (%)	6 (15,8)
NYHA II; n (%)	18 (47,3)
NYHA III; n (%)	9 (23,7)
NYHA IV, n (%)	5 (13,2)
Elementy morfologii krwi	
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	13,9 ± 1,45
Hematokryt [%]	41,6 ± 4,01
Stężenie erytrocytów[10 ⁶ /μl]	4,66 ± 0,55
Zaburzenia rytmu i przewodnictwa	
Migotanie przedsionków n (%)	44 (43,6)
Blok przedsionkowo-komorowy n (%)	25 (24,8)
Dysfunkcja węzła zatokowego n (%)	30 (29,7)
Wszczepione urządzenie, n (%)	55 (54,5)
Stymulator serca, n (%)	30 (29,7)
ICD, n (%)	16 (15,8)
CRT-D or CRT-P, n (%)	9 (8,9)
Choroby współistniejące	
Cukrzyca, n (%)	28 (27,7)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	65 (64,4)
Choroba naczyń wieńcowych, n (%)	43 (42,6)
Udar niedokrwienny, n (%)	4 (4,0)
Niewydolność nerek, n (%)	9 (8,9)
Stężenie kreatyniny [mg/dl]	1,07 ± 0,40

BMI – wskaźnik masy ciała, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, NYHA – klasyfikacja czynnościowa ciężkości objawów niewydolności serca, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, CRT-P – wszczepialny stymulator serca z funkcją resynchronizującą, CRT-D – wszczepialny ICD z funkcją resynchronizującą.

progowego i pułapowego; żaden z pacjentów nie uzyskał wyniku minimalnego 17 lub maksymalnego 68, (Ryc. 1). Pacjenci z wartością wskaźnika charakterystyczną dla istotnej kinezjofobii stanowili 80,2%. Wartość współczynnika alfa Cronbacha i dolnego limitu jego 95% przedziału ufności wyniosły odpowiednio 0,7397 i 0,6473. Stwierdzono wzrost wartości wskaźnika TSK wraz z wiekiem, $p=0,0264$ a także występowanie wyższej jego wartości u kobiet $43,5\pm 5,36$ w porównaniu z mężczyznami $40,8\pm 5,27$, $p=0,0287$. Wartość wskaźnika zmniejszała się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI), $p=0,0185$, ale tylko u pacjentów z niewydolnością serca określoną za pomocą oceny LVEF. Wykazano wyższą wartość wskaźnika TSK u pacjentów z chorobą wieńcową $42,3\pm 6,28$ vs. $40,9\pm 4,62$, $p=0,031$. Nie stwierdzono zmienności wskaźnika TSK zależnej od występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego,

niewydolności nerek, stężenia kreatyniny oraz przebytego udaru niedokrwiennego. Zaburzenia rytmu i przewodnictwa wewnątrzsercowego nie miały wpływu na wartość wskaźnika TSK, podobnie jak typ wszczepionego urządzenia. Pacjenci z ciężką niedomykalnością mitralną mieli wyższą wartość wskaźnika TSK w porównaniu z pacjentami z niedomykalnością umiarkowaną lub łagodną, odpowiednio $42,7\pm 4,05$ i $40,9\pm 5,58$, $p=0,0369$. Stwierdzono wzrost wskaźnika TSK wraz z malejącą wartością TAPSE, $p=0,0033$. Stwierdzono jednocześnie niższą wartość TAPSE u pacjentów ciężką niedomykalnością mitralną w porównaniu z pacjentami z niedomykalnością umiarkowaną lub łagodną, odpowiednio $18,0\pm 3,46$ i $22,1\pm 5,95$, $p<0,001$. Nie stwierdzono zmienności wskaźnika TSK zależnej od LA, RA, RVOT oraz RVIT. Ciężkość niedomykalności trójdziennej nie wpływała na wartość TSK.

Tabela II. Charakterystyka pacjentów – parametry echokardiograficzne.

Parametr	Wartość
EDVi [ml/m ²]	82,6 ± 40,07
ESVi [ml/m ²]	44,2 ± 32,02
LVEF [%]	49,4 ± 15,56
LVEF <50%, n (%)	38 (37,6)
LVEF ≥50%, n (%)	63 (62,4)
Powierzchnia LA [cm ²]	35,5 ± 12,01
Niedomykalność MV, n (%)	80 (79,2)
stopień 1 (łagodna), n (%)	22 (21,7)
stopień 2 (umiarkowana), n (%)	41 (40,6)
stopień 3 (ciężka), n (%)	17 (16,8)
Średnica RVOT [mm]	32,4 ± 5,37
Średnica RVIT [mm]	39,8 ± 7,68
TAPSE [mm]	21,4 ± 5,81
Powierzchnia RA [cm ²]	21,7 ± 7,61
Niedomykalność TV, n (%)	91 (90,1)
stopień 1 (łagodna), n (%)	30 (29,7)
stopień 2 (umiarkowana), n (%)	41 (43,6)
stopień 3 (ciężka), n (%)	17 (16,8)

EDVi – indeksowana powierzchnią ciała objętość końcoworozkurczowa lewej komory, ESVi – indeksowana powierzchnią ciała objętość końcowoskurczowa lewej komory, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, RVOT – droga odpływu prawej komory, RVIT – droga napływu prawej komory, RA – prawy przedsionek, LA – lewy przedsionek, MV – zastawka mitralna, TAPSE – zakres skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego, TV – zastawka trójdzielna.

Pacjenci w klasie czynnościowej NYHA IV wykazywali wyższą wartość wskaźnika TSK w porównaniu do pacjentów w niższych klasach czynnościowych I, II, III, odpowiednio 47,2±3,79 wobec 42,3±4,29; 39,8±5,09; 40,8±4,22, p<0,001.

Stwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność wartości wskaźnika TSK Serce i elementów morfologii krwi: stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu i liczby erytrocytów, odpowiednio: p=0,016, p=0,001 i p=0,006.

Model predykcyjny nasilenia kinezofofobii zależnego od schorzeń układu krążenia zbudowano na bazie parametrów, które okazały się istotne w analizie jednoczynnikowej (Tab. III). Do celów przygotowania modelu predykcyjnego do dalszej analizy z grupy elementów morfologii krwi wybrano stężenie hemoglobiny. Niezależnymi predyktorami w modelu przewidywania nasilenia kinezofofobii są TAPSE i niedokrwistość określona przez stężenie hemoglobiny, p=0,0041 dla modelu (Tab. III).

DYSKUSJA

Wraz ze stale rosnącą skutecznością leczenia ostrych zespołów wieńcowych przybywa pacjentów po różnych, często licznych interwencjach w obrębie układu sercowo-naczyniowego z objawami niewydolności serca [12]. Pacjenci ci, choć w dużej mierze stabilni klinicznie, zmagają się często z postępującym obniżeniem jakości

życia, a ich rokowanie ulega pogorszeniu wraz z każdą kolejną hospitalizacją czy interwencją [13]. Jedną z form poprawy rokowania chorego leczonego farmakologicznie w sposób optymalny jest rehabilitacja kardiologiczna [14, 15]. Poprawa efektywności tej formy terapii to nie tylko opracowanie lepszych programów rehabilitacji, ale także zwiększenie stopnia uczestnictwa w niej przez chorych [15, 16]. Pacjent obawiający się postrzeganych przez siebie konsekwencji zwiększonej aktywności fizycznej to pacjent z mniejszym prawdopodobieństwem przestrzegającym zaleceń, stąd istotna jest selekcja tych chorych, u których skuteczność rehabilitacji będzie zależeć od odpowiedniego podejścia i wsparcia psychicznego.

Dotychczasowe badania nad kinezofofobią obejmowały pacjentów z różnymi schorzeniami [10, 18, 19], w tym z istotną z kardiologicznego punktu widzenia chorobą wieńcową. W prezentowanych wynikach rozpoznaniu choroby naczyń wieńcowych towarzyszyła wyższa wartość wskaźnika TSK. Ograniczenie rezerwy wieńcowej jest czynnikiem bezpośrednio limitującym zdolność do wysiłku i szybsze pojawienie się dolegliwości, co w rezultacie prowadzi do ograniczenia aktywności fizycznej, również psychogennej. Obserwacje takie zostały poczynione m.in. w doniesieniu Marii Bäck [20].

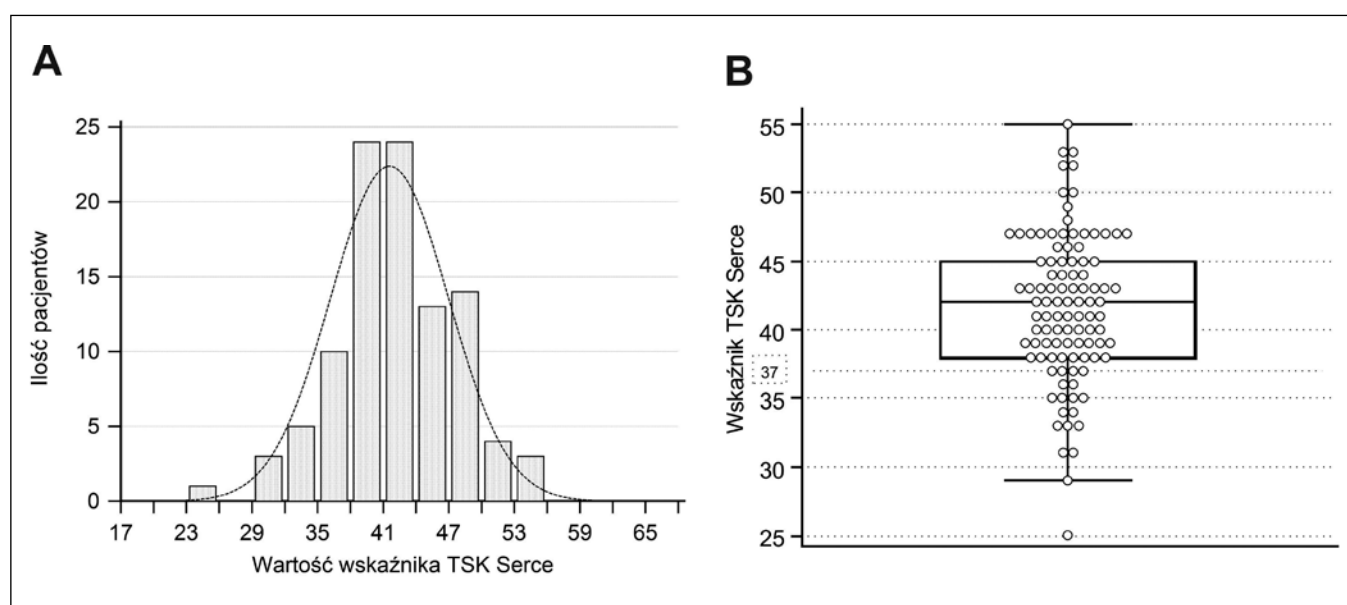
Związana z tym zagadnieniem jest zdolność krwi do transportu tlenu. Determinantami tej możliwości, a jednocześnie wskaźnikami pozwalającymi na ocenę, są wartość

Tabela III. Model predykcji nasilenia kinezyfobii u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia.

Zmienne niezależne	Współczynnik	SD	p=
Stężenie hemoglobiny	-0,9346	0,4700	0,0498 *
TAPSE	-0,2642	0,09321	0,0057 *
wiek	-0,02614	0,04490	0,5619 #
pleć męska	-2,2929	1,2575	0,0716 #
choroba wieńcowa	0,7286	1,1898	0,5418 #
ciężkość niedomykalności mitralnej	-0,3132	0,5263	0,5533 #

$y = -1,0593 * (\text{stężenie hemoglobiny}) - 0,2620 * (\text{TAPSE}) + 62,0432$

Model zbudowano na bazie parametrów, które okazały się istotne w analizie jednoczynnikowej; $p=0,0041$ dla współczynnika regresji wielorakiej. Analiza wariancji dla modelu $p=0,0004$. Potwierdzono rozkład normalny reszt. TAPSE – zakres skurczowego ruchu pierścienia trójdzielnego, * – niezależny predyktor, # – zmienna nieuwzględniona w modelu.



Ryc. 1. Brak efektów progowego i pułapowego w badanej grupie. A) histogram uzyskanych wartości wskaźnika TSK Serce, krzywa przerywana - naniesiony rozkład normalny. B) wykres rozkładu uzyskanych indywidualnych wartości TSK Serce, linia przerywana - punkt odcięcia równy 37 punktów dla rozpoznania istotnej klinicznie kinezyfobii.

hematokrytu, stężenie hemoglobiny i liczba erytrocytów w jednostce objętości oznaczane w rutynowym badaniu morfologii krwi. Występowanie zaburzeń w tym zakresie nie tylko jest niezależnym czynnikiem ograniczającym podaż tlenu do tkanki mięśniowej i wywołującym objawy zmęczenia lub bólu, ale także nakłada się na inne przyczyny niewydolności układu krążenia. W prezentowanych wynikach niedokrwiistość określana stężeniem hemoglobiny jest niezależnym predyktorem nasilenia obawy przed aktywnością fizyczną.

Obniżenie TAPSE jest wykładnikiem pogorszenia funkcji skurczowej prawej komory [21] – jednej ze składowych niewydolności serca. TAPSE okazało się być istotnym predyktorem obawy przed ruchem. Niewydolność prawej komory serca pojawia się w wyniku niedomykalności mitralnej i ciężkiego upośledzenia czynności skurczowej komory lewej [22]. W badanej grupie TAPSE i ciężkość

niedomykalności okazały się być z sobą związane. TAPSE wydaje się być w tym modelu najsilniejszym predyktorem wartości wskaźnika TSK Serce. Wykazano wcześniej, że TAPSE jest wraz z NYHA niezależnym predyktorem przeżycia pacjentów z niewydolnością serca [23].

Niedomykalność zastawki mitralnej skutkująca cofaniem się części krwi podczas skurczu lewej komory powoduje spadek rzutu minutowego oraz zastój krwi w krążeniu płucnym prowadząc do pojawienia się duszności jako dominującego objawu w przebiegu niewydolności serca. U pacjentów ze schorzeniami układu krążenia obawa przed wystąpieniem duszności wydaje się być istotnym czynnikiem warunkującym obawę przed ruchem.

LVEF – powszechnie stosowany wskaźnik czynności skurczowej lewej komory w prezentowanej grupie nie wykazuje korelacji z odczuwanymi przez pacjenta objawami niewydolności serca [24]. Niska LVEF kompensowana jest

zwiększeniem częstości rytmu i zwiększoną objętością lewej komory, co prowadzi do utrzymania efektywnej wartości rzutu minutowego. W przeciwieństwie do LVEF, określona klasa czynnościowa NYHA, choć mniej precyzyjna i bardziej subiektywna, odwołując się bezpośrednio do odczuwanej przez chorego duszności, okazała się być jednym z predyktorów wartości wskaźnika TSK. Niewydolność serca jest jednostką chorobową o szerszym znaczeniu i zróżnicowanej gamie często współistniejących przyczyn, jak choroby zastawkowe i kardiomiopatie. Stąd też nakładanie się różnych schorzeń serca w sposób synergistyczny obniża wydolność układu krążenia i daje o sobie znać pacjentowi. Mechanizm ten tłumaczy obserwowany w badaniu wyższy poziom lęku przed ruchem u pacjentów z niewydolnością serca. Zaskoczeniem dla autorów była odwrotna zależność pomiędzy wartością wskaźnika TSK a BMI ograniczona jedynie do grupy pacjentów z niewydolnością serca. Można spekulować, że u podstaw tej obserwacji leży zjawisko postępującej wraz ze wzrostem ciężkości niewydolności serca kacheksji.

Zależność nasilenia kinezyfobii od zaawansowania wieku nie jest jednoznacznie potwierdzona. Wartość wskaźnika TSK w wersji klasycznej u pacjentów w przebiegu zespołów bólowych układu kostno-szkieletowego zależy od wieku jedynie w części badanych populacji. Zależność nasilenia kinezyfobii od wieku u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia także pozostaje kontrowersyjna. W badanej grupie pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi stwierdziliśmy wprost proporcjonalną zależność wartości wskaźnika TSK Serce od wieku. Podobnie zjawisko wykazano w grupie pacjentów po ostrym zespole wieńcowym lub zaostrzeniu przewlekłej niewydolności serca [7, 25]. Z kolei nie potwierdzono tej zależności w grupie pacjentów ograniczonej tylko do stabilnej niewydolności wieńcowej [26]. Zjawiska nasilenia kinezyfobii w zależności od wieku nie wykazano również w innej grupie pacjentów z niewydolnością serca lub nadciśnieniem płucnym [6]. Współczynnik chorobowości w zakresie chorób układu krążenia rośnie wraz z wiekiem. Stąd nie można wykluczyć, że siła predykcyjna zaawansowania wieku w określaniu wartości wskaźnika TSK jest redukowana w niektórych populacjach przez obawę przed ruchem wprost wynikającą z ciężkości objawów schorzenia podstawowego i chorób współistniejących.

W pracy Marii Bäck [20] postawiono tezę, iż kwestionariusz TSK Serce jest dobrym narzędziem przesiewowym w ocenie kinezyfobii, jednak nie uwidacznia przyczyny tego zaburzenia. Nierzadko problemy sercowe współistnieją z innymi schorzeniami, jak bólem w obrębie układu kostno-szkieletowego, a szereg prac wykazało istotny wpływ takich dolegliwości na strach przed ruchem [18, 19, 27]. Ze względu na potencjalną wieloprzyczynowość obawy przed aktywnością fizyczną oraz koncentrację skali TAMPA na analizowanym w danym badaniu układzie, pożądane byłoby uzupełnienie tego kwestionariusza o dodatkowe pytania umożliwiające doprecyzowanie źródła problemu. Dokładniejsza znajomość zagadnienia może pozwolić na skoncentrowanie wysiłków leczniczych i rehabilitacyjnych, wdrożenie skuteczniejszej psychoterapii i skonsolidowanie tych działań w bardziej celowane postępowanie.

Podobnie jak w pracy Brunetti ND i wsp. [7] ze względów klinicznych nie przeprowadzono analiz test/retest. Pacjenci

oceniani byli w warunkach hospitalizacji, a przyjmowani – przeddzień planowanego zabiegu. Kolejna ocena pacjentów kwestionariuszem TSK Serce nie była możliwa z zachowaniem warunków oceny pierwszej. Planowana jest dalsza walidacja kwestionariusza TSK Serce w warunkach ambulatoryjnych, co umożliwi analizy test/retest.

Zamierzonym, ale jednak ograniczeniem niniejszego badania była różnorodność schorzeń układu krążenia badanych pacjentów. W kolejnych badaniach planujemy przeprowadzenie oceny kwestionariusza TSK Serce w wyodrębnionych grupach rozpoznania. Biorąc jednak pod uwagę różnie stwierdzany odsetek wyników dodatnich przy przyjmowanym w dotychczasowych badaniach punkcie odcięcia >37 punktów w zależności od ankietowanej grupy pacjentów, na dalszym etapie badań wskazana byłaby możliwie precyzyjna ewaluacja wyników w odniesieniu do różnych jednostek chorobowych i badanych parametrów, a także weryfikacja słuszności dotychczas stosowanego punktowego kryterium klasyfikacji.

Heterogenność badanej grupy pacjentów względem różnych schorzeń układu krążenia i niezbyt duża populacja pacjentów mogły doprowadzić do nieujawnienia się niektórych trendów lub zależności.

WNIOSKI

Kinezyfobia u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia ma charakter wieloprzyczynowy. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi kinezyfobii są: wyrażona przez TAPSE dysfunkcja prawej komory i niedokrwistość. Udoskonalenie metod przesiewowej i przyczynowej diagnostyki tego problemu może przyczynić się do zwiększenia skuteczności rehabilitacji pacjentów ze schorzeniami układu krążenia.

PIŚMENNICTWO

1. Kori SH, Miller RP, Todd DD. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Management*. 1990; 3: 35-43.
2. Kuryłowicz W, Kopczyński J. Diseases of civilization, today and tomorrow. *World J Microbiol Biotechnol*. 1986;2:253-265.
3. Knapik A, Saulicz E, Kuszewski M et al. An Analysis of Relations Between a Self-Assessment of Health and Active Life-Style. *Med Sport*. 2009;13:17-21.
4. Varo JJ, Martínez-González MA, De Irala-Estévez JM et al. Distribution and determinants sedentary lifestyles in the European Union. *Int J Epidemiol*. 2003;32:138-146.
5. Bäck M, Cider Å, Herlitz J et al. The impact on kinesiophobia (fear of movement) by clinical variables for patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2013;167:391-397.
6. Acar S, Savci S, Keskinoglu P et al. Tampa Scale of Kinesiophobia for Heart Turkish Version Study: cross-cultural adaptation, exploratory factor analysis, and reliability. *J Pain Res*. 2016;9:445-451.
7. Brunetti ND, Guerra A, Ieva R et al. Scared for the scar: fearsome impact of acute cardiovascular disease on perceived kinesiophobia (fear of movement). *Clin Cardiol*. 2017;40:1-5.
8. Bäck M, Cider Å, Herlitz J et al. Kinesiophobia mediates the influences on attendance at exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease. *Physiother Theory Pract*. 2016;32:8:571-580.
9. Bäck M, Jansson B, Cider Å et al. Validation of a questionnaire to detect kinesiophobia (fear of movement) in patients with coronary artery disease. *J Rehabil Med* 2012;44: 363-369.

10. Misterska E, Jankowski R, Głowacki M et al. Kinesiophobia in Pre-Operative Patients with Cervical Discopathy and Coexisting Degenerative Changes in Relation to Pain-Related Variables, Psychological State and Sports Activity. *Med Sci Monit*. 2015;21:181-194.
11. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:307-332.
12. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017; 3: 7–11.
13. Shahar E, Lee S, Kim J et al. Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality. *J Card Fail*. 2004;10:374-379.
14. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27:420-425.
15. Sherwood M, Brown TM. The Role of Cardiac Rehabilitation in Heart Failure Patients. *US Cardiology*. 2012;9:61-65.
16. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL et al. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation*. 2007;116:1653-1662.
17. Fang J, Ayala C, Luncheon C et al. Use of Outpatient Cardiac Rehabilitation Among Heart Attack Survivors — 20 States and the District of Columbia, 2013 and Four States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:869-873.
18. Branstrom H, Fahlstrom M. Kinesiophobia in patients with chronic musculoskeletal pain: differences between men and women. *J Rehabil Med*. 2008;40:375-380.
19. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG et al. Fear of movement/ (re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995;62:363-372.
20. Bäck M. Exercise and Physical Activity in relation to Kinesiophobia and Cardiac Risk Markers in Coronary Artery Disease. Gothenburg: Aidla Trading AB/Kompendiet, 2012.
21. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N et al. Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29:1799-1805.
22. Borer JS, Hochreiter C, Rosen S. Right ventricular function in severe non-ischaemic mitral insufficiency. *Eur Heart J*. 1991;12 Suppl B:22-25.
23. Ghio S, Recusani F, Klersy C et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85:837-842.
24. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*. 2002;87:235-241.
25. Roelofs J, van Breukelen G, Sluiter J et al. Norming of the Tampa Scale for Kinesiophobia across pain diagnoses and various countries. *Pain*. 2011;152:1090-1095.
26. Koho P, Borodulin K, Kautiainen H et al. Finnish version of the Tampa Scale of Kinesiophobia: Reference values in the Finnish general population and associations with leisure-time physical activity. *J Rehabil Med*. 2015;47:249-55.
27. Lundberg M, Larsson M, Ostlund H et al. Kinesiophobia among patients with musculoskeletal pain in primary healthcare *J Rehabil Med*. 2006;38:37-43.

Konflikt interesów:

Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY**Krzysztof S. Gołba**

Katedra Elektrokardiologii

Klinika Elektrokardiologii i Niewydolności Serca

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca

ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

tel./fax (32) 359 88 93

e-mail: kgołba@sum.edu.pl

Nadesłano: 25.11.2018**Zaakceptowano:** 20.12.2018

Załącznik – skala kinezyfobii w przebiegu schorzeń układu krążenia zastosowana w badaniu.

Skala kinezyfobii TSK Serce	
Dolegliwości sercowe to duszność, ból w klatce piersiowej, kołatania serca.	
1 = zdecydowanie się nie zgadzam 2 = nie zgadzam się	3 = zgadzam się 4 = zdecydowanie się zgadzam
1. Boję się, że mogę sobie zrobić krzywdę, jeśli będę aktywny/a fizycznie lub będę ćwiczył/a.	
2. Gdybym próbował/a pokonać ten lęk, moje dolegliwości sercowe by się nasiliły.	
3. Moje ciało daje mi znać, że dzieje się ze mną coś niebezpiecznego.	
4. Moje dolegliwości sercowe prawdopodobnie by się zmniejszyły, gdybym był/a aktywny fizycznie lub ćwiczył/a.	
5. Ludzie nie traktują mojego stanu zdrowia wystarczająco poważnie.	
6. Moje dolegliwości sercowe osłabiły mnie na całe życie.	
7. Pojawienie się dolegliwości sercowych zawsze oznacza, że doznałem uszkodzenia ciała.	
8. To, że coś nasila moje dolegliwości sercowe, nie znaczy, że jest to niebezpieczne.	
9. Boję się, że przez przypadek mogę sobie zrobić krzywdę.	
10. Zachowanie ostrożności, polegającej na tym, iż nie wykonuję żadnych zbędnych ruchów, jest najbezpieczniejszą rzeczą jaką mogę zrobić, aby zapobiec nasileniu się dolegliwości sercowych.	
11. Nie odczuwałbym/abym dolegliwości sercowych, gdyby w moim ciele nie działa się nic potencjalnie niebezpiecznego.	
12. Chociaż mam dolegliwości sercowe myślę, że będę czuł/a się lepiej, jeśli będę aktywny/a fizycznie lub ćwiczył/a/a.	
13. Dolegliwości sercowe dają mi znać, kiedy przestać być aktywnym fizycznie lub ćwiczyć, aby nie zrobić sobie krzywdy.	
14. Naprawdę nie jest bezpieczne, aby osoba w moim stanie zdrowia była aktywna fizycznie.	
15. Nie mogę wykonywać wszystkich czynności, które wykonują normalni ludzie, ponieważ łatwo mogą one wywołać u mnie dolegliwości sercowe.	
16. Nawet jeśli coś wywołuje u mnie dolegliwości sercowe, nie sądzę, aby było to naprawdę niebezpieczne.	
17. Nikt nie powinien być aktywny fizycznie lub ćwiczyć, jeśli ma dolegliwości sercowe.	

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИЙ У БОЛЬНЫХ ХБП VД СТАДИИ

DISCRIMINANT ANALYSIS FOR PROGNOSIS OF THROMBOPHILIA DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH STAGE VD CKD

Алексей Б. Сторожук¹, Алексей Б. Панасенко², Борис Г. Сторожук¹, Татьяна Н. Платонова³, Лариса А. Сторожук⁴, Эдуард В. Луговской³, Ирина Б. Селезнёва⁴, Татьяна В. Довгальук⁴

¹ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА, ВИННИЦА, УКРАИНА

²ВИННИЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.М. КОЦЮБИНСКОГО, ВИННИЦА, УКРАИНА

³ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМ. О.В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ, КИЕВ, УКРАИНА

⁴НИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ИНВАЛИДОВ ВИННИЦКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. Н.И. ПИРОГОВА, ВИННИЦА, УКРАИНА

Oleksii B. Storozhuk¹, Oleksii B. Panasenko², Borys G. Storozhuk¹, Tetiana N. Platonova³, Larysa A. Storozhuk⁴, Eduard V. Lugovskoy³, Iryna B. Seleznyova⁴, Tetiana V. Dovgalyuk⁴

¹VINNYTSIA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

²VINNYTSIA STATE KOTSYUBYNSKI MEMORIAL PEDAGOGICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

³PALLADIN INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY, NAS OF UKRAINE, KYIV, UKRAINE

⁴RESEARCH INSTITUTE OF REHABILITATION OF VINNYTSIA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Хроническая болезнь почек (ХБП) является значительной медико-социальной проблемой. 7% больных ХБП ежегодно нуждаются в почечнозаместительной терапии, одним из самых угрожающих осложнений которой является нарушение гемостаза с развитием тромбофилических состояний, являющихся составной осложненных коморбидных заболеваний.

Прогнозирование возможного тромбоза у данной категории больных требует комплексного подхода, который включал бы всестороннее лабораторное исследование гемостаза с одной стороны и создание математической модели на базе предикторов тромбофилии – другой.

Цель: С помощью дискриминантного анализа и данных биохимических переменных гемостаза разработать модель прогнозирования развития тромбофилий у больных ХБП VД стадии, лечащихся программным гемодиализом.

Материалы и методы: Из 12 показателей гемостаза (факторов влияния), которые исследовались у 85 больных ХБП VД стадии, были сформированы две группы переменных - предтромбоза (растворимый фибрин (рФ), Д-димер (Д-д), протеин С (РС)) и посттромбоза (Д-д, Н (максимальная конечная мутность сгустка плазмы) и рС).

Результаты: Построенные на базе двух групп переменных линейные дискриминационные функции (две модели) показали достаточно высокую частоту совпадения (92,2–93,5%) распределения по классам. При этом больные, отнесенные к классу с тромботическими осложнениями, 100% соответствовали проспективному (в течение года) исследованию.

Выводы: По результатам корреляционного анализа определены наиболее значимые молекулярные биохимические показатели гемостаза (рФ, Д-д, рС, Н). По определенным биохимическим показателям разработаны дискриминантные модели для больных ХБП VД стадии, лечащихся программным гемодиализом, взаимодополняющие друг друга и способные с высокой вероятностью ($p < 0,0001$) прогнозировать тромбофилические состояния в 92,2–93,5% случаев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дискриминантный анализ, математическое моделирование, гемостаз, тромбофилии, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a critical medical and social problem. Every year 7% of such patients require renal replacement therapy associated with one of the most life threatening complications – disturbed hemostasis and development of thrombophilic conditions which are typical of complicated comorbid diseases.

Prediction of potential thrombogenesis in that category of patients requires multidimensional approach, including comprehensive laboratory investigation of hemostasis on the one hand, and creation of mathematical model based on thrombophilia predictors on the other.

The aim: To create the prognostic model of thrombophilia development in patients with stage VD CKD, treated by long term hemodialysis, using discriminant function analysis and biochemical variables of hemostasis.

Materials and methods: Of 12 hemostatic parameters (factors of influence), studied in 85 patients with stage VD CKD, two groups of variables were formed – pre-thrombosis (soluble fibrin (sF), D-dimer (D-d), protein C (PC)) and post-thrombosis (D-d, H (maximal end turbidity of plasma clot) and pC).

Results: Linear discriminant functions (two models), based on two groups of variables, demonstrated rather high coincidence rate (92.2–93.5%) in group distribution. The patients referred to those with thrombotic complications, 100% matched the prospective (for a year) study.

Conclusions: By the results of correlation analysis, the most significant molecular biochemical hemostatic parameters (SF, D-d, pC, H) were determined. Using definite biochemical parameters, discriminant models complementing each other and having high prediction ($p < 0.0001$) of thrombophilic states in 92.2–93.5% of cases, were developed for patients with stage VD CKD, treated by long term hemodialysis.

KEY WORDS: discriminant analysis, mathematical modeling, hemostasis, thrombophilia, chronic renal failure, hemodialysis

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) VD стадии составляет значительную медицинскую, экономическую и социальную проблему, так как согласно статистическим данным ХБП встречается у 10% взрослого населения, из которых до 7% ежегодно переходят к VD стадии и нуждаются в лечении методами заместительной почечной терапии [1]. При этом темпы роста количества больных с ХБП превышают в пять раз темпы прироста населения [2].

Современное развитие медицинской науки позволило внедрить современные диализные технологии, за счет которых значительно удлинилась продолжительность жизни данной категории больных. Вместе с тем, все более актуальной становится проблема эффективной лабораторной диагностики, которая позволила бы адекватно оценивать течение заболевания и прогнозировать осложнения [3]. Одним из самых угрожающих осложнений программного гемодиализа является нарушение в звеньях системы гемостаза с развитием тромбофилических состояний, сопровождающих основные осложненные коморбидные заболевания [4].

Одним из вариантов прогноза развития тромбофилических состояний является создание математической модели, позволяющей объяснить и выявить взаимосвязи между лабораторными показателями гемостаза и правильно оценить прогноз заболевания.

Тромбофилический синдром как процесс внутрисосудистого тромбогенеза характеризуется системной активацией свертывания крови [4, 6]. Поэтому выявление ранних и доступных биохимических маркеров диагностики данного осложнения призвано предотвратить процесс генерализации тромбообразования за счет своевременной коррекции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель работы: с помощью дискриминантного анализа и данных биохимических переменных гемостаза разработать модели прогнозирования развития тромбофилий у больных ХБП VD стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание математической модели, в которой прогностический показатель определен как тромбоз (да - 1) или

его отсутствие (нет - 0) (переменные Label), построено на базе совокупности основных биохимических показателей (растворимый фибрин, Д-димер, протеин С, протромбиновый и екамулиновый индекс, фибриноген, креатинин, гемоглобин, оптическая плотность плазмы, общий гемостатический потенциал, растущий потенциал и фибринолитический потенциал) с целью по данным биохимических переменных гемостаза предсказать значение переменной Label. Из указанных показателей были определены те, что имели связь с развитием проспективно доведенного прогнозируемого осложнения (1 год наблюдения).

На первом этапе в качестве возможных факторов влияния у 85 больных с ХБП VD стадии, лечащихся программным гемодиализом, определялись все 12 показателей. Затем на основе корреляционного анализа (первичное сжатие исходной информации) были определены те, что имели наибольшую силу по значимости связей между собой. В результате для создания модели выбраны пары признаков с достаточной информационной способностью. Для построения математической модели использован аппарат дискриминантного анализа, наиболее адекватно отвечающий поставленной нами задаче и позволяющий распознавать объекты наблюдения по разделяющим (дискриминирующим) переменным (многомерный анализ). Для вычислений использовалась программа SPSS, а математическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 7.0. [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные с помощью дискриминантного анализа классификационные линейные функции позволяют решить задачу отнесения больных к тому или иному классу. Используя матрицу результатов корреляционного анализа в различных группах больных, определено, что наиболее значимые связи наблюдаются между молекулярными биохимическими показателями - растворимым фибрином (рФ) и Д-димером (Д-д) ($r=0,56 \div 0,70$), а также между рФ и протеином С (рС) ($r=-0,47$).

Указанную группу биохимических маркеров возможно эмпирически отнести к компоненте предтромбоза, тогда как другую группу, которую составляют Д-д, рС и Н (максимальная конечная мутность сгустка плазмы), - к компоненте посттромбоза, поскольку показатель Н имел достаточно высокую корреляционную связь с общим гемостатическим потенциалом ($r=0,86 \div 0,97$).

Таблица I. Критерий М Бокса проверки нулевой гипотезы равенства ковариационных матриц.

№ п/п	Label	Ранг матрицы	Натуральный ln определителя	Результат теста	Значение F-критерия	Ст. св. 1*	Ст. св. 2*	Значимость P
1	«0»	3	13,109					
2	«1»	3	13,915	4,262	0,610	6	1083,01	0,722
3	Вместе	3	13,207					

Примечание: * - степени свободы.

Таблица II. Критерии равенства групповых средних (сгенерировано SPSS).

№ п/п	Показатели гемостаза	Лямбда Уилкса	Значение F-критерия	Ст. св. 1*	Ст. св. 2*	Значимость P
1	pФ	0,857	14,037	1	84	0,0001
2	Д-д	0,552	68,073	1	84	0,0001
3	pC	0,962	3,319	1	84	0,072

Примечание: * - степени свободы.

Примем первую комбинацию показателей (pФ, Д-д, pC) и проведем классификацию по классам, а для проверки равенства ковариационных матриц применим критерий М Бокса (сравнение дисперсий различных групп - автокорреляция), результаты которого свидетельствуют о том, что «0» гипотеза о равенство матриц не отклоняется (значимость = 0,722) (табл. I).

Кроме того, используя одномерный дисперсный анализ, проверим гипотезу о равенстве средних значений показателей по каждой из групп (табл. II).

Из приведенных данных табл. II видно, что гипотеза о равенстве групповых средних на уровне значимости 0,1 отклоняется для каждой из переменных, что дает основания надеяться на возможность эффективного распределения классов.

Дискриминантный анализ, проведенный в системе SPSS, обеспечил определение линейных дискриминантных функций (ЛДФ) Фишера:

$$d_0 = (1,159 \times pФ) + (0,053 \times Д-д) + (0,348 \times pC) - 18,621$$

$$d_1 = (1,567 \times pФ) + (0,143 \times Д-д) + (0,312 \times pC) - 26,881$$

Необходимо отметить, что при этом были использованы одинаковые априорные вероятности принадлежности объекта исследования к каждому из классов. В дальнейшем по правилу классификации для заданных показателей вычисляются значения d_0 и d_1 , и если $d_0 > d_1$, то объект относится к классу «0», а в другом случае – к классу «1». Результаты классификации подтвердили отсутствие ошибок первого рода (все пациенты класса «1» классифицированы правильно). При этом, 93,5% пациентов классифицированы правильно к классу «1», что свидетельствует о невысоком уровне ошибки второго рода. Проведенная кросс-проверка не изменила результаты классификации.

Для заданных показателей определялись также коэффициенты (ненормированные) канонической дискриминантной функции (КДФ), каноническая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона) между значениями КДФ и классами и значение КДФ в центроидах классов (табл. III).

В таблице III λ Уилкса указывает, насколько хорошо функция разделяет выборку на классы, а статистика χ^2 в данном случае проверяет нулевую гипотезу о том, что эта гипотеза отвергается. Полученные значения КДФ в центроидах классов еще раз доказывают значительные различия в группах.

Проверим на примерах совпадение прогностического результата ЛДФ с данными проспективного исследования пациентов (один год наблюдения).

Пример 1. Пациент Б., 45 лет, на программном гемодиализе 11 лет, тромботических осложнений в течение года наблюдения не зафиксировано. Показатели гемостаза: pФ – 4,6 мкг/мл, Д-д – 76 нг/мл, pC – 64%.

$$ЛДФ_0 = (1,159 \times 4,6) + (0,053 \times 76) + (0,348 \times pC) - 18,621 = 13,01$$

$$ЛДФ_1 = (1,567 \times 4,6) + (0,143 \times 76) + (0,312 \times 64) - 26,881 = 11,16$$

Пример 2. Пациент Г., 53 года, на программном гемодиализе 2 года, тромбоз шунта в течение первого месяца наблюдения. Показатели гемостаза: pФ – 5,3 мкг/мл, Д-д – 211 нг/мл, pC – 39%.

$$ЛДФ_0 = (1,159 \times 5,3) + (0,053 \times 211) + (0,348 \times 39) - 18,621 = 12,28$$

$$ЛДФ_1 = (1,567 \times 5,3) + (0,143 \times 211) + (0,312 \times 39) - 26,881 = 23,77$$

Вывод: у пациента Г., где $d_0 < d_1$, что относит его к «1» классу и прогностическая вероятность развития тромботических осложнений достаточно высокая, что подтверждено результатами проспективного исследования.

Примем определенную нами вторую комбинацию показателей (Д-д, Н, pC).

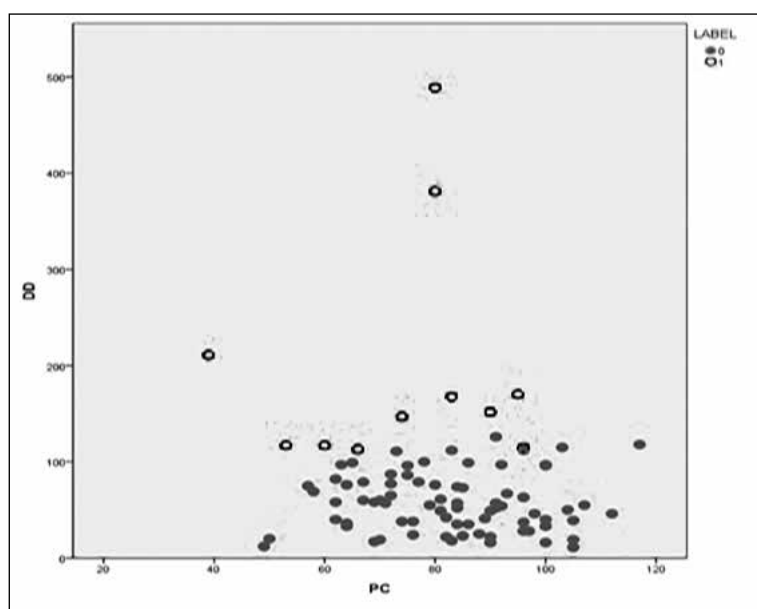
Отметим, что определение переменных, которые лучше разделяют выборку на два класса по отношению к значениям Label, проведено по высшему коэффициенту корреляции с Label. Первой такой переменной стал Д-д, но, как выяснилось, в системе координат Д-д – Н происходит улучшение расположения выборок. Вместе с тем, и в этой системе координат можно выделить переменные, принадлежащие к разным

Таблица III. Коэффициенты КДФ и показатели разделения выборки на классы с помощью КДФ.

№ п/п	Показатели гемостаза	Коэффициент КДФ	λ Уилкса	χ^2	Коэффициент корреляции Пирсона	Ст. св.	Р	Значение КДФ в центроидах
1	рФ	0,134						
2	Д-д	0,03	0,531	52,208	0,685	3	0,0001	«0» - 0,317 «1» - 2,716
3	рС	-0,012						
4	Константа	-1,523						

Таблица IV. Показатели КДФ и показатели разделения второй выборки на классы с помощью КДФ.

№ п/п	Показатели гемостаза	Коэффициент КДФ	λ Уилкса	χ^2	Коэффициент корреляции Пирсона	Ст. св.	Р	Значение КДФ в центроидах
1	Д-д	0,032						
2	Н	1,600	0,535	57,597	0,682	3	0,0001	«0» - 0,315 «1» - 2,695
3	рС	-0,010						
4	Константа	-1,927						

**Рис. 1.** Разделение пациентов по классам в системе координат рС – Д-д.

классам, но имеющие близкие показатели. Последнее побудило провести поиск третьей характеристики, которая окончательно отделила бы классы больных. Такой характеристикой оказался протеин С при слабой корреляции с переменными Д-д и Н (рис. 1).

Таким образом, можем выдвинуть гипотезу, что по данным переменных Д-д, Н, рС возможно классифицировать данные. Затем, как и в случае с первой комбинацией переменных, для проведения классификации применим дискриминантный анализ.

Как показывает корреляционная матрица, выбранные переменные не имеют сильных корреляционных связей, что соответствует одному из ограничений на исследуемые данные при применении дискриминантного анализа. При этом, также важным условием является равенство ковариационных матриц для различных классов и различие средних значений переменных в каждом классе.

Проверку равенства ковариационных матриц по разным классам, как и в первой комбинации, проведем по критерию М Бокса, результаты которого показали, что нулевая гипотеза о равенстве ковариационных матриц не отклоняется (значимость = 0,518), а гипотеза о равенстве групповых средних на уровне значимости 0,1 отклоняется для каждой из переменных. Как и ожидалось, средние в разных классах наиболее отличаются для предикторной переменной Д-д.

Дискриминантный анализ, проведенный в системе SPSS, определил следующие линейные дискриминационные функции Фишера:

$$d_0 = (0,065 \times \text{Д-д}) + (41,591 \times \text{Н}) + (0,407 \times \text{рС}) - 27,249$$

$$d_1 = (0,160 \times \text{Д-д}) + (46,406 \times \text{Н}) + (0,377 \times \text{рС}) - 36,629$$

При вычислении значений d_0 та d_1 для заданных показателей (классификация), определяем отсутствие ошибки первого рода, и верно классифицированных 93,5% пациентов класса «0» (проведенная кросс-проверка показала результат 92,2%).

Как свидетельствуют данные таблицы IV, ненормированный коэффициент канонической корреляции между значениями КДФ и классами достаточно весомый, а показатели функции разделения выборки на классы (λ Уилкса, χ^2) показали эффективность их применения.

Полученные данные указывают на высокую дискриминационную способность функции.

Как и для первой группы переменных, проведено совпадение прогностического результата ЛДФ данным проспективного исследования, которое показало высокую вероятность развития тромботических осложнений у пациента Г., $d_0 < d_1$, ($d_0 = 25,20$; $d_1 = 41,12$).

ВЫВОДЫ

1. По результатам корреляционного анализа определены наиболее значимые молекулярные биохимические показатели гемостаза (рФ, Д-д, рС, Н).
2. По определенным биохимическим показателям разработаны дискриминантные модели для больных ХБП VD стадии, лечащихся программным гемодиализом, взаимодополняющие друг друга и способные с высокой вероятностью ($p < 0,0001$) прогнозировать тромбофилических состояния в 92,2-93,5% случаев. Дальнейшее внедрение более эффективных лабораторно-биохимических маркеров тромбоза и использования доступных математических моделей позволит улучшить диагностику, прогнозирование осложнений и оптимизировать процессы лечения и реабилитации данной категории больных.

REFERENCES

1. Belov V. V., Il'icheva O. V. Dinamika pokazateley KHSN u bol'nykh khronicheskoy bolezn'yu pochek pri pochechno-zamestitel'noy terapii [Nefrologiya. Dynamics of CHF indices in patients with chronic kidney disease in renal replacement therapy]. Nephrology. 2006;10(1):35-39.
2. Dudar I. O., Driyans'ka V. YE., Savchuk V. M., Loboda O. M., Honchar YU. I., Shyfris I. M., Krot V. F., Krasnyuk E. K. Khronichne zapalennya ta anemiya u khvorykh na KHKHNVD st. [Chronic inflammation and Anemia in patients with CKD VD st.]. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2017;55(3):84-85.
3. Volkov G. L., Platonova T. N., Savchuk A. M., Gornitskaya O. V., Chernyshenko T. M., Krasnobryzha Ye. M. Sovremennyye predstavleniya o sisteme gemostaza [Contemporary ideas about the hemostatic system]. Kiev: Naukova Dumka; 2005.
4. Shyfris I. M., Dudar I. O. Komorbidnist' ta vyzhyvannya khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok VD stadiyi [Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease in the VD stage]. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2015;4(48):30-39.
5. Byul' A., Tsofel' P. SPSS: Iskusstvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh dannykh i vosstanovleniye skrytykh zakonomernostey [SPSS: The Art of Information Processing. Analysis of statistical data and the restoration of hidden patterns]. SPb.: DiaSoft Yu.P. 2005.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Обосновать научные подходы к определению составляющих реабилитационного потенциала у больных хронической болезнью почек I-V Д, Т», государственный регистрационный номер 0116U001421.

Вклад авторов:

В порядке очередности авторства

Конфликт интересов:

Авторы не заявляют о конфликте интересов

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Татьяна В. Довгалюк

просп. Космонавтов 26, кв. 22, 21021, Винница, Украина

тел: +380500636522

e-mail: postboxt05@gmail.com

Прислана: 30.07.2018

Утверждена: 15.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

OCENA WPŁYWU TERAPEUTYCZNEGO WYBRANYCH ZABIEGÓW FIZJOTERAPEUTYCZNYCH NA LECZENIE OBRZĘKU LIMFATYCZNEGO ORAZ OCENA STANU WIEDZY DOTYCZĄCEJ CZYNNIKÓW RYZYKA, POZYSKIWANIA INFORMACJI I PROFILAKTYKI PRZECIW OBRZĘKOWEJ U KOBIET PO OPERACYJNYM LECZENIU NOWOTWORU PIERSI

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC IMPACT OF SELECTED PHYSIOTHERAPY TREATMENTS ON THE TREATMENT OF LYMPHOEDEMA AND THE ASSESSMENT OF THE STATE OF KNOWLEDGE ON RISK FACTORS, INFORMATION ACQUISITION AND PROPHYLAXIS AGAINST WOMEN AFTER SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

Monika Rządowska¹, Łukasz Kikowski¹, Kamila Gworys²

¹OŚRODEK PROFILAKTYKI I REHABILITACJI CREATOR SP. Z O.O. W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

²KLINIKA REHABILITACJI MEDYCZNEJ UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Nowotwór piersi w Polsce stanowi najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorób nowotworowych u kobiet. Powszechną metodę leczenia stanowi zabieg oszczędzający pierś lub jej radykalne usunięcie wraz z pobliskimi węzłami chłonnościami. Najczęstszym powikłaniem występującym po resekcji jest obrzęk limfatyczny.

Cel pracy: Ocena skuteczności wybranej serii zabiegów fizjoterapeutycznych na zmniejszenie obrzęku limfatycznego u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi, ocena świadomości czynników ryzyka u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu gruczołu piersiowego, ocena sposobu pozyskiwania informacji przez kobiety odnośnie zapobiegania występowaniu obrzęku limfatycznego, ocena działań podejmowanych przez kobiety po zabiegu mastektomii mających na celu niedopuszczenie do powstania obrzęku limfatycznego.

Materiał i metody: W badaniu wzięły udział 43 pacjentki z obrzękiem limfatycznym po leczeniu operacyjnym nowotworu piersi. U chorych przeprowadzono kwestionariusz własnego autorstwa oraz dokonano pomiarów obwodów kończyn górnych przed rozpoczęciem serii zabiegów fizjoterapeutycznych i po ich zakończeniu.

Wyniki: U 43 badanych kobiet po zabiegu operacyjnym związanym z wystąpieniem nowotworu piersi doszło do obrzęku limfatycznego kończyny górnej po stronie operowanej. Obrzęk całej kończyny pojawił się u 25 badanych (58,14%), obrzęk w obrębie ramienia oraz przedramienia dotyczył 10 pacjentek (23,26%), ręki i przedramienia – 8 kobiet (18,60%). Obrzęk występował w różnym okresie od czasu zabiegu oraz dotyczył różnej okolicy. Po zastosowanej terapii u pacjentek stwierdzono zmniejszenie obwodu kończyny górnej strony operowanej na wszystkich poziomach. Największy spadek zauważono na poziomie III (10 cm poniżej wyrostka łokciowego) – średnio o 1,75 cm, najmniejszy zaś na poziomie I (w części środkowej śródreżcza z wyłączeniem kciuka).

Wnioski: Zabiegi fizjoterapeutyczne mają istotny wpływ na zmniejszenie obrzęku limfatycznego u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi. U kobiet po mastektomii brak jest podstawowej wiedzy na temat czynników ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego. Największy udział w edukacji kobiet po mastektomii mają lekarze. Najczęściej podejmowanymi działaniami w zakresie profilaktyki przeciwobrzękowej jest kinezyterapia, automasaż oraz odpowiednia pozycja ułożeniowa z wysokim układaniem kończyny górnej po stronie operowanej.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwór piersi, obrzęk limfatyczny, fizjoterapia po mastektomii

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a disease with high incidence. In Poland, it is the most common cause of death among cancer in women. A common method of treatment is a breast-saving procedure or its radical removal along with nearby lymph nodes. The most common complication after resection is lymphoedema.

The aim: The aim of the study was to assess the effectiveness of a selected series of physiotherapy treatments to reduce lymphoedema in women after surgical treatment of breast cancer, assessment of risk factors in women after surgical treatment of breast cancer, assessment of how women collect information on the prevention of lymphoedema, evaluation of women after mastectomy surgery to prevent the formation of lymphoedema.

Materials and methods: The study involved 43 patients with lymphoedema after surgical treatment of breast cancer. Patients' own questionnaire was performed and two upper limb circumferences were measured (before and after the end of a series of physiotherapy treatments).

Results: In 43 examined women (100%) after the surgery associated with the occurrence of breast cancer, lymphatic edema of the upper limb on the operated side occurred. Edema of the entire limb appeared in 25 subjects (58.14%), and in the arm and forearm, 10 patients (23.26%), arm and forearm in 8 women (18.60%). Edema occurred in different

period from the time of surgery and affected a different area. After the therapy, the patients were found to have reduced limb circumferences of the operated side at all levels. The largest decrease was observed at level III (10 cm below the elbow) on average by 1.75 cm, and the smallest at level I (in the medial part of the metacarpus excluding the thumb).

Conclusions: Physiotherapy treatments have a significant impact on the reduction of lymphatic edema in women after surgical treatment of breast cancer. In women after mastectomy, there is no basic knowledge about risk factors for lymphoedema. Physicians have the largest share in the education of women after mastectomy. The most common actions in the field of anti-oedematous prophylaxis are kinesitherapy, automassage and proper posture position with high laying of the upper limb on the operated side.

KEY WORDS: breast cancer, lymphedema, post-mastectomy physiotherapy

WSTĘP

Nowotwór piersi zalicza się do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u kobiet na świecie. Jest on również jednym z największych problemów onkologicznych kobiet w Polsce. Wyniki zaprezentowane w 2011 roku w Zakładzie Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie [1] pokazują, że w Polsce w ciągu kilku lat zarejestrowano 14 576 dodatkowych zachorowań na nowotwór gruczołu piersiowego, co stanowi 22,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Przyrost poziomu zapadalności na nowotwór piersi w Polsce jest spowodowany niesprawnym systemem wczesnego badania i wykrywania oraz zapobiegania u kobiet z grupy ryzyka, realizowanych w ramach działań profilaktycznych prowadzonych przez NFZ [2] oraz nieświadomością kobiet odnośnie czynników ryzyka nowotworu piersi, do których należy [3–7]:

- płeć żeńska,
- wiek – wzrost zachorowalności po 45. roku życia,
- wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki – poniżej 12. roku życia,
- otyłość,
- późne wystąpienie menopauzy – powyżej 50. roku życia,
- mutacje genów: BRCA1, BRCA2, p53, ATM,
- genetyczne obciążenia rodzinne (dwoje lub więcej krewnych I stopnia, u których wystąpił nowotwór gruczołu piersiowego,
- palenie papierosów,
- nadużywanie alkoholu,
- ekspozycja na promieniowanie jonizujące,
- nierództwo lub późna pierwsza ciąża – powyżej 35. roku życia.

Leczenie nowotworu piersi wiąże się z wykonaniem, niezwłocznie po zdiagnozowaniu, zabiegu operacyjnego związanego z usunięciem guza. Dodatkowo, zależnie od stopnia zaawansowania nowotworu i jego rodzaju, często stosuje się terapię skojarzoną, polegającą na wzajemnym wykorzystaniu hormonoterapii, radioterapii oraz chemioterapii [8, 9]. Powikłaniem, które dotyka znaczącą liczbę kobiet po resekcji gruczołu piersiowego, jest obrzęk limfatyczny [5, 10]. Powstaje on na skutek zaburzenia transportu limfy w układzie chłonnym. Zaburzenie to jest wynikiem zastoju chłonki spowodowanej uszkodzeniem przez przewlekłe procesy zapalne lub resekcją naczyń węzłów chłonnych.

Podczas procesu nowotworowego dochodzi do zaburzenia transportu białek z tkanek do krwioobiegu, co ma wpływ na zwiększenie ciśnienia koloidoosmotycznego i zatrzymanie wody w organizmie, doprowadzając tym samym do zaniku napięcia sieci naczyń limfatycznych. Dane ukazujące występowanie obrzęku po resekcji gruczołu piersiowego pokazują, że występuje on najczęściej w 1. roku po zabiegu; rzadziej po kilku latach [11, 12]. Ze względu na częstość występowania jest tematem dyskusji oraz planowania przez personel medyczny kompleksowej terapii, która pozwoli w krótkim czasie na powrót do pełnej sprawności nie tylko fizycznej, ale również psychicznej pacjentek.

Kompleksowa Terapia Przeciwoobrzękowa, w skład której wchodzi: manualny i mechaniczny drenaż limfatyczny, ćwiczenia poprawiające odpływ chłonki, pielęgnację skóry, bandażowanie wielowarstwowe, uznawana jest przez Międzynarodowe Towarzystwo Limfologiczne za podstawową formę leczenia obrzęku chłonnego [13].

Terapia ta składa się z 2 następujących kolejno po sobie faz leczenia:

- **I faza** – intensywna (stosowana codziennie) ma na celu maksymalną redukcję obrzęku; powinna zawierać: ćwiczenia poprawiające odpływ chłonki, manualny drenaż limfatyczny, bandażowania wielowarstwowe; fazę należy skończyć, jeśli dalsza redukcja obrzęku nie jest konieczna lub jej skuteczność nie przynosi dalszych efektów; czas trwania tej fazy ustalany jest indywidualnie, zależnie od potrzeb pacjenta;
- **II faza** – utrwalająco-optymalizująca (stosowana do końca życia pacjentki) ma na celu utrwalenie efektów osiągniętych w I fazie; w skład jej wchodzi: automasaż, kompresjoterapia w postaci rękawów uciskowych, ćwiczenia poprawiające odpływ limfy z kończyny po stronie operowanej [14, 15].

Manualny drenaż limfatyczny w Kompleksowej Terapii Przeciwoobrzękowej prowadzony jest w kilku formach, najczęściej jednak stosowane są:

- **masaż metodą Voddera** jest odmianą masażu klasycznego, w którym podstawową techniką jest wyciskanie chwytem obrączkowy w kierunku dogłowym;
- **automasaż według Krzyż** jest odmianą masażu, którą pacjent jest w stanie (po odpowiednim przeszkoleniu) wykonywać samodzielnie; masaż wykonuje się dogłowo; zabrania się masowania blizny pooperacyjnej oraz okolicy napromieniowanej.

Mechaniczny drenaż limfatyczny opiera się głównie na:

- **rytmicznym masażu pneumatycznym** wykonywanym przy pomocy mankietów uciskowych zakładanych bezpośrednio na kończynę objętą obrzękiem limfatycznym;
- **masażu Aquavibron**, który wykonuje się przy pomocy gumowej głowicy, do której doprowadzana i odprowadzana jest woda z sieci wodociągowej; przemieszczając końcówką głowicy po ciele pacjenta, mechaniczne drgania przenoszone są w głąb tkanek miękkich [5, 16].

Bandażowanie wielowarstwowe wykonuje się zazwyczaj bezpośrednio po manualnym drenażu limfatycznym, stosując specjalne, mało elastyczne bandaże uciskowe, pod które zakłada się rękaw bawełniany, a nierówności obwodu kończyny wyrównuje się sprasowaną gąbką i/lub watą. Bandaż obejmuje zawsze całą kończynę, a siła ucisku powinna być dośrodkowo zmniejszana [17].

W terapii przeciwobrzękowej ważnym elementem są ćwiczenia ułatwiające przepływ chłonki, wykonywane przy wysokim ułożeniu kończyny. Ćwiczenia powinny być stosowane systematycznie oraz bardzo dokładnie, ważne jest, aby przy ćwiczeniach obręczy barkowej i kończyny strony operowanej, nie pomijać dłoni.

Bardzo istotnym elementem Kompleksowej Terapii Przeciwobrzękowej jest również edukacja pacjentek co do autoterapii i profilaktyki przeciwobrzękowej.

CEL PRACY

Celem pracy była:

- ocena skuteczności serii zabiegów fizjoterapeutycznych na zmniejszenie obrzęku limfatycznego u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi,
- ocena świadomości czynników ryzyka u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu gruczołu piersiowego,
- ocena sposobu pozyskiwania informacji przez kobiety odnośnie zapobiegania występowaniu obrzęku limfatycznego,
- ocena podejmowanych przez kobiety po zabiegu mastektomii działań mających na celu niedopuszczenie do powstania obrzęku limfatycznego.

MATERIAŁ I METODY BADAŃ

Badania przeprowadzono u 43 pacjentek, w wieku od 33 do 86 lat, z obrzękiem limfatycznym po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi leczonych ambulatoryjnie w Radomskim Szpitalu Specjalistycznym im. dra Tytusa Chałubińskiego. Do zaplanowanych procedur i badań medycznych należało wykonanie pomiaru obwodów kończyn górnych zarówno strony objętej obrzękiem limfatycznym, jak i strony zdrowej, przed serią zabiegów fizjoterapeutycznych i po niej oraz wypełnienie kwestionariusza własnego autorstwa, który stanowił narzędzie badawcze mające na celu pozyskanie dodatkowych informacji związanych ze stanem wiedzy na temat czynników ryzyka występowania obrzęku limfatycznego, jego profilaktyki oraz źródła pozyskiwania wiedzy mającej na celu redukcję obrzęku.

Pomiar wykonywany był przy użyciu centymetra krawieckiego na 4 poziomach:

- I poziom – w części środkowej śródreżca z wyłączeniem kciuka,
- II poziom – poprzez wyrostki rylcowate kości przedramienia,
- III poziom – 10 cm poniżej wyrostka łokciowego,
- IV poziom – 10 cm powyżej wyrostka łokciowego.

Wszystkie kobiety zostały poddane 10-dniowej serii zabiegów fizjoterapeutycznych (z przerwą sobotnio-niedzielną), w skład której wchodził:

- **masaż wirowy** – kończyny górne zanurzone były w wodzie o temperaturze od 35 do 38°C; czas zabiegu wynosił 15 minut;
- **masaż wibracyjny Aquavibron** – dotyczył jedynie kończyny górnej objętej obrzękiem limfatycznym; wykonywany był za pomocą gumowej membrany, pobudzanej przez silny strumień zimnej wody powodujący drgania; kończyna górna pacjentki była ułożona na klinie powyżej poziomu serca; czas zabiegu wynosił 15 minut;
- **ćwiczenia grupowe** – wykonywane przez 30 minut pod nadzorem fizjoterapeuty, który brał czynny udział w ćwiczeniach, dokonywał korekcji postawy, czuwał nad prawidłowością wykonywania zalecanej gimnastyki;
- **drenaż limfatyczny** – wykonywany przez fizjoterapeutę przez 15 minut zgodnie z metodyką zabiegu.

Dane z badań poddano analizie statystycznej przy użyciu programów komputerowych Excel 97 oraz PQStat – wersja testowa (v1.6.2.).

Do analizy zmiennych posłużono się zarówno testami parametrycznymi, jak i nieparametrycznymi. Wybór testu parametrycznego uwarunkowany był spełnieniem podstawowych jego założeń, tj. zgodności rozkładów badanych zmiennych z rozkładem normalnym, którą zweryfikowano testem Shapiro-Wilka. Do oceny zmienności wewnątrzgrupowej w dwóch populacjach posłużono się testem t-Studenta dla zmiennych zależnych.

WYNIKI

U 43 badanych kobiet po zabiegu operacyjnym związanym z wystąpieniem nowotworu piersi doszło do obrzęku limfatycznego kończyny górnej po stronie operowanej. Obrzęk całej kończyny pojawił się u 25 badanych (58,14%), obrzęk w obrębie ramienia oraz przedramienia dotyczył 10 pacjentek (23,26%), ręki i przedramienia – 8 kobiet (18,60%). Obrzęk występował w różnym okresie od czasu zabiegu oraz dotyczył różnej okolicy. Wyniki pomiarów obwodów kończyny górnej zajętej obrzękiem limfatycznym przedstawiono w Tabeli I. U 30 badanych (69,77%) obrzęk pojawił się w pierwszych 12 miesiącach po zabiegu operacyjnym, u 5 (11,63%) pomiędzy 13. a 24. miesiącem, u kolejnych 2 (4,65%) – pomiędzy 25. a 36. miesiącem, 1 badana (2,33%) stwierdziła, że obrzęk wystąpił pomiędzy 37. a 48. miesiącem od resekcji, zaś powyżej 48. miesiąca pojawił się u 5 kobiet (11,63%). Po zastosowanej dziesięciodniowej serii zabiegów fizjoterapeutycznych stwierdzono zmniejszenie obrzęku limfatycznego kończyny po stronie operowanej na każdym mierzonym poziomie. Największą redukcję zauważono na poziomie III (10 cm poniżej wy-

Tab. I. Obwody kończyny górnej strony operowanej (w cm) przed i po serii zabiegów fizjoterapeutycznych.

	Poziom	I	II	III	IV
Grupa badana	Średnia przed serią zabiegów fizjoterapeutycznych	19,81 (± 5,81)	19,25 (± 4,75)	27,35 (± 8,35)	32,66 (± 10,34)
	Średnia po serii zabiegów fizjoterapeutycznych	18,80 (± 5,70)	18,06 (± 5,44)	25,60 (± 8,60)	31,33 (± 10,17)
	Średnia różnica pomiędzy pomiarem pierwszym i drugim	0,988	1,186	1,756	1,337
	S _D	0,997	1,244	1,279	1,430
	Wynik testu t- Studenta, parametr T	6,566	6,242	9,005	6,133
	Poziom istotności statystycznej	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001

Tab. II. Liczba znanych czynników wystąpienia obrzęku chłonnego wśród badanych.

Liczba znanych czynników wystąpienia obrzęku	Liczba [N]	Odsetek [%]
1	15	34,88
2	6	13,95
3	8	18,60
4	2	4,65
5	5	11,63
6 i więcej	7	16,28
Razem	43	100,00

rostrka łokciowego) – średnio o 1,75 cm, najmniejszy na poziomie I (w części środkowej śródreżca z wyłączeniem kciuka) – średnio o 1,33 cm.

15 badanych (34,88%) znało wyłącznie 1 czynnik sprawczy obrzęku chłonnego, 6 kobiet (13,95%) – 2 czynniki, 8 chorych (18,60%) wskazało 3 czynniki, 2 badane (4,65%) – 4, 5 (11,63%) znała 5 takich czynników, zaś 7 (16,28%) więcej niż 6, co przedstawiono w Tabeli II.

20 kobiet (13,07%) jako czynnik powodujący obrzęk chłonny uważało chemioterapię, kolejne 20 (13,07%) – pobieranie krwi z kończyny operowanej, 19 pacjentek (12,43%) za czynnik sprawczy uznało zbyt ciasną odzież, po 18 (11,76%) uważało, iż mierzenie ciśnienia na kończynie po stronie operowanej oraz leżenie na stronie operowanej jest głównym czynnikiem wystąpienia obrzęku limfatycznego. Przeciążenie kończyny operowanej uznawane było za szkodliwe przez 16 badanych (10,46%), po 10 kobiet (6,54%) uważało radioterapię oraz zbyt niskie ułożenie kończyny za aspekt wpływający na możliwość wystąpienia obrzęków. Najczęściej wskazywanymi odpowiedziami były: przemrażanie kończyny – 8 badanych (5,23%), korzystanie z solarium i sauny – po 5 (3,27%). Najmniej znanym czynnikiem sprawczym wywołania zmian w obrębie układu chłonnego było niestosowanie automasażu, które wskazane zostało przez przebadane kobiety jedynie 4 razy (2,61%), co przedstawia Tabela III.

Jako źródło pozyskiwania informacji dotyczących profilaktyki przeciwobrzękowej 23 badanych (53,49%) uznało

lekarza, 11 (25,58%) fizjoterapeutę, 5 kobiet (11,63%) informacje pozyskało z poradników dla Amazonek, 4 (9,30%) z Internetu (Ryc. 1).

28 kobiet (31,11%) jako skuteczną formę zapobiegania obrzękowi wskazywało wysokie układanie kończyny objętej obrzękiem. Kolejną chętnie wymienianą formą była kinetyterapia kończyny po stronie operowanej – 22 (24,44%) badanych, 17 kobiet (18,89%) za najskuteczniejszy uznało automasaż, 11 (12,22%) – aktywność fizyczną, 7 (7,78%) twierdziło, iż korzysta z rękawów uciskowych, zaś 5 (5,56%) z badanych uznało unikanie nadwagi za skuteczną formę zapobiegania wystąpieniu obrzęku limfatycznego kończyny górnej (Ryc. 2).

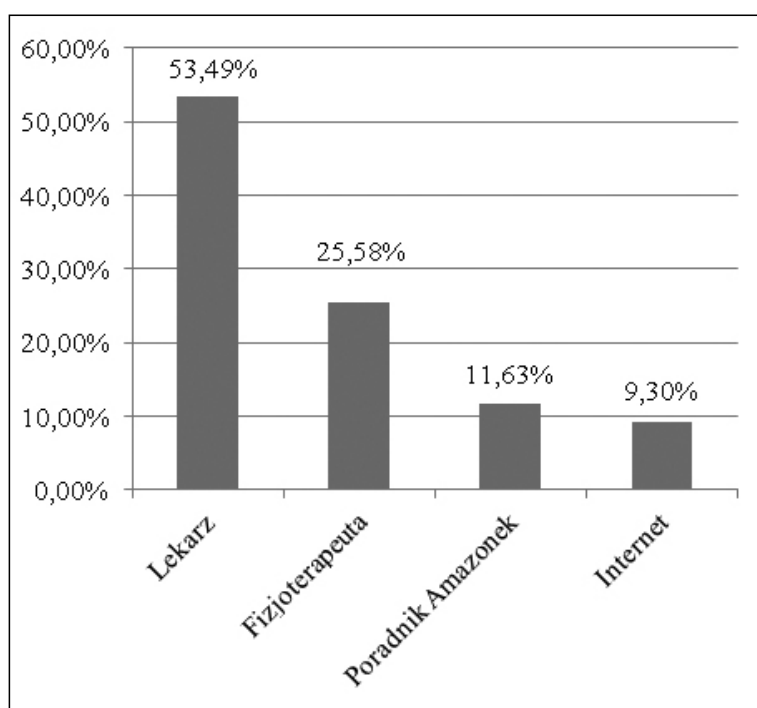
DYSKUSJA

W piśmiennictwie przedmiotu spotyka się prace poświęcone zagadnieniu obrzęku limfatycznego po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi, jak również terapii oraz profilaktyce przeciwobrzękowej. W terapii przeciwobrzękowej najczęściej stosowanymi metodami są: ćwiczenia poprawiające odpływ limfy z kończyny po stronie operowanej, automasaż, kompresjoterapia (rękawy uciskowe, masaż BOA, masaż wibracyjny Aquavibron, bandażowania wielowarstwowe) [5].

Należy wspomnieć, że oprócz rehabilitacji po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi prowadzonej w systemie ambulatoryjnym, tak jak w niniejszym badaniu, istnieje

Tabela III. Znajomości czynników powodujących obrzęk limfatyczny u badanych.

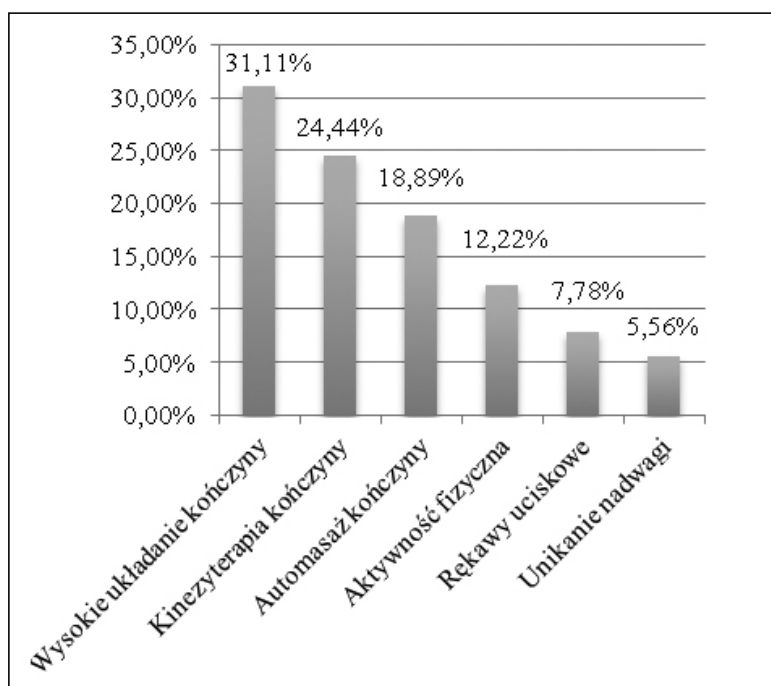
Czynniki powodujące obrzęk według wiedzy badanych	Liczba [N]	Odsetek [%]
Chemioterapia	20	13,07
Radioterapia	10	6,54
Pobieranie krwi z kończyny górnej strony operowanej	20	13,07
Mierzenie ciśnienia na kończynie górnej strony operowanej	18	11,76
Przeciążanie kończyny górnej strony operowanej	16	10,46
Zbyt ciasna odzież kończyny górnej strony operowanej	19	12,42
Leżenie na kończynie górnej strony operowanej	18	11,76
Zbyt niskie ułożenie kończyny górnej strony operowanej	10	6,54
Korzystanie z solarium	5	3,27
Korzystanie z sauny	5	3,27
Przemrażanie kończyny górnej strony operowanej	8	5,23
Nie stosowanie automasażu kończyny górnej strony operowanej	4	2,61
Razem	153	100,00

**Ryc. 1.** Źródła wiedzy o profilaktyce przeciwobrzękowej w badanej grupie.

możliwość skorzystania z niej w sanatoriach i uzdrowiskach, jak np. Rosomak w Ustroniu-Zdrój [18].

Jak wynika z przeprowadzonych badań, seria zabiegów fizjoterapeutycznych ma istotny wpływ na zwalczanie obrzęku limfatycznego u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi. Stwierdzono zależność pomiędzy prowadzoną fizjoterapią a zmniejszeniem obrzęku w obrębie kończyny górnej. Według subiektywnego przekonania pacjentek, zabiegiem, który najefektywniej zadziałała była kinezyterapia w postaci ćwiczeń grupowych. Podobne badania z wykorzystaniem zbliżonych zabiegów przeprowadzone zostały na grupie 33 kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej przez Krukowską i wsp. [19] w Zakładzie Rehabilitacji Świę-

tokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Badania te przeprowadzono w dwóch grupach. Pierwsza z nich, składająca się z 23 kobiet posiadała obrzęk I^o, druga (10 osób) – II^o. Po zastosowanej serii zabiegów fizjoterapeutycznych (masaż wibracyjny, masaż wirowy, drenaż limfatyczny, masaż pneumatyczny kończyny górnej, ćwiczenia czynne wolne, ćwiczenia samowspomagane, ćwiczenia izometryczne mięśni kończyny górnej i brzucha, ćwiczenia oddechowe, terapia ułożeniowa) chore wykonywały dwa razy dziennie po 15 minut automasaż kończyny górnej. U pacjentek z II^o obrzęku dodatkowo po drenażu limfatycznym bandażowano kończynę. Jednocześnie u wszystkich prowadzono leczenie farmakologiczne o działaniu przeciwobrzękowym. Obrzęk



Ryc. 2. Rodzaje podejmowanych działań w celu zapobiegania wystąpieniu obrzęku limfatycznego u badanych.

limfatyczny uległ znacznemu zmniejszeniu zarówno w grupie pierwszej, jak i drugiej. Największą redukcję obwodu zauważono w grupie pierwszej na poziomie IV (2 cm powyżej wyrostka rylcowatego kości łokciowej) średnio o 8,32 cm, a w grupie drugiej na poziomie I (10 cm poniżej wyrostka barkowego) – średnio o 2,60 cm i poziomie III (10 cm poniżej wyrostka łokciowego) średnio o 2,55 cm.

Badania przeprowadzone przez Zimmermann i wsp. [20] dotyczyły wpływu manualnego drenażu limfatycznego na zmniejszenie obrzęku chłonnego u kobiet po zabiegu mastektomii. 67 kobiet zostało objętych standardowym procesem fizjoterapii, obejmującym ćwiczenia klatki piersiowej i obu kończyn górnych. U 33 z nich po resekcji gruczołu piersiowego wykonano drenaż limfatyczny. 34 badane zostały zakwalifikowane do grupy kontrolnej (bez drenażu limfatycznego, ale z zastosowanym automasażem). Pomiary obwodów zostały zmierzone w 2., 7., 14. dobie oraz po 3 i 6 miesiącach od resekcji. Z badań wynika, że manualny drenaż limfatyczny wykonywany w okresie pooperacyjnym przyniósł efekty w postaci zmniejszenia obrzęku chłonnego kończyny.

Kolejne badania [21] potwierdzające pozytywny wpływ prowadzonej fizjoterapii na zwalczanie obrzęku limfatycznego u kobiet po zabiegu resekcji gruczołu piersiowego odbyły się w Zakładzie Rehabilitacji Centrum Ziemi Lubelskiej w Lublinie. Zaworski i wsp. przeprowadzili je na 40 kobietach, u których po przeprowadzonej fizjoterapii obejmującej: kąpiel wirową kończyny objętej procesem chorobowym, rytmiczny masaż pneumatyczny, masaż Aquavibron, manualny drenaż limfatyczny, ćwiczenia grupowe oraz krioterapię miejscową, zauważyli redukcję obrzęku limfatycznego.

Z badań Swierkula i Kulińskiego [22] przeprowadzonych na grupie 49 kobiet po mastektomii w Sandomierskim

Klubie Amazonek wynika, że fizjoterapia składająca się z: drenażu limfatycznego u 17 (20%), masażu wibracyjnego u 7 (8%), masażu pneumatycznego u 8 (10%), masażu wirowego u 7 (8%), ćwiczeń usprawniających u 26 (31%), kompresji u 7 (8%) oraz kinesjologytapingu u 10 kobiet (12%), wpłynęła pozytywnie na redukcję obrzęku limfatycznego. 25 kobiet (51%) po przeprowadzonej fizjoterapii było zadowolone, 22 badane (45%) – raczej zadowolone, jedynie 2 kobiety (4%) – zdecydowanie nie. Tak więc, fizjoterapia stanowi integralną część leczenia po mastektomii. Czas jej wprowadzenia jest bardzo ważny, gdyż rozpoczęta wcześniej przyczynia się do szybszego powrotu do zdrowia.

Są jednak badania, które dowodzą braku powodzenia fizjoterapii w zmniejszeniu obrzęku limfatycznego. Praca Janowskiej i wsp. [23] ukazuje zwiększenie obwodu kończyny strony zabiegowej w wyniku przeprowadzonej fizjoterapii oraz ograniczenie ruchomości kończyny po stronie operowanej. Wnioskować można zatem, iż proces leczenia musi zostać dobrze zaplanowany. Ważne jest kompleksowe i indywidualne podejście do pacjenta. Należy zwracać uwagę na: stan ogólny, wiek, stopień zaawansowania obrzęku limfatycznego oraz stan psychiczny. Pacjentki, które poddawane są resekcji gruczołu piersiowego mają często obniżone poczucie własnej wartości i uważają się za mało atrakcyjne. Dlatego tak ważne jest, oprócz samej terapii przeciwobrzękowej, wsparcie psychiczne, które przyczynia się do powodzenia całego procesu leczenia.

Badania własne wykazały, że największy wpływ na świadomość kobiet po mastektomii mają lekarze. Wpływ onkologów na świadomość pacjentek po amputacji piersi jest niezaprzeczalnie bardzo istotny. Jednak niewystarczająca liczba wizyt, krótki ich czas i co najważniejsze duża liczba informacji związanych ogólnie z chorobą, które lekarz jest zobowiązany przekazać, może powodować, że pacjentka nie jest w stanie zapamiętać wszystkich wytycznych.

Niestety, stan wiedzy badanych dotyczący czynników ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego oraz profilaktyki przeciwobrzękowej jest niski. Jak wynika z zaprezentowanych wyników, w badanej populacji większość ankietowanych kobiet zna niewiele czynników ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego. Pacjentki znały średnio 3,55 na 12 czynników. Podobnie jest w kwestii działań profilaktycznych podejmowanych przez kobiety po ingerencji chirurgicznej w obrębie gruczołu piersiowego. Spośród 7 działań pacjentki średnio wskazywały 2,06. Tak niska znajomość wynika być może z faktu, że nie wszystkie przebadane kobiety aktywnie uczestniczyły w klubie Amazonek, gdzie mogły dodatkowo otrzymać niezbędne informacje dotyczące profilaktyki przeciwobrzękowej. Warto podkreślić, że pomimo zaleceń lekarskich, szerokiego dostępu do wiedzy w różnego rodzaju czasopismach oraz internecie, kobiety nie korzystają z niej.

Z badań Lorenc i wsp. [24] wynika, że znajomość czynników ryzyka również jest niska. U 83,5% kobiet stwierdzono, że występowanie nowotworu piersi w rodzinie zwiększa ryzyko zachorowania. 78% stwierdziło, że nowotwór jest chorobą genetyczną. Najczęściej wskazywanym czynnikiem były doustna antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza (81%) oraz spożycie alkoholu i palenie papierosów (50%). W następnej kolejności badane wskazywały na bezdiagnozę lub późną pierwszą ciążę, otyłość i brak aktywności fizycznej. Najmniej badanych wskazało na wczesną menstruację lub późną menopauzę jako czynnik ryzyka rozwoju nowotworu piersi. Lorenc i wsp. [24] ocenili poziom wiedzy dotyczący czynników ryzyka nowotworu piersi za bardzo niski. U 49% badanych poziom ten był niedostateczny, u 44 % dostateczny, dobry u 7% badanych.

Mimo prowadzonych w mediach kampanii edukacyjnych, często zdarza się, że to brak wiedzy związanej z tematyką nowotworu piersi jest przyczyną zbyt późnego rozpoznania choroby. Punktem wyjścia są badania stwierdzające niewystarczającą wiedzę na temat nowotworu piersi [25, 26]. Głównym źródłem informacji powinni być lekarze podstawowej opieki zdrowotnej i ginekolodzy. Każda z kobiet powinna posiadać podstawową wiedzę umożliwiającą zapobieganiu zachorowania na nowotwór piersi.

WNIOSKI

1. Zabiegi fizjoterapeutyczne mają istotny wpływ na zmniejszenie obrzęku limfatycznego u kobiet po operacyjnym leczeniu nowotworu piersi.
2. U kobiet po mastektomii brak jest podstawowej wiedzy na temat czynników ryzyka wystąpienia obrzęku limfatycznego.
3. Największy udział w edukacji kobiet po mastektomii mają lekarze.
4. Najczęściej podejmowanymi działaniami profilaktycznymi przeciwobrzękowymi jest kinezyterapia, automasaż oraz odpowiednia pozycja ułożeniowa z wysokim układowaniem kończyny górnej po stronie operowanej.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Warszawa: Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2012, 13-21.
2. Pysznik S. Profilaktyka obrzęku limfatycznego - akcja informacyjna. *Rehabil Prakt.* 2012;3:72-73.
3. Janssens Jak, Vandeloo M. Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. *Nowotwory. J Oncol.* 2009;59(3):159-167.
4. Doś J, Gutkowski P, Górska-Doś M. Wstępowanie oraz czynniki ryzyka obrzęku chłonnego po operacji raka piersi. *Ann Acad Med Stetin.* 2009;55(2):30-34.
5. Mika KA. Po odjęciu piersi. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2005:27-32.
6. Dziura I, Grądalski T. Wiedza o czynnikach wywołujących powstanie obrzęku chłonnego i stosowanie się do zaleceń profilaktycznych u chorych po mastektomii. *Rehabil Med.* 2008;12(3):23-27.
7. Mikołajewska E. Postępowanie fizjoterapeutyczne po mastektomii. *Prakt Fizjoter Rehabil.* 2010;10:7.
8. Ekiert M, Gisterek I, Ignatowicz-Pacyna A. Rak piersi. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, 2011;61-105.
9. Skokowski J, Jankau J, Renkielska A, Jaśkiewicz J. 5000 lat krzywej uczenia się chirurgii raka piersi. *Forum Med Rodz.* 2011;5(2): 123-129.
10. Mazur-Roszak M, Litwiniuk M, Grodecka-Gazdecka S. Otyłość a rak piersi. *Wspolcz Onkol.* 2010;14(4):270-275.
11. Opuchlik A, Migórska A, Bernaciak E. Kompleksowa Fizyczna Terapia Udrażniająca w leczeniu zachowawczym obrzęku limfatycznego kończyny górnej u kobiet po mastektomii. *Kwart Ortop.* 2006;2:138-141.
12. Brennan MJ, De Pompolo RW, Garden FH. Focused review: Postmastectomy Lymphedema. *Arch Phys Med Rehab.* 1996;77:74-80.
13. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphoedema: consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2003;36:84-91.
14. Ograczyk A, Kaszuba A, Miękoś-Zydek B. Współczesne metody leczenia obrzęków chłonnych. *Dermatol Estet.* 2004;5:251-255.
15. Doś J, Górska-Doś M, Szuba A. The integrated and interdisciplinary treatment of chronic lymphoedema. *Ann Acad Med.* 2005;50:141-144.
16. Pyszora A, Wójcik A. Fizjoterapia w opiece paliatywnej. Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. *Med Paliat Prakt.* 2010;4(4):159-167.
17. Partsch H, Flour M, Coleridge-Smith P. Consensus Statement. Indication for compression therapy in venous lymphatic disease. *Intem. Angiol.* 2008;27:193-219.
18. Straburzyńska-Lupa A, Straburzyński G. Fizjoterapia z elementami klinicznymi. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008, 867-877.
19. Krukowska J, Terek M, Macek P, Woldańska-Okońska M. The methods of treatment of lymphoedema in women after mastectomy. *Physiotherapy.* 2010;18(4):3-10.
20. Zimmermann A, Woźniewski M, Szklarska A, Lipowicz A, Szuba. Efficacy of manual lymphatic drainage in preventing secondary lymphedema after breast cancer surgery. *Lymphology.* 2012;45:103-112.
21. Zaworski K, Latosiewicz R, Majcher P. Effectiveness of physiotherapeutic treatment of the upper limb lymphedema after a mastectomy procedure. *Rehabil Med.* 2014;18(2):4-10.
22. Swierkula P, Kuliński W. Analysis of Physical Therapy in Women After Mastectomy. *Acta Balneol.* 2017;2(148):89-97
23. Janowska A, Woźniewski M, Malicka I, Dobosz J. Występowanie wtórnego obrzęku chłonnego oraz zaburzeń ruchomości w stawach obręczy barkowej i kończyny górnej u kobiet po mastektomii. *Fizjoterapia.* 1999;7(1):42-44.

24. Lorenc A, Pop T, Boychuk T. Wiedza kobiet po 40 roku życia o czynnikach ryzyka i profilaktyce raka piersi. *Young Sport Scien Ukr.* 2012;4:59-65.
25. Zych B, Kusek E, Pasternak K. Znajomość profilaktyki raka sutka wśród kobiet. *Pielęg XXI w.* 2006;3:115-119.
26. Zych B, Marć M, Binkowska-Bury M. Stan wiedzy po 35 roku życia w zakresie profilaktyki raka piersi. *Przeegl Med.* 2006;1:27-33.

Konflikt interesów

Dr n. med. Łukasz Kikowski oraz Monika Rządowska są pracownikami Ośrodka Profilaktyki i Rehabilitacji Creator sp. z o.o.w Łodzi .

ADRES DO KORESPONDENCJI

Monika Rządowska

Ośrodek Profilaktyki i Rehabilitacji CREATOR Sp. z o.o.

ul. M. Kopernika 55a, 90-553 Łódź

tel.: 790-439-417

e-mail: monikarzadkowska1992@gmail.com

Nadesłano: 28.11.21018

Zaakceptowano: 11.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ОБОДОВОЇ КИШКИ

CHEMOTHERAPY IN COLON CANCER

Богдан Б. Татарин¹, Анна Є. Крижанівська^{1,2}, Володимир В. Голотюк^{1,2}, Юрій Д. Партикевич²¹ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ІВАНО-ФРАНКІВСЬК, УКРАЇНА²КЗ ПКЦ «ПРИКАРПАТСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ОНКОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР», ІВАНО-ФРАНКІВСЬК, УКРАЇНА**Bogdan B. Tataryn¹, Anna Ye. Kryzhanivska^{1,2}, Volodymyr V. Golotyuk^{1,2}, Yuri D. Partykevych²**¹IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, IVANO-FRANKIVSK, UKRAINE²PRECARPATHIAN CLINICAL CANCER CENTER, IVANO-FRANKIVSK, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Мета роботи: Покращити показники загального виживання пацієнтів, хворих на рак ободової кишки, шляхом аналізу результатів хіміотерапевтичного лікування в комунальному закладі «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» та визначення адекватної схеми хіміотерапевтичного лікування в кореляції зі стадією захворювання.

Матеріали та методи: В основу дослідження покладені результати спостереження за 973 хворими на рак ободової кишки (РОК). Вивченню та оцінці підлягали безпосередні та віддалені результати хіміотерапевтичного лікування раку ободової кишки. Усіх пацієнтів поділено відповідно до стадійності захворювання (система TNM). Для дослідження були взяті пацієнти з II, III та IV стадіями раку. В межах кожної стадії РОК пацієнти були розділені на групи, в залежності від отриманого хіміотерапевтичного лікування (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, Mejo чи фторафур). Загальну виживаність пацієнтів визначалося всередині кожної зі стадій раку ободової кишки в залежності від отриманого лікування та для загальної кількості хворих.

Результати: У пацієнтів з IV стадією РОК в структурі отриманого хіміотерапевтичного лікування переважає FOLFIRI та FOLFOX, – 40,7 % та 37,3 % відповідно. XELOX отримали 8,5 % осіб. Mejo призначено у 6,8 %, ще скільки ж пацієнтів отримали монотерапію фторафуром. В структурі хіміотерапевтичного лікування пацієнтів з III стадією РОК більшість пацієнтів отримали лікування по схемі FOLFOX – 42,9 %. FOLFIRI та Mejo отримали відповідно 18,1 % та 27,6 %. Ще 10,5 % пацієнтів отримали монохіміотерапію фторафуром. В структурі хіміотерапевтичного лікування пацієнтів з II стадією РОК більшість пацієнтів отримали лікування по схемах Mejo та монотерапія фторафур – 28,9 % та 32,2 % осіб відповідно. FOLFOX склав 18,4 %, FOLFIRI – 13,8 %, ще 5,9 % пацієнтів проходили терапію згідно схеми XELOX.

Висновки: У пацієнтів з II стадією РОК найбільш ефективною схемою ПХТ виявилася Mejo – найвищий відсоток пацієнтів, які вижили при 5-ти річному спостереженні; для хворих з III стадією РОК аналогічний показник найкращий у групі пацієнтів зі схемою ПХТ FOLFOX. У пацієнтів з IV стадією РОК схема ПХТ FOLFIRI при одно-, дво- та трирічному спостереженні виявилася найбільш ефективною (найвищий відсоток пацієнтів, що вижили).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак ободової кишки, хіміотерапевтичне лікування раку ободової кишки, комплексне лікування раку ободової кишки

ABSTRACT

The aim of the study is to improve the overall survival rates of patients with colon cancer, analyzing the results of chemotherapy in municipal institution «Precarpathian Clinical Oncology Center» and determining the appropriate scheme of chemotherapy in correlation with the stage of the disease.

Materials and methods: The basis of the study was the results of the observation of 973 patients with colon cancer (CC). The direct and long-term results of chemotherapy of colon cancer were studied and evaluated. All patients were divided according to the stage of the disease (TNM system). Patients with Stage II, III and IV colon cancer were included into the study. Within each stage of CC patients were divided into groups, depending on the received chemotherapy (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, Mejo, or phthorafurum). The overall survival rate of patients was determined within each stages of colon cancer, the treatment received and the total number of patients.

Results: In patients with Stage IV CC, FOLFIRI and FOLFOX prevailed in chemotherapy – 40.7% and 37.3% respectively. 8.5% of patients received XELOX and 6.8% of patients received Mejo. The same percentage of patients received monotherapy with phthorafurum. In chemotherapy most of the patients with Stage III CC received FOLFOX – 42.9%, FOLFIRI and Mejo – 18.1% and 27.6% of patients respectively. Another 10.5% of patients received mono-chemotherapy with phthorafurum. In chemotherapy of patients with Stage II CC, most patients received Mejo and mono-chemotherapy with phthorafurum. – 28.8% and 32.2% of patients. FOLFOX was received by 18.4% of patients, FOLFIRI – by 13.8%, and XELOX – by 5.9% of patients.

Conclusions: In patients with Stage II CC Mejo was the most effective PCT scheme – the highest percentage of patients who survived in a 5-year observation. In patients with Stage III CC, the same index is the best in the group of patients who received FOLFOX. In patients with Stage IV CC FOLFIRI was the most effective (the highest percentage of patients who survived) in a one-, two- and three-year observation.

KEY WORDS: colon cancer, chemotherapy of colon cancer, complex treatment of colon cancer

ВСТУП

Рак ободової кишки (РОК) на сьогодні являється однією з найбільш розповсюджених злоякісних пухлин як в Україні, так і у світі. Щорічно у світі діагностується до 1 мільйона нових випадків раку цієї локалізації. Прийнято вважати, що ризик розвитку РОК в європейській популяції складає 4 – 5%, це означає, що протягом життя 1 людина з 20 захворіє на рак цієї локалізації.

Незважаючи на удосконалення методів ранньої діагностики, уже на етапі встановлення діагнозу у 20% пацієнтів з КРР виявляють метастатичний процес, у 25 – 30% хворих, які пройшли спеціального лікування метастази виявляють у подальшому, при прогресуванні захворювання [2, 7, 11]. За даними національного канцер-реєстру України у 2016 році з первинно виявлених пацієнтів з РОК 22,9% та 21,2% становлять III та IV стадія відповідно. Спеціального лікування в 2016 році охоплено 68,3% хворих [6].

Хіміотерапевтичне лікування після паліативних операцій при раку ободової кишки дозволяє підвищити рівень п'ятирічного виживання до 14 – 16% при збереженні прийнятної якості життя хворих. Внутріартеріальна хіміотерапія дає більший процент об'єктивних ремісій, проте не покращує показники загального виживання пацієнтів в порівнянні з системною хіміотерапією [3, 4, 5, 14].

Згідно даних літератури, комбінації FOLFOX та FOLFIRI є рівно ефективними в якості першої лінії хіміотерапевтичного лікування. Монохіміотерапія капецитабіном не менш ефективна, ніж комбінація 5-ФУ та лейковорину, а комбінація на основі капецитабіну є альтернативою режиму з 5-ФУ. Друга та третя лінії ХТ залежать від першої лінії ХТ.

В результаті багатьох рандомізованих досліджень встановлено, що застосування комбінації фторурацил + лейковорин протягом 6-ти місяців після радикальних операцій при III стадії РОК на 15 – 20 % збільшують 5-ти річну виживаність. В теперішній час для ад'ювантного лікування варіантом вибору є режими FOLFOX, XELOX, а також кселода в монорежимі.

Ад'ювантна хіміотерапія при II стадії (стадія B2 по Dukes) РОК не вважається стандартом лікування, проте застосовується при наявності негативних факторів прогнозу у молодих пацієнтів [8, 9, 10, 12, 13, 16].

Виживання є основним показником, який використовується в онкології для оцінки ефективності лікування. Як і при інших солідних пухлинах, виживання при раку ободової кишки, у першу чергу, залежить від стадії захворювання. Раннє виявлення пухлини супроводжується 15-ти кратним збільшенням показників виживання у порівнянні з розповсюдженими стадіями [1, 15, 17].

МЕТА РОБОТИ

Покращити показники загального виживання пацієнтів, хворих на рак ободової кишки, шляхом аналізу результатів хіміотерапевтичного лікування в кому-

нальному закладі «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» та визначення адекватної схеми хіміотерапевтичного лікування в кореляції зі стадією захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи покладені результати спостереження за 973 хворими на рак ободової кишки (РОК), що проходили лікування в комунальному закладі «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» за період протягом 2012 – 2016 р.р.

Вивченню та оцінці підлягали безпосередні та віддалені результати хіміотерапевтичного лікування раку ободової кишки.

Усіх пацієнтів ми поділили відповідно до стадійності захворювання (система TNM), для дослідження були взяті пацієнти з II, III та IV стадіями раку. Аналіз отриманих результатів ми проводили, порівнюючи досліджувані показники всередині кожної зі стадій раку ободової кишки та разом для загальної кількості хворих, визначаючи їхній вплив на виживаність.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНОГО ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З IV СТАДІЄЮ РОК В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ПХТ.

З 973 хворих на рак ободової кишки (РОК), що проходили лікування в комунальному закладі «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» за період протягом 2012 – 2016 р.р. пацієнти з IV стадією становили 18 % (175 осіб). З них 170 пройшли спеціального лікування (97,1%). Хірургічне лікування отримало 110 пацієнтів (62,9 %). Хірургія + хіміотерапія – 59 осіб, що становить 33,7 %.

В структурі отриманого хіміотерапевтичного лікування переважає FOLFIRI та FOLFOX, – 40,7 % (24 хворих) та 37,3 % (22 хворих) відповідно. XELOX отримали 5 осіб, що становить 8,5 %. Межо призначено чотирьом хворим (6,8 %), ще чотири пацієнти отримали монотерапію фторафуром (6,8 %).

Оскільки пацієнтів у IV стадії, що отримували хіміотерапевтичне лікування по схемах Межо, XELOX та монотерапію фторафуром виявилось небагато, то розрахунок показника кумулятивного виживання для них був би некоректний через невелику вибірку.

Пацієнти зі схемами ПХТ FOLFIRI та FOLFOX сумарно становлять 78 % від загальної кількості хворих з IV стадією РОК. Саме порівняння показників загального виживання хворих у цих групах стало предметом подальшого нашого дослідження (рис.1, табл.І).

У табл. 1 проведено детальний порівняльний аналіз відсотка пацієнтів, котрі вижили при лікуванні схемами ПХТ FOLFIRI та FOLFOX, порівнюючи дані схеми через ідентичні часові інтервали.

Згідно отриманих даних, при піврічному порівнянні відсотка пацієнтів, котрі вижили, кращі показники отримані у групі FOLFOX – 95,4 % проти 87,2 % у групі FOLFIRI.

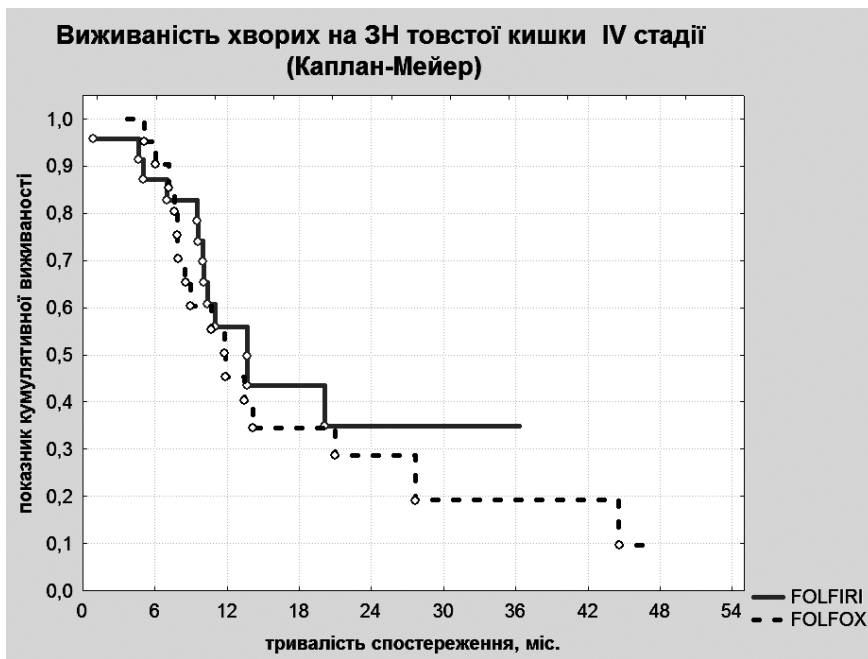


Рис. 1. Кумулятивна виживаність пацієнтів з РОК, в залежності від схеми хіміотерапевтичного лікування.

Таблиця І. Загальна виживаність (%) пацієнтів з РОК, в залежності від схеми хіміотерапевтичного лікування.

Час (міс.) спостереження	% пацієнтів, котрі вижили		Стандартна похибка	
	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI	FOLFOX
6	87,2	95,4	±6,9	±4,5
12	55,9	46,5	±10,5	±11
24	34,8	28,4	±12,2	±10,7
36	17,4	14,2	±13,7	±9,8
42		10,7		±8,5

Проте, при подальшому спостереженні, а саме 12, 24 та 36 міс., кращі показники загальної виживаності зафіксовані у групі FOLFIRI. Останній порівняльний моніторинг показників здійснювався на 42-му місяці спостереження, де зафіксовано 10,7 % пацієнтів, що вижили у групі FOLFOX проти 0 % пацієнтів, що вижили у групі FOLFIRI.

Отже, аналізуючи отримані дані, ми можемо констатувати, що схема FOLFOX, при нашому спостереженні в кінцевому результаті (42 міс. спостереження) виявилася більш ефективною у пацієнтів з IV стадією РОК, хоча при одно-, дво- та трирічному спостереженні кращий відсоток виживання відмічався саме у пацієнтів, яким проводили лікування згідно схеми FOLFIRI. Проте кількість хворих, що знаходилися на обліку на 42 міс. спостереження становить всього 2 особи (група FOLFOX), тому можна вважати FOLFIRI більш ефективною у лікуванні пацієнтів з IV стадією РОК, беручи усю динаміку спостереження.

АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНОГО ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З III СТАДІЄЮ РОК В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ПХТ

З 973 хворих на рак ободової кишки (РОК), що проходили лікування в комунальному закладі «Прикарпатський

клінічний онкологічний диспансер» за період протягом 2012 – 2016 р.р. пацієнти з III стадією становили 24,8 % (241 особи). З них хірургічне лікування отримало 136 осіб, що становить 56,4 %. 43,6 % (105 осіб) окрім хірургічного лікування отримали ще й хіміотерапевтичне лікування.

В структурі хіміотерапевтичного лікування пацієнтів з III стадією РОК більшість пацієнтів отримали лікування по схемі FOLFOX – 45 осіб (42,9 %) з 105 пацієнтів, які отримали хіміотерапевтичне лікування. FOLFIRI та Меґо отримали відповідно 19 (18,1 %) та 29 осіб, що становить 27,6 %. Ще 11 пацієнтів отримали монохіміотерапію фторафуром (10,5 %), XELOX було призначено у одному випадку (1 %).

Для порівняльного аналізу ефективності схеми хіміотерапевтичного лікування РОК у пацієнтів з III стадією було відібрано першу групу пацієнтів, котрі отримували FOLFIRI, другу групу у дослідженні становили пацієнти зі схемою FOLFOX, в третю відібрано хворих, які отримували хіміотерапевтичне лікування по схемі Меґо. Сумарно пацієнти з груп FOLFIRI, FOLFOX та Меґо складають 88,6 % від усіх досліджуваних хворих у III стадії РОК. Показники загального кумулятивного виживання у пацієнтів даних груп наведені на рис. 2.

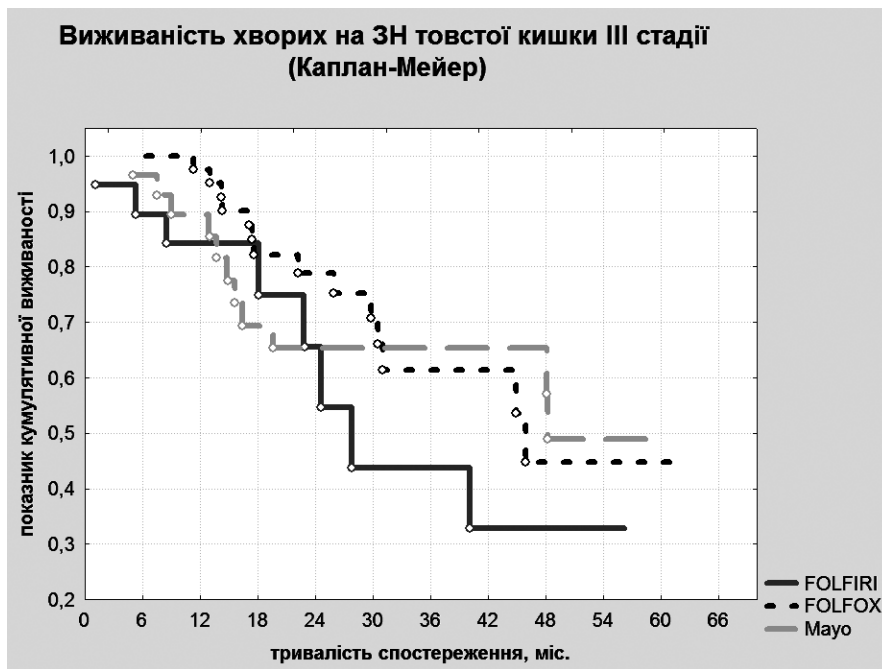


Рис. 2. Кумулятивна виживаність пацієнтів з РОК, в залежності від схеми хіміотерапевтичного лікування.

Таблиця II. Загальна виживаність (%) пацієнтів з РОК, в залежності від схеми хіміотерапевтичного лікування.

Час (міс.) спостереження	% пацієнтів, котрі вижили			Стандартна похибка		
	FOLFIRI	FOLFOX	Mejo	FOLFIRI	FOLFOX	Mejo
6	89,5	98,9	96,6	±7,0	±1,6	±3,4
12	83,9	96,6	89,4	±8,5	±2,7	±5,8
24	61,4	78,6	65,7	±13,8	±6,6	±9,3
36	35,8	61,3	61,3	±14,7	±9,3	±9,7
48	20,1	44,8	56,0	±13,0	±11,3	±10,2
54	10,1	39,9	38,8	±12,0	±12,0	±12,4
60		34,2			±12,7	

Схеми XELOX та монотерапію фторафур в порівняльний аналіз не було включено через те, що у пацієнтів з III стадією РОК їх практично не використовували (1 та 11 хворих відповідно проходили лікування по вказаних схемах).

У табл. II проведено детальний порівняльний аналіз відсотка пацієнтів, котрі вижили при лікуванні схемами ПХТ FOLFIRI, FOLFOX та Mejo, порівнюючи дані схеми через ідентичні часові інтервали.

Порівняльний аналіз показників виживання пацієнтів було почато на 6 міс. спостереження, де найвищий відсоток пацієнтів, що вижили зафіксовано у групі FOLFOX (98,9 %); дещо гірший – у групі пацієнтів, які отримували хіміотерапевтичне лікування по схемі Mejo – 96,6 % осіб, що вижили. Найнижчий показник виживаності пацієнтів був зареєстрований у групі FOLFIRI, а саме 89,5 %.

При подальшому одно- та дворічному спостереженні та аналізі отриманих результатів дана тенденція зберігалася: найвищий відсоток виживаності демонстрували пацієнти з групи FOLFOX, на другому місці - група пацієнтів зі схемою хіміотерапевтичного лікування по схемі Mejo, найгірші показники – у групі FOLFIRI.

На 36-му місяці спостереження динаміка дещо змінялася: відсоток пацієнтів, що вижили, у групах з лікуванням згідно схем FOLFOX та Mejo зрівнявся та становив 61,3 % в обох досліджуваних групах, тоді як у групі FOLFIRI – тільки 35,8 %. На 48-му місяці спостереження, вперше за весь час дослідження, група пацієнтів зі схемою ПХТ Mejo продемонструвала вищі показники виживаності, а саме 56,0 % проти 44,8 % та 20,1 % у групах FOLFOX та FOLFIRI відповідно.

Проте, з 54 місяця спостереження і в подальшому вищі показники виживаності реєструються у групі FOLFOX – 39,9 % проти 38,8 % у групі Mejo. На 60-му місяці спостереження відзначаємо, що відсоток пацієнтів, що вижили у групі FOLFOX становить 34,2 % проти 0 % у групах FOLFIRI та Mejo.

АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНОГО ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З II СТАДІЄЮ РОК, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ПХТ

Пацієнти з II стадією РОК становили 57,2 % (557 осіб з 973). З них хірургічне лікування отримало 405 осіб

Табл. III. Загальна виживаність (%) пацієнтів з РОК, в залежності від схеми хіміотерапевтичного лікування.

Час (міс.) спостереження	% пацієнтів, котрі вижили				Стандартна похибка			
	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Mejo	FOLFIRI	FOLFOX	XELOX	Mejo
6	95,2	98,2	94,4	97,7	±4,6	±2,5	±7,6	±2,3
12	80,6	90,7	88,5	92,6	±8,7	±5,6	±10,8	±4,1
24	59,0	74,5	53,6	88,0	±11,3	±9,1	±18,5	±5,4
36	49,7	61,2	41,1	84,3	±12,9	±10,7	±17,9	±6,3
48	29,0	38,8	22,0	76,8	±15,1	±18,4	±15,1	±8,2
60	7,0		5,5	65,8	±10,9		±7,7	±11,2

Табл. IV. Загальна виживаність (%) пацієнтів з РОК

Час (міс.) спостереження	% пацієнтів, котрі вижили		
	FOLFOX	FOLFIRI	XELOX
6	99,0	90,6	96,6
12	84,6	72,4	92,4
24	67,7	51,9	55,4
36	53,0	43,3	42,4
48	37,7	30,6	22,7
60	29,1	15,3	5,7

(72,7 %). Хірургія + хіміотерапія – 152 хворих, що становить 27,3 %.

В структурі хіміотерапевтичного лікування пацієнтів з II стадією РОК більшість пацієнтів отримали лікування по схемах Mejo та монотерапія фторафур - 44 (28,9 %) та 49 (32,2 %) осіб відповідно. FOLFOX склав 18,4 % (28 хворих), FOLFIRI – 13,8 % (21 хворий), ще 9 пацієнтів проходили терапію згідно схеми XELOX, що становить 5,9 %. У порівняльній аналізі пацієнти, які проходили лікування фторафуром включені не були, оскільки при III та IV стадії РОК фторафур практично не використовувався.

У табл. III проведено детальний порівняльний аналіз відсотка пацієнтів, котрі вижили при лікуванні схемами ПХТ FOLFIRI, FOLFOX, XELOX та Mejo, порівнюючи дані схеми через ідентичні часові інтервали.

Аналізуючи отримані дані щодо відсотка пацієнтів, котрі вижили, ми спостерігаємо, що група зі схемою хіміотерапії Mejo, починаючи з 12 місяців спостереження демонструє найкращі показники по загальному виживанню пацієнтів: 92,6 % хворих, що вижили проти 90,7 % у групі FOLFOX. Пацієнти з хіміотерапевтичним лікуванням по схемах FOLFIRI та XELOX характеризуються гіршими показниками: 80,6 % та 88,5 % відповідно.

З 24-го місяця спостереження і в подальшому при порівняльному аналізі схема Mejo дає найбільший відсоток пацієнтів, котрі вижили, а саме 88,0 % проти 74,5 % у схемі FOLFOX, яка показує другий результат після Mejo на усіх подальших етапах спостереження. Найменший відсоток хворих, що вижили фіксуємо у групі пацієнтів зі схемою ПХТ XELOX, а саме 53,6 %.

Дана тенденція показників по групах зберігалася до 48 місяця спостереження: Mejo – 76,8 %, FOLFOX – 38,8 %, FOLFIRI – 29,0 %, XELOX – 22,0 %.

Порівняльний аналіз 5-ти річної загальної виживаності пацієнтів показав деяку зміну показників ефективності схем хіміотерапевтичного лікування. З великим відривом кращий результат по відсотку пацієнтів, котрі вижили зафіксовано у групі Mejo – 65,8 %, на другому місці - пацієнти зі схемою FOLFIRI – 7,0 %, XELOX – 5,5 %, FOLFOX, який давав друге місце по ефективності на фактично усіх етапах спостереження, на 60-му дає 0 % виживання. Проте кількість хворих при 5-ти річному спостереженні від початку дослідження є мізерною, тому доцільніше проводити аналіз ефективності схем хіміотерапевтичного лікування, опираючись на попередні етапи спостереження.

АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНОГО ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РОК, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СХЕМИ ПХТ, НЕ ВРАХОВУЮЧИ СТАДІЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

Для порівняльного аналізу відібрали усіх пацієнтів, пролікованих по схемах FOLFOX, FOLFIRI та XELOX (табл. IV).

Аналізуючи отримані дані на 12 міс. спостереження відмічаємо, що кращі показники по виживанню пацієнтів спостерігаються у групі XELOX, а саме 92,4 % осіб, які вижили, проти 84,6 % у групі FOLFOX, та 72,4 % у FOLFIRI. Проте у подальшому, на усіх етапах спостереження (24, 36, 48 та 60 міс.) ефективнішою виявилася схема FOLFOX.

Табл. V. Ефективність застосування схеми FOLFOX при різних стадіях РОК

Час (міс.) спостереження	% пацієнтів, котрі вижили при лікуванні згідно схеми FOLFOX		
	II стадія	III стадія	IV стадія
6	98,2	98,9	95,4
12	90,7	96,6	46,5
24	75,4	78,6	28,4
36	61,2	61,3	14,2
48	38,8	44,8	-
60	-	34,2	-

Табл. VI. Ефективність застосування схеми FOLFIRI при різних стадіях РОК

Час (міс.) спостереження	% пацієнтів, котрі вижили при лікуванні згідно схеми FOLFIRI		
	II стадія	III стадія	IV стадія
6	95,2	89,5	87,2
12	80,6	83,9	55,9
24	59,0	61,4	34,8
36	49,7	35,8	17,4
48	29,0	20,1	-
60	7,0	-	-

Таблиця VII. Вікова структура пацієнтів в кореляції з схемою ПХТ.

Схема хімотерапевтичного лікування	Середній вік пацієнтів		
	II стадія	III стадія	IV стадія
FOLFIRI	59,6	57,5	61,1
FOLFOX	57,7	58,5	58,0
XELOX	54,3	62,0	52,6
Маґо	59,2	58,3	55,5
монотерапія фторафур	61,8	68,8	63,8

З 36-го місяця спостереження і на наступних етапах у пацієнтів з групи XELOX відмічається найнижчий відсоток пацієнтів, котрі вижили у порівнянні зі схемами FOLFOX та FOLFIRI. Ефективність застосування схем FOLFOX та FOLFIRI при різних стадіях РОК представлені в табл. V і VI.

Згідно порівняльного аналізу 5-ти річної загальної виживаності пацієнтів відсоток хворих, що вижили при лікуванні згідно схеми FOLFOX становить 29,1 %, FOLFIRI – 15,3 %, XELOX – 5,7 %.

Хворих, які проходили лікування по схемі Меґо включено не було, оскільки переважна більшість цих пацієнтів мала II стадію РОК, яка характеризується значно кращими показниками загального виживання в порівнянні з III та IV стадіями захворювання і отриманні показники були б некоректними.

АНАЛІЗ ВІКОВОЇ СТРУКТУРИ ПАЦІЄНТІВ В КОРЕЛЯЦІЇ З ОТРИМАНИМ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИМ ЛІКУВАННЯМ

Старіння – прогресивне поліорганне зниження функціональних резервів організму з відповідним зни-

женням толерантності до стресів, в тому числі до ХТ. Відбувається зниження резервів червоного кісткового мозку, метаболічних властивостей печінки. Саме ці обставини збільшують ризик виникнення побічних ефектів ХТ у осіб старшого віку.

Вікове зниження резервів кісткового мозку є причиною розвитку непередбачуваної мієлотоксичності та збільшення частоти глибокої нейтропенії на фоні стандартних режимів хімотерапевтичного лікування (5-ФУ + лейковорин ± іринотекан, FOLFOX). Для режиму XELOX не характерно збільшення токсичності для осіб старшого віку.

Згідно отриманих даних тотожним для II, III та IV стадії РОК є те, що монотерапія фторафур призначалася пацієнтам більш старшого віку (табл. VII), оскільки вибір режиму ХТ базується на наступних принципах: здатність хворого перенести хімотерапевтичне лікування, співвідношення користі та шкоди протипухлинної терапії у конкретному випадку (з врахуванням супутньої патології), вплив онкологічного захворювання на тривалість та якість життя пацієнта.

В подальшому аналізі підлягали корелятивні зв'язки між такими досліджуваними параметрами: стадія раку

ободової кишки, отримане лікування (хірургія, хіміотерапія), статус (знаходиться на обліку, помер), стаття пацієнтів, локалізація первинної пухлини. Відмічені кореляції значимі, при $p < 0,05000$.

Найбільш значна корелятивна залежність між:

- стадією та лікуванням, (970 спостережень, $p = 0,000002$);
- стадією та проведенням хіміотерапевтичного лікування, (319 спостережень, $p = 0,000000$);
- статусом та хіміотерапевтичним лікуванням, (319 спостережень, $p = 0,000080$).

Сумнівний взаємозв'язок між:

- статтю та хіміотерапевтичним лікуванням, (319 спостережень, $p = 0,062425$);
- статтю та лікуванням, (970 спостережень, $p = 0,854886$);
- локалізація первинної пухлини та хіміотерапевтичне лікування, (319 спостережень, $p = 0,748026$);

ВИСНОВКИ

Згідно отриманих результатів, загальна виживаність пацієнтів корелює зі стадією РОК та схемою хіміотерапевтичного лікування.

У пацієнтів з II стадією РОК найбільш ефективною схемою ПХТ виявилася Меґо – 65,8 % пацієнтів, котрі вижили при 5-ти річному спостереженні.

Для хворих з III стадією РОК при 5-ти річному спостереженні відсоток пацієнтів, що вижили у групі FOLFOX становить 34,2 % проти 0 % у групах FOLFIRI та Меґо, отже, можна стверджувати про більшу доцільність лікування згідно даної схеми ПХТ.

Аналізуючи отримані дані у пацієнтів з IV стадією РОК, можемо констатувати, що лікування згідно схеми FOLFIRI при одно-, дво- та трирічному спостереженні давала кращий відсоток виживання пацієнтів (36 міс. спостереження 17,4 % проти 14,2 % при FOLFOX).

У пацієнтів старшого віку з урахуванням супутньої патології є доцільним призначення монотерапії фторофуором незалежно від стадії РОК.

REFERENCES

1. Bezdenezhnykh N.O, Zhylchuk V.Ye, Glyanko M.V. (2016). Expressiia v pykhlynnykh klitynakh markeriv epiteliialno-mezenkhimalnoho perekhody ta bilkiv likarskoi stiikosti v yakosti prognostychnoho pokaznyka y khvorykh na kolorektalni rak [Expression in the tumor cell markers of the epithelial-mesenchymal transition and proteins of drug resistance as a prognostic indicator in patients with colorectal cancer]. *Onkologhiia – Onkologhiya*, 1 (18): 48-54 [in Ukrainian].
2. Bondar G.V, Dumansky Yu.V., Popovych O.Yu. et. al. (2013). *Onkologhiia [Oncology]*. Kyiv: Medytsyna [in Ukrainian].
3. Burlaka A.P, Sydoryk E.P. (2014) Redoxzalezni signalni molekuly v mekhanizmakh pykhlynnoho protsesy [Redox-dependent signaling molecules in mechanisms of the tumor process]. Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].

4. Kurpeshev O.K., Osynskyi S.P, Florovskaya N.Yu et al. (2013). Prodlzhytelnost zhyzni bolnykh s metastazamy kolorektalnoho raka v pecheni posle nepolnykh kyrsov khimioterapii ili symptomaticeskoho lecheniia [Life expectancy of patients with colorectal cancer metastases in the liver after incomplete courses of chemotherapy or symptomatic treatment]. *Onkologhiia – Onkologhiya*, 4 (15): 301-306 [in Ukrainian].
5. Perevodchikova N.I. (2017) Rykovodstvo po khimioterapii opykholevykh zabolevanii [Guidelines on Chemotherapy in Tumor Diseases]. Moskva: Praktychna Medytsyna [in Russian].
6. Fedorenko Z.P., Mykhailovych Yu.Y., Gulak L.O et al. (2016) Rak v Ukraini 2014-2015 [Cancer in Ukraine 2014-2015], *Byul.Nats. Kantser-reyestru Ukrainy – Byul.Nats. Kantser-reyestru Ukrainy*, 17: 144 [in Ukrainian].
7. Custodio A, Feliu J. (2013) Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor targeted therapy in colorectal cancer: beyond Kras mutations. *Crit Rev Oncology/Hematology*, 85: 45–81.
8. Graham D.M, Coyle V.M, Kennedy R.D, Wilson R.H. (2016) Molecular subtypes and personalized therapy in metastatic colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 12 (3): 141–51.
9. Leichsenring J, Koppelle A, Reinacher-Schick A. (2014) Colorectal cancer: personalized therapy. *Gastrointest Tumors*, 1 (4): 209–220.
10. Liang W, Ferrara N. (2016) The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Immunol Res*, 4: 83–91.
11. Lintoiu-Ursut B, Tulin A, Constantinoiu S. (2015) Recurrence after hepatic resection in colorectal cancer liver metastasis. *J Med Life*, 8: 12–4.
12. Lohsiriwat V. (2014) Impact of an enhanced recovery program on colorectal cancer surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (8): 3825–3828.
13. Silvestri A, Pin E, Huijbers A, et al. (2013) Individualized therapy for metastatic colorectal cancer. *J Int Med*, 273: 1–24.
14. Sionov R.V, Fridlender Z.G, Granot Z. (2015) The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron*, 8: 125–58.
15. Tournigand C., Cervantes A., Figer A., et al. (2006) OPTIMO1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study. *J Clin Oncol.*, 24: 394–400.
16. van Vugt J.L, Reisinger K.W, Derikx J.P, et al. (2014) Improving the outcomes in oncological colorectal surgery. *World J Gastroenterol*, 20 (35): 12445–12457.
17. Zhao J-H, Sun J-X, Gao P., et al. (2014) Fast-track surgery versus traditional perioperative care in laparoscopic colorectal cancer surgery: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 14: 607.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Богдан Б. Татарин

Івано-Франківський медичний національний університет,
вулиця Галицька, 2, 76000, Івано-Франківськ, Україна
тел: +380501669043
e-mail: boda.tataryn@gmail.com

Надіслана: 27.08.2018

Затверджена: 15.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

PECULIARITIES OF THE INFLUENCE NITROGEN MONOXIDE SYNTHESIS BLOCKADE ON CIRCADIAN ORGANIZATION OF KIDNEY ACID-REGULATING FUNCTION UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND HYPERFUNCTION

CHARAKTERYSTYKA WPŁYWU ZAHAMOWANIA SYNTEZY TLENKU AZOTU NA OKOŁODOBOWĄ NERKOWĄ REGULACJĘ RÓWNOWAGI KWASOWO-ZASADOWEJ W WARUNKACH NADMIERNEJ AKTYWNOŚCI SZYSZYNKI

Svitlana B. Semenenko, Svitlana U. Karatieieva, Ksenia V. Slobodian, Oksana V. Bakun, Oksana I. Yurkiv
HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: In recent decades chronobiology - a science that studies the regularities of the functioning of the organism, especially biological rhythms is developing rapidly. Biorhythms are stable nonstopper lifetime fluctuations with individual amplitude-frequency characteristics. Kidneys are characterized by a clear time organization of functions too, however, the peculiarities of circadian organization and the mechanisms of the participation of intracellular messengers in particular nitrogen monoxide (NO) in biorhythmic regulation of renal functions, remain insufficiently studied

The aim of our work was to investigate the peculiarities of the influence nitrogen monoxide synthesis blockade on circadian organization of kidney acid-regulating function under conditions of pineal gland hyperfunction.

Materials and methods: The experiments were conducted on 72 mature non-linear albino male rats with their body mass 0,15-0,18 kg. The animals were kept under vivarium conditions at a stable temperature and air humidity fed on a standard dietary intake. The control group included animals (n=36) kept under conditions of usual light regimen (12.00L:12.00D) during 7 days. The experimental group included animals (n=36) injected with N-nitro-L-arginine (L-NNA) in the dose of 20 mg/kg during 7 days under conditions of continuous absolute darkness (12.00D:12.00D). On the 8th day the animals were exposed to 5% water load with heated to room temperature water supplied and the parameters of the kidney acid-regulating function under conditions of forced diuresis were investigated.

Results: The inhibition of the monoxide synthesis (NO) in conditions of pineal gland (PG) hyperfunction violated the structures of chronorhythms acid-regulating function of the kidneys. The decrease in urine pH at daytime intervals was due to a decrease in the level of hydrogen ion excretion during this period of the day. The introduction of the NO blocker against the background of the PG hyperfunction violated the structure of the acid esterification chronorhythms that are titrated. The maximum level of this indicator was recorded at 20.00 a.m. a day. The blockade of the synthesis NO on the background of the PG hyperfunction significantly reduced the level of excretion of ammonia.

Conclusions: The maximum level of excretion was 12.00 a.m., bathyphase - at 24.00 a.m. The average daily level was 1.5 mcmol/100 mcl GF and was lower relative to the control animals and animals that were in the conditions of PG hyperfunction.

KEY WORDS: melatonin, circadian rhythm, kidneys, nitrogen monoxide, hyperfunction

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1681-1684

INTRODUCTION

In recent decades chronobiology - a science that studies the regularities of the functioning of the organism, especially biological rhythms is developing rapidly [5,9]. Biorhythms are stable nonstopper lifetime fluctuations with individual amplitude-frequency characteristics [6].

The concept of circadian system of organism, functional links of which is the pineal gland (PG) and suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus which are considered as the main generator of biorhythms of most of the organism's functions is adopted. [3]. The hormone that reports infor-

mation about rhythms to organs and tissues is melatonin - the main hormone of the PG. Due to the ability to restore the violation of the work of biorhythms melatonin is a powerful synchronizer of physiological functions of the body [7, 8].

Kidneys are characterized by a clear time organization of functions too [4, 11,8], however, the peculiarities of circadian organization and the mechanisms of the participation of intracellular messengers in particular nitrogen monoxide (NO) in biorhythmic regulation of renal functions, remain insufficiently studied [1, 10].

THE AIM

Aim of our work was to investigate the peculiarities of the influence nitrogen monoxide synthesis blockade on circadian organization of kidney acid-regulating function under conditions of pineal gland hyperfunction.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were conducted on 72 mature non-linear albino male rats with their body mass 0,15-0,18 kg. The animals were kept under vivarium conditions at a stable temperature and air humidity fed on a standard dietary intake. The con-

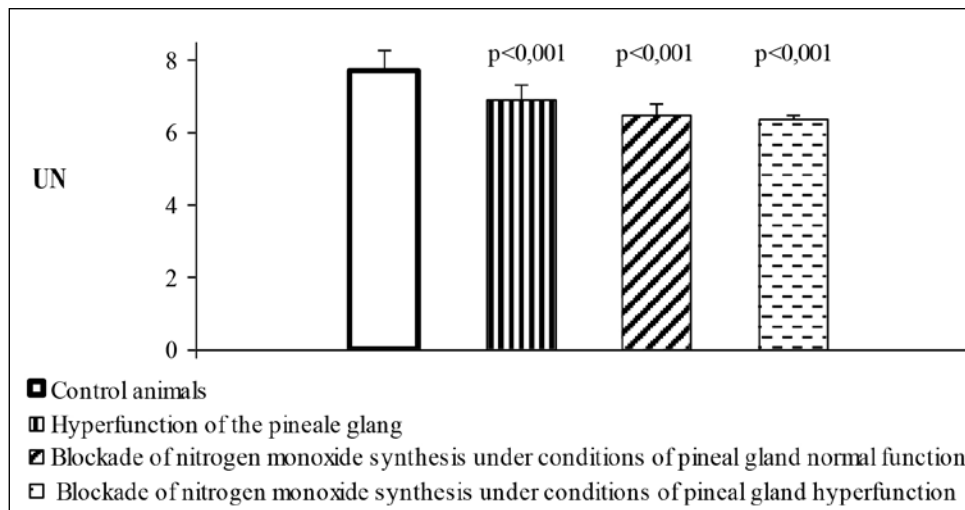


Fig. 1. Daily mean levels of pH in urine (UN) in rats exposed to the blockade of NO synthesis under conditions of pineal gland hyperfunction

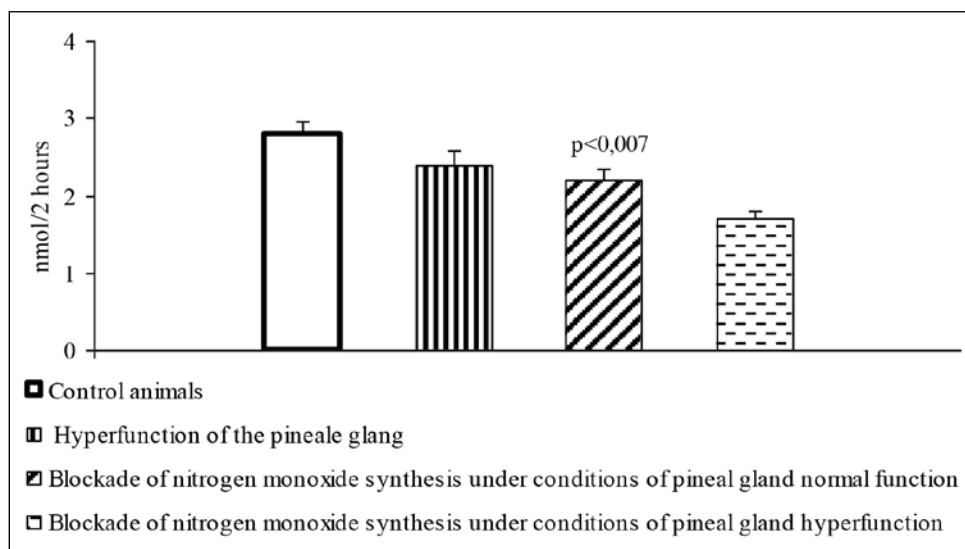


Fig. 2. Daily mean levels of excretion of hydrogen ions in urine (nmol/2 hours) in rats exposed to the blockade of NO synthesis under conditions of pineal gland hyperfunction

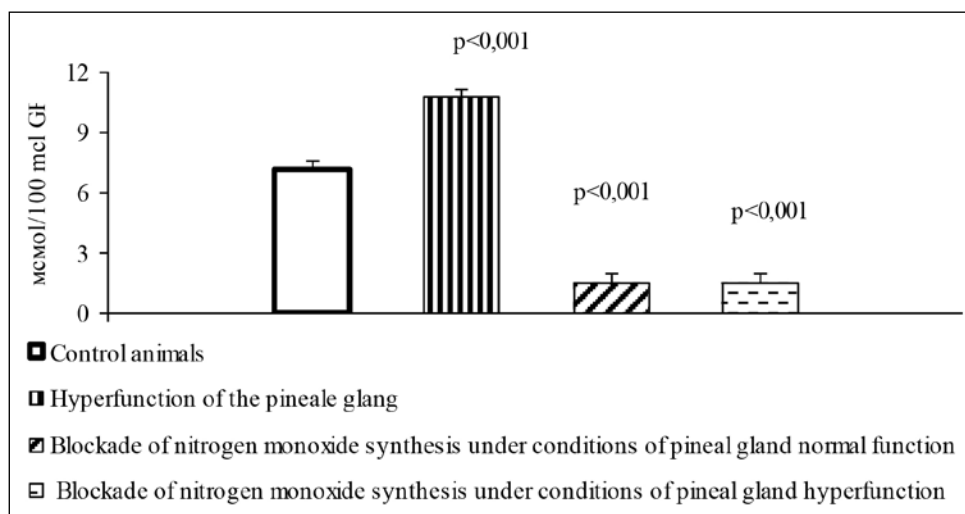


Fig. 3. Daily mean levels of titrating acids secretion (mcmol/100 mcl GF) in rats with blockade of nitrogen monoxide synthesis under conditions of pineal gland hyperfunction

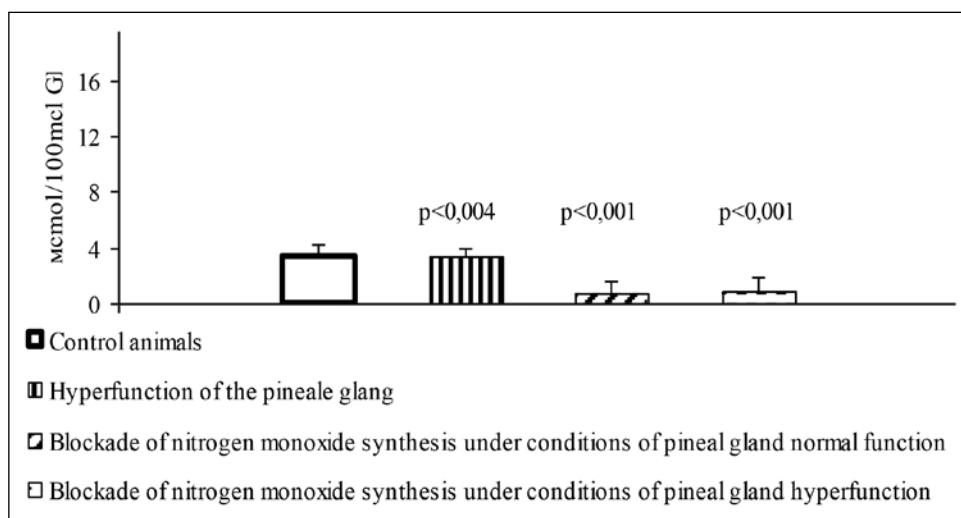


Fig. 4. Daily mean levels of ammonia excretion (mcmol/100 mcl GF) in rats exposed to the blockade of nitrogen monoxide synthesis under conditions of pineal gland hyperfunction

Table I. Influence of nitrogen monoxide synthesis blockade under conditions of pituitary gland hyperfunction on mesor (daily mean) and amplitude of the rhythms of the kidney acid-regulating functions in albino rats ($\bar{x} \pm S_x$)

Parameters	Control animals (n=36)		Blockade of nitrogen monoxide synthesis under conditions of pineal gland hyperfunction (n=36)	
	Mesor (daily mean)	Amplitude (%)	Mesor (daily mean)	Amplitude (%)
pH of urine, UN	7,7±0,08	2,5±0,61	6,4±0,11 p<0,001	4,2±0,09 p<0,01
Excretion of hydrogen ions, mmol/2 hours	2,8±0,25	19,5±1,71	1,7±0,21 p<0,01	48,4±2,51 p<0,001
Excretion of hydrogen ions, mmol/100 mcl GF	0,5±0,06	31,3±1,52	0,6±0,05	19,6±1,02 p<0,001
Excretion of titrating acids, mcmol/2 hours	18,6±0,89	27,9±1,11	2,7±0,43 p<0,001	40,8±2,61 p<0,001
Excretion of titrating acids, mcmol/100 mcl GF	3,4±0,06	34,9±1,41	0,9±0,05 p<0,001	37,3±1,82
Ammonia excretion, mcmol/2 hours	37,9±1,61	27,1±2,12	4,4±0,56 p<0,001	43,4±1,81 p<0,001
Ammonia excretion, mcmol/100 mcl GF	7,1±0,32	33,1±1,82	1,5±0,14 p<0,001	18,8±1,51 p<0,001
Ammonium coefficient, UN	2,1±0,07	13,2±1,02	1,7±0,11	20,0±1,11 p<0,01

Notes: p – reliable difference between the parameters of the experimental and control animals; n – number of animals

control group included animals (n=36) kept under conditions of usual light regimen (12.00L:12.00D) during 7 days. The experimental group included animals (n=36) injected with N-nitro-L-arginine (L-NNA) in the dose of 20 mg/kg during 7 days under conditions of continuous absolute darkness (12.00D:12.00D). On the 8th day the animals were exposed to 5% water load with heated to room temperature water supplied and the parameters of the kidney acid-regulating function under conditions of forced diuresis were investigated.

The experiments were conducted with 4 hour interval during the day. The level of pH in urine, hydrogen ion excretion, titrating acids, ammonia, and ammonium coef-

ficient were studied. The results were statistically processed by means of “Cosinor-analysis” method and parametric methods of variation statistics. The diagnostics of functional peculiarities was based on the analysis of changes of the following characteristics: daily mean, amplitude, acrophase, and circadian rhythm curve shape. Individual chronograms for every animal obtained were distributed by the principle of maximal acrophase identity and intersecting for every group of chronograms daily mean, amplitude and phase structure (by the interval of time between acro- and bathyphase) were calculated by “Cosinor-analysis” method. All the stages of the experiment were carried out keeping

to the major requirements of the European Convention on Human Attitude to Animals.

The experimental data obtained were processed on personal computers with the program package EXCE-2003 (Microsoft Corp., USA). The values of arithmetic mean sampling (\bar{x}), its dispersion and mean error (S_x) were calculated. To detect probable differences of the results in the experimental and control groups of animals Student (t) coefficient was determined, after that probability of sampling differences (p) and mean confidence interval by the tables of Student distribution were detected. The values were considered reliable with $p < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The suppression of NO synthesis with the background of PG hyperfunction disrupted the structures of the chronorhythms of the acid-regulating function of the kidneys.

The daily mean of urine pH was characterized by high amplitude with a rise in the level of 20.00 a.m., a minifase accounted for 16.00 a.m. The average daily level was lower than the control and indices of animals that were under conditions of PG hyperfunction (Fig. 1, Table 1). The decrease in urine pH at daytime intervals was due to a decrease in the level of excretion of hydrogen ions during this period of the day and at night the figure did not differ from that in animals that blocked of the NO synthesis in conditions of normal light mode. Under the blockade of NO synthesis, there was a decrease in the excretion of hydrogen ions against the background of increased excretion of sodium ions, indicating violation of the work of sodium-hydrogen antiport (Fig. 2, Table I).

The introduction of the blocker of NO against the background of the PG hyperfunction disrupted the structure of the chronorhythmic patterns of excretion of titrated acids. The maximum level of this indicator was registered at 20.00 a.m. a day. In the periods from 12.00 a.m. to 24.00 a.m. the level of the indicator was higher than that of animals that was administered L-NNA against the background of the usual light regime. The average daily level significantly decreased and the amplitude by contrast increased with respect to the values of control animals (Fig. 3, Table I).

This applies to ammonia excretion also. The blockade of NO synthesis under conditions of PG hyperfunction significantly reduced the level of ammonia excretion. At the same time the maximum level of output fell to 12.00 a.m., buttyphase - at 24.00 a.m. The average daily level was 1.5 mcmol/100 mcl GF and was lower than control animals and rats that were under PG hyperfunction. The average daily level was 1.5 mcmol/100 mcl GF and was lower than control animals and rats that were under PG hyperfunction (Fig. 4, Table I).

CONCLUSIONS

Consequently the results of the performed blockade NO synthesis under conditions of hyperfunction the brain epiphysis indicate that the level of excretion the titrated acids over the course of the day decreases compared to

control animals and rats which were kept under conditions of PG hyperfunction. This led to a decrease in urine pH with a rather high rhythm amplitude. It should be noted that the daily average level of ammonia excretion has decreased significantly, relative to control animals and rats with PG hyperfunction and the average daily level of ammoniacal factor has decreased in relation to the studied observation groups.

REFERENCES

1. Bondar T. N. Systema L-arhynyn/oksyd azota y ymmunytet. Eksperymentalna i klinichna medytsyna. 2009; 4-7.
2. Эпифизарний гормон мелатонин у хроническаїа болєзн почек. N. N. Kaladze, E. Y. Slobodian, A. L. Hovdaniuk. Zdorovia dytyny. 2015; 2 (61):183 – 184.
3. Lytvynenko H. Y. Khronofarmakolohycheskye svoystva melatonyna. H. Y. Lytvynenko. Biull. eksperym. byol. y med. 2010; 30 (6): 82-92.
4. Natchyn Yu. V. Vodno-solevoi homeostaz - rol refleksiv, hormoniv, ynkretyniv, avtakoydiv. Yu. V. Natchyn. Fyzyol.zh. 2011; 57 (5): 13-15.
5. Orlova N. Y. Tsyrkadyannyye rytmy u detei pubertatnoho vozrasta: podkходы y fakty. N. Y. Orlova, T. S. Pronyna. Alm. «Nov. yssled. 2014; (1): 40-47.
6. Tymchenko H. M. Khronolohichniy pasport yak zasib optymizatsii rezhymu dnia studentiv klasychnoho universytetu. H. M. Tymchenko. SCIENCEWISE. 2014; 4, (1; 4): 27-33.
7. Age-related effect of melatonin on permeability transition pore opening in rat brain. Krestinina O. V., Odinkova S. V. Baburina Y. I., Azarashvili T. S. Biochem Sup Ser A Memb Cell Biol. 2013; 3 (4): 286-23.
8. Bryukhanov V. M. The kidney role in regulation of circade rithms of the organism. V. M. Bryukhanov, A. J. Zvereva. Nephrology. 2010; 14 (3): 17-31.
9. Chronophysiological features of Central hemodynamic in women of reproductive age. Agadzhanian N. A., Brunin D. V., Radysh I. V. [et al.]. Technol Liv Sys. 2014; 11 (1): 3-6.
10. Effect of hypoosmotic shock on the volume of renal collecting duct epithelial cells of brattleboro rats with hereditarily defective vasopressin synthesis. Ilyaskin A. V., Baturina G. S., Katkova L. E. [et al.]. Doklady RAN. 2013; 453 (1): 102-105.
11. Peguliarities of melatonin effect on chronorhythmic organization of kidney acid-regulating function influenced by nitrogen monoxide synthesis blockade under conditions of pineal gland hypofunction. Semenenko S., Tymofiychuk I., Boreyko L. [et al.]. Georgian medical news. 2017; 10 (271): 117-122.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Svitlana B. Semenenko

tel.: +380505277151

e-mail: semenenko.svitlana@bsmu.edu.ua

Received: 11.08.2018

Accepted: 27.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

PACJENT Z INTERWENCJĄ WSZCZEPIALNEGO KARDIOWERTERA-DEFIBRYLATORA W SZPITALNYM ODDZIALE RATUNKOWYM

PATIENT WITH THE INTERVENTION OF AN IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR IN A HOSPITAL EMERGENCY DEPARTMENT

Dariusz Jagielski¹, Dorota Zyśko², Krystian Josiak^{1,3}, Piotr Niewiński^{1,3}, Waldemar Banasiak¹, Piotr Ponikowski^{1,3}

¹KLINIKA KARDIOLOGII, OŚRODEK CHOROÓB SERCA, 4 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY, WROCŁAW, POLSKA

²KATEDRA I KLINIKA MEDYCZYNY RATUNKOWEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH, WROCŁAW, POLSKA

³KATEDRA I KLINIKA CHOROÓB SERCA, UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH, WROCŁAW, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD) poprawiają rokowanie u chorych z groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Chorzy z ICD są częstymi pacjentami Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych (SOR) z różnych powodów.

Cel pracy: Przedstawienie przyczyn wizyt na SOR pacjentów, którzy mieli wszczepiony ICD i wystąpiły u nich wyładowania wysokoenergetyczne, terapia antytachyarytmiczna lub przyczyną zgłoszenia był częstoskurcz komorowy nieleczony przez urządzenie, jak również podawane były interwencje ICD, które nie zostały potwierdzone podczas kontroli urządzenia np. wyładowania fantomowe.

Materiał i metody: Analizowano dokumentację medyczną SOR w latach 2014–2017 w dwóch medycznych ośrodkach obejmujących swoją opieką łącznie ok. 400 tys. mieszkańców w celu wyodrębnienia przyjęć pacjentów z powodu podawanej lub stwierdzonej na SOR interwencji ICD.

Wyniki: Grupa badana składała się ze 126 pacjentów w wieku $63,0 \pm 12,0$ lat, w tym 108 (86%) mężczyzn i 18 (14%) kobiet. Spośród 171 zgłoszeń na SOR 6 było związanych z terapią antytachyarytmiczną, 149 z terapią wysokoenergetyczną, 10 z częstoskurczem z szerokimi zespołami QRS bez interwencji ICD, 5 z wyładowaniami fantomowymi, u 1 pacjenta okazało się, że nie miał wszczepionego ICD tylko stymulator serca. Liczba elektrowstrząsów wynosiła od 1 do 108. Wyładowania nieadekwatne stwierdzono w 26 (17,4%) przypadkach.

Wnioski: 1. Liczba zgłoszeń pacjentów z ICD do SOR z powodu wystąpienia terapii wysokoenergetycznej lub antytachyarytmicznej w ostatnich latach stale wzrasta.

2. W większości przypadków przyczyną zgłoszenia są adekwatne terapie wysokoenergetyczne, czyli wyładowania z ICD przerywające arytmie potencjalnie zagrażającą życiu.

3. Dokładne zebranie wywiadu, możliwość oceny rytmu serca zapisanego w pamięci ICD podczas jego interwencji stanowią podstawę dla ustalenia planu postępowania u pacjentów z ICD.

SŁOWA KLUCZOWE: Szpitalny Oddział Ratunkowy, kardiowerter-defibrylator, elektrowstrząs

ABSTRACT

Introduction: Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) improve prognosis in patients with malignant ventricular arrhythmias. Patients with ICD represent a significant proportion of all Emergency Department (ED) admissions. The number of these visits due to the high-energy therapy or antitachycardia pacing (ATP) delivered by the implanted cardioverter-defibrillator is constantly increasing.

The aim: To present the prevalence and type of therapeutic interventions of an ICD in patients admitted to ED in 2014–2017 at two medical centers covering approx. 400 000 residents.

Materials and methods: The patients' documentation was analyzed to find patients admitted to emergency department because of the suspicion of the ventricular arrhythmias' therapy delivered by ICD.

Results: In most cases adequate high-energy therapies due to life-threatening ventricular arrhythmias were the reason for hospitalization. We identified 126 patients aged 63.0 ± 12.0 years, 108 (86%) of male and 18 (14%) of female. Among 171 ED admissions 6 were associated with ATP and 149 with high-energy therapy, 10 cases presented with VT without therapies, 5 with phantom shocks and in one case the patient had only a pacemaker but not ICD. The number of ICD shocks ranged from 1 to 108. Inadequate ICD discharges were found in 26 (17.4%) of high energy therapies.

Conclusions: 1. The number of patients with ICD admitted to Emergency Department due to the initiation of high-energy or anti-tachyarrhythmic therapy has been steadily increasing in recent years.

2. In most cases, the reason for the admissions are adequate high-energy therapies, i.e. ICD discharges that disrupt the potentially life threatening arrhythmia.

3. Accurate medical history, the possibility of assessing the heart rate stored in the ICD memory during its intervention form the basis for establishing a plan of action in patients with ICD.

KEY WORDS: Emergency Department, cardioverter-defibrillator, electroshock

WSTĘP

Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (ICD – *implantable cardioverter-defibrillator*) są używane w celu leczenia zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca [1]. Częstoskurcz komorowy (VT – *ventricular tachycardia*) oraz migotanie komór (VF – *ventricular fibrillation*) są to arytmie, które jedynie sporadycznie mogą ustąpić samoistnie. Jednakże szczególnie w przypadku ich wystąpienia u pacjenta z niewydolnością serca w przebiegu kardiomiopatii niedokrwiennej i nieniedokrwiennej, z kardiomiopatią przerostową, arytmogenną dysplazją prawej komory, zespołem Brugadów czy zespołem długiego QT mogą prowadzić do nagłego zatrzymania krążenia i zgonu chorego. Niezwłoczne podjęcie czynności resuscytacyjnych i wczesna defibrylacja są kluczowymi ogniwami łańcucha przeżycia. W przypadku pacjentów o znanym dużym ryzyku nagłego zgonu sercowego (SCD – *sudden cardiac death*) taką szansę na wczesną defibrylację dają ICD. Możemy spotkać kilka ich rodzajów: jedno-, dwu-, trójkomorowe (CRT-D – *cardiac resynchronization therapy*) oraz podskórne (S-ICD – *subcutaneous ICD*). ICD mogą uratować życie, ale również mogą stanowić zagrożenie dla pacjentów w przypadku nieprawidłowej lub nieadekwatnej aktywności bądź infekcji, która może rozwinąć się w różnym czasie po ich implantacji. Pacjenci kwalifikowani do wszczepienia ICD powinni być poinformowani o zasadach jego działania: szybkiej stymulacji antytachyarytmicznej (ATP – *antytachycardia pacing*) lub elektrowstrząsach. Źródłem wiedzy mogą być również inni pacjenci leczeni już wcześniej tą metodą lub posiadający implantowany stymulator serca. Chorzy ze wszczepionym ICD są częstymi pacjentami Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych (SOR) z różnych powodów. Wizyty na tym oddziale mogą być związane z chorobą podstawową, chorobami towarzyszącymi i ich zaostrzeniami, powikłaniami związanymi z obecnością implantowanych urządzeń czy ujawnieniem się ich adekwatnych lub nieadekwatnych aktywności [2].

W Polsce liczba wszczepianych ICD wynosi około 10 000 rocznie i stale wzrasta – z czego około 30–40% stanowią wymiany z powodu wyczerpania baterii urządzenia lub innych przyczyn [3]. Ponadto rocznie kilka procent pacjentów umiera, pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego i inwazyjnego. Z tych względów trudno jest szczegółowo obliczyć całkowitą liczbę wszystkich pacjentów ze wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem.

Dostarczone przez ICD terapie zaburzeń rytmu serca z szybką czynnością komór mogą mieć charakter terapii wysokoenergetycznych (wewnętrzna kardiowersja lub defibrylacja) oraz szybkiej stymulacji komorowej – ATP [1]. Dodatkowo ICD chroni pacjenta przed bradykardią dzięki stymulacji przy zwalnianiu częstotliwości komór poniżej wcześniej zaprogramowanej wartości progowej.

CEL PRACY

Celem badania było przedstawienie przyczyn zgłoszeń do SOR pacjentów ze wszczepionym ICD, u których wystąpiły wyładowania wysokoenergetyczne, terapia antytachyarytmiczna lub przyczyną zgłoszenia był VT nieleczone przez urządzenie bądź podawane były interwencje ICD, które nie zostały potwierdzone podczas jego kontroli.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 126 pacjentów w wieku 63 ± 12 lat przyjętych w latach 2014–2017 do 2 szpitalnych oddziałów ratunkowych ośrodków medycznych, które obejmowały swoją opieką około 400 000 ludzi. Posiadały one również oddziały kardiologiczne, w których wszczepiano kardiowertery-defibrylatory. Pacjenci z wyładowaniami z ICD kierowani byli do tych szpitali – również jeśli nie był to ich najbliższy szpital – w celu udzielenia specjalistycznego leczenia.

Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej wybrano pacjentów, u których występowała interwencja terapeutyczna ICD lub byli przywożeni do SOR z powodu utrwalonej arytmii komorowej bez interwencji urządzenia. Dodatkowo do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy mieli w dokumentacji medycznej SOR odnotowaną możliwość interwencji wysokoenergetycznej przed przyjęciem do szpitala i zasłabnięcie/utrąę przytomności o niejasnej przyczynie. Na podstawie dostępnej dokumentacji SOR oraz dokumentacji oddziału szpitalnego, na który kierowani byli pacjenci ustalano: płeć i wiek pacjentów, datę oraz rodzaj zdarzenia definiowany jako wyładowanie, terapia antyarytmiczna bądź elektrowstrząs fantomowy.

Wyładowanie zdefiniowano jako terapię wysokoenergetyczną, czyli wykonanie kardiowersji lub defibrylacji wewnętrznej z ICD. Jako terapię antytachyarytmiczną określono stymulację serca wiązką impulsów o stałej lub stopniowo wzrastającej częstotliwości (Ryc. 1). Wyładowanie fantomowe definiowano jako subiektywnie odczuwane przez pacjenta wyładowania bez obiektywnego potwierdzenia wydarzenia w pamięci ICD przy pomocy programatora. W przypadku zgłoszeń wielokrotnych do ogólnej analizy wieku pacjentów przyjęto wiek w czasie pierwszego zgłoszenia.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Wyniki badania przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe dla zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym lub medianę i rozstęp międzykwartyłowy (IQR) dla zmiennych nie posiadających rozkładu normalnego oraz liczby i odsetki dla zmiennych dyskretnych i porównywano odpowiednio testem t Studenta, testem U Mann-Whitney'a i testem χ^2 . Za istotne statystycznie przyjęto $p < 0,05$.

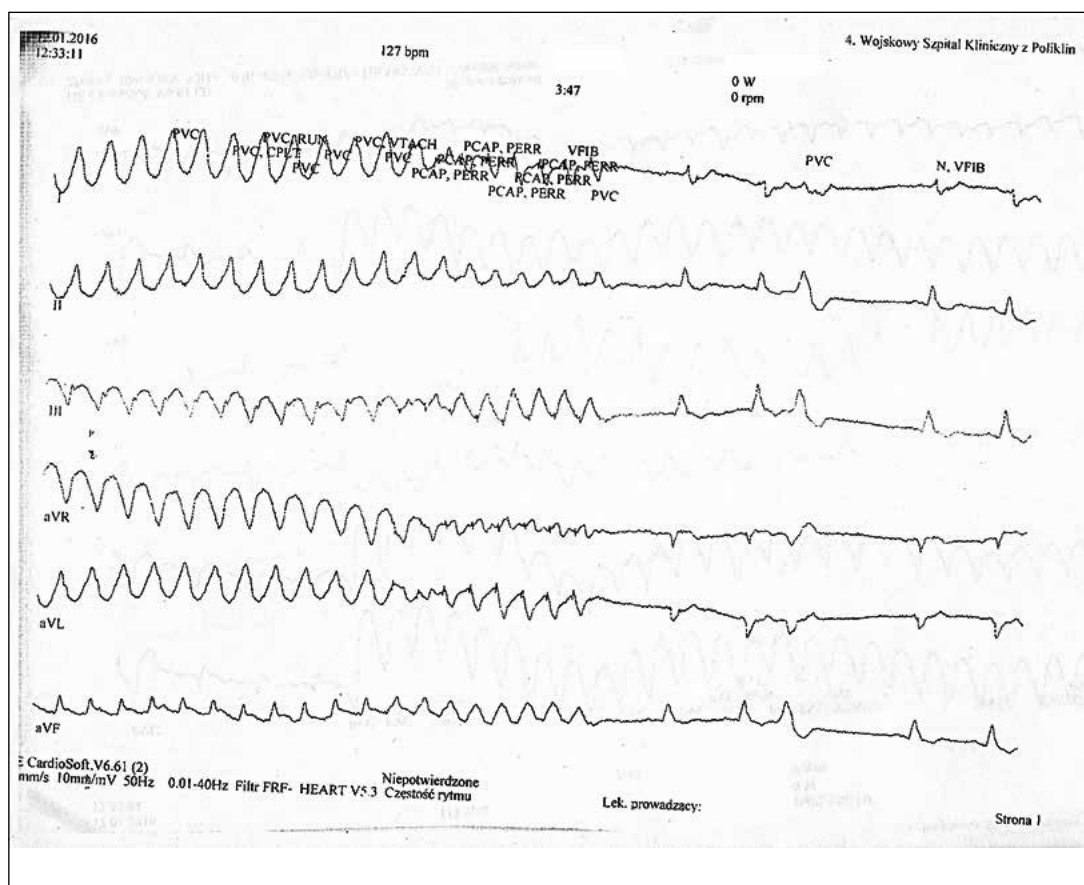
WYNIKI BADANIA

DANE DEMOGRAFICZNE

W grupie badanej było 126 pacjentów w wieku $63,0 \pm 12,0$ lat. Mężczyźni stanowili istotnie wyższy odsetek ogółu pacjentów niż kobiety (86% vs. 14%). Liczba zgłoszeń jednego pacjenta w badanym okresie wynosiła od 1 do 5 z medianą 1 zgłoszenia (IQR 1-1), 102 pacjentów (81%) zgłosiło się na SOR tylko raz. Liczba zgłoszeń pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosiła 18 w 2014, 15 w 2015 roku, 40 w 2016 roku i 98 w 2017 roku (Ryc 2.).

PRZYCZYNY ZGŁOSZEŃ

Spośród 171 zgłoszeń pacjentów 6 zgłoszeń było związanych z terapią antytachyarytmiczną, a 149 zgłoszenia z wystąpieniem



Ryc. 1. Częstoskurcz komorowy i terapia antytachyarytmiczna (ATP) z implantowanego kardiowertera-defibrylatora (ICD).

terapii wysokoenergetycznej i ewentualnie dodatkowo również z ATP. Liczba elektrowstrząsów wynosiła od 1 do 108. W 60 przypadkach zgłoszeń pacjenci mieli tylko 1 elektrowstrząs.

W 10 przypadkach przyczyną zgłoszenia był częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS bez interwencji ICD, a w 5 z wyładowaniami fantomowymi. Dodatkowo stwierdzono, że u 1 pacjenta, który nie miał wszczepionego ICD (a jedynie stymulator serca) odnotowane zostało w dokumentacji medycznej wystąpienie elektrowstrząsu. W 1 przypadku u pacjenta po nagłym szpitalnym zatrzymaniu krążenia po odczytaniu zapisów z ICD stwierdzono migotanie komór z nieskuteczną defibrylacją z ICD.

Wyładowania nieadekwatne stanowiły 26 przypadków wyładowań wysokoenergetycznych, czyli 17,4% tych zdarzeń. Wyładowania fantomowe wystąpiły u 5 pacjentów (po 1 zdarzeniu u każdego pacjenta).

DYSKUSJA

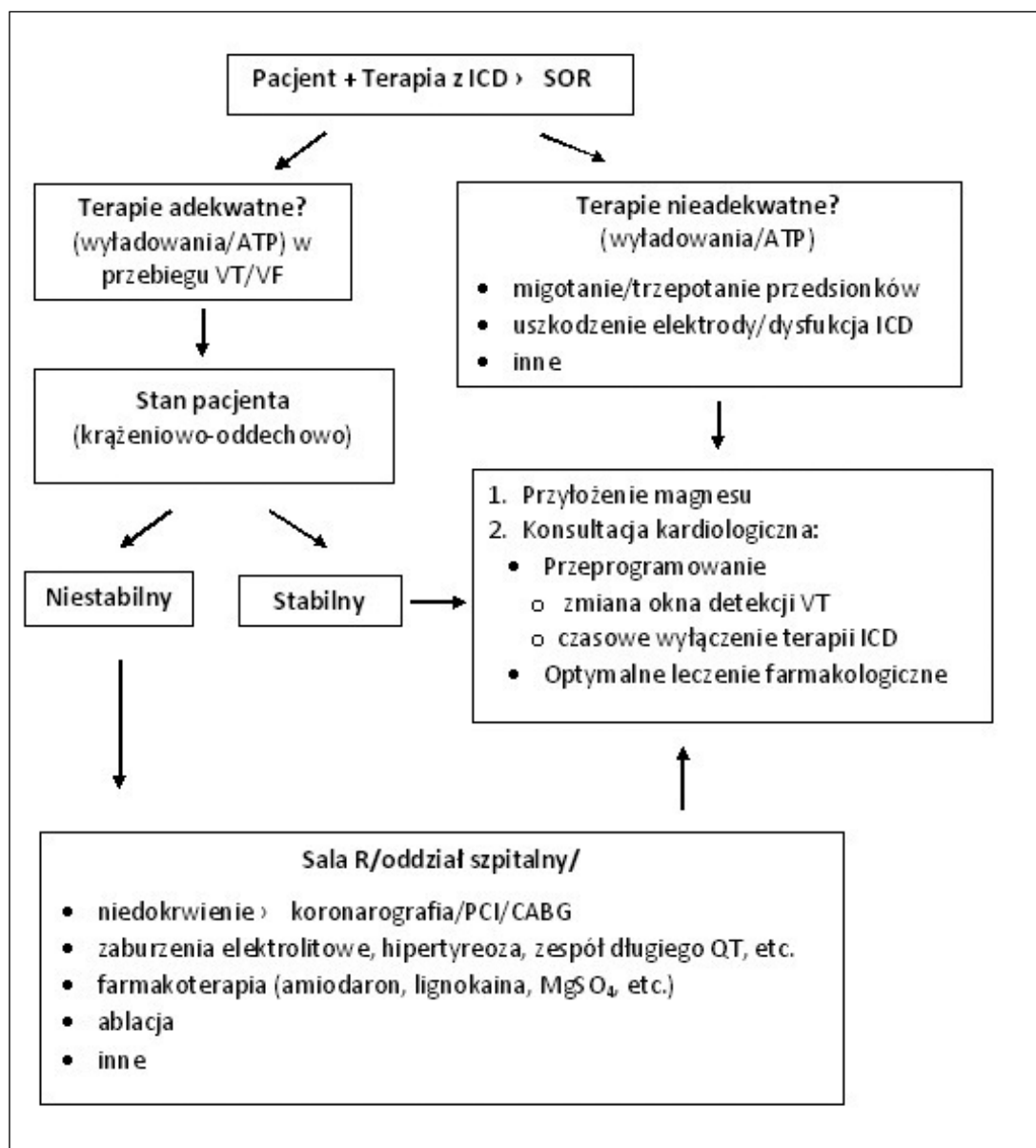
Wyniki przeprowadzonego badania wskazują jednoznacznie na stale rosnącą liczbę pacjentów zgłaszających się do Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych z powodu aktywności ICD. Po drugie – oceniając formy aktywności implantowanego urządzenia stwierdzono, że w populacji pacjentów z ICD, którzy zgłaszają się do SOR samodzielnie lub są przywiezieni przez Zespoły Ratownictwa Medycznego przeważają terapie wysokoenergetyczne występujące

w zdecydowanie większym odsetku przypadków niż inne formy terapii, tj. ATP oraz wyładowania fantomowe. Powszechnym zjawiskiem jest zwiększanie się liczby pacjentów z interwencjami ICD w innych krajach. Powyższe stało się podstawą do przeprowadzenia badania mającego na celu ocenę możliwości wykonania takiej kontroli po interwencjach ICD przez personel SOR [4].

Jedynie u niewielkiego odsetka chorych występują wyłącznie terapie przy pomocy szybkiej stymulacji – ATP. Niejednokrotnie pacjenci oceniają te terapie jako wyładowania bądź referują (związane z arytmia komorową) krótkotrwałe zasłabnięcia/utrąę przytomności, które ustępują po jej przerwaniu. Wczytanie danych z ICD przy wykorzystaniu programatora i ich prawidłowa interpretacja są niezbędne do prawidłowej oceny, które terapie rzeczywiście wystąpiły u danego pacjenta.

Również sporadycznie stwierdzano terapie fantomowe, co oznacza, że pacjenci podają występowanie wyładowania, mimo braku terapii wysokoenergetycznej czy też terapii ATP, w trakcie podawanej interwencji urządzenia. W tych przypadkach nie jest jasne, jakie powinno być dalsze postępowanie. Występowanie wyładowań fantomowych może świadczyć o zwiększonym poziomie lęku u pacjentów oraz o konieczności objęcia tych chorych opieką psychologiczną [5].

U jednego pacjenta ze stymulatorem serca przy przyjęciu do SOR zaznaczano wystąpienie wyładowania z ICD. Na



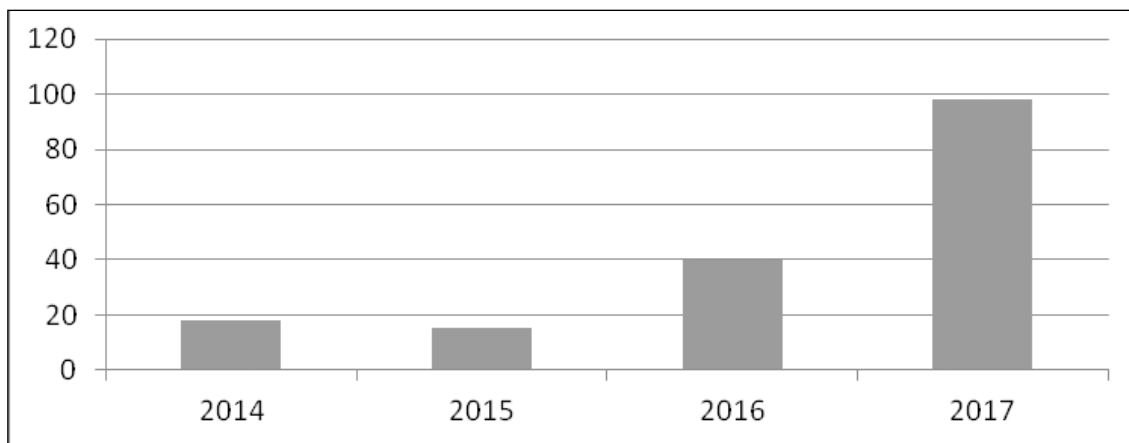
Ryc. 2. Algorytm postępowania u chorego przywiezionego do SOR z podejrzeniem interwencji ze strony ICD.

podstawie posiadanych danych nie można jednoznacznie stwierdzić czy sam pacjent tak opisał swoje dolegliwości, czy też tak zostały one zinterpretowane przez osobę przyjmującą pacjenta do szpitala. W tym przypadku nie stwierdzono zaburzeń funkcji układu stymulującego, które mogłyby objawiać się stymulacją mięśni klatki piersiowej i w ten sposób zasugerować terapię dostarczaną przez ICD.

Pacjent z ICD, u którego występuje utrata przytomności powinien mieć skontrolowane urządzenie przy pomocy programatora [6]. W jednym przypadku pacjentka, u której w czasie wcześniejszych pobytów potwierdzono wyładowania ICD nie została skierowana na badanie urządzenia, gdyż w dokumentacji medycznej zapisano, że ma stymulator serca, co nie było zgodne ze stanem faktycznym. Pacjent z ICD lub stymulatorem serca powinien zawsze nosić ze sobą paszport zawierający szczegółowe dane dotyczące jego urządzenia, elektrod i ośrodka implantującego. W prezen-

towanym przypadku nieprawidłowa kwalifikacja pacjenta mogła być związana z brakiem takiego paszportu lub niedokładnym odczytaniem przez personel SOR znajdujących się w nim danych. Przedstawiona sytuacja zwraca uwagę na konieczność wnikliwej analizy dokumentacji medycznej. Zbieranie wyłącznie danych ustnych może prowadzić do poważnych konsekwencji klinicznych.

Pojedynczy elektrowstrząs u chorego bez dodatkowych istotnych czynników nie stanowi wskazania do przyjęcia na oddział szpitalny. Konieczne jest pogłębienie wywiadu w kierunku występowania bólów dławicowych, duszności, infekcji, biegunki oraz stosowania leków ze szczególnym uwzględnieniem systematyczności ich przyjmowania. Istotne dane kliniczne to również okoliczności, w jakich wstąpiła terapia. Dodatkowo pacjent powinien mieć wykonane badania laboratoryjne potwierdzające lub wykluczające występowanie usuwalnych przyczyn arytmii (np. zaburzenia



Ryc 3. Liczba zgłoszeń pacjentów z interwencjami kardiowertera-defibrylatora do Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych (SOR) w kolejnych latach.

elektrolitowe) oraz wykonane 12 odprowadzeniowe EKG.

Odczytanie zapisów z ICD u jednego pacjenta z nagłym zatrzymaniem krążenia, jakie wystąpiło na korytarzu szpitala, pozwoliło na wykazanie przebiegu migotania komór z nieskuteczną defibrylacją przez ICD. Pacjent ten miał planowaną kolonoskopię i w celu przygotowania do badania przyjmował środki przeczyszczające, które doprowadziły do głębokich zaburzeń elektrolitowych.

Zebranie szczegółowego wywiadu odnośnie okoliczności wystąpienia terapii jest istotne dla ustalenia możliwych czynników związanych z prowokacją arytmii oraz ostrzeżenia pacjenta przed tymi czynnikami. Przykładami zachowań pacjentów, jakie mogą prowadzić do wystąpienia terapii wysokoenergetycznej, zarówno adekwatnej, jak i nieadekwatnej, są duże wysiłki fizyczne, np. związane z grą w siatkówkę, czy wnoszeniem węgla na IV piętro lub obciążenia psychiczne związane z rywalizacją, jak np. podczas zawodów w łowieniu ryb czy też oglądaniem meczu reprezentacji piłkarskiej. Do wyładowań urządzeń może doprowadzić złamanie zakazu używania urządzeń wytwarzających vibracje np. młotów pneumatycznych, które mogą dawać zakłócenia nieprawidłowo odczytywane jako arytmie serca.

W ostatnich latach ogólna populacja pacjentów z ICD systematycznie wzrasta, gdyż rośnie liczba implantacji oraz przeżywalność chorych. Wobec tego priorytetem staje się stworzenie skutecznych algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów z ICD przyjmowanych do Szpitalnych Oddziałów Ratunkowych. Uproszczony schemat proponujemy poniżej (Ryc. 2). W proces ten będą coraz szerzej angażowane pielęgniarki i ratownicy medyczni SOR.

WNIOSKI

1. W ostatnich latach liczba zgłoszeń pacjentów z ICD do SOR z powodu wstąpienia terapii wysokoenergetycznej lub antytachyarytmicznej stale wzrasta.
2. W większości przypadków przyczyną zgłoszenia są adekwatne terapie wysokoenergetyczne, czyli wyładowania z ICD przerywające arytmie potencjalnie zagrażającą życiu.

3. Dokładne zebranie wywiadu, możliwość oceny rytmu serca zapisanego w pamięci ICD podczas jego interwencji stanowią podstawę do ustalenia planu postępowania u pacjentów z ICD.

PIŚMIENNICTWO

1. Iftikhar S, Mattu A, Brady W. ED evaluation and management of implantable cardiac defibrillator electrical shocks. *Am J Emerg Med.* 2016;34(6):1140-1147.
2. Allison MG, Mallemat HA. Emergency Care of Patients with Pacemakers and Defibrillators. *Emerg Med Clin North Am.* 2015;33(3):653-667.
3. https://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/zamowieniapubliczne/426/248/1/81_gp_rrl_2015_monografia_kardiologiczna.pdf.
4. Neuenschwander JF, Peacock WF, Migeed M et al. Safety and efficiency of emergency department interrogation of cardiac devices. *Clin Exp Emerg Med.* 2016;3(4):239-244.
5. Jacob S, Panaich SS, Zalawadiya SK et al. Phantom shocks unmasked: clinical data and proposed mechanism of memory reactivation of past traumatic shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;34(2):205-213.
6. Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2018;39(21):1883-1948.

Konflikt interesów:

Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Dariusz Jagielski,
Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca,
4 Wojskowy Szpital Kliniczny
ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław.
tel: +48 261 660 237
tel. kom.: +48 601 760 799.
e-mail: dariuszjagielski@gmail.com

Nadesłano: 20.11.2018

zaakceptowano: 05.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ІМУНОТРОПІ РЕАКЦІЇ НА БАЛЬНЕОТЕРАПІЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ВОДОЮ «НАФТУСЯ» У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА БЕЗКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

IMMUNOTROPIC REACTION ONTO BALNEOTHERAPY BY MINERAL WATER «NAFTUSIA» OF WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THE THYROID GLAND AND NON-CALCULAR CHOLECYSTITIS

Оксана Л. Фучко

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», УЖГОРОД, УКРАЇНА

Oksana L. Fuchko

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE «UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY», UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Гіперплазія щитовидної залози є на теперішній час поширеною, особливо серед жінок, патологією. При структурних змінах залози можуть спостерігатися різні типи порушення гормонального статусу організму – від гіпертиреозу через еутиреоз до гіпотиреозу.

Мета: Метою роботи було дослідження особливостей впливу мінеральної води «Нафтуса» на імунологічний статус жінок з безкалькульозним холециститом і гіперплазією щитовидної залози, а також обґрунтування на основі отриманих даних можливостей застосування бальнеотерапії при лікуванні даної патології.

Матеріали і методи: Об'єкт дослідження – гіперплазія щитовидної залози за наявності безкалькульозного холециститу у жінок. Предмет дослідження: гормональний і імунний статуси та їх зміни під впливом мінеральної води «Нафтуса». Методи дослідження: загальноклінічні, стандартні лабораторні методи обстеження, спеціальні клініко-лабораторні методи: фізіологічні, біохімічні, статистичні. Оцінку імунної системи проводили шляхом визначення вмісту в сироватці крові загальних імуноглобулінів G, M, A. Рівень імуноглобулінів в сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні.

Результати та висновки: Аналіз отриманих на даний час даних дозволяє досить повно охарактеризувати позитивний вплив такого немедикаментозного засобу як мінеральна вода «Нафтуса» для лікування безкалькульозного холециститу. Під впливом води «Нафтуса», в тій чи іншій мірі, нормалізується клітинна і фагоцитарна ланка імунітету. Можна вважати, що позитивний вплив на імунну систему реалізується через нормалізацію процесів ділення та диференціації клітин імунної системи, зокрема на мембранному рівні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперплазія щитовидної залози, безкалькульозний холецистит, гіпотериоз, бальнеотерапія, «Нафтуса»

ABSTRACT

Introduction: Hyperplasia of the thyroid gland is recetly widespread, especially among women, with pathology. At structural changes of a gland there are various types of violations of the hormonal status of the organism - from hyperthyroidism through euthyroidism to hypothermia.

The aim: The article aims at investigation of the peculiarities of the influence of mineral water "Naftusia" on the immunological status of women with non-calicular cholecystitis and hyperplasia of the thyroid gland, as well as the substantiation of the possibilities of using balneotherapy in the treatment of this pathology on the basis of the obtained data.

Materials and methods: Object of investigation- hyperplasia of the thyroid gland in the presence of women's non calicular cholecystitis. Subject of research -hormonal and immune status and their changes under the influence of mineral water "Naftusia". Methods of investigation: general clinical, standard laboratory methods of examination, special clinical and laboratory methods: physiological, biochemical, statistical. The evaluation of the immune system was carried out by determining the serum total blood levels of total immunoglobulins G, M, A. The level of immunoglobulins in the blood serum was determined by radial immune diffusion according to Mancini.

Results and conclusions: The analysis of obtained results, makes it possible to characterize fully the positive influence of such a non-medicamentous item, as the use of mineral water "Naftusia" for the treatment of noncalicular cholecystitis. Under the influence of water "Naftusia", in one way or another, the cellular and phagocytic links of immunity are normalized. It can be assumed that a positive effect on the immune system is realized through the normalization of the processes of division and differentiation of cells of the immune system, in particular on the membrane level.

KEY WORDS: hyperplasia of the thyroid gland, non-calicular cholecystitis, hypotherios, balneotherapy, mineral water "Naftusia"

ВСТУП

Сьогодні при дефіциті йоду в навколишньому середовищі та за відсутності достатнього вживання йоду виникають йододефіцитні захворювання. Це призводить до гіперсекреції тиротропного гормону гіпофізу, результатом якої є гіпертрофія та гіперплазія епітелію щитовидної залози, яка на початкових стадіях може бути компенсаторною, а далі розвивається зобна трансформація щитовидної залози. Така ситуація складається зазвичай в регіонах із дефіцитом йоду в харчуванні населення, до числа яких за висновками вітчизняних та міжнародних експертів відноситься вся територія нашої країни.

Проведений аналіз наукової літератури дозволяє дійти до висновку про те, що гіперплазія щитовидної залози є на теперішній час поширеною, особливо серед жінок, патологією. При структурних змінах залози можуть спостерігатися різні типи порушення гормонального статусу організму – від гіпертиреозу через еутиреоз до гіпотиреозу. Тобто, наявність гіперплазії не є показником того, за яким типом буде відбуватися перебіг захворювання, обумовленого патологією щитовидної залози [1, 2, 3, 4].

Ще більшою мірою таке твердження є справедливим у тому випадку, коли до порушень функціонування щитовидної залози додається патологія печінки. Особлива увага в цьому сенсі повинна надаватися холецистити, оскільки він є найрозповсюдженішою не тільки серед захворювань печінки, але й серед іншої соматичної патології. Частіше, ніж чоловіки на холецистит хворіють жінки, тому питанню визначення особливостей перебігу гіперплазії щитовидної залози при холециститі повинна приділятися особлива увага [5, 6].

Незважаючи на розповсюдженість вказаних патологічних станів та значної кількості робіт, присвячених їх дослідженню, на основі отриманих до теперішнього часу даних важко скласти повну і всебічну картину взаємозв'язку та взаємовпливу метаболічних процесів, які відбуваються в печінці та щитовидній залозі. Така складність обумовлюється мультифакторністю впливів морфологічної структури та функціонального стану обох з них на гормональне дзеркало і функцію більшості фізіологічних систем організму за умов наявності патологічних процесів [7,8,9 та ін.].

МЕТА РОБОТИ

Метою роботи було дослідження особливостей впливу мінеральної води «Нафтуса» на імунологічний статус жінок з безкалькульозним холециститом і гіперплазією щитовидної залози, а також обґрунтування на основі отриманих даних можливостей застосування бальнеотерапії при лікуванні даної патології.

Завдання дослідження. Для досягнення вказаної мети вирішувались наступні завдання:

1. Вивчити особливості імунного статусу у жінок з гіперплазією щитовидної залози за наявності безкалькульозного холецистити.

2. Дослідити зміни імунного статусу у жінок з гіперплазією щитовидної залози за наявності безкалькульозного холецистити.

3. Дослідити вплив бальнеотерапії із застосуванням мінеральної води «Нафтуса» на зміни імунного статусу, у жінок при гіперплазії щитовидної залози поєднаної з безкалькульозним холециститом.

4. Дати обґрунтування ефективності використання мінеральної води «Нафтуса» для лікування жінок з гіперплазією щитовидної залози та безкалькульозним холециститом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єкт дослідження – гіперплазія щитовидної залози за наявності безкалькульозного холецистити у жінок. Предмет дослідження: імунний статус та його зміни під впливом мінеральної води «Нафтуса». Методи дослідження: загально клінічні, стандартні лабораторні методи обстеження, спеціальні клініко-лабораторні методи: фізіологічні, біохімічні, статистичні. Оцінку імунної системи проводили шляхом визначення вмісту в сироватці крові загальних імуноглобулінів G, M, A. Рівень імуноглобулінів в сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні [11,12].

Для вирішення поставлених завдань було відібрано 87 жінок віком 22-54 років, у яких хронічний безкалькульозний холецистит виступав у якості основного діагнозу, а гіперплазія щитовидної залози була встановлена в ході обстеження. Контрольну групу, рандомізовану за віком, склали 20 здорових жінок (Табл. I).

З метою проведення бальнеотерапії хворі вживали біоактивну мінеральну воду «Нафтуса» – по 3 мл/кг за 30 хв до їжі тричі щоденно (температура води становила 18-20°C) протягом 24 днів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих на даний час даних дозволяє досить повно охарактеризувати позитивний вплив такого немедикаментозного засобу як мінеральна вода «Нафтуса» для лікування безкалькульозного холецистити. Однак, незважаючи на те що дослідження складу і властивостей мінеральної води типу «Нафтуса» розпочалися ще у першій половині минулого століття, знання про цей лікувальний чинник і на сьогодні залишаються недостатніми, що пов'язано з різноманітністю її терапевтичної дії [13, 14, 15 та ін.]. Практично немає даних стосовно того, як впливає (і чи впливає взагалі) «Нафтуса» на метаболізм тиреоїдних гормонів, порушений при гіперплазії щитовидної залози на тлі хвороби печінки. Оскільки призначення мінеральної води типу «Нафтуса» є традиційним методом, спрямованим на покращення функції печінки, то дослідження наявності впливу такого лікувального засобу на щитовидну залозу, гіперплазія Ще більшою мірою таке твердження є справедливим у тому випадку, коли до порушень функціонування щитовидної

Таблиця I. Віковий склад груп обстежених жінок

Групи обстежених	Кількість обстежених	
	абс.	%
Контрольна (n=20):		
22-30 років	4	20,0
31-40 років	10	50,0
41-54 роки	6	30,0
Хворі з гіперплазією щитовидної залози (n=87):		
22-30 років	18	21,0
31-40 років	43	49,0
41-54 роки	26	30,0

Таблиця II. Зміни концентрацій загальних імуноглобулінів в крові у жінок з гіперплазією щитовидної залози та безкалькульозним холециститом, г/л (M±m)

Показники	Контрольна група	Група хворих
IgA	2,00±0,26	2,48±0,19
IgM	1,16±0,18	1,42±0,10*
IgG	11,2±1,5	15,0±1,0*

Примітка. * - різниця достовірна з показниками контрольної групи (p<0,05)

Таблиця III. Динаміка змін концентрації загальних імуноглобулінів в крові в процесі лікування хворих на гіперплазією щитовидної залози, поєднану з безкалькульозним холециститом, з різною реакцією на використання мінеральної води «Нафтуса» (M±m)

Показники	Середні дані	До лікування	Після лікування
IgA	2,48 ±0,19	2,40 ±0,24	2,22 ±0,13
IgM	1,42 ±0,10	1,35 ±0,11	1,31 ±0,08
IgG	15,0 ±1,0	15,2 ±0,7	17,5 ±1,0#

Примітки: # - різниця достовірна між показниками 1 і 2 (p<0,05), 1 – результати до лікування, 2 – результати в кінці лікувального періоду

залози додається патологія печінки. Особлива увага в цьому сенсі повинна надаватися холециститу, оскільки він є найрозповсюдженішою не тільки серед захворювань печінки, але й серед іншої соматичної патології. Частіше, ніж чоловіки на холецистит хворіють жінки, тому питанню визначення особливостей перебігу гіперплазії щитовидної залози при холециститі повинна приділятися особлива увага [16, 17].

Особливості імунологічного статусу. У жінок з гіперплазією щитовидної залози та безкалькульозним холециститом було проведено визначення вмісту в сироватці крові загальних імуноглобулінів G, M, A. Доречність визначення цих показників обумовлюється даними про те, що при вторинних імунодефіцитах, до яких належить і гіпотиреоз, спостерігається зниження імунної реактивності організму завдяки зниженню утворення енергії в тканинах, котре реалізується порушенням процесів ділення та диференціації клітин, зокрема і клітин імунної системи. З іншого боку, при наявності хронічних патологічних процесів в організмі, подібних до холециститу, підвищується локальний синтез секреторних імуноглобулінів класів A та M, і меншою мірою – G. Їх вміст збільшується не тільки в

крові, але й у жовчі. Тобто ми маємо справу з двома патологічними станами, котрі можуть впливати на вміст в крові імуноглобулінів різноспрямовано. Отримані нами результати наведені у (Табл. II).

Відмічалось достовірне зростання концентрацій IgM та IgG на 22,4% і 33,9% відповідно відносно величин, що визначалися в групі здорових осіб. Концентрації IgA при цьому достовірно не відрізнялися в обох групах.

Відомо, що IgM забезпечують первинний імунітет, вважається, що частіше зростає при гострих інфекційних процесах, однак його збільшення притаманне і при хронічних деяких хронічних захворюваннях з певною антигенною активацією імунної системи, тобто таку динаміку цілком можна пояснити при досліджуваній складній патології.

Натомість IgG забезпечують тривалий гуморальний імунітет і є вторинною імунною відповіддю. Вміст цього класу імуноглобулінів зростає при різного роду хронічних захворюваннях, в тому числі – патології печінки, вторинних аутоімунних захворюваннях, що часто супроводжується виснаженням імунної системи. При цьому неприродним є те, що надлишок IgG

спостерігається при гіпер-, а не гіпотиреозі, оскільки цей імуноглобулін є тиреоїдстимулюючим, таким, що активує рецептори ТТГ і не контролюється за принципом зворотного зв'язку.

Імовірно на концентрацію IgG більшою мірою впливає наявність хронічної патології печінки. Це може бути однією з причин того, що у жінок з гіперплазією щитовидної залози, поєднаної з безкалькульозним холециститом, спостерігається зростання вмісту ТТГ в крові відносно контрольних рівнів більш, ніж удвічі. При цьому, на нашу думку, зростання вмісту IgG до деякої міри можна розглядати як компенсаторну реакцію на розвиток гіпотиреозу, спрямовану на перешкоджання подальшому зниженню концентрації T_3 і fT_4 , визначеному у обстежених пацієнток, оскільки зростання IgG, за даними дослідників, супроводжується активацією подукування саме T_3 і T_4 .

Незмінна концентрація IgA свідчить про сталість місцевого імунітету при досліджуваній патології, хоча можна було б очікувати її зростання, оскільки така динаміка притаманна перебігу низки хронічних захворювань. Хронічний же холецистит часто супроводжується диспропорційними змінами кількості плазматичних імуноглобулінів А, М, G, порушенням співвідношень між ними. Подібні зміни місцевого імунітету є домінуючими у осіб жіночої статі.

Відмічена динаміка змін гормонального статусу, імунного гомеостазу є свідченням і підтвердженням наявності певних особливостей у формуванні гіпотиреоїдного статусу організму у хворих з гіперплазією щитовидної залози та безкалькульозним холециститом.

Вплив мінеральної води «Нафтуса» на імунологічний стаус у жінок з гіперплазією щитовидної залози, поєднаною з безкалькульозним холециститом. На даний час вважають, що під впливом води «Нафтуса», в тій чи іншій мірі, нормалізується клітинна і фагоцитарна ланки імунітету. Можна вважати, що позитивний вплив на імунну систему реалізується через нормалізацію процесів ділення та диференціації клітин імунної системи, зокрема на мембранному рівні.

Отримані дані виявили, що вихідні концентрації загальних імуноглобулінів в крові жінок з гіперплазією щитовидної залози та безкалькульозним холециститом незалежно від типу реакції на бальнеотерапію не відрізнялися від середніх даних по всій групі хворих (Табл. III).

Проведена за допомогою мінеральної води «Нафтуса» бальнеотерапія не призводила до достовірних змін вмісту в крові обстежених жінок більшості загальних імуноглобулінів. Виключення складала концентрація в кінці періоду лікування імуноглобуліну G в групі пацієнток з активуючим типом реакції: спостерігалось зростання вмісту IgG на 15,1%. Якщо базуватися на тій думці, яка підкреслювалася нами про те, що знижена активність ланки тривалого гуморального імунітету може супроводжуватися недостатністю продукції T_3 і T_4 , то зростання концентрації IgG при гіпотиреозі є, на нашу думку, позитивним фактором.

ВИСНОВКИ

Отже, саме при активуючому типі реакції на бальнеотерапію у зростанні синтезу тиреоїдних гормонів певну роль може відігравати і зростання IgG, а відтак, саме (і тільки) при такому типі реакції пацієнток на застосування «Нафтуса» проявляється її імуномодуючий вплив.

REFERENCES

1. Braverman L. Y. *Bolezny shchytovoydnoy zhelezy* [Diseases of thyroid gland], M.: Medytyna. 2000: 256
2. Borzyn V.A. Tyreohlobulyn. V.A. Borzyn, L. V. Herbyl'skyy. Y.N. Kornyl'ovskaya. *Problemy éndokrynolohyy* [Problems of endocrinology]. 1993; 4: 54—59.
3. Bulba A.Y., Huchko B.Y., Barylyak L.H. *Vzayemozviyazky mizh parametry lipidnoho ta endokrynnoho statusiv u zhink z hiperplaziyeyu shchytovoydnoy zalozy, kotri prybuvayut' na kurort Truskavets'* [Interconnections between the parameters of lipid and endocrine status in women with hyperplasia of the thyroid gland that arrive to Truskavets resort] : Truskavets'kyy bal'neolohichnyy al'manakh. 2007: 149—174.
4. Kozyavkina N.V. *Varianty tyrotroynykh efektyv bioaktyvnoy vody Naftusya ta yikh lipidnyy suprovid* [Variants of thyrotropic effects of bioactive water Oil and their lipid support]: *Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya*. 2008; 6 (3): 115 – 122.
5. Aizawa T., Koizumi J., Jamada T. et al. *Difference in pituitary-thyroid feed-back regulation in hypothyroid patients depending on the severity of hypothyroidism*. *J Clin Ehdocr Metab* 1978; 47: 560.
6. Brent G. *The molecular basis of thyroid hormone action*. *N Engl J Med* . 1994; 331 (7) : 847-853.
7. Adamova Y.H. *Morfolohycheskye osobennosti razlychnoy patolohyy shchytovoydnoy zhelezy u naselenyya, prozhyvayushcheho v tekhnohenno-zahryaznennom rehyone* [Morphological features of different pathology of the thyroid gland in the population living in an technogenically polluted region.]. YA.H. Adamova, A.N. Chumachenko. *Arkhiv patolohyy*. 2007; 69(2) : 24– 27.
8. Bezdeneznykh A.V. *Topohrafycheskye sootnoshenyya vysoty follykulyarnoho épytelyya y tkaneykh bazofylov shchytovoydnoy zhelezy sobak pry fyzycheskoy nahruzke* [Topographic ratios of height of follicular epithelium and tissue basophils of the thyroid gland of dogs with physical activity]. A.V. Bezdeneznykh, V.V. Rychkova. *Morfolohyya*. 2002; 2–3: 21.
9. Hordetskaya Y.V. *Rol' tyreoydnykh hormonov v adaptivnykh reaksyyakh orhanyzma na antahonystrycheskye stressory* [The role of thyroid hormones in adaptive reactions of an organism to antagonistic stressors]. Y.V. Hordetskaya, A.P. Bozhko. *Patolohycheskaya fyzyolohyya y éksper. terapyya*. 1999; 15: 4.
10. Drzhevetskaya YA. *Osnovy fyzyolohyy obmena veshchestv y éndokrynnoy systemy* [Fundamentals of physiology of metabolism and endocrine systems]. YA. Drzhevetskaya. M.: Vysshaya shkola, 1994 : 256.
11. Teppermen D., Teppermen KH. *Fyzyolohyya obmena veshchestv y éndokrynnoy systemy* [Physiology of metabolism and endocrine system]. M.: Myr. 1989: 654
12. *Éntsyklopedyya klynycheskykh laboratornykh testov* [Encyclopedia of clinical laboratory tests] . Pod red. N.U. Tytsa. – M.: "Labyntorm". 1997: 942.
13. Vistak H.I. *Polivariantnist' vehetotonichnykh efektyv bioaktyvnoy vody Naftusya ta yikh hemodynamichnyy suprovid* [Polyvariance of vegetotonic effects of bioactive water of Naftus and their hemodynamic accompaniment]. *Medychna hidrolohiya ta reabilitatsiya*. 2009; 7(2): 88-91.

14. Ruzhlyo S.V. Mekhanizmy vplyvu truskavets'koyi vody "Naftusya" na sertsevo-sudynnu systemu ta fizychnu pratsezdatsnist' [Mechanisms of the influence of Truskavets water "Naftusya" on the cardiovascular system and physical capacity]: Dys... d-ra nauk: 14.03.04. K.; 2007.
15. Ruzhlyo S.V., Tserkovnyuk A.V., Popovych I. L. Aktotropni efekty bal'neoterapevtychnoho kompleksu kurortu Truskavets'. [Actotropic effects of balneotherapeutic complex of Truskavets resort]. K.: Komp'yuterpres. 2003: 131.
16. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. Thyroid. 2002; 12 (2): 287 – 293.
17. Iqbal A. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso Study. A. Iqbal, R. Jorde, Y. Figenschau. J. Intern. Med. 2006; 260: 53–61.
18. Kandror V.Y. Sovremennye problemy tyreoydologiy [Modern problems of thyroidology]. V.Y. Kandror Problemy éndokrynologiy. 1999; 1: 3–8.

Конфлікт інтересів:

Автор не заявляє про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Оксана Л. Фучко

ДВНЗ "Ужгородський національний університет"

пл. Народна, 3, 88000, Ужгород, Україна

e-mail: dochmm@gmail.com

Надіслана: 21.08.2018

Затверджена: 15.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

EFFICIENCY OF LOCAL THERAPY WITH THE USE OF A NEW PREPARATION FOR ORAL CARE AT PERIODONTITIS IN THE COURSE OF HYPERPEPTIC GASTRITIS AFTER TOBACCO SMOKE INTOXICATION

SKUTECZNOŚĆ DOUSTNEGO STOSOWANIA NOWEGO PREPARATU W MIEJSCOWEJ TERAPII ZAPALENIA OZĘBNEJ W PRZEBIEGU NADKWAŚNEGO NIEŻYTU ŻOŁĄDKA PO ZATRUCIU DYMEM NIKOTYNOWYM

Olena L. Zolotukhina¹, Iuliia G. Romanova¹, Ilona V. Gerasimova¹, Lyudmila S. Kravchenko¹, Irina M. Tkachenko²

¹THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, ODESA, UKRAINE

²UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Periodontal diseases, arising against a background of stomach pathology at tobacco addiction remain an acute problem of modern dentistry.

The aim of the work is an experimental study of efficiency of application of the new preparation for oral care during treatment of periodontitis simulated against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of intoxication by tobacco smoke.

Materials and methods: At the first stage all experimental animals were divided into 4 groups: I — intact, II — with simulated periodontitis, III — with simulated periodontitis against a background of simulated hyperpeptic gastritis, IV — with simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of tobacco smoking. Biochemical researches at periodontitis in rats were conducted for determination of influencing stomach pathology and tobacco smoke. On the II stage efficiency of local therapy was studied with the use of the new preparation for oral care and a comparator agent.

Results: At experimental periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of smoking the considerable changes in periodontal tissues typical for the inflammatory process develop. The local therapy at rats with the use of the new preparation resulted in accelerating removing harmful influence of damaging factors and restoring the state of periodontal tissues, than in case of application of the comparator agent.

Conclusions: The efficiency of the new preparation consists in normalizing influence on processes of lipid peroxidation, inflammation and activation of the protective systems of oral cavity during periodontitis which arises up against a background of hyperpeptic gastritis.

KEY WORDS: apigel, periodontitis, hyperpeptic gastritis, smoking

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1695-1700

INTRODUCTION

The periodontal diseases remain one of the most actual problems of dentistry in connection with the wide prevalence, chronization and multifactor nature. Often the periodontal diseases arise as concomitant at pathology of gastrointestinal tract (GIT) because of influencing endogenous and exogenous factors, the extent of which depends on the form, severity, duration of the basic disease and is conditioned by the morphofunctional unity of the digestive channel. A rise of acidity of gastric juice is often accompanied by salivation, pallor, edema and inflammation of oral mucosa (OM) [1]. The clinical-laboratory researches in smokers with generalized periodontitis defined the negative influencing of smoking on tissues of oral cavity, which are the site of primary contact with the toxic and carcinogenic matters of tobacco and tobacco smoke [2].

However, features of pathogenesis of periodontal diseases, arising against a background of concomitant GIT pathology, mechanisms lying in the basis of influencing changes in GIT on the pathobiochemical reaction of inflammatory process in periodontal tissues, the possibilities of medical treatment of such concomitant pathology taking into account the harmful habit of smoking at patients need the concrete study now [3].

Therefore, search and study of efficiency of new facilities of local therapy of periodontal diseases, as concomitant pathology of hyperpeptic gastritis under conditions of smoking we consider to be actual and perspective for the practical dentistry.

THE AIM

The aim of work is an experimental study of efficiency of local application of the new preparation for oral care in case

of medical treatment of periodontitis simulated against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of intoxication by the tobacco smoke.

MATERIALS AND METHODS

Researches have been conducted on 72 Vistar line rats-males, 1–1.5 months of age, weight 180–220 g, which were in the terms of vivarium of the Odessa National Medical University on the standard mixed feed stuff for laboratory rats. In accordance with the set tasks of experiment the researches were conducted in 2 stages. At the first stage the rats were divided into 4 groups (by 10 animals in each). The first group consisted of intact rats (the control). The second group of rats were periodontitis simulated. The third group consisted of the rats who after simulation of hyperpeptic gastritis were simulated periodontitis. The fourth group consisted rats which against a background of simulated hyperpeptic gastritis were simulated periodontitis under conditions of dosed action of tobacco smoke. After conducting the first series of experiment on determination of influence of concomitant pathology of stomach and tobacco smoke on the metabolic violations in oral mucosa (OM) tissues and blood serum of rats at simulation of periodontitis, they studied efficiency of local treatment with the use of the new preparation on the basis of biologically active substances, bee products and other natural compounds with antiinflammatory, antimicrobial, antioxidant effects [4] and comparator agent — Propolis extract gel. Experimental animals were distributed also into 4 groups: 1 — intact (the control) 2 — rats with the simulated model of periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of tobacco smoke influence; 3 — the basic one treated by the new preparation consisted of rats with simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of intoxication by the tobacco smoke; 4 — group of comparison consisted of rats with the model of periodontitis the same as in the 2, 3 groups, treated with Propolis extract gel.

Damage of gastroduodenal area at rats was induced by addition of ammonium acetate 2 g/l to the drinking-water during 10 days, in 3 days after that they were administered per os 0.4 ml suspension of *Helicobacter pylori* 5.108 CFU/ml twice per day during 7 days [5]. Hyperpeptic gastritis was simulated by one-time introduction of 5% solution of acetic acid at the rate of 4 ml/kg of weight through the probe 5 days before the experiment beginning. For the control they conducted intragastric pH-metry under intra-abdominal anesthesia of thiopental sodium in dose 20 mg/kg of weight of rat by introduction to the gastric cavity at supramedian laparotomy of glass electrode (EL-40) with the help of pH-meter (“pH-340”). The level of basal acidity during simulated hyperpeptic gastritis was 1.80–2.00.

The rats of the 3rd and 4th groups after simulation of hyperpeptic gastritis and 2nd group at the first day of experiment in the first series of tests under the thiopental anesthesia (20 mg/kg) were simulated periodontitis by imposition of ligature on the central incisor. The essence of the model consists in formation of retention point for the dental plaque, which initiates development of inflam-

mation and destruction of periodontal tissues [6]. The rats of the 4th group in the first series of tests and 2nd, 3rd and 4th groups of the second series created the terms of tobacco smoking.

For smoking terms simulation they used a plastic impermeable chamber with volume of 28 l with three different compartments, in which under pressure by motor they delivered tobacco smoke from 15 cigarettes (with 1.0 mg nicotine and 10 mg tar level) through opening inward during 30 minutes, daily, during 15 days. Simultaneously 7 animals were in the chamber. During fumigation they observed behavioral reactions of rats: at the beginning of the tobacco smoke delivery to the chamber rat were disturbed, looking for a place for normal breathing, in 10 minutes they calmed down and fell asleep. After the end of inhalation by the tobacco smoke and fresh air supply, the rats activated, began breathing often, in 15 minutes came round.

The animals were removed from the experiment within few stages. Euthanasia of rats of 1st–4th groups of the first series was carried out immediately after the last procedure of tobacco smoke inhalation (on the 15th day) under the thiopental anesthesia (20 mg/kg) by the total bloodletting from heart. All animals, treated after periodontitis simulation against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of smoking, killing was partly conducted on the 8th day and 14th day after the treatment onset.

They conducted sampling of blood, bioplates of gingiva for the biochemical researches. In the gingival homogenate supernatants and blood serum they determined a level of end product of lipid peroxidation – malonic dialdehyde (MDA) by thiobarbituric method [7], the state of antioxidant defence (AOD) was estimated by catalase activity [8], level of inflammation by activity of elastase [9], index of nonspecific defence by lysozyme activity [10]. According to correlation of catalase activity in MDA concentration they calculated the antioxidant-prooxidant index (API).

Quantitative estimation of concentration of pro-inflammatory cytokines (interleukine 6 (IL-6) and anti-inflammatory (interleukine 10 (IL-10) in the blood serum they conducted by the method of enzyme-linked immunosorbent assay on the immunoenzymometric analyzer RT-2100C by test-systems. The results of reaction were determined on spectrophotometer at wave-length 450 nm. By the calibration plot they calculated concentrations of cytokines in picograms on 1 ml. During conducting researches they use general principles of experiments on animals, approved on National Congress on Bioethics (Kiev, Ukraine, 2001) and coordinated with points of European Convention about vertebrates protection, used for the experimental and other scientific purposes (Strasbourg, France, 1985). The statistical processing of obtained data were conducted by the “Statistica 6.0” with the use of Student t-test. The changes were considered reliable at $p \leq 0.05$.

RESULTS

The experimental animals before simulating pathological states had intact gingival mucosa, without visible patho-

Table I. Changes of biochemical values in gingival tissues at rats in case of simulating periodontitis against of background of hyperpeptic gastritis.

Groups of animals	MDA level, mmol/kg	Elastase, mckat/kg	Catalase, mckat/kg	Lysozyme, U/kg	API
Intact (control), n=10	8.42±0.34	34.0±2.00	7.18±0.33	276±24	8.52±0.32
Periodontitis, n=10 P	14.70±0.62 <0.05	40.0±3.00 >0.05	6.74±0.41 >0.05	188±14 <0.05	4.58±0.52 <0.05
Hyperpeptic gastritis+periodontitis, n=10 P P ₁	17.80±1.20 <0.05 <0.05	43.0±3.00 <0.05 >0.05	5.86±0.48 <0.05 >0.05	176±22 <0.05 >0.05	3.29±0.84 <0.05 >0.05
Hyperpeptic gastritis+periodontitis+tobacco smoke, n=10 P P ₁ P ₂	19.70±1.30 <0.05 <0.05 >0.05	46.0±4.00 <0.05 >0.05 >0.05	4.96±0.39 <0.05 <0.05 >0.05	154±22 <0.05 >0.05 >0.05	2.52±0.60 <0.05 <0.05 >0.05

Notes: P — probability in relation to the control group;
P₁ — probability in relation to the group of periodontitis;
P₂ — probability of distinctions between 3rd and 4th groups.

Table II. Changes of biochemical values in the blood serum of rats at simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis.

Groups of animals	Elastase, mckat/L	MDA level, mcmol/L	Catalase, mkat/L	Cytokines	
				IL-6, pg/ml	IL-10, pg/ml
Intact (control), n=10	184.6±6.7	1.02±0.02	0.22±0.005	0.32±0.08	1.24±0.10
Periodontitis, n=10 P	226.3±5.6 <0.05	1.18±0.03 <0.05	0.18±0.004 <0.05	0.58±0.05 <0.05	0.94±0.06 <0.05
Hyperpeptic gastritis+periodontitis, n=10 P P ₁	234.6±4.8 <0.05 >0.05	1.23±0.04 <0.05 >0.05	0.15±0.005 <0.05 <0.05	0.96±0.10 <0.05 <0.05	0.76±0.11 <0.05 >0.05
Hyperpeptic gastritis+periodontitis+tobacco smoke, n=10 P P ₁ P ₂	242.4±6.8 <0.05 <0.05 >0.05	1.28±0.04 <0.05 <0.05 >0.05	0.13±0.006 <0.05 <0.05 <0.05	1.18±0.14 <0.05 <0.05 >0.05	0.52±0.09 <0.05 <0.05 <0.05

Notes: P — probability in relation to the control group;
P₁ — probability in relation to the group with periodontitis;
P₂ — probability of distinctions between 3rd and 4th groups.

logical changes, gingival bleeding was not revealed during probing. All rats after ligature induced periodontitis already on the third day had signs of clinical symptoms of inflammation of periodontal tissues, namely, hyperemia, edema, gingival bleeding in area of incisors. Gingival inflammation was determined in 5 days and in area of molars, so generalisation of inflammatory process in periodontal tissues took place. The animals who were simulated hyperpeptic gastritis became weak, ate little, the inflammatory phenomena of OM were fixed — hyperemia and edema. After the simulated periodontitis these animals on the 2nd day had a distinct picture of gingival inflammation as edema and marginal edge hyperemia, gingivitis.

The simulated periodontitis resulted in growth of MDA level in gingival tissues, which indicated to intensification of lipid peroxidation at the lowered activity AOD (the activity of catalase decreased) in periodontal tissues. The most low indexes of activity of catalase in gingiva (4.96 ± 0.39 mkat/kg) and the most high level MDA (19.70 ± 1.30 mmol/kg) are marked in the 4th group of animals, which 2.3 times exceeds the given index of intact animals ($p < 0.05$) and 1.3 times — in rats of the 2nd group with periodontitis (table I).

In gingival tissues of rats with the hyperpeptic gastritis, which were under influence of tobacco smoke against a background of the periodontitis elastase activity became

Table III. Influence of local treatment on the biochemical values of blood serum in rats at simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of smoking ($M \pm m$).

Groups of animals	MDA level, mcmol/L	Elastase, mckat/L	Catalase, mckat/L	Cytokines	
				IL-6, pg/ml	IL-10, pg/ml
Intact (control), n=10	1.02±0.02	184.6±6.7	0.22±0.005	0.32±0.08	1.24±0.10
Hyperpeptic gastritis+ periodontitis+ tobacco smoke, before treatment, n=10	1.28±0.04	242.4±6.8	0.13±0.006	1.18±0.24	0.52±0.09
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
The basic group, n=10	1.06±0.03	192.3±5.2	0.24±0.006	0.40±0.08	1.06±0.09
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
P ₁	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
The group of comparison, n=10	1.16±0.04	214.8±6.4	0.19±0.007	0.62±0.11	0.87±0.06
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P ₁	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P ₂	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

Notes: P — probability in relation to the control group;
 P₁ — probability in relation to parameters before treatment;
 P₂ — probability of distinctions between the basic group and group of comparison.

Table IV. Correction of metabolic violations in periodontal tissues of rats at local treatment of simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis ($M \pm m$).

Groups of animals	MDA level, mcmol/kg	Elastase, mckat/kg	Catalase, mckat/kg	Lysozyme, U/kg	API
Intact (control), n=10	8.42±0.34	34.0±2.0	7.18±0.33	276±24	8.52±0.32
Hyperpeptic gastritis+periodontitis+tobacco smoke, before treatment, n=10	19.7±1.30	46.0±4.0	4.96±0.39	154±34	2.52±0.80
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
The basic group, n=10	9.87±0.48	37.0±2.0	6.88±0.58	218±28	7.07±0.53
P	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
The group of comparison, n=10	13.31±0.74	40.0±3.0	6.23±0.42	197±22	4.68±0.58
P	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P ₁	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
P ₂	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

Notes: P — probability in relation to the control group;
 P₁ — probability in relation to parameters before the treatment;
 P₂ — probability of distinctions between the basic group and group of comparison.

1.35 times more than intact animals ($p < 0.05$), without intoxication by the tobacco smoke the examined index grew by 25% less ($p < 0.05$). The concomitant hyperpeptic gastritis substantially affected the extent of violations of oral tissues metabolism in animals with the induced inflammation of periodontal tissues, strengthening phenomena of oxidative stress, inhibiting functional state of the AOD system, which caused the damages of biological membranes, structural-functional changes OM with the elements of inflammation. Elastase activity in gingival tissues increased in rats with periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis 1.26 times as compared with intact animals, exceeding the value in rats without

the concomitant pathology. Simultaneously there was a decline of local resistance of oral tissues in rats of 3rd and 4th groups, about what testified activity of lysozyme in the gingival homogenates on 36.3% and 44.3% less as compared with intact animals.

Simulated periodontitis itself caused the changes of biochemical values in the blood serum: elastase activity increased 1.22 times, MDA level 1.15 times ($p < 0.05$), catalase activity decreased 18.2% in relation to the examined indexes in intact animals (table II). Simultaneously in the blood serum of animals with periodontitis proinflammatory interleukin IL-6 level increased 1.8 times and the antiinflammatory interleukin IL-10 level decreased 1.3

times as compared with the control group. Development of periodontitis against a background of concomitant GIT pathology was accompanied by the still more high indexes of elastase activity, MDA level, the proinflammatory interleukin IL-6 level with a definite dynamics of decrease of catalase AOD enzyme activity and antiinflammatory interleukin IL-10 level.

The conducted researches showed that a 15-day injury by the tobacco smoke of rats during simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis resulted in the most pronounced changes of inflammation markers and cytokine regulation in the blood serum of experimental animals: the elastase activity increased 1.3 times, MDA level — 1.25 times, IL-6 level — 3.6 times with decrease of catalase activity by 41% and antiinflammatory interleukin IL-10 level — 2.3 times as compared with the control group.

A new mucosal apigel (honey bee gel) on the basis of biologically active substances, bee products and other natural compounds application in the local therapy of periodontitis simulated against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of intoxication by the tobacco smoke promoted reduction of damage affects influence on the oral cavity of animals and improved renewal of tissue condition. After the local application of apigel state of periodontal tissues improved already in 5 days after the beginning of treatment, but in case of application of comparator agent Propolis extract gel — only in 10 days. The results of conducted biochemical researches showed that the new preparation considerably lowered the markers of inflammation in gingival tissues. On the 8th day after the treatment with the new gel the most animals (86%) were revealed normalization of indexes of the antioxidant-prooxidant system, markers of inflammation in gingival tissues.

During conducting applications with Propolis extract gel the positive effect was revealed only in 38% rats on the 8th day after the beginning of application, but the rest of animals (62%) had metabolic violations, which were removed mainly by the end of research (tables III, IV).

DISCUSSION

Summing up results of experimental researches, it is possible to establish that at rats in case of simulated periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of intoxication by the tobacco smoke the activity of the prooxidant system increased and activity of the antioxidant system decreased, elastase activity increased in case of decrease of nonspecific defence in periodontal tissues. New gel on the basis of biologically active substances, bee products and other natural compounds usage as applications in rats with periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis after intoxication by the tobacco smoke considerably decreased the processes of inflammation in periodontal tissues, making affect on normalization of processes of lipid peroxidation, inflammation and activation of the protective systems of oral cavity. The results obtained in the experiment indicate to necessity of studying influence of a developed preparation on the parameters of nonspecific resistance

and immune reactivity in the oral cavity at periodontitis against a background of concomitant GIT pathology and making indication for its usage in the complex therapy of dental diseases.

CONCLUSION

1. During experimental periodontitis against a background of hyperpeptic gastritis under conditions of intoxication by the tobacco smoke the changes in periodontal tissues typical for the inflammatory process develop: the activity of lipid peroxidation increases and activity of the antioxidant system decreases, markers of inflammation increase while nonspecific defense decreases. The disbalance develops in the blood serum in the POL-AOD system with growth of endogenous intoxication and violation of the cytokine regulation.
2. Local therapy of periodontitis in rats with the use of the new apigel which is developed by us resulted in correction of definite metabolic violations in the homogenates of gingiva and blood serum, accelerating removal of harmful influence of damage affects and restoring the state of periodontal tissues than using agent of comparison Propolis extract gel.
3. The results of researches give reason to recommend the local application of the new apigel on the basis of biologically active substances, bee products and other natural compounds for prevention of inflammatory processes in tissues of oral cavity and creation of optimal terms for the removal of the structural-functional violations caused by the endogenous and exogenous factors of risk.

REFERENCES

1. Beloklitskaya GF, Savchenko NV, Dzitsyuk TI. Stomatologicheskie proyavleniya v rotovoy polosti u bolnykh s zaboveryaniyami zheludochno-kishechnogo trakta [Dental manifestations in oral cavity in patients with gastrointestinal tract]. *Ukrainskiy stomatologichnyy almanakh*. 2010; 2 (2): 66-68 [in Russian].
2. Oshakbaev KP, Abylayuly Zh, Amanov TI, Kozhabekova BN. Faktoryi, assotsirovannyye s tabakokureniem [Factors associated with tobacco smoking]. *Profilaktika zaboveryaniy i ukreplenie zdorovya*. 2007; 2: 22-26 [in Russian].
3. Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32 (9): 973-983.
4. Kravchenko LS, vynakhidnyk; Odeskiy natsionalnyy medychnyy universytet, patentovlasnyk. Gel «Apisan» dlya mistsevoho likuvannya ta profilaktyky travmatychnykh urazhen slyzovoi obolonky porozhnyny rota. Patent Ukrainy №119715. 2017 zhovt. 10 [in Ukrainian].
5. Khomenko LO, Savychuk OV, Kostyuk OV, vynakhidnyky; Natsionalnyy medychnyy universytet im. O.O. Bohomoltsya, patentovlasnyk. Sposib modelyuvannya khronichnoho retsydyvuyuchoho aftoznoho stomatytu. Patent Ukrainy №38149. 2001 trav. 15 [in Ukrainian].
6. Struillou X, Boutigny H, Soueidan A, Layrolle P. Experimental animal models in periodontology: A review. *Open Dent. J.* 2010; 4: 37-47.
7. Stalnaya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68 [in Russian].

8. Korolyuk MA, Ivanova DI, Mayorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16-18 [in Russian].
9. Levitskiy AP, Denga OV, Makarenko OA, Dem'yanenko SA, Rossachanova LN, Knava OE. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT. 2010: 16 [in Russian].
10. Kulakov EN, Zorina OA, Boriskina AA. Rol zaschitnykh faktorov organizma v patogeneze vospalitelnykh zabolovaniy parodonty [Role of factors of defence of organism in pathogenesis of inflammatory periodontal diseases]. *Stomatologiya* 2010; 6: 72-76 [in Russian].

The given work was executed at the basis of study of the Department of the Therapeutic Dentistry of Odesa National Medical University on theme: "Development of methods of diagnostics, medical treatment and prophylaxis of periodontal diseases and mucous membrane of oral cavity in patients with the system violations of homeostasis" (State registration number 0115U006642) and the state budget theme of Odesa National Medical University: "Development of new treatment-prophylactic facilities and ground of their application in the complex of medical treatment of defeats of oral mucosa under conditions of exogenous and endogenous factors of risk" (State registration number 0116U008934).

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Olena Zolotukhina

V. Vysotskogo, 17 – 31, Odesa, 65123, Ukraine

tel: +380938518369

e-mail: alenazoloto2@gmail.com

Received: 17.07.2018

Accepted: 22.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

OCENA SKUTECZNOŚCI KOMPLEKSOWEJ NEUROREHABILITACJI U CHORYCH PO UDARZE NIEDOKRWIENNYM MÓZGU

AN ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE NEUROREHABILITATION IN PATIENTS AFTER ISCHEMIC STROKE

Agnieszka Jankowska, Olga Hadław-Klimaszewska, Sylwia Krukowska, Paulina Klimkiewicz, Robert Klimkiewicz, Anna Kubsik-Gidlewska, Katarzyna Janczewska, Patrycja Widłak, Justyna Laskowska, Natalia Szlaska, Tomasz Nowakowski, Kamil Koszela, Marta Woldańska-Okońska

KLINIKA REHABILITACJI I MEDYCYNY FIZYKALNEJ USK IM. WAM, KIERUNEK FIZJOTERAPII WYDZIAŁU WOJSKOWO-LEKARSKIEGO
UNIwersytetu Medycznego w Łodzi, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Kompleksowa rehabilitacja po udarze mózgu ma na celu pomóc choremu odzyskać optymalną sprawność fizyczną oraz psychiczną. Wielokierunkowe podejście do pacjenta realizowane przez wielospecjalistyczny zespół: lekarzy, fizjoterapeutów, neurologopedów i neuropsychologów pozwala jak najlepiej wykorzystać potencjał chorego.

Cel pracy: Ocena skuteczności kompleksowej rehabilitacji neurologicznej chorych po udarze niedokrwiennym mózgu.

Materiał i metody: Zbadano 90 osób po udarze niedokrwiennym mózgu. I grupę badanych (45 osób) stanowili chorzy rehabilitowani w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi. II Grupę badanych (45 osób) stanowili pacjenci oczekujący na przyjęcie do Kliniki, rehabilitowani w warunkach środowiskowych. Pacjentów zbadano dwukrotnie: przed rozpoczęciem rehabilitacji (badanie I) i po jej zakończeniu (badanie II) przez tego samego fizjoterapeutę. Do oceny stanu funkcjonalnego chorych wykorzystano Indeks ADL Barthel. Dodatkowo oceniono u chorych zaburzenia mowy (skala SODA) oraz stan emocjonalny (skala Depresji Becka).

Wyniki: Zarówno osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych, jak i rehabilitowane w warunkach środowiskowych uzyskały znaczącą poprawę samodzielności w czynnościach życia codziennego oraz poprawę w zakresie mowy – objawy afazji wycofywały się. Natomiast tylko osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych uzyskały istotną poprawę stanu emocjonalnego.

Wnioski: Osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych uzyskały istotnie większą poprawę w zakresie stanu funkcjonalnego oraz stanu emocjonalnego w porównaniu do chorych usprawnianych w warunkach środowiskowych.

SŁOWA KLUCZOWE: udar, kompleksowa rehabilitacja, fizjoterapia

ABSTRACT

Introduction: Comprehensive rehabilitation after stroke is to help the patient recover optimal physical and mental condition. The multidirectional approach to the patient implemented by a multidisciplinary team: physicians, physiotherapists, neurologopedians and neuropsychologists allows the best use of the patient's potential.

The aim: To evaluate the effectiveness of comprehensive neurological rehabilitation of patients after ischemic stroke.

Materials and methods: The 90 patients after ischemic stroke were examined. The first examined group (45 people) consisted of patients rehabilitated at the Department of Rehabilitation and Physical Medicine of the WAM University Hospital in Lodz. The second examined group number (45 people) consisted of patients waiting for admission to the Department of Rehabilitation, who were rehabilitated in environmental conditions. The patients were examined twice: first before the rehabilitation (study I) and then at the end of rehabilitation program (study II). The ADL Index by Barthel was used to assess the functional status of the patients. In addition, speech disorders (SODA scale) and emotional state (Beck Depression Scale) were assessed in patients.

Results: Both individuals after stroke rehabilitated in hospital and those rehabilitated in environmental conditions achieved a significant improvement in activities of daily living and improvement in speech - symptoms of aphasia were withdrawn. However, only stroke patients rehabilitated in hospital conditions achieved a significant improvement in the emotional state.

Conclusions: Stroke patients rehabilitated in hospital conditions have significantly improved their functional status and emotional state compared to patients rehabilitated in environmental conditions.

KEY WORDS: stroke, comprehensive rehabilitation, physiotherap

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1701-1706

WSTĘP

Udar mózgu ze względu na częstość występowania, śmiertelność i zakres powstałej niepełnosprawności jest niezwykle istotnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny.

Opracowywane przez specjalnie powoływane grupy eksperckie prognozy demograficzne i epidemiologiczne pokazują, że pomimo spadku zapadalności liczba osób po przebytych udarze mózgu będzie się sukcesywnie zwiększała.

szła, co stanowi nie tylko poważny problem medyczny, ale również społeczny i ekonomiczny. Według prognoz liczebność osób po 65. roku życia w krajach Unii Europejskiej wzrosnie z 20% w 2000 roku do 35% w 2050, a co za tym idzie liczba udarów mózgu może wzrosnąć z 1,1 mln w 2000 roku do 1,5 mln w 2025. Z badań wynika, że około 30% chorych po udarze wykazuje ciężki stopień niepełnosprawności i wymaga stałej opieki [1, 2].

Chorzy po udarze mózgu prezentują zaburzenia: napięcia mięśniowego pod postacią niedowładów, funkcji ruchowych kończyn, chodu i równowagi oraz czucia powierzchownego i głębokiego. W obrazie klinicznym deficytom ruchowym towarzyszą często poważne, przewlekłe i trwałe zaburzenia w zakresie poznawczego i emocjonalno-osobowościowego funkcjonowania chorego [3]. Jednym z najczęściej występujących zaburzeń poznawczych u chorych po udarze mózgu jest afazja. Dotyczy on około 21–38% pacjentów w ostrej fazie udaru mózgu. Zgodnie z definicją Maruszewskiego afazja to: „całkowite lub częściowe zaburzenie mechanizmów programujących czynności mowy u człowieka, który wcześniej w pełni je opanował, spowodowane organicznymi uszkodzeniami odpowiednich struktur mózgowych.” Afazja obejmuje dysfunkcje werbalne (rozumienie tekstu słownego i pisanego), jak i niewerbalne (rozumienie symboli dźwiękowych, ikonicznych, czuciowych), a także zmiany osobowościowe (zaburzenie funkcji emocjonalno-motywacyjnych i mechanizmów regulacyjnych „ja”) [4]. Chorzy z afazją, którzy nie rozumieją instrukcji słownych, nie potrafią mówić i wyrażać swoich potrzeb mają utrudnione aktywne i świadome uczestniczenie w programie rehabilitacji.

Zaburzenia w sferze emocjonalnej u osób po udarze mózgu są z reguły wynikiem złożonych interakcji pomiędzy czynnikami neurologicznymi, czynnikami psychicznymi (umiejętnością radzenia sobie w sytuacjach trudnych), cechami osobowości przed wystąpieniem choroby, a także stosowanymi strategiami kompensacji deficytów. Dysfunkcje emocjonalne pod postacią depresji, lęku, drażliwości, impulsywności, niedostosowania afektu, zubożenia, apatii, braku motywacji w dużej mierze wpływają na efektywność procesu rehabilitacji u chorych. Depresja poudarowa jest dość częstym zjawiskiem u osób po udarze mózgu i może dotyczyć około 1/3 pacjentów (16–47%). Odpowiada ona za pogorszenie jakości życia chorych poniżej poziomu wynikającego z dysfunkcji neurologicznych i może być przyczyną podwyższonej śmiertelności [5, 6].

Chorzy po udarze wymagają kompleksowej, indywidualnej rehabilitacji realizowanej przez wielodyscyplinarny zespół składający się z: lekarzy, fizjoterapeutów, neurologopedów, psychologów oraz terapeutów zajęciowych. Terapia zaburzeń poznawczych i emocjonalnych jest częścią kompleksowego procesu usprawniania i w wielu przypadkach od jej powodzenia zależą efekty całej rehabilitacji. W planowaniu i realizowaniu kompleksowej terapii należy uwzględnić obecne możliwości funkcjonalne chorego oraz deficyty w aspekcie ruchowym, poznawczym i emocjonalnym [7].

Celem pracy była ocena skuteczności kompleksowej rehabilitacji neurologicznej chorych po udarze nie-

dokrwiennym mózgu z wykorzystaniem wybranych testów funkcjonalnych oraz psychologicznych.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 90 osób po udarze niedokrwiennym mózgu. Zbadano dwie grupy chorych: jedną rehabilitowaną w warunkach szpitalnych i drugą rehabilitowaną w warunkach środowiskowych.

I grupę badanych (45 osób) stanowili chorzy usprawniani w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi. U chorych zastosowano kompleksowy program rehabilitacji składający się z zabiegów z zakresu kinezyterapii, fizykoterapii, zajęć logopedycznych i konsultacji psychologicznej. Program fizjoterapii szpitalnej obejmował: terapię metodą PNF, ćwiczenia mięśni posturalnych metodą Bobath, ćwiczenia czynne wolne kończyn zdrowych, pionizację i reedukację chodu, ćwiczenia równoważne i koordynacyjne, ćwiczenia w czynnościach samoobsługi oraz ćwiczenia oddechowe. Badanie przeprowadzono dwukrotnie: przed rozpoczęciem rehabilitacji (badanie I), i po zakończeniu rehabilitacji (badanie II). Czas prowadzonej rehabilitacji wynosił średnio 5 tygodni.

II grupę badanych (45 osób) stanowili chory oczekujący na przyjęcie do Kliniki, rehabilitowani w warunkach środowiskowych. U chorych wdrożono kompleksowy program rehabilitacji składający się z zabiegów z zakresu kinezyterapii, fizykoterapii, zajęć logopedycznych i konsultacji psychologicznej, jeśli stan pacjenta tego wymagał. Program fizjoterapii domowej najczęściej obejmował: ćwiczenia bierne kończyn niedowładnych, ćwiczeń czynno-bierne, ćwiczenia czynne kończyn zdrowych, pionizację i reedukacji chodu, ćwiczenia równoważne i koordynacyjne, ćwiczenia w czynnościach samoobsługi oraz ćwiczenia oddechowe. Chorych zbadano dwukrotnie: przed rozpoczęciem rehabilitacji (badanie I) i po zakończeniu rehabilitacji (badanie II) przez tego samego fizjoterapeutę. Średni czas trwania rehabilitacji wynosił 5 tygodni.

Do badań kwalifikowano pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu, od miesiąca do roku po zaistniałym incydencie mózgowym. Wszyscy badani byli praworęczni. Z badań wykluczono chorych z uszkodzeniem jednocześnie w prawej i lewej półkuli oraz rozlanymi uszkodzeniami mózgu, z wcześniejszymi schorzeniami neurologicznymi pochodzenia centralnego, z całkowitą afazją, a także z podejrzeniem otępienia czy objawami psychotycznymi.

Wszyscy chorzy zostali dokładnie zapoznani z celem badań i wyrazili zgodę na udział w nich. Badanych poinformowano o dobrowolnym udziale i możliwości wycofania się bez podania wyraźnej przyczyny. Podkreślono również, że badania są anonimowe, a zebrane dane zostaną wykorzystane wyłącznie w celach naukowych. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki.

Do oceny stanu funkcjonalnego chorych wykorzystano Indeks ADL Barthel (*Index of Activities of Daily Living*), który umożliwia ocenę samodzielności chorego w dziesięciu podstawowych czynnościach życia codziennego, takich

jak: spożywanie posiłków, przemieszczanie się, utrzymanie higieny osobistej, korzystanie z toalety, mycie, kąpiel całego ciała, poruszanie się, wchodzenie i schodzenie po schodach, ubieranie się i rozbieranie, kontrolowanie oddawania stolca i moczu. Maksymalny wynik w skali to 20 punktów.

Dodatkowo oceniono u chorych zaburzenia mowy (skala SODA) oraz stan emocjonalny (skala Depresji Becka). Skala SODA składa się z 3 części oceniających kolejno: rozumienie mowy, ekspresję werbalną oraz nazywanie przedmiotów. Rozumienie mowy (część A) bada się polecając choremu wykonanie czynności prostych i bardziej złożonych, a także czynności wymagających rozumienia konstrukcji fleksyjnych zdań. Ponadto sprawdza się czy badany właściwie interpretuje znane przysłowia i metafory. Umiejętność wypowiedziania (część B) ocenia się prosząc chorego o podanie danych personalnych, wymienienie zautomatyzowanych ciągów słownych oraz powtarzanie prostych słów, zdań i liczb. Sprawdza się również mowę dialogową i opowieściową. W części C chory nazywa pokazywane mu znane przedmioty. W każdej z 3 części badany może uzyskać maksymalnie 3 punkty. Wynik w części A poniżej 3 punktów wskazuje na afazję sensoryczną, w części B – afazję motoryczną, a w części C afazję amnestyczną. Ogólna punktacja skali jest sumą wynikającą z oceny rozumienia mowy, ekspresji mowy i nazywania: SODA X (A + B + C) i świadczy o stopniu nasilenia afazji (0–0,5 – afazja całkowita, 1–3,5 – afazja znacznego stopnia, 4–6,5 – afazja średniego stopnia, 7–8,5 – afazja niewielkiego stopnia, 9 – brak cech afazji).

Skala Depresji Becka (BDI – *Beck Depression Inventory*) ocenia obecność i nasilenie objawów depresji. Składa się ona z 21 punktów, na które badany odpowiada samodzielnie. Z każdego punktu osoba badana wybiera jeden z 4 wariantów odpowiedzi, który według niej, w najlepszy sposób opisuje jej stan psychiczny we wskazanym okresie (miesiąca, tygodnia czy ostatniej doby). Kolejne warianty odpowiedzi określają zwiększoną intensywność objawów, są więc również wzrastająco punktowane od 0 do 3 punktów. Suma uzyskanych punktów informuje o stopniu nasilenia depresji (0 do 11 punktów – brak depresji; 12 do 19 punktów – łagodna depresja; 20–25 punktów – średnia depresja; 26 i więcej – ciężka depresja).

WYNIKI

W badaniach oceniono efekt kompleksowej rehabilitacji u osób po udarze mózgu w zakresie stanu funkcjonalnego, afazji i depresji w grupie badanej, usprawnianej w warunkach szpitalnych i w grupie kontrolnej rehabilitowanej w warunkach środowiskowych. W celu oceny efektów rehabilitacji sprawdzono przy użyciu testu t dla danych zależnych istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami wyników w poszczególnych wskaźnikach w obu grupach osób po udarze (szpitalnej i środowiskowej) uzyskane przed i po rehabilitacji. Dla oceny istotności statystycznej efektów rehabilitacji przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,01$. Sprawdzone czy i z jaką siłą (wskaźnik η^2) rehabilitacja wpływała na poprawę wyników w ramach każdego wskaźnika. Wskaźnik η^2 powyżej 0,01 świad-

czy o słabym efekcie, powyżej 0,06 o umiarkowanym, a powyżej 0,14 o silnym. Następnie za pomocą testu t dla danych niezależnych zbadano istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami wskaźników poprawy dla każdego testu w porównywanych grupach. Przyjęty poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

PORÓWNANIE I OCENA EFEKTÓW REHABILITACJI W GRUPIE BADANEJ I KONTROLNEJ W ZAKRESIE STANU FUNKcjONALNEGO

Do oceny stanu funkcjonalnego badanych zastosowano skalę Barthel. Różnica między średnimi wynikami pomiarów w skali Barthel wykonanych przed rehabilitacją i po niej okazała się istotna statystycznie w obydwu grupach: szpitalnej (badanej) i środowiskowej (kontrolnej). Zarówno osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych, jak i osoby rehabilitowane w warunkach środowiskowych uzyskały znaczącą poprawę stanu funkcjonalnego (grupa 1: $p=0,0005$; grupa 2: $p=0,0005$) (tab. I). W grupie leczonej szpitalnie średnia uzyskana poprawa w skali Barthel była nieco wyższa niż w grupie rehabilitowanej środowiskowo – odpowiednio 4,28 (SD=2,99) oraz 3,18 (SD=1,25). Różnica ta okazała się istotna statystycznie; $p=0,03$ (Tab. II).

PORÓWNANIE I OCENA EFEKTÓW REHABILITACJI W GRUPIE BADANEJ I KONTROLNEJ W ZAKRESIE AFAZJI

Do oceny stopnia nasilenia afazji wykorzystano skalę SODA. Różnice między średnimi wynikami pomiarów w skali SODA wykonanych przed rehabilitacją i po niej w obydwu porównywanych grupach okazały się istotne ($p=0,0005$) (Tab. III). Zarówno osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych, jak i rehabilitowane w warunkach środowiskowych uzyskały znaczącą poprawę – objawy afazji wycofywały się. Wskaźnik poprawy był nieznacznie wyższy u osób rehabilitowanych w warunkach szpitalnych (grupa 1: 0,50, grupa 2: 0,48). Różnica ta nie okazała się jednak istotna statystycznie. Efekt rehabilitacji w przypadku afazji był podobny w obu rehabilitowanych grupach (szpitalnej i środowiskowej) ($p=0,887$) i nie zależał od sposobu rehabilitacji (Tab. IV)

PORÓWNANIE I OCENA EFEKTÓW REHABILITACJI GRUPIE BADANEJ I KONTROLNEJ W ZAKRESIE DEPRESJI

Do oceny stopnia nasilenia depresji wykorzystano skalę Becka. Różnica między średnimi wynikami pomiarów w skali Becka wykonanych przed rehabilitacją i po niej okazała się istotna tylko w przypadku grupy rehabilitowanej w warunkach szpitalnych. Osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych uzyskały istotną poprawę stanu emocjonalnego (grupa 1: $p=0,0005$). Natomiast osoby rehabilitowane w warunkach środowiskowych nie uzyskały istotnej poprawy (grupa 2: $p=0,924$) (Tab. V). Jeżeli chodzi

Tabela I. Wyniki w skali Barthel uzyskane przed i po rehabilitacji w grupie szpitalnej (badanej - I) i środowiskowej (kontrolnej - II).

Zmienna	Grupa	Przed		Po		t	Df	eta ²	p<0,01
		M	SD	M	SD				
Skala Barthel	I	12,53	4,66	16,88	3,67	-9,370	42	0,666	0,0005
	II	8,87	3,52	12,04	3,32	-17,075	44	0,869	0,0005

Tabela II. Wskaźniki poprawy w skali Barthel uzyskane przed rehabilitacją i po niej w grupie szpitalnej (badanej - I) i środowiskowej (kontrolnej - II).

Zmienna	Grupa	Poprawa (różnica między przed i po)		t	df	eta ²	p<0,05
		M	SD				
Skala Barthel	I	4,28	2,99	-2,233	55,644	0,054	0,030
	II	3,18	1,25				

Tabela 3. Wyniki w skali SODA uzyskane przed rehabilitacją i po niej u chorych w grupie szpitalnej (badanej - I) i środowiskowej (kontrolnej - II).

Zmienna	Grupa	Przed		Po		t	df	eta ²	p<0,01
		M	SD	M	SD				
Skala SODA	I	8,06	1,35	8,56	0,70	-4,406	44	0,306	0,0005
	II	7,73	1,64	8,21	1,04	-4,484	44	0,314	0,0005

Tabela IV. Wskaźniki poprawy w skali SODA u chorych w grupie szpitalnej (badanej - I) i środowiskowej (kontrolnej - II).

Zmienna	Grupa	Poprawa (różnica między przed i po)		T	Df	eta ²	p<0,05
		M	SD				
Skala SODA	I	0,50	0,76	0,143	88	0,000	0,887
	II	0,48	0,71				

Tabela V. Wyniki w skali Becka uzyskane przed rehabilitacją i po niej u chorych w grupie szpitalnej (badanej - I) i środowiskowej (kontrolnej - II).

Zmienna	Grupa	Przed		Po		T	df	eta ²	p<0,01
		M	SD	M	SD				
Skala Becka	1	10,02	8,26	6,49	5,26	4,406	44	0,306	0,0005
	2	12,60	9,79	12,47	10,22	0,096	44	0	0,924

Tabela VI. Wskaźniki poprawy w skali Becka u chorych w grupie szpitalnej (badanej - I) i środowiskowej (kontrolnej - II).

Zmienna	Grupa	Poprawa (różnica między przed i po)		T	df	eta ²	p<0,05
		M	SD				
Skala Becka	I	3,53	5,38	2,125	88	0,049	0,037
	II	0,13	9,29				

o efekty rehabilitacji, to w przypadku depresji różniły się w porównywanych grupach i zależały od sposobu rehabilitacji ($p=0,037$) (Tab. VI).

DYSKUSJA

Skuteczność rehabilitacji w zakresie powrotu funkcji ruchowych i poznawczych, w tym funkcji językowych, zależy od ścisłej współpracy zespołu interdyscyplinarnego, w którym lekarze, fizjoterapeuci, neuropsychologowie i neurologopedzi wzajemnie wzmacniają swoje działania. Wielokierunkowe podejście do pacjenta, jako podmiotu re-

habilitacji, pozwala jak najlepiej wykorzystać jego potencjał w powrocie do optymalnej sprawności psychofizycznej [8].

Z przeprowadzonych badań wynika, że osoby po udarze mózgu rehabilitowane w warunkach szpitalnych, jak i osoby usprawniane w warunkach środowiskowych uzyskały znaczącą poprawę stanu funkcjonalnego ocenianego w skali Bartel, podobne wyniki uzyskali Starosta i wsp. Po zastosowanym programie kompleksowej rehabilitacji psychoruchowej odnotowano poprawę funkcjonalną w oparciu o skalę ADL o 32% (36% u kobiet, 30% u mężczyzn) oraz skalę Rankina o 22% (22% u kobiet, 21% u mężczyzn) [9].

Równoległe z terapią ruchową należy prowadzić terapię

logopedyczną oraz terapię dysfagii i ewentualnie innych zaburzeń emocjonalnych lub poznawczych. Badania pokazują, że każda poprawa w tym zakresie zwiększa szanse wycofywania się dysfunkcji ruchowych [10]. U chorych po udarze mózgu w badaniach własnych uzyskano poprawę w zakresie funkcji językowych – objawy afazji wycofywały się. Przedstawione wyniki korespondują z badaniami Mattioli i wsp., którzy ocenili wpływ systematycznej terapii neurologopedycznej u chorych z umiarkowaną afazją poudarową. Badacze zaobserwowali u chorych znaczącą poprawę nazewnictwa i zapisywania różnych zadań w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie podjęto rehabilitacji językowej. Kompleksowe leczenie poudarowej afazji jest istotne dla poprawy funkcjonowania pacjentów i prowadzi do pozytywnej stymulacji obszarów mózgu objętych uprzednio uszkodzeniem [11, 12]

Podobnie jak problemy w komunikacji, wystąpienie zmian w sferze emocjonalnej opóźnia uzyskanie założonych celów terapii, a nawet może osłabić jej efekty. Obecność depresji oraz jej nasilenie zależą od takich czynników jak: płeć, wiek, ciężkość udaru i lokalizacja zmiany w strukturze mózgu czy stopień niepełnosprawności. Ostir i wsp. na podstawie przeprowadzonych badań sformułowali wnioski, iż obecność depresji może wpływać na stan funkcjonalny chorych i jest bardzo ważnym czynnikiem decydującym o powrocie do sprawności. Natomiast, jak wynika z ich badań, chorzy z łagodnym bądź głębokim zespołem depresyjnym uzyskali większy przyrost punktów w skali Barthel niż pacjenci bez depresji. Według autorów poprawa w zakresie funkcji ruchowych pozytywnie wpływa na zmniejszenie symptomów depresji, co przyczynia się również do osiągnięcia coraz lepszych wyników rehabilitacji kompleksowej [13]. Podobne wyniki odnotowały Ćwieląg i Woldańska-Okońska pokazując, że osoby z depresją poudarową uzyskały większy przyrost punktów w skali Barthel niż pacjenci bez diagnozy depresji [14]. W badaniach własnych osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych uzyskały istotną poprawę stanu emocjonalnego. Podobnie Bejer i Kwolek dokonali oceny efektów rehabilitacji osób starszych po udarze mózgu, obserwując zmniejszenie objawów depresji z 33% do 23% badanych ogółem [15].

W badaniach porównano skuteczność rehabilitacji u chorych rehabilitowanych w warunkach szpitalnych i środowiskowych w zakresie powrotu funkcji językowych, zmniejszenia nasilenia depresji oraz poprawy stanu funkcjonalnego. Jeśli chodzi o stan funkcjonalny, to osoby po udarze rehabilitowane w warunkach szpitalnych, jak i osoby rehabilitowane w warunkach środowiskowych uzyskały znaczącą poprawę. Jednak w grupie leczonej szpitalnie średnia uzyskana poprawa w skali Barthel była nieco wyższa niż w grupie rehabilitowanej środowiskowo. Również wskaźnik poprawy w zakresie afazji był nieznacznie wyższy u osób rehabilitowanych w warunkach szpitalnych. Natomiast różnica między średnimi wynikami pomiarów w skali Becka wykonanych przed rehabilitacją i po niej okazała się istotna tylko w przypadku grupy rehabilitowanej w warunkach szpitalnych. Zaprezentowane wyniki

nie rozstrzygają o wyższości danej formy rehabilitacji w całym procesie usprawniania. Rehabilitacja w warunkach szpitalnych umożliwi interdyscyplinarną współpracę i w razie potrzeby dodatkowe konsultacje wielu specjalistów. Niewątpliwie rehabilitacja prowadzona w warunkach szpitalnych stwarza większe możliwości dostępu do nowoczesnych metod neurofizjologicznych, takich jak np. PNF i Bobath bazujących na szerokiej wielopłaszczyznowej stymulacji układu nerwowego, która w oparciu o zjawisko plastyczności mózgu pozwala na powtórne uczenie się [16–18].

Kompleksowa terapia definiowana jako stosowanie różnych środków i metod terapeutycznych oraz współpraca wielodyscyplinarnego zespołu ma zasadnicze znaczenie w odtwarzaniu utraconej sprawności funkcjonalnej u chorych po udarze mózgu [19, 20].

WNIOSKI

1. Kompleksowa terapia realizowana przez wielodyscyplinarny zespół zarówno w warunkach szpitalnych jak i środowiskowych wpływa na poprawę stanu funkcjonalnego, poznawczego oraz emocjonalnego u chorego po udarze mózgu w porównaniu do stanu wyjściowego – przed rehabilitacją.
2. Osoby po udarze, rehabilitowane w warunkach szpitalnych, uzyskują istotnie większą poprawę w zakresie stanu funkcjonalnego w porównaniu do chorych usprawnianych w warunkach środowiskowych.
3. Kompleksowa rehabilitacja istotnie wpływa na poprawę nastroju u pacjentów usprawnianych w warunkach szpitalnych, cierpiących na współistniejącą z udarem depresję w porównaniu do chorych usprawnianych w warunkach środowiskowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Kałużny K, Kałużna A, Kochański B et al. Wpływ rehabilitacji neurologicznej na funkcjonowanie pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu – analiza retrospektywna. *J Edu Health Sport*. 2016;6(12):38-52.
2. Grabowska-Fudala B, Jaracz K, Górna K. Zapadalność, śmiertelność i umieralność powodu udarów mózgu – aktualne tendencje i prognozy na przyszłość. *Przegl Epidemiol* 2010;64:439-442
3. Seniów J, Członkowska A. Poznawcze i emocjonalne konsekwencje udaru mózgu w aspekcie procesu rehabilitacji. *Rehabil Med*. 2003;7(1):9-14.
4. Ryglewicz D, Milewska D. Epidemiologia afazji u chorych z udarem mózgu. *Udar Mózgu. Prob Interdisc* 2004;6(2):65-70.
5. Sobów T. Depresja po udarze mózgu: aspekty epidemiologii, patofizjologii, oceny klinicznej i postępowania. *Psych Prakt Klin*. 2009;2(3):124-129.
6. Magoń G, Bejer A, Salata B. Wpływ depresji na postępy rehabilitacji u pacjentów po przebytych udarach mózgu – doniesienie wstępne. *Post Rehab*. 2005;1:41-46.
7. Przysada G, Kwolek A, Mazur A. Wpływ wybranych czynników na efekty rehabilitacji u chorych po udarze mózgu. *Rehabil Med*. 2007;3:29-37.
8. Starosta M, Miller ED, Redlicka J. Udar mózgu - ryzyko niepełnosprawności oraz możliwości poprawy funkcji motorycznych i poznawczych. *Pol Merkur Lek*. 2016;40 (241):39-42.

9. Starosta M, Niwald M, Miller ED. Skuteczność kompleksowej rehabilitacji po pierwszym w życiu udarze niedokrwiennym mózgu. *Pol Merkur. Lek.* 2015;38:(227):254-258.
10. Piskorz J, Wójcik G, Iłzecka J et al. Wczesna rehabilitacja pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. *Med Ogólna Nauk Zdr.* 2014;20(4):351-355.
11. Mattioli F, Ambrosi C, Mascaro L et al. Early Aphasia Rehabilitation Is Associated With Functional Reactivation of the Left Inferior Frontal Gyrus. A Pilot Study. *Stroke.* 2013;5:345–352.
12. Marangolo P, Caltagirone C. Options to enhance recovery from aphasia by means of non- invasive brain stimulation and action observation therapy. *Expert Rev Neurother.* 2013;22:456–463.
13. Ostir GV, Berges IM, Ottenbacher A. Patterns of Changes in Depression Post Stroke. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(2):314-320.
14. Ćwieląg J, Woldańska-Okońska M. Skuteczność wczesnej fizjoterapii u pacjentów po udarze niedokrwiennym. *Wiad Lek.* 2017;70(5):939-945.
15. Bejer A, Kwolek A. Ocena jakości życia osób starszych po udarze mózgu – doniesienie wstępne. *Fizjoterapia.* 2008;16(1):52-63.
16. Opara J. Rehabilitacja neurologiczna w Polsce – potrzeba jeszcze wielu zmian. *Kongres Polskiego Towarzystwa Rehabilitacji. Prakt Fizjoter Rehab.* 2011;10:4-5.
17. Opara J. *Neurorehabilitacja.* Katowice: Elamed, 2011.
18. Trochimiuk J, Kochanowski J, Stolarski J et al. Efekty wczesnej rehabilitacji w okresie pobytu szpitalnego pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. *Rehabil Prakt.* 2009;4:19-22.
19. Kałużny K, Kałużna A, Kocharński B et al. Wpływ rehabilitacji neurologicznej na funkcjonowanie pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu – analiza retrospektywna. *J Edu Health Sport.* 2016;6(12):38-52.
20. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu. *Pol Przegl Neurol.* 2012;8(4):161-75.

Konflikt interesów:

Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Agnieszka Jankowska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej
90-647 Łódź, Plac Hallera 1
tel: 532 519 534, faks 42 63 93 064
e-mail: ajankowska43@gmail.com

Nadesłano: 20.11.2018

Zaakceptowano: 15.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ГЕНЕТИЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІДПОВІДІ НА СТАНДАРТНУ ТЕРАПІЮ У ХВОРИХ НА ДИСГІДРОТИЧНУ ЕКЗЕМУ ДОЛОНЕЙ ТА ПІДОШОВ

GENETIC-MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF RESPONSE TO STANDARD THERAPY IN PATIENTS WITH DYSHIDROTIC ECZEMA OF PALMS AND SOLES

Світлана В. Возіанова¹, Олена О. Дядик², Вікторія В. Бойко¹, Ярослав С. Радкевич²¹НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНА²КАФЕДРА ПАТОЛОГІЧНОЇ ТА ТОПОГРАФІЧНОЇ АНАТОМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНАSvitlana V. Vozianova¹, Olena O. Dyadyk², Viktoriia V. Boyko¹, Yaroslav S. Radkevich²¹SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE²DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL AND TOPOGRAPHIC ANATOMY OF SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Дисгидротичні ураження долоней та підшов (ДЕДП) – запалення шкіри кистей та стоп, що характеризується розвитком везикульозних елементів із гістологічною картиною спонгіозу та формуванням внутрішньоепідермальних везикул.

Мета роботи: Встановлення особливостей патоморфологічних змін епідермісу та дерми хворих із проявами дисгидротичних уражень долоней та підшов із різними генотипічними варіантами *C646G* гена *NR3C1* до лікування на підставі дослідження біоптатів шкіри з урахуванням відповіді на стандартну терапію.

Матеріали та методи: У 57 пацієнтів із дисгидротичними ураженнями було проведено патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів із вогнища ураження шкіри та проведено генетичне обстеження із визначенням поліморфного варіанту *C646G* гена *NR3C1*.

Результати: Результати даного дослідження у хворих на ДЕДП показали, що у пацієнтів із генотипом *646 CC*, які торпідні до лікування – має місце складний комплекс імунного захисту з активацією системи комплементу за участі *C3* та *C4d*. Активність експресії *CD4+* клітин, які вказують на інтенсивність запальної реакції, у цих пацієнтів була приблизно однаковою в порівнянні із пацієнтами з генотипом *646 CC*, які були чутливі до лікування. У випадках із генотипами *646 CG*, які були чутливі до лікування топічним стероїдом спостерігалось незначне зниження *C3* та зменшення *C4d*. Змін в активації *CD4+* лімфоцитів в порівнянні з нечутливими пацієнтами з генотипами *646 CG* не спостерігалось. Оцінка даних показників в шкірі хворих на ДЕДП є об'єктивним методом оцінки відповіді на терапію. Крім того, наявність імунологічних показників, які були виявлені при ІГХД та обумовлені генотипічними особливостями пацієнтів із ДЕДП, має важливе практичне значення для визначення прогнозу та тактики їх лікування.

Висновки: Інтегральна оцінка патоморфологічного дослідження біоптатів дисгидротичних уражень чутливих та нечутливих пацієнтів з різними генотипічними варіантами *C646G* гена *NR3C1* до лікування дозволяє отримати об'єктивну інформацію про безпосередню ефективність глюкокортикостероїдної терапії.

За результатами нашого дослідження встановлено асоціацію між різними варіантами гена *NR3C1*, патоморфологічними особливостями та ступенем виліковності дисгидротичних уражень долоней та підшов: поліморфний варіант *646 CC* у нечутливих пацієнтів був асоційованим з додатковою активацією системи комплементу за участі фракції комплементу *C3* та *C4d* в порівнянні з чутливими пацієнтами даного генотипу; поліморфні варіанти *646 CG* у чутливих пацієнтів – з незначним зниженням депозиції фракції комплементу *C3* та *C4d* в порівнянні із нечутливими пацієнтами відповідного генотипу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисгидротична екзема долоней та підшов, патоморфологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження, поліморфний варіант *C646G* гена *NR3C1*

ABSTRACT

Introduction: Dyshidrotic eczema of palms and soles (DEPS) is an inflammatory skin disorder that has a multifactorial nature and is characterized by the development of vesical elements with the histological picture of spongiosis and development of intraepidermal vesicles.

The aim: Establishment of the features of pathomorphological changes of the epidermis and dermis in patients with manifestations of dyshidrotic lesions of palms and soles with different genotypic variants of the *C646G* of the *NR3C1* gene before treatment based on the study of skin biopsies taking into account the response to standard therapy.

Materials and methods: In 57 patients with dyshidrotic lesions, a pathomorphological and immunohistochemical examination of biopsy specimens from a lesion focus of the skin were carried out and a genetic examination was carried out to determine the polymorphic variant *C646G* of the *NR3C1* gene.

Results: The results of this study in patients with DEPS showed that in patients with genotype *646 CC*, which are torpid to treatment, there is a complex of immune defense with the activation of complement system with activation of *C3* and *C4d*. The activity of expression of *CD4+* cells indicating the intensity of the inflammatory response compared

with patients with the 646 CC genotype, which were sensitive to treatment. In cases of 646 CG genotypes which were sensitive to topical treatment with steroid, there was a slight decrease in C3 and a decrease in C4d. There was no change in the activation of CD4 + lymphocytes compared with insensitive patients with genotype 646 CG. Moreover, in determining the prognosis and choosing treatment tactics, of great practical value is the presence of immunological parameters that were revealed by the immunohistochemical examinations and were determined by the genotypic peculiarities in patients with DEPS.

Conclusions: Integral evaluation of the pathomorphological study of biopsy dysidrotic lesions of sensitive and insensitive patients with different genotypic variants of the C646G of the NR3C1 gene before treatment allows obtaining objective information on the direct effect of glucocorticosteroid therapy.

According to the results of our study, the association between NR3C1 gene variants, the pathomorphological features and degree of healing of dysidrotic lesions of palms and soles was established: the polymorphic version of 646 CC in insensitive patients was associated with additional complement activation of the complement of fractions of C3 and C4d in comparison with sensitive patients of this genotype; polymorphic variants of 646 CG in sensitive patients - with a slight decrease in the deposition of complement fractions of C3 and C4d in comparison with insensitive patients of the corresponding genotype.

KEY WORDS: dysidrotic eczema of palms and soles, pathomorphological and immunohistochemical examinations, polymorphic version of C646G NR3C1 gene

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1707-1713

ВСТУП

Дисгидротичні ураження долоней та підшов (ДЕДП) - запалення шкіри кистей та стоп, що характеризується розвитком везикульозних елементів із гістологічною картиною спонгіозу та формуванням внутрішньоепідермальних везикул. Актуальність проблеми дисгидротичних уражень долоней та підшов обумовлена торпідністю до лікування, погіршенням якості життя пацієнтів та значними економічними витратами на менеджмент даної патології [1]. Серед дерматологічної патології екзема кистей рук складає приблизно 10% [2]. Везикулярна рецидивуюча дисгидротична екзема долонь серед екзема кистей складає 37,7% [3, 4]. Незважаючи на впровадження сучасних методів діагностики та терапії в медицині, результати лікування дисгидротичних уражень не задовольняють дерматовенерологів.

В останні роки зусилля лікарів зосереджені як на розробці нових, патогенетично обґрунтованих діагностичних засобів, так і на впровадженні сучасних методів контролю за ефективністю терапії. Серед способів оцінки ефективності лікування дисгидротичних уражень традиційно виділяють клінічні (індекс DASI, шкала оцінки HECSI), лабораторні і морфологічні методи [5, 6, 7]. Вивчення клінічних особливостей різних захворювань в дерматовенерології ґрунтуються на основі морфологічних досліджень з подальшою інтерпретацією патоморфологічних даних із вогнища ураження.

Одним із механізмів, який може впливати на ефективність лікування топічними глюкокортикостероїдними засобами є інтенсивність інфільтрації епідерміса та дерми CD4+ клітинами та компонентами системи комплементу. CD4+ клітини являють собою Т-хелпери, основною ознакою яких служить наявність на поверхні молекули корецептора CD4. Т-хелпери розпізнають антигени при взаємодії їх Т-клітинного рецептора з антигеном, пов'язаним із молекулами головного комплексу гістосумісності II класу. Система комплементу - комплекс складних білків та протеолітичних ферментів, які призначені для гуморального захисту організму від дії чужорідних агентів та приймають участь в реалізації імунної відповіді організму. Система комплементу є важливим компонентом як врод-

женого, так і набутого імунітету. Вона працює як біохімічний каскад реакцій, де комплемент С3 відіграє важливу роль. Біологічно активні компоненти, які утворюються при розщепленні С3, призводять до вивільнення вазоактивних амінів, таких як гістамін, серотонін, брадикінін з тканинних базифілів, які стимулюють запальну реакцію. У свою чергу, це супроводжується розслабленням гладкої мускулатури і скороченням клітин ендотелію капілярів, посиленням судинної проникності. Відомо, що ефективність лікування глюкокортикостероїдними засобами залежить від поліморфного варіанту C646G гена NR3C1 [8, 9, 10].

В традиційній терапії дисгидротичної екзема долоней та підшов активно призначають топічні глюкокортикостероїди, що мають широку доказову базу ефективності та, відповідно до міжнародного протоколу лікування, рекомендуються, як вибір першої лінії терапії. Але, з урахуванням побічних проявів даних ліків, рекомендований час їх застосування складає 6 тижнів [11]. В лікуванні різних нозологій важливе значення має поліморфний варіант гена глюкокортикостероїдного рецептора NR3C1, що обумовлює резистентність до глюкокортикостероїдної терапії [12]. Ген NR3C1 локалізований на хромосомі 5q31.3 і складається з дев'яти екзонів. Феномен резистентності до глюкокортикостероїдних рецепторів при хронічних запальних захворюваннях досить частий, однак точний молекулярний механізм досі нез'ясований [13].

МЕТА РОБОТИ

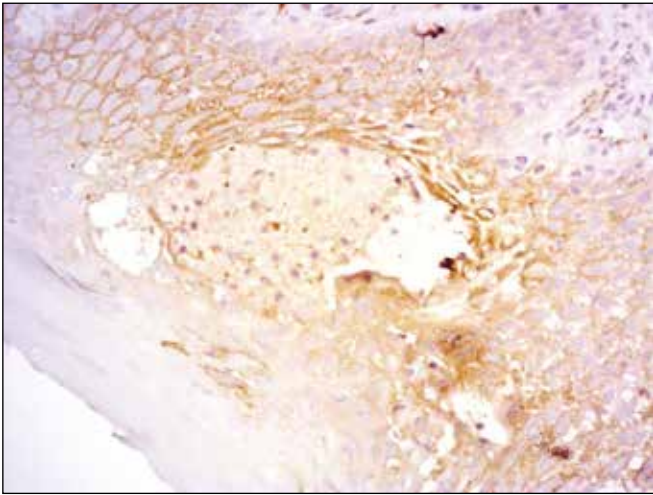
Встановлення особливостей патоморфологічних змін епідермісу та дерми хворих із проявами дисгидротичних уражень долоней та підшов із різними генотипічними варіантами C646G гена NR3C1 до лікування на підставі дослідження біоптатів шкіри із урахуванням відповіді на стандартну терапію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

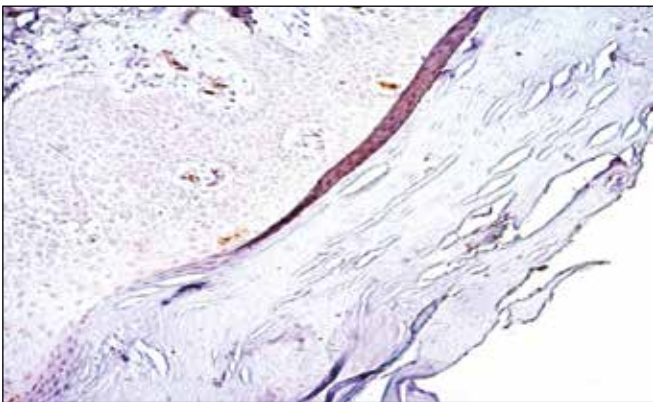
На кафедрі дерматовенерології НМАПО імені П. Л. Шупика, на базі ТМО «Дерматовенерологія» та



Мал. 1. Група 1 (генотип 646 СС - чутливі). Масивна експресія комплексу С3 в везикулах серед ексудату. ІГХД до фракції комплексу С3, збільшення x100.



Мал. 2. Група 2 (генотип 646 СС - нечутливі). Позитивна експресія депозитів фракції комплексу С4d в окремих везикулах, паравезикулярно в клітинах епідермісу. ІГХД С4d, збільшення x200.



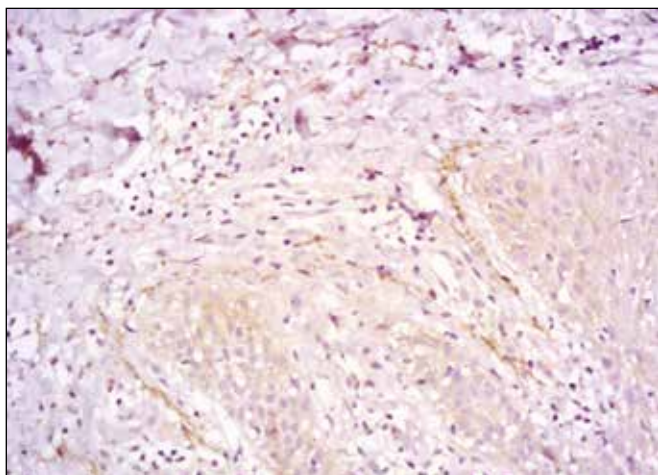
Мал.3. Група 3 (генотип 646 СG - чутливі). Поодинокі позитивні депозити фракції комплексу С3 в епідермісі, ділянках запального інфільтрату в стромі в дермі. ІГХД до фракції комплексу С3, збільшення x200.

Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні було патоморфологічно обстежено 57 пацієнтів із дисгідротичними ураженнями долоней та підшовов легкого, середнього та важкого ступеню тяжкості, які за результатами виліковності через 2 місяці

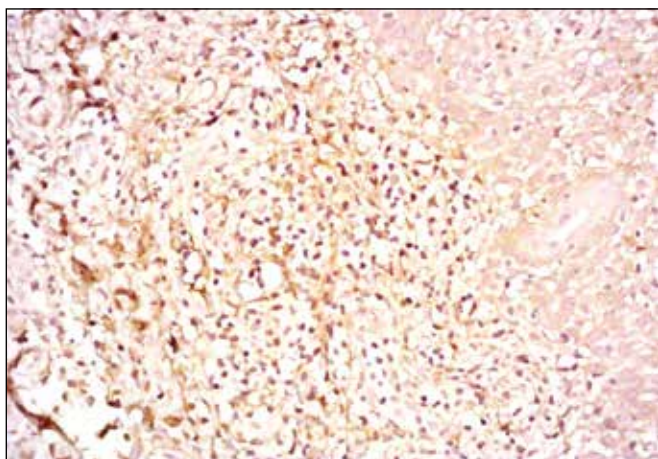
були розділені на 2 групи: чутливі (28 пацієнтів) та нечутливі (29 пацієнтів) до лікування топічним глюкокортикостероїдним засобом IV класу - маззю Клобетазолом пропіонатом, який застосовувався терміном 1-2 місяці щоденно, потім 2-3 рази на тиждень із зволожуючим кремом Локобейз ріпеа.

За поліморфним варіантом С646G гена NR3C1 серед них перебувало 24 пацієнта за генотипом 646 СС, 27 пацієнтів за генотипом 646 СG та 6 пацієнтів за генотипом 646 GG. Всі хворі за результатом лікування були поділені на 5 груп: 1 гр. - з генотипом 646 СС (17 пацієнтів), які мали позитивну відповідь на лікування; 2 гр. - з генотипом 646 СС (7 пацієнтів), які були нечутливими; 3 гр. - з генотипом 646 СG (11 пацієнтів), які мали позитивну відповідь на лікування; 4 гр. - з генотипом 646 СG (16 пацієнтів), та 5 гр. - з генотипом 646 GG (6 пацієнтів), які позитивної відповіді не мали від застосування препарату першої лінії терапії. Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) було проведено у 11 пацієнтів з генотипом 646 СС (у 7 чутливих та у 4 нечутливих), у 12 пацієнтів з генотипом 646 СG (у 5 чутливих та у 7 нечутливих) та у нечутливих 4 пацієнтів з генотипом 646 GG. Діагноз був встановлений відповідно до МКХ-10 (L30.1 Дисгідроз [помфолікс]) за клінічними критеріями: локалізацією, вираженістю морфологічного малюнка, еритемою, інфільтрацією, везикулами, тріщинами, лущенням, набряком та анамнестичними даними.

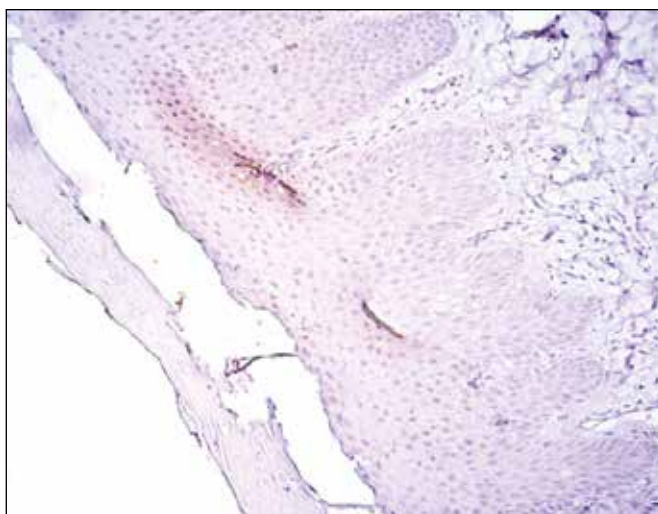
Всім хворим за їх згодою під місцевою інфільтраційною анестезією проводилася панч-біопсія із вогнища ураження шкіри. Біоптати шкіри 57 хворих на ДЕДП до лікування були комплексно досліджені на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика. При патоморфологічному дослідженні біоптати фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24-36 годин, матеріал проводили за стандартною методикою, заливали в парафін. Потім з парафінових блоків на ротаційному мікромомі НМ 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином. У всіх випадках для визначення фенотипу клітинного інфільтрату та виявлення комплемент-асоційованих змін проводили імуногістохімічне дослідження. Для цього зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН6, рН8 EDTA буфери. Були використані моноклональні мишині антитіла до CD4+ (клон 4B12), до фракцій комплексу С3 (полікомплементаційний) та моноклональні мишачі антитіла С4d (Clone С4D204). При проведенні ІГХД використано систему детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific (США)). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x,



Мал. 4. Група 4 (генотип 646 CG - нечутливі). Помірне позитивне забарвлення депозитів фракції комплементу C4d в сосочковому шарі дерми, в ділянках базальної мембрани. ІГХД до фракції комплементу C4d, збільшення x200.



Мал. 5. Група 4 (генотип 646 CG - нечутливі). Експресія депозитів фракції комплементу C3 внутрішньоепідермально, в сосочковому шарі дерми, в ділянках базальної мембрани. ІГХД до фракції комплементу C3, збільшення x100.



Мал. 6. Група 5 (генотип 646 GG - нечутливі). Вогнищево на окремих ділянках біоптату депозити фракції комплементу C3. ІГХД до фракції комплементу C3, збільшення x100.

біноккулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s. При проведенні морфометричного підрахунку нами було встановлено середню кількість CD4+ клітин в 10 полях зору при x200-кратному збільшенні.

При проведенні патоморфологічного дослідження у всіх випадках було підтверджено діагноз «хронічний спонгіозіформний дерматит».

Всім хворим було проведено загальноклінічне лабораторне обстеження, біохімічне обстеження та молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанту C646G гена NR3C1, яке проводилось у зразках периферичної крові в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» з використанням полімеразної ланцюгової реакції.

Всім пацієнтам відповідно до міжнародного протоколу лікування була застосована 1 лінія терапії та призначено потужний топічний стероїд IV класу - мазь Клобетазол пропіонат терміном 1-2 місяці щоденно, потім 2-3 рази на тиждень та зволожуючий крем Локобейз ріпеа.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA 10 for Windows», (Copyright® StatSoft Inc., США). Нормальність закону розподілу досліджуваних показників було перевірено з використанням критерію Шапіро – Уїлка (для малих вибірок). Було виявлено відмінність закону розподілу від нормального ($p < 0,05$), тому для дослідження показників кореляційного зв'язку використовувалися розрахунки непараметричних коефіцієнтів кореляції Спірмана та Кендела.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В останні роки застосування глюкокортикостероїдних засобів має революційний вплив на базисне лікування у багатьох галузях медицини, зокрема й у дерматології. Механізм дії глюкокортикостероїдних засобів на молекулярному рівні постійно вдосконалюється в результаті ряду досліджень. Зміна чутливості тканин до глюкокортикостероїдних рецепторів асоційована з поліморфними варіантами в гені глюкокортикостероїдного рецептора NR3C1. Близько 38% хворих не здатні досягти виліковності даними засобами з причини збереження активності проявів захворювання при зниженні дози або її відміні; 7% пацієнтів проявляють стійкість та не реагують на терапію. Глюкокортикостероїдні засоби є ефективними інгібіторами секреції цитокінів, Т-клітинної активації і, значною мірою, використовуються при різних запальних захворюваннях. У 1999 р. було проведено дослідження, яке продемонструвало слабку реакцію *in vitro* глюкокортикостероїдів до циркулюючих лімфоцитів у хворих на виразковий коліт, що характеризувало знижену або відсутню клінічну відповідь на лікування. Також задокументована стійкість лімфоцитів *in vitro* до глюкокортикостероїдних засобів, що корелює з клінічними результатами при інших запальних захворюваннях таких як астма,

системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит. Велика різниця в чутливості до стероїдів виявляється навіть у здорових людей [12, 13].

За клінічними проявами дисгидротичних уражень та тяжкістю перебігу патологічного процесу у попередніх дослідженнях нами встановлено асоціацію між різними варіантами гена та ступенем тяжкості дисгидротичних уражень долоней та підшов: поліморфний варіант 646CC був асоційованим із більш легким перебігом захворювання, поліморфний варіант 646CG та 646GG – з середнім та тяжким перебігом патологічного процесу. 646 C алель достовірно (рівень значущості 0,05) частіше було виявлено у пацієнтів із легким перебігом порівняно з ускладненим, а 646 G алель, навпаки, був достовірно (рівень значущості 0,05) підвищений серед пацієнтів із ускладненим перебігом [14].

Нами проведено співставлення позитивних CD4+ лімфоцитів в епідермісі та дермі у хворих з різними варіантами C646G гена NR3C. При ІГХД у пацієнтів із генотипами 646 CG середня кількість CD4+ клітин становила $35,5 \pm 2,92$, у генотипі 646 GG середня кількість складала $25,1 \pm 2,96$ (довірчий рівень = 95%. $p \leq 0,05$). Переважна локалізація CD4+ позитивних клітин із середньою та тяжкою формами ДЕДП у всіх випадках була в клітинних інфільтратах та в периваскулярних зонах. В епідермісі та в спонгіозних структурах CD4+ позитивні клітини були поодинокими та/або відсутніми.

У пацієнтів з генотипом 646 CC з легкою формою при ІГХД у всіх випадках в епідермісі в спонгіозних структурах виявлялась велика кількість CD4+ позитивних лімфоцитів та в клітинних інфільтратах різної локалізації, середня кількість яких складала $59,7 \pm 2,17$ (довірчий рівень = 95%. $p \leq 0,05$).

На підставі співставлення наявності позитивних CD4+ лімфоцитів в епідермісі та дермі у хворих із різними варіантами C646G гена NR3C1 при ІГХД у пацієнтів із генотипами 646 CG, 646 GG з середньою та тяжкою формами ДЕДП у всіх випадках в клітинних інфільтратах та периваскулярно були присутні позитивні CD4+ лімфоцити та, навпаки, в епідермісі та в бульозних утвореннях CD4+ були поодинокими та/або відсутніми. У пацієнтів із генотипом 646 CC з легкою формою при ІГХД у всіх випадках в епідермісі в бульозних утвореннях була наявна велика кількість позитивних CD4+ лімфоцитів, які зустрічались й в клітинних інфільтратах різної локалізації.

Нами було проведено клініко-морфологічні співставлення з урахуванням генотипічних особливостей у хворих на ДЕДП.

У 24 пацієнтів з генотипом 646 CC до лікування були наявні прояви легкого та середнього перебігу захворювання де клінічно спостерігалися: помірно виражена еритема; дрібні везикули діаметром до 1-2 мм, що місцями мали зливний характер; папули з еритематозною основою; сріблясто-білі лусочки; поверхневі тріщини; ерозії; явища ліхеніфікації. Типовим був помірний, часом сильний свербіж, який передував

спалаху захворювання або рецидиву.

В 1 групі (генотип 646 CC - чутливі) у 17 пацієнтів відповідь на лікування топічним стероїдом виявилася ефективною та мало місце повне клінічне одужання. При патоморфологічному дослідженні в епідермісі спостерігались прояви гіпер- та паракератозу, вираженого акантозу, спонгіоз, бульозні структури різного розміру. В бульозних структурах виявлявся серозний ексудат, фібрин з домішками нейтрофільних лейкоцитів та моноцитів. В дермі - переважно помірні периваскулярні та дифузні лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішками поодиноких еозинофільних лейкоцитів.

При проведенні ІГХД виявлялися CD4+ позитивні клітини в просвіті везикул та прилеглий до них тканині, в тому числі й периваскулярно. Поряд з цим виявлялася велика кількість депозитів фракції комплементу C3 серед клітин запального інфільтрату в сформованих везикулах (Мал. 1). Позитивна експресія фракції комплементу C4d виявлялася в клітинах запального інфільтрату у всіх шарах шкіри .

В 2 групі (генотип 646 CC - нечутливі) у 7 пацієнтів відповідь на лікування топічним стероїдом виявилася неефективною та потребувала зміни алгоритму лікування. При патоморфологічному дослідженні спостерігались морфологічні зміни притаманні як і для 1 групи, але відмічалася більш виражена клітинна запальна реакція в сосочковому шарі дерми, в ділянках базальної мембрани та периваскулярно .

При ІГХД виявлялися експресія CD4+ клітин, розповсюдженість яких мала вогнищевий характер, які були подібні за щільністю клітинного інфільтрату та інтенсивністю забарвлення з 1 групою. Позитивна експресія депозитів фракції комплементу C4d виявлялася в просвіті везикул, в ділянках клітинних інфільтратів та вогнищево навколо патологічних вогнищ. Позитивні комплекси також з'являлися в зроговілих шарах епідермісу, які були відсутні в 1 групі (Мал. 2). Позитивна експресія депозитів комплементу відмічалась переважно в поверхневих шарах епідермісу. В 2-й групі комплемент C3 мав більшу інтенсивність забарвлення та розповсюдження в тканинах, ніж у випадках 1-ї групи .

У 27 пацієнтів з генотипами 646 CG та у 6 пацієнтів з генотипами 646 GG до лікування були наявні прояви середнього та тяжкого перебігу захворювання, де клінічно спостерігався симетричний висип в ділянках долоней і/або підшов, бічних поверхонь пальців, який був представлений: папулами з еритематозною основою, що виходила за межі папули; кератотичними бляшками; глибокими, болючими тріщинами; сагоподібними з щільною покришкою пухирцями діаметром від 1 до 5 мм., місцями багатокамерними на тлі незначної гіперемії; ерозіями, які з'явилися на місці розкритих пухирців, з серозним ексудатом більше 0,1 см.; плоскими кірочками, жовтуватого кольору; крупно пластинчатими лусочками, які важко відділялися; екскоріаціями. Іноді пухирці зливалися в великі багатокамерні везикули. Осередок дисгидротичної

екземи був чітко відмежований від здорової шкіри та оточений по периферії роговим «комірцем», за межами якого в періоди загострення з'являлися нові пухирці. У випадках гіперкератотичної екземи спостерігалися масивні кератотичні бляшки.

В 3 групі (генотип 646 CG - чутливі) у 11 пацієнтів з генотипом 646 CG відповідь на лікування топічним стероїдом виявилася ефективною. При патоморфологічному дослідженні в епідермісі спостерігались гіперкератоз, вогнищевий паракератоз, виражений дифузний спонгіоз, виражений акантоз. В кератинових масах спостерігаються серозний ексудат з домішкою нейтрофільних лейкоцитів та моноцитів. В дермі – виражена периваскулярна та дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація, яка розповсюджується на глибокі шари дерми.

При ІГХД відмічалася виражена позитивна експресія CD4+, яка за своєю локалізацією та інтенсивністю забарвлення була подібною до експресії у нечутливих пацієнтів 646 CG-генотипу. При дослідженні фракції комплементу C4d виявлялися поодинокі депозити переважно слабкої інтенсивності експресії. В ділянках запального інфільтрату виявлялися поодинокі позитивні депозити C3 комплементу зі слабкою інтенсивністю експресії в дермі (Мал. 3).

В 4 групі (генотип 646 CG - нечутливі) у 16 пацієнтів з генотипами 646 CG відповідь на лікування топічним стероїдом виявилася неефективною та потребувала змін в алгоритмі лікування. При патоморфологічному дослідженні в епідермісі - гіперкератоз, вогнищевий паракератоз, спостерігаються дифузно розташовані бульозні структури, виражений акантоз, спонгіоз. В бульозних структурах – серозний ексудат з домішкою поліморфно-ядерних лейкоцитів. В дермі – виражені щільні лімфогістіоплазмочитарні з домішкою моноцитів клітинні інфільтрати з ознаками екстравазії та набряку, периваскулярні клітинні інфільтрати.

При ІГХД експресія позитивних CD4+ клітин в ділянках клітинних запальних інфільтратів, поодинокі позитивні CD4+ клітини в глибоких шарах дерми. Помірно виражена експресія депозитів фракції комплементу C4d серед комплексів клітин переважно в сосочковому шарі дерми та в ділянках базальної мембрани (Мал. 4). Позитивна експресія депозитів фракції комплементу C3 переважно носила дифузний характер (Мал. 5).

В 5 групі (генотип 646 GG - нечутливі) у 6 пацієнтів з генотипами 646 GG відповідь на лікування топічним стероїдом виявилася неефективною та потребувала змін в алгоритмі лікування. При патоморфологічному дослідженні в епідермісі - гіперкератоз, вогнищевий паракератоз, значний псоріазоформний акантоз та дифузний спонгіоз, який варіює від помірного до виразного із формуванням різного розміру та форми спонгіотичних везикул. В поверхневих відділах дерми помірна периваскулярна, дифузна лімфогістіоцитарна інфільтрація з ознаками набряку та екзоцитозу, в стромі дерми вогнищевий склероз.

При ІГХД встановлено експресію переважно помірної інтенсивності CD4+ клітин, вони формували незначні групи у всіх шарах шкіри, з більшою щільністю позитивних клітин навколо патологічних вогнищ. Депозити фракції комплементу C3 комплементу були поодинокими дифузно у всіх шарах шкіри (Мал. 6). Депозити з високою інтенсивністю забарвлення фракції комплементу C4d виявлялись в сосочковому шарі дерми, в ділянках базальної мембрани, позитивна реакція в епідермісі.

Пошук нових та удосконалення відомих підходів до діагностики та лікування хворих на ДЕДП спонукали до більш детального вивчення фенотипу клітинного інфільтрату та виявлення комплемент-асоційованих змін при патоморфологічному дослідженні. Результати лікування пацієнтів з генотипами 646 CC, 646 GG, які виявилися торпідними та пацієнтів з генотипами 646 CG, які були чутливими до стероїдної терапії сприяють розширенню знань щодо патоморфологічних особливостей при дисгідротичних ураженнях та вдосконаленню стратегії лікування.

Таким чином, результати даного дослідження у хворих на ДЕДП показали, що у пацієнтів із генотипом 646 CC, які торпідні до лікування – має місце складний комплекс імунного захисту з активацією системи комплементу за участі C3 та C4d. Активність експресії CD4+ клітин, які вказують на інтенсивність запальної реакції, у цих пацієнтів була приблизно однаковою в порівнянні з пацієнтами з генотипом 646 CC, які були чутливі до лікування. Середня кількість CD4+ позитивних лімфоцитів в цих випадках складала $59,7 \pm 2,17$ (довірчий рівень = 95%. $p \leq 0,05$). У випадках з генотипами 646 CG, які були чутливі до лікування топічним стероїдом спостерігалася незначне зниження C3 та зменшення C4d. Змін в активації CD4+ лімфоцитів в порівнянні із нечутливими пацієнтами із генотипами 646 CG не спостерігалось, середня кількість яких становила $35,5 \pm 2,92$ (довірчий рівень = 95%. $p \leq 0,05$). Оцінка даних показників в шкірі хворих на ДЕДП є об'єктивним методом оцінки відповіді на терапію. Крім того, наявність імунологічних показників, які були виявлені при ІГХД та обумовлені генотипічними особливостями пацієнтів, має важливе практичне значення для визначення прогнозу та тактики їх лікування.

ВИСНОВКИ

Інтегральна оцінка патоморфологічного дослідження біоптатів дисгідротичних уражень чутливих та нечутливих пацієнтів із різними генотипічними варіантами C646G гена NR3C1 до лікування дозволяє отримати об'єктивну інформацію про безпосередню ефективність глюкокортикостероїдної терапії.

За результатами нашого дослідження встановлено асоціацію між різними варіантами гена NR3C1, патоморфологічними особливостями та ступенем вираженості дисгідротичних уражень долоней та підшов: поліморфний варіант 646 CC у нечутливих пацієнтів був асоційованим з додатковою активацією системи комплементу за участі фракцій комплементу

C3 та C4d в порівнянні з чутливими пацієнтами даного генотипу; поліморфні варіанти 646 CG у чутливих пацієнтів – з незначним зниженням депозиції фракції комплементу C3 та C4d в порівнянні з нечутливими пацієнтами відповідного генотипу.

Завдяки цим дослідженням, в майбутньому, ми зможемо прогнозувати відповідь на лікування і перебіг хвороби у кожного конкретного пацієнта. Патоморфологічні та імуногістохімічні особливості депонування імунних клітин та складових системи комплементу є важливими в первинній оцінці ефективності терапії з метою планування подальшого лікування, включаючи альтернативні види системної терапії.

Перспективи подальших розробок. Подальші дослідження мають за мету визначення кореляційних зв'язків між генетичними, клінічним та патоморфологічним показниками при застосуванні топічної стероїдної терапії та виживанню пацієнтів з дисгидротичними ураженнями шкіри.

REFERENCES

- Menné Torkil, Johansen Jeanne D., Sommerlund Mette et al. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *J. Contact Dermatitis*. 2011;65(1):3-9.
- Thyssen JP, Carlsen BC, Menne T. Trends of contact allergy to fragrance mix I and Myroxylon pereirae among Danish eczema patients tested between 1985-2007: *J Contact Dermatitis*. 2008;59: 238–244.
- Hebyph Thomas P. Koshnue bolesni: diagnostica i lechenie: M.: MEDpress-inform, 2006. 671 p.
- Mollerup Annette, Veien N. K., Johansen J. D. Chronic hand eczema - self-management and prognosis: a study protocol for a randomised clinical trial: *BMC Dermatology*. 2012;12:1–9.
- Abreu Velez Ana Maria, MD, Ph.D, Frank J. Pinto, Jr, M.D, Michael S. Howard, MD. Dyshidrotic eczema: relevance to the immune response in situ: *North American Journal of Medical Sciences*. 2009;1(3):117–120.
- Vocksa E., Plötz S.G., Ringa J. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index – A Score Developed for the Assessment of Dyshidrotic Eczema: *J Dermatology*. 1999;198:265-269.
- Zabludovska Kristine, Ibler KS, Jemec GBE, Agner T. Photographic Documentation and Hand Eczema Severity Index for Severity Assessment of Hand Eczema: *J Dermatitis*. 2017;28(4):280-283.
- Bhat Sajad A., Mounsey Kate E., Liu Xiaosong et al. Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans: *J Parasites & Vectors*. 2017;10(385):1–12.
- Bray PJ., Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms: *J Human Mutation*. 2003;21(6):557–68.
- Ricklin D., Hajishengallis G, Yang K. et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis: *Nat Immunol*. 2010;11(9):785–97.
- Diepgen L. Thomas, Andersen E. Klaus, Chosidow Oliver, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema: *J Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*. 2014;1610:3–79.
- De Iudicibus, S. Franca Raffaella, Martelossi Stefano. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: *World J Gastroenterol*. 2011;17:1095–1108.
- Mohamed A. Nesrine, Asmaa S.M. Abdel-Rehim et al. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study: *J Clinical immunology*. 2015;40(3):325-330.
- Vozianova S. V., Gorovenko N.G., Boyko V.V., Rossokha Z.I. (2017) Prognozuvannya perebigy dusgidrotichnoy ekzemu dolonei ta pidoshov z uraxyvannam genotupichnux osoblivoстей pacientiv. [Prognostication of the dyshidrotic eczema of palms and soles flow with the account of the genotypic features of patients] *Zbirnik naykovykh prac cpivrobitnikiv NMAPO imeni P.L. Shupika*, 27(1), 230–.238.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Вікторія В. Бойко

Кафедра дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна
тел: +380671548300
e-mail: panacea30@gmail.com

Надіслана: 07.08.2018

Затверджена: 25.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

OCENA ZALEŻNOŚCI MIĘDZY BMD I WSKAŹNIKIEM MASY CIAŁA BMI U KOBIET Z OSTEOPOROZĄ POMENOPAUZALNĄ

ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BMD AND BODY MASS INDEX BMI IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Joanna Głogowska-Szeląg

ZAKŁAD PATOFIZJOLOGII, KATEDRA PATOFIZJOLOGII I ENDOKRYNOLOGII, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, ZABRZE, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Osteoporoza to przewlekła choroba metaboliczna kości, zwiększająca ryzyko złamań i śmiertelność. Wskutek menopauzy możemy spodziewać się przyrostu masy tkanki tłuszczowej. Obniżona wartość BMD i osteoporoza u kobiet po menopauzie mogą wynikać ze zmienionej masy ciała. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie otyłości na kość, co może wpływać na redukcję ryzyka osteoporozy.

Cel pracy: Ocena zależności między wartością BMD a wskaźnikiem masy ciała BMI u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Materiał i metody: Badania zostały wykonane u wybranych 120 kobiet po menopauzie, u których po analizie czynników ryzyka i wykonanym badaniu densytometrycznym metodą DXA rozpoznano osteoporozę. Pacjentki podzielono na 3 grupy, każda po 40 osób, w zależności od wskaźnika BMI. Grupę pierwszą stanowiły kobiety po menopauzie z osteoporozą i wartością wskaźnika masy ciała (BMI) 18–24,9 odpowiadającym wartościom prawidłowym. Grupę drugą stanowiły kobiety po menopauzie z osteoporozą i wartością wskaźnika masy ciała (BMI) 25–29,9 odpowiadającą kryterium nadwagi. Grupę trzecią stanowiły kobiety po menopauzie z osteoporozą i wartością wskaźnika masy ciała (BMI) 30–34,9 odpowiadającą kryterium otyłości.

Wyniki: W grupie kobiet po menopauzie z osteoporozą, z wartością BMI odpowiadającą otyłości uzyskana średnia BMD wyniosła 0,82 g/cm². W grupie osób z nadwagą oraz prawidłowym wskaźnikiem masy ciała nie wykazano istotnych statystycznie różnic w uzyskanych wartościach, które wynoszą odpowiednio 0,78 i 0,79 g/cm². W analizie korelacji wykazano istotny statystycznie dodatni związek – w całej badanej populacji zwiększającemu się wskaźnikowi BMD towarzyszył wzrost wartości BMI. Wskaźnik T-score w badaniu densytometrycznym w powiązaniu z BMD przyjmował najniższe wartości u osób z prawidłowym BMI i porównywalne w grupie z nadwagą, natomiast najwyższe u kobiet otyłych.

Wnioski: W pracy wykazano zależność między wzrostem wartości BMI a wyższą wartością BMD, co może świadczyć o ochronnym wpływie tkanki tłuszczowej na gęstość mineralną kości u kobiet pomenopauzalnych. Nadwaga i otyłość mogą determinować nasilenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.

SŁOWA KLUCZOWE: BMD, osteoporoza, BMI, menopauza

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is chronic metabolic disease of the bone-joint system and it is increase risk of bone fractures and mortality. The effect of postmenopausal hormonal changes can be the adipose tissue gain along. Osteoporosis and decreased BMD in women with menopause can be a result of the change of body mass. Previous studies have demonstrated protective effect of high values of BMI on the bone tissue, may be which protect against osteoporosis.

The aim: The assessment of BMD in a connection with the body mass index BMI in women with postmenopausal osteoporosis.

Materials and methods: The researches have been conducted on 120 selected postmenopausal women who were diagnosed with osteoporosis after analysis of the risk factors and carrying out the bone densitometry test – DXA method. The patients were divided into three research groups each comprising with 40 persons, depending on the body mass index BMI. The first group were postmenopausal women with osteoporosis and with the value of BMI 18–24.9, indicating normal range; second group were postmenopausal women with osteoporosis with the value of BMI 25–29.9, indicating overweight and the third group were postmenopausal women with osteoporosis with the value BMI 30–34.9, indicating obesity.

Results: In the group of postmenopausal women with osteoporosis with a BMI value corresponding to obesity, the mean BMD was 0.82 g/cm². In the overweight and normal body mass index group there were no statistically significant differences in the values obtained, which are 0.78 and 0.79 g/cm², respectively. The correlation analysis showed a statistically significant positive relationship - the increase in BMI was accompanied by the increasing BMD in the entire study population. The T-score in the densitometric study in relation to BMD was the lowest in people with normal BMI and comparable in the overweight group, while the highest in obese women.

Conclusions: Of the results of the research: postmenopausal women with osteoporosis confirmed the relationship that there are higher BMD values with increases BMI values. From the other side overweight and obesity may determine an intensification of osteoporosis in postmenopausal women.

KEY WORDS: BMD, osteoporosis, BMI, menopause

WSTĘP

Osteoporoza – uznawana obecnie za chorobę społeczną – jest najczęstszą chorobą metaboliczną kości [1, 2]. Szacuje się, że ryzyko złamania kości u kobiet po 50. r.ż. wynosi około 40% [3, 4]. Menopauza z powodu hipoestrogenizmu wywołuje nadmierną resorpcję kości, co w konsekwencji prowadzi do osteoporozy z powodu wzmożonego obrotu kostnego i zmian w mikroarchitekturze kości. Dochodzi do przyspieszonej utraty masy kostnej, wzrasta kruchość szczególnie kości gąbczastej, a to zwiększa ryzyko złamania – pierwszego objawu osteoporozy [3, 5, 6]. Wiadomo, że na metabolizm kostny u kobiet wpływają także masa ciała i zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie [7–11]. Menopauza, oprócz zmian hormonalnych, powoduje również przyrost masy tkanki tłuszczowej. Masa ciała stanowi ważny czynnik ryzyka niskiej masy kostnej oraz zwiększonej kościoreorpcji [12], bowiem uważa się, że zwiększenie masy tkanki tłuszczowej może zapobiegać utracie masy kostnej u kobiet po menopauzie [7, 8, 13–16]. Wykazano endokrynną rolę tkanki tłuszczowej [7, 17, 18], które wykazuje wpływ na tkankę kostną [13, 14, 17–19]. W okresie menopauzy tkanka tłuszczowa staje się głównym źródłem estrogenów, dlatego kobiety z niskim BMI mogą mieć obniżone ich stężenia [13]. Na podstawie danych z piśmiennictwa uważa się, że nadmiar tkanki tłuszczowej może mieć ochronny wpływ na masę tkanki kostnej, a to może zmniejszać zagrożenie osteoporozą. Dzieje się tak nie tylko ze względu na endokrynną czynność tkanki tłuszczowej, ale także od dawna wiadomą rolę ochrony mechanicznej dla tkanek narządów [7, 8, 13, 16, 20]. Przekonanie o wpływie otyłości na zmniejszenie ryzyka wystąpienia osteoporozy ma swoje podstawy w obserwacjach klinicznych wskazujących, że osoby otyłe mają najczęściej prawidłowe lub nieco wyższe BMD w porównaniu z osobami z prawidłową lub niską masą ciała [7, 8, 11, 16, 20]. Także osteoporotyczne złamania kości są rzadsze u osób z wysokimi wartościami BMI [7]. Kobiety po menopauzie z wysokim wskaźnikiem BMI charakteryzują się często niższą resorpcją kości niż kobiety szczupłe. W diagnostyce osteoporozy istotna jest możliwość wczesnego wykrycia zagrożenia tym schorzeniem, bowiem jego bezobjawowy początek, skryty i bezbólowy przebieg powodują, iż często pierwszym jego objawem jest złamanie. Podstawą diagnostyki osteoporozy u kobiet po menopauzie jest ocena BMD, definiowana jako wielkość masy kości w jednostce objętości, czyli standard stanowi metoda DXA (*dual-X-ray-absorptiometry*) – badanie densytometryczne. Badanie takie jest podstawą decyzji diagnostycznych i terapeutycznych [12], a przeprowadzone w odcinku lędźwiowym kręgosłupa dobrze prognozuje ryzyko wszystkich złamań osteoporotycznych. Badanie densytometryczne obrazuje bezwzględną wartość BMD, wyrażoną w gramach masy (BMC – *bone mineral content*). Gęstość mineralną kości w g/cm^2 otrzymuje się dzieląc wartość BMC przez powierzchnię pomiaru. Pośrednio badanie to służy do oceny przednio-tylnego wymiaru badanej kości, zatem wartość BMD dostarcza informacji o gęstości i wymiarze kości oraz jej przewidywalnej wytrzymałości. W 1994 r. WHO

wydała klasyfikację i zalecenia diagnostyczne dotyczące osteoporozy, oparte na BMD. Pomiar tego wskaźnika do dzisiaj pozostaje złotym standardem rozpoznania osteoporozy [12, 19] i jest uznawany za wskaźnik predykcji wytrzymałości kości [21].

Kręgi to w 80% kość beleczkowa, metabolicznie bardzo aktywna, w związku z tym najwcześniej uwiadczniają przebudowę, co szybciej pozwala zdiagnozować osteoporozę. Z tego też powodu pomiar BMD w kręgosłupie szybciej wskazuje na zmiany osteoporotyczne zachodzące w kości po menopauzie i jest też bardziej przydatne w monitorowaniu leczenia. U kobiet po menopauzie, gdy wzrasta liczba złamań kręgosłupa, ta lokalizacja pomiaru może mieć większą wartość niż pomiar szyjki kości udowej [16]. Badanie densytometryczne jest bardzo wczesną, czułą, nieinwazyjną i bezbolesną metodą diagnozowania osteoporozy. Ocenia nie tylko zagrożenie złamaniami, ale powtarzane regularnie co 1–2 lata pozwala określić progresję choroby i skuteczność dotychczasowej terapii [7, 9]. Masa kostna ulega zmianom na przestrzeni lat, o czym decydują procesy kościotworzenia i kościoreorpcji [16]. Do osiągnięcia dojrzałości szkieletu (tj. do 30. roku życia) przeważają procesy kościotworzenia powodujące zwiększenie masy kostnej i zapewniające zachowanie jej na stabilnym poziomie do czasu powolnego wygaszania pracy gonad. Po okresie płodności następują starzenie się organizmu, utrata masy kostnej i rozwój osteoporozy. Podaje się, że BMD jest najsilniejszym predyktorem ryzyka złamania [7, 22] i koreluje ze wskaźnikami masy ciała BMI [7, 13, 14, 18]. Niektórzy autorzy wręcz podkreślają, iż masa ciała jest głównym determinantem BMD i tym samym ryzyka złamań, zaś tkanka tłuszczowa pełni w tej relacji podstawową rolę [7]. Dotychczasowe badania wykazały ochronny wpływ wysokich wartości BMI na tkankę kostną. Można więc przyjąć, że nadwaga i otyłość, z uwagi na zwiększenie obciążenia kości oraz uznanie tkanki tłuszczowej za narząd endokrynną, są czynnikami chroniącymi przed osteoporozą i osteoporotycznymi złamaniami kości [13, 22–24]. Dodatnia zależność między masą ciała a BMD nie oznacza jednak, że otyłość chroni przed osteoporozą, ponieważ otyłość to przede wszystkim nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, a nie tylko przekroczenie norm wartości BMI. Ponadto ważnym czynnikiem ryzyka niskiej masy kostnej oraz zwiększonej kościoreorpcji jest mała masa ciała jest [12]. Jednak w piśmiennictwie doniesienia na temat zależności między BMD a masą ciała są rozbieżne i stawiają związki między tkanką kostną a tłuszczową w niejednoznacznym świetle.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena zależności między wartością BMD a wskaźnikiem masy ciała BMI u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną

MATERIAŁ I METODY

Badania zostały wykonane u wybranych 120 kobiet po menopauzie, u których po analizie czynników ryzyka i wykonanym badaniu densytometrycznym rozpoznano osteoporozę. Pacjentki podzielono na 3 grupy badane,

Tabela I. Porównanie wartości średnich BMD w badanych grupach kobiet.

Grupa	N	Średnia	Mediana	SD	H	P
Prawidłowa masa	40	0,79	0,84	0,11		
Nadwaga	40	0,78	0,82	0,11	3,34	0,1879
Otyłość	40	0,82	0,85	0,10		

Tabela II. Analiza zmiennej T-score u kobiet pomenopauzalnych z osteoporozą w zależności od BMI.

Grupa	N	Średnia	Mediana	SD	H	P
Prawidłowa masa	40	-2,84	-2,70	0,45		
Nadwaga	40	-2,82	-2,70	0,36	1,62	0,4439
Otyłość	40	-2,70	-2,60	0,31		

każda po 40 osób. Grupę pierwszą stanowiły kobiety po menopauzie z osteoporozą i wartością wskaźnika masy ciała (BMI) 18–24,9 odpowiadającym wartościom prawidłowym. Grupę drugą stanowiły kobiety po menopauzie z osteoporozą i wartością wskaźnika masy ciała (BMI) 25–29,9 odpowiadającą kryterium nadwagi. Grupę trzecią stanowiły kobiety po menopauzie z osteoporozą i wartością wskaźnika masy ciała (BMI) 30–34,9 odpowiadającą kryterium otyłości. Pomiary antropometryczne powtarzano trzykrotnie, uzyskaną średnią wpisywano jako wartość do badania. Obliczano wskaźnik masy ciała BMI (*Body Mass Index*), według wzoru $BMI = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$. Pomiary gęstości mineralnej kości (BMD) wykonano metodą densytometryczną DXA w obrębie kręgosłupa L1-L4, stosując jako kryterium rozpoznania osteoporozy ustalone przez WHO wartości BMD [g/cm^2] wskaźnikiem *T-score*. Badanie wykonywano aparatem marki Lunar DPX (GE, USA), który podlegał rutynowej standaryzacji zgodnie z zaleceniami ISCD. Do analizy statystycznej wykorzystany został program Statistica 10.0 (StatSoft Inc., Stany Zjednoczone). Analizowane parametry porównywano między grupami za pomocą testów parametrycznych i nieparametrycznych. Oceny zgodności rozkładu wartości badanych zmiennych z rozkładem normalnym dokonywano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Przy braku zgodności rozkładu badanych zmiennych z rozkładem normalnym dalsze analizy statystyczne były przeprowadzane z zastosowaniem testów nieparametrycznych. Do porównań między grupami wykorzystano test U Manna-Whitney'a. Analizę korelacji przeprowadzono za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana, założono poziom istotności $\alpha=0,05$. Za istotne statystycznie uznawano wyniki, gdy wyliczone prawdopodobieństwo testowe p spełniało nierówność $p < 0,05$.

WYNIKI

W grupie kobiet po menopauzie z osteoporozą z wartością BMI w przedziale wartości 30,0–34,9 odpowiadającą otyłości uzyskana średnia wyniosła 0,82 g/cm^2 . W grupie osób z nadwagą (BMI 25,0–29,9) oraz prawidłowym

wskaźnikiem masy ciała (BMI 18–24,9) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w uzyskanych wartościach, które wynoszą odpowiednio 0,78 i 0,79 g/cm^2 . (Tab. I) W niniejszej analizie w grupie pacjentek z BMI w przedziale 30,0–34,9 uzyskano największą średnią wartość BMD, natomiast w grupie osób z nadwagą (BMI 25,0–29,9) oraz z prawidłowym BMI (18–24,9) wartości BMD były porównywalne.

W analizie korelacji wykazano istotny statystycznie ($r=0,18$; $p=0,0498$) związek o dodatnim znaku – w całej populacji zwiększającemu się wskaźnikowi BMD towarzyszył wzrost wartości BMI. W podziale na grupy według wartości BMI nie stwierdzono korelacji w badanych grupach, chociaż w grupie z nadwagą wynik był bliski granicy istotności statystycznej ($r=0,30$; $p=0,0610$). Najniższą średnią wartość T-score wynoszącą -2,84, zanotowano w grupie z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała i była one porównywalne z wartością -2,82 w grupie z nadwagą, natomiast w grupie z otyłością wartość T-score była najwyższa i wynosiła -2,60 wartości T-score w badanych grupach nie wykazały różnicy statystycznie istotnej. Wskaźnik T-score w badaniu densytometrycznym w powiązaniu z BMD przyjmował najniższe wartości u osób z prawidłowym BMI i porównywalne w grupie z nadwagą, natomiast najwyższe u kobiet otyłych (Tab. II).

Analiza korelacji nie wykazała powiązania między wartością T-score a wskaźnikiem BMI w badanych grupach zależnych od tego wskaźnika.

DYSKUSJA

Problem nadwagi i otyłości jest szczególnie zauważalny u kobiet po menopauzie. Zdaniem Paszkowskiego i wsp. [25] w tym okresie wartości BMI są podwyższone u ponad 2/3 kobiet. Dane epidemiologiczne Pająka i wsp. [26] dowodzą, że u 64,1% kobiet po menopauzie, w średnim wieku 35–64 lat, wartość BMI przekracza 25. W innych podobnych analizach obejmujących kobiety po menopauzie z osteoporozą uzyskano niejednoznaczne, niejednokrotnie sprzeczne wyniki. W badaniach klinicznych wykazano, że otyłość może korzystnie oddziaływać na tkankę kostną, szczególnie u kobiet po menopauzie [7,

8, 20, 23, 27]. Według danych z piśmiennictwa, u otyłych kobiet BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego L2-L4, nasady bliższej kości udowej i kości promieniowej jest wyższe niż u kobiet szczupłych w zbliżonym wieku [8, 23, 27–30]. Wykazywaną przez autorów dodatnią korelację między BMI a BMD [7, 9, 28] potwierdzają także wyniki obecnej pracy, w której w obrębie L1–L4 kręgosłupa właśnie u kobiet otyłych uzyskano najwyższe wartości BMD. Nie wszyscy jednak zależności te potwierdzają, a różnice dotyczą także lokalizacji tej korelacji [9, 29, 31]. Greco i wsp. u kobiet otyłych z wysokimi wartościami BMI wykazali negatywną korelację między wartościami BMD i BMI [13]. W niektórych badaniach zanotowano, że wraz z zaawansowaniem menopauzy tylko u kobiet otyłych wartość BMD w obrębie kości promieniowej ulega obniżeniu [9, 32]. W obecnej pracy nie wykonano pomiaru BMD badaniem DXA w zakresie kości promieniowej, bowiem złoty standard według WHO stanowi badanie w lokalizacji centralnej. W piśmiennictwie zanotowano także więcej dodatnich korelacji między rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej a wartością BMD, wynikających zazwyczaj ze zwiększonej wartości BMI u badanych [8, 14, 18, 23]. Praca Albali potwierdza wyższe wartości BMD u kobiet otyłych niż u kobiet z prawidłową masą ciała w obrębie L2-L4 kręgosłupa lędźwiowego, wynoszące odpowiednio $0,906 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$ i $0,849 \pm 0,137 \text{ g/cm}^2$, co może przemasować za ochronnym wpływem otyłości na tkankę kostną [8]. Ochronny wpływ wysokich wartości BMI na kość wykazali na podstawie analizy 12 badań De Laet i wsp. [22], twierdząc, że ryzyko względne (RR – *relative risk*) złamania bliższego końca kości udowej maleje o 93% na każdy kg/m^2 wzrostu BMI. Analizy De Laeta wskazują też na inną ważną zależność – niska masa ciała (BMI z korektą na BMD $<20 \text{ kg/m}^2$) prawie 2-krotnie zwiększa ryzyko złamania szyjki kości udowej w porównaniu z osobami o BMI równym 25 kg/m^2 , niezależnie od rasy, płci i wieku [22]. W przedstawianej pracy również wykazano istotny, pozytywny związek między BMI a BMD, bowiem zwiększającemu się wskaźnikowi BMD towarzyszy wzrost BMI w całej badanej populacji kobiet z osteoporozą. Wydaje się zatem, że otyłość może zabezpieczać przed utratą masy kostnej w obrębie kręgosłupa i nasady bliższej kości udowej, na co prawdopodobnie wpływa zwiększone w otyłości mechaniczne obciążenie szkieletu osiowego i kończyn dolnych [23, 33]. Choć dane z piśmiennictwa są rozbieżne, to jednak większość badaczy zwraca uwagę na ochronny wpływ tkanki tłuszczowej na tkankę kostną u kobiet pomenopauzalnych, w kontekst tego wpisuje się także niniejsza praca.

WNIOSKI

1. U kobiet pomenopauzalnych z osteoporozą potwierdzono, że wraz ze wzrostem wartości BMI obserwuje się wyższe wartości BMD.
2. Wyższe wartości BMI wskazują na ochronny wpływ tkanki tłuszczowej na gęstość mineralną kości.
3. Nadwaga i otyłość mogą determinować nasilenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.

PIŚMIENNICTWO

1. Compston J, Cooper A, Cooper C et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009;62:105-108.
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis -its clinical features. *J Am Med Assoc* 1941;116:2465-2474
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis Int* 2000;11:669-674.
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
5. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbøl I. Prevention of early menopausal bone loss: conducted 2-year study. *Eur J Clin Invest* 1980;10:273-279.
6. Oursler MJ, Landers JP, Riggs BL, Spelsberg TC. Oestrogen effects on osteoblast and osteoclasts. *Ann Med* 1993;25:361-371
7. Reid IR. Fat and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;1(503/1):20-27.
8. Albala C, Yaguez M, Deroto E, Sostrin C, Zeballos C, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20(11):1027-1032.
9. Jędrzejczak D, Milewicz A. Otyłość a osteoporoza. *Terapia* 2001;11:34-37.
10. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:146-154
11. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, Cortet B. Influence of adipocytokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):2703-2713.
12. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999;14:1622-1627.
13. Greco EA, Francomano D, Fornari R et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 15;4(2):31-39.
14. Liu Y, Song CY, Wu SS, Liang QU, Yuan LQ, Liao EY. Novel adipocytokines and bone metabolism. *Int J Endocrinol* 2013;2013:895045-10 doi: 10.1155/2013/895045.
15. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TM, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women – a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 45-51.
16. Morcov C, Vulpoi C, Branisteanu D. Correlation between adiponectin, leptin, insulin-like growth factor-1 and bone mineral density in pre and post-menopausal women. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012;116(3):785-789.
17. Al-Suhaimi, Shenzad A. Leptin, resistin, and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res*. 2013;18:12
18. Blain H, Guillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talance, Doucet B, Jeandel C. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1030-1035.
19. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:131
20. Takeda S. Effect of obesity on bone metabolism. *Clin Calcium* 2008;18:632.

21. Grandhed H, Jonson R, Hansson T. Mineral content and strength of lumbar vertebrae. A cadaver study. *Acta Orthop Scand* 1989;60:105-109.
22. De Laet C, Kanis JA, Odén A et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteop Int* 2005;16:1330-1338
23. Reid IR. Obesity and osteoporosis. *Ann Endocrinol* 2006;67:25-129.
24. Crepaldi G, Romanato G, Tonin P, Maggi S. Osteoporosis and body composition. *J Endocrinol Invest* 2007;30:42-47.
25. Paszkowski T, Kłodnicka M. Hormonalna terapia zastępcza a otyłość. *Przegl Menop* 2007;2:106-109.
26. Pająk A. Zawał serca – zagrożenie i postępowanie. Długofalowa obserwacja 280 000 kobiet i mężczyzn – Projekt POL-MONICA Kraków. Część I: Geneza i cele The Who MONICA Project. *Przegl Lek* 1996;53:703-706.
27. Rosen CJ, Buxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:35-43.
28. Da Silva HG, Mendonca LM, Conceicao FL, Zahar SE, Farias ML. Influence of obesity on bone density in postmenopausal women. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab* 2007;51:943-949.
29. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G. Bone density of the radius, spine and hip relation to percent ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987;40:310-314.
30. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Yamasaki I, Nagata Y. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:601-606.
31. Tenta R, Kontogianni MD, Yiannakouris N. Association between circulating levels of adiponectin and indices of bone mass and bone metabolism in middle-aged post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2012;35:306-311.
32. Holecki M, Zahorska-Markiewicz B, Więcek A, Nieszporek T, Żak-Gołąb A. Otyłość a metabolizm kości. *Endokrynol Pol* 2008;59:218-223
33. Milliken LA, Going SB, Houtkooper LB et al. Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 2003;72:478-484.

Konflikt interesów:

Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Joanna Głogowska-Szeląg
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
Pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze, Polska
e-mail: jglogowskaszelag@sum.edu.pl

Nadesłano: 05.12.2018

Zaakceptowano: 27.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ROLE OF UTERINE BLOOD FLOW DISTURBANCES IN THE DEVELOPMENT OF LATE GESTOSIS

ROLA ZABURZEŃ PRZEPŁYWU KRWI W MACICY W ROZWOJU PÓŹNEGO ZATRUCIA CIĄŻOWEGO

Oleg G. Makarov, Volodymyr K. Likhachov, Olena O. Taranovska, Ludmila M. Dobrovolska, Vyktorya L. Vashchenko
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Chronic endometritis (CE) associated lesions lessen the implantation potential of endometrium and aggravate the course of invasive processes in the uterine vessels

The aim: Study of changes in dopplerometric parameters of blood flow in spiral and uterine arteries in 17-18 weeks of pregnancy in women with CE in anamnesis.

Materials and methods: Calculation of systolic/diastolic ratio (SDR), pulse index (PI) and resistive index (RI) has been carried out in 70 pregnant had CE in past history and 10 healthy pregnant women who experienced neither chronic endometritis before pregnancy nor preeclampsia.

Results: SDR in SA patients with CE in history and follow-up development of preeclampsia is by 19% higher than the control values ($p < 0,05$); PI was 85% higher than the similar one in the control group and RI was 86% higher ($p < 0,01$). In women with a preconception preparation that had a subsequent development of preeclampsia SDR in the spiral artery by 9,7% ($p < 0,05$), PI by 31,7%, and IR by 30,3% ($p < 0,05$) was lower than the corresponding indices in the group of untreated women.

Conclusions: The findings show the increase in resistance of preplacental bed vessels in women with untreated CE in past history at the aforementioned stage, and the more apparent are the curves of blood flow rate at this stage, the more severe will be the follow-up course of preeclampsia.

KEY WORDS: pregnancy, chronic endometritis, preeclampsia

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1719-1721

INTRODUCTION

Full gestational rebuilding of blood flow, needed to provide fetus with oxygen and nutrients, is ensured by the cytotrophoblastic transformation of spiral arteries (SA) into uteroplacental vessels [1,2]. In case of occurrence of deficiency of cytotrophoblast invasion into SA myometrial segments during placentation, the vessels preserve endothelium, middle coat and elastic membranes [4], all in all preventing dilatation, which restricts the blood supply to the placenta [3], impairs the progress of metabolic processes, and creates the preconditions for the formation of various pathologies in a pregnant and a fetus [1,3].

No publications, devoted to the study of peculiarities of preplacental blood flow in women with apparent chronic endometritis (CE) before pregnancy have been found, though such research could be productive, since the CE-associated lesions lessen the implantation potential of endometrium and aggravate the course of invasive processes in the uterine vessels.

THE AIM

The paper was aimed at the study of preplacental blood flow changes at the end-stage of cytotrophoblastic transformation (16-18 weeks of pregnancy) as the predictor

for preeclampsia development in women with chronic endometritis in past history and to find out the efficacy of its *preconceptional treatment* with regard to changes of indices of vascular resistance.

MATERIALS AND METHODS

The analysis of the blood flow rate curves in the spiral and uterine arteries with calculation of systolic/diastolic ratio (SDR), pulse index (PI) and resistive index (RI) [2] has been carried out in 80 pregnant women at 17-18 weeks of pregnancy. 10 healthy pregnant women who experienced neither chronic endometritis before pregnancy nor preeclampsia during the course of pregnancy have been assigned to the control group (CG). The rest 70 pregnant women had histologically confirmed CE in past history. For various reasons *preconceptional treatment* of CE has not been provided to 40 patients (Group I) at the stage of pregnancy planning. Adequate comprehensive treatment with antibacterial, immunocorrective and hormonal drugs (under indications), followed up with histological control of curability, has been provided for the rest 30 patients (Group II). During the Doppler velocimetry at 16-18 weeks of pregnancy all women, selected for the study, had not gotten complications in pregnancy course yet. Once gestation was finished the occurrence and severity of preeclampsia

has been evaluated retrospectively in patients from both groups. By this criterion the examined from each group have been joined into subgroups, i.e., “no preeclampsia” (15 pregnant women from Group I and 10 pregnant women from Group II); “moderate preeclampsia” (15 pregnant women from Group I and 10 pregnant women from Group II); “severe preeclampsia” (per 10 pregnant women from each group). Targeted selection of women, experiencing preeclampsia from both groups, has been performed for the study; however, number of women in each group does not reflect the percentage statement of gestosis incidence.

RESULTS AND DISCUSSION

The rise of resistive indices in SA has been detected in women with CE who conceived. SDR in the uterine SA accounted for $2,06 \pm 0,06$ of the total in the subgroup of patients with follow-up development of moderate preeclampsia, that is by 19% higher the control values ($p < 0,05$); PI accounted for $0,63 \pm 0,06$ ($p < 0,01$) (85% higher than the similar one in the control group) and RI was 86% higher ($p < 0,01$). In uterine arteries the resistive indices were also significantly higher than controls: SDR: $2,0 \pm 0,03$ (by 5,2%; $p < 0,05$), PI: $0,91 \pm 0,09$ (by 33,8%; $p < 0,05$), RI: $0,62 \pm 0,06$ (by 40,9%; $p < 0,05$). In the subgroup of women with follow-up severe preeclampsia the SDR in SA and uterine vessels accounted for $2,18 \pm 0,06$ and $2,27 \pm 0,1$, respectively, that was by 26% ($p < 0,01$) and 19,4% ($p < 0,01$), respectively, higher the controls. The PI accounted for $0,84 \pm 0,07$ in the spiral and $1,1 \pm 0,06$ in the uterine arteries that was by 147% ($p < 0,001$) and 61,7% ($p < 0,01$), respectively, higher the controls. The RI accounted for $0,62 \pm 0,05$ in SA and $0,72 \pm 0,08$ in the uterine arteries that was 106% ($p < 0,01$) and 63,6% ($p < 0,01$), respectively, higher the similar indices in control group. Even in women whose follow-up development of pregnancy was not complicated with preeclampsia development, the SDR accounted for $1,9 \pm 0,09$, the PI was $0,56 \pm 0,09$, and the RI constituted $0,44 \pm 0,04$, indicating about the tendency to increase in contrast to controls ($p > 0,05$).

The findings prove that the delivery of *preconceptional treatment* to eliminate morphological changes, typical of CE, is effective in reducing of vascular resistance of preplacental blood flow at the stage of cytotrophoblastic transformation in the walls of spiral arteries. The comparison of these statements with findings of our previous studies [5] with regard to the functional state of endothelium suggests that it is the enhancement of the vasodilating effect of increasing concentrations of nitric oxide at the II trimester of pregnancy that compensates high resistance of preplacental blood flow and prevent the development of preeclampsia. In more apparent increase of vascular resistance (subgroup of women with minor and moderate preeclampsia and subgroup of women with severe preeclampsia) the disturbance of compensatory and adaptive mechanisms with decrease in production of vasorelaxating agents facilitates the progression of endotheliopathy and intensifies vasoconstriction in preplacental basin which

reveals in the loss of diastolic blood flow rate and rise of resistance indices both in spiral and uterine arteries.

Preservation of high-resistant blood flow of spiral and uterine arteries at 17-18 weeks of pregnancy in 15 women from Group I prompted us to prescribe the vasodilators (4,2 g L-arginine daily during 6 weeks). At the end of treatment (at 23-24 weeks of pregnancy) repeated Doppler study was carried out. 12 women refused the preventive treatment and this was registered in their prenatal records. Comparison of the findings showed that no significant changes in the SDR, PI and RI were found in both groups which would indicate about the efficacy of the therapy. Moreover, no difference either in the incidence of preeclampsia or the severity of its course was detected.

In the uterine arteries no difference in Doppler velocimetry indices, as compared with controls, has been found in women, who got pregnant after treatment (Group II): SDR accounted for $1,90 \pm 0,06$ in the subgroup of women whose follow-up development of pregnancy was not complicated with preeclampsia, $1,86 \pm 0,09$ in the subgroup of women with moderate preeclampsia and $1,92 \pm 0,04$ in the follow-up formation of severe gestosis ($p > 0,05$ as compared to control group). The PI accounted for $0,63 \pm 0,09$; $0,66 \pm 0,07$; $0,68 \pm 0,09$, respectively, in each aforementioned subgroups ($p > 0,05$) and the RI accounted for $0,5 \pm 0,06$; $0,46 \pm 0,09$; $0,43 \pm 0,08$, respectively ($p > 0,05$). In the spiral arteries of women, whose follow-up development of pregnancy was not complicated with preeclampsia or was associated with moderate preeclampsia, no significant difference was found in the values of calculated indices as compared to control group. SDR, PI and RI was higher by 13,3% ($1,96 \pm 0,07$; $p < 0,05$), 79,4% ($0,61 \pm 0,08$; $p < 0,05$) and 60% ($0,48 \pm 0,04$; $p < 0,05$), respectively, in subgroup of women with follow-up development of severe preeclampsia only.

CONCLUSIONS

1. In all studied subgroups the increase of SDR, PI and RI in the SA is more apparent than in uterine vessels. This fact ascertains that the change of SA resistance occurs earlier than in uterine arteries and, therefore, at the pre-clinical stages of preeclampsia formation it is the changes in SA that is more reliable criterion for preplacental vascular resistance and prognostically unfavorable sign with regard to obstetric pathology development.
2. Increase of preplacental blood flow resistance has been found at the end- stage of trophoblastic transformation of spiral vessels in women with untreated CE in past history. This was registered at 17-18 weeks of pregnancy long before manifestation of preeclampsia clinical signs; however, the more apparent are the curves of blood flow rate at this stage, the more severe will be the follow-up course of preeclampsia.
3. More favorable condition of preplacental blood flow is formed at the end- stage of vessel transformation of spiral arteries in women with CE in past history, who received pregravidal preparation before pregnancy that determines more favorable course of pregnancy in toto. Admittedly, application of medication therapy during gestation in untreated pregnant women with inadequate cytotrophoblastic trans-

formation is not effective since it does not reduce the blood flow resistance and does not prevent the gestosis onset.

REFERENCES

1. Boroday IS, Lupoyad VS. Dopplerometricheskoye issledovaniye pri neoslozhnennoy beremennosti. Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. 2011; 3(14): 46-48.
2. Markin LB, Shatylovych KL, Nadorshyna NE. Doplerometriya v akusherstvi: hemodynamichni osoblyvosti funktsional'noyi systemy maty-platsenta-plid.. Reproduktyvnoye zdorov'ye zhenshchiny. 2007;1(30): 36-39.
3. Panina OB. Gemodinamicheskiye osobennosti systemy mat'-platsenta-plod v ranniye sroki. Akusherstvo i ginekologiya. 2000; 3:17-21.
4. Dechanet C, Dechanet C, Fort A et al. Endothelin-dependent vasoconstriction in human uterine artery: application to preeclampsia. PLoS ONE. 2011; 1(6): 1-8.
5. Likhachov VK, Taranovskaya EA, Semenyuk LN et al. Peculiarities of endotheliopathy formation in the presence of chronic endometritis before pregnancy in women with pre-eclampsia. Yale Review of Education and Science. 2015; 1(16): 476-484.

The paper has been written within the research scientific work made at the Department of Obstetrics and Gynecology II of HSEEU "UMSA" within 2017-2022, entitled "The role of chronic uterine infection and lower genital tracts in the origination of obstetric and gynecological pathology" (State registration No. 0117U005276).

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr K. Likhachov

42 Stritenska Str., app. 19, Poltava 36011, Ukraine.

tel. +380952212112.

E-mail: vladimir.lihachov@gmail.com

Received: 09.07.2018

Accepted: 10.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

СТАН КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РІЗНИХ УМОВАХ ДОВКІЛЛЯ

STATE OF BONE IN CHILDREN LIVING IN DIFFERENT CONDITIONS OF ENVIRONMENT

Михайло А. Лучинський, Віталій М. Лучинський, Богдан О. Паласюк, Юлія І. Лучинська, Людмила О. Пацкань, Ольга О. Стаханська

ДВНЗ «ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ», ТЕРНОПІЛЬ, УКРАЇНА

Mikhailo A. Luchynskiy, Vitaliy M. Luchynskiy, Bogdan O. Palasyuk, Iulia I. Luchynska, Liydmila O. Patskan, Olga O. Stakhanska
I.HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY, TERNOPIL, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Забруднення довкілля, дефіцит фтору і йоду суттєво впливають на стан стоматологічного здоров'я дітей та структурно-функціональний стан кісткової системи.

Мета: Тому завданням нашого дослідження було встановлення зв'язку структурно-функціонального стану кісткової тканини та зубощелепових аномалій із антропогенними та геохімічними чинниками довкілля.

Матеріал і методи: Для реалізації поставленої мети дослідження нами обстежено 496 дітей віком 6–15 років, які проживають у районах з різним екологічним навантаженням. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у дітей визначали за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+» (Lunar Corp., Madison, WI) на п'ятковій кістці, в якій домінує трабекулярна кісткова тканина. Вміст у сироватці крові кальцію визначали за допомогою арсеназо-III-методу, неорганічного фосфору – ультрафіолетовою детекцією фосфомолібдатного комплексу. Як маркер кісткоутворення в сироватці крові досліджували рівні активності лужної фосфатази – спектрофотометричним методом, і остеокальцину – за допомогою набору N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Канада) методом УФА.

Результати: Результатами дослідження встановлено, що антропогенні фактори довкілля спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке було більш вираженим у дітей 6–11 років із ЗЩА рівнинного регіону (ІМКТ=69,14±0,82%), ніж у їх однолітків передгірського (ІМКТ=71,63±0,80%) та гірського (ІМКТ=73,62±0,92%) регіонів, незалежно від віку, що підтверджувалось переважанням у останніх нормальних показників мінеральної щільності кісткової тканини та зменшенням частки деструктивних форм МЩКТ (остеопенія, остеопороз). Встановлено, що у дітей, які проживають у екологічно несприятливих регіонах, відбувається не тільки порушення мінералізації кісткової тканини, а і біохімічні, молекулярно-генетичні та мембранодеструктивні процеси (особливо у обстежених із ЗЩА).

Висновки: Перспективи подальших досліджень полягають у розпрацюванні комплексу лікувально-профілактичних заходів для підвищення мінеральної щільності кісткової тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: зубощелепні аномалії, мінеральний гомеостаз, чинники ризику, кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, остеокальцин

ABSTRACT

Introduction: Environmental pollution, deficiency of fluorine and iodine significantly affect the state of dental health of children and the structural and functional status of the bone system.

The aim: Therefore, the task of our study was to establish a connection between the structural and functional state of bone tissue and dental ankles with anthropogenic and geochemical factors in the environment.

Materials and methods: In order to achieve the goal of the study, we examined 496 children aged 6-15 years living in areas with different ecological loads. The structural and functional status of bone tissue in children was determined using an Achilles + ultrasonic densitometer (Lunar Corp., Madison, WI) on the hemisphere, which is dominated by trabecular bone tissue. The content of calcium in serum was determined using the arsenase-III method, inorganic phosphorus - by ultraviolet detection of the phosphomolybdate complex. As a bone marrow marker in blood serum, the activity levels of alkaline phosphatase, spectrophotometric, and osteocalcin, were measured using the N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience Diagnostics A / S, Canada) by U.S. Method.

Results: The results of the study revealed that anthropogenic environmental factors lead to a decrease in the mineral density of bone tissue, which was more pronounced in children 6-11 years old with ARCHA plain region (IMCT = 69.14 ± 0.82%) than their peers in the foothills (IMCT = 71.63 ± 0.80%) and mountainous (IMCT = 73.62 ± 0.92%) regions, regardless of age, which was confirmed by the prevalence of recent normal values of bone mineral density and a decrease in the proportion of destructive forms of BMD (osteopenia, osteoporosis) It has been established that children living in ecologically unfavorable regions are not only suffering from mineralization of bone tissue, but also biochemical, molecular genetic and membrane-disruptive processes (especially those with CSF).

Conclusions: Prospects for further research are the development of a complex of therapeutic and prophylactic measures to increase the mineral density of bone tissue.

KEY WORDS: dysmorphic anomalies, mineral homeostasis, risk factors, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin

ВСТУП

Стратегія Європейської політики «Здоров'я – 2020» серед першочергових напрямків дій передбачає профілактику хвороб, включаючи раннє виявлення порушень здоров'я, зменшення впливу чинників ризику [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Досягнення європейських цілей щодо стоматологічного здоров'я дітей України потребує цілеспрямованих наукових досліджень адаптаційних можливостей організму та прогнозування ризику розвитку захворювань у дітей різного віку, які проживають на різних за антропогенним навантаженням територіях. Це дасть можливість оптимізувати технології збереження і управління стоматологічним здоров'ям за рахунок підвищення функціональних резервів організму і дії на фактори ризику дезадаптації.

В умовах зростаючого антропогенного забруднення довкілля в наш час простежуються негативні тенденції у процесах морфофункціонального становлення дитячого організму і підвищення рівня патологічної ураженості дитячого контингенту [6, 8, 11, 12, 13, 14]. Результати дослідження свідчать, що забруднення довкілля, дефіцит фтору і йоду суттєво впливають на рівень фізичного розвитку дітей та структурнофункціональний стан кісткової системи.

На збільшення і розвиток стоматологічної захворюваності дітей впливають безліч взаємозалежних чинників, при цьому вплив кожного з них, характер їх взаємодії в цьому процесі до теперішнього часу вивчені не повністю. Висока поширеність патологічних змін зубощелепної системи, супутні ускладнення з боку твердих тканин зубів, пародонта, суттєві матеріальні витрати на діагностику і лікування – усе це визначає актуальність проблеми своєчасного виявлення та дослідження факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань у дітей і підлітків. Водночас, незважаючи на значну увагу дослідників, питання стоматологічного здоров'я з урахуванням впливу факторів ризику в дітей, які проживають в умовах несприятливого екологічного та техногенного впливу, вивчені фрагментарно, що потребує подальшого дослідження і аналізу.

Останнім часом проблеми, пов'язані із структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини у дітей, набули значної актуальності й усе частіше привертають увагу дослідників [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. У зв'язку з несприятливою ситуацією, що склалася в Україні (незбалансоване харчування з недостатнім споживанням кальцію та вітаміну D, забруднення території остеотропними радіонуклідами, пов'язане з аварією на ЧАЕС, наявність регіонів з підвищеним вмістом стронцію, фтору та зменшеним – йоду), проблема формування нормальної кісткової тканини у дітей набуває особливого значення. Встановлено, що погіршення екологічної ситуації, зростання частоти хронічної соматичної патології, зокрема, захворювань органів травлення, нирок, ендокринних хвороб негативно впливають

на метаболізм кісткової тканини в дитячому організмі, що призводить до зменшення кісткової маси, порушення мікроархітектоніки кісток з наступним підвищенням їх крихкості та розвитком остеопенії, в подальшому – остеопорозу.

Територія Івано-Франківської області – це біогеохімічна місцевість, що має певні регіональні особливості, обумовлені різними рівнями забруднення довкілля, біогеохімічними та клімато-географічними умовами. Різноманіття чинників навколишнього середовища, специфіка географічного розташування Прикарпаття, властиві йому соціально-економічні ознаки лягли [22] основу поділу території і, відповідно, контингенту, що вивчається, на три регіони: рівнинний, передгірський і гірський.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити стан кісткової системи у дітей, які проживають в умовах поєднаної негативної дії чинників природно-технологічного генезу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети дослідження нами була відібрана репрезентативна група пацієнтів: 496 дітей віком 6–15 років. З урахуванням наявності зубощелепних аномалій всі діти були поділені на групи, однорідні за віково-статевими характеристиками, у яких проводили вивчення мінеральної щільності кісткової тканини та маркерів кісткового метаболізму. Дослідження проводили разом із спеціалістами ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» м. Львів (директор д. мед. н., проф. Гнатейко О.З.).

З метою вибору районів обстеження перед початком дослідження була розроблена спеціальна комплексна програма клініко-статистичного та медико-соціального дослідження, згідно з якою, шляхом вивчення літературних та статистичних джерел, проводилося вивчення факторів, які можуть впливати на розвиток та перебіг стоматологічних захворювань, антропогенні та екологічні умови у кожному обстежуваному регіоні. У дослідження були включені діти 6–15-річного віку, які народилися і постійно проживають в обстежуваних регіонах та представляють основні групи населення, які проживають у даних районах.

Комплексна оцінка забруднення довкілля, проведена за методикою В.М. Доценко та ін., 2005 [23] привела до висновку, що сумарний рівень забруднення навколишнього середовища Івано-Франківської області можна оцінити як високий. За показниками загального рівня забруднення довкілля населені пункти були поділені на групи: дуже забруднені (рівнинний та передгірський регіони – індекс забруднення >1 у.о.) та мало забруднені (гірський регіон – індекс забруднення <1 у.о.)

Структурно-функціональний стан кісткової тканини (СФСКТ) у дітей визначали за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+» (Lunar

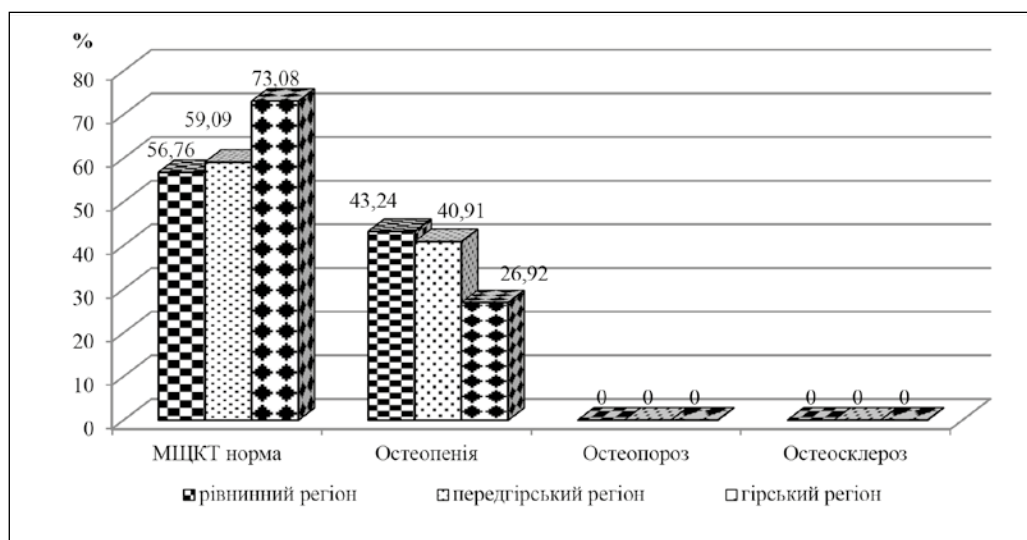


Рисунок 1. Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у 6–11-річних дітей різних регіонів Прикарпаття без ЗЩА

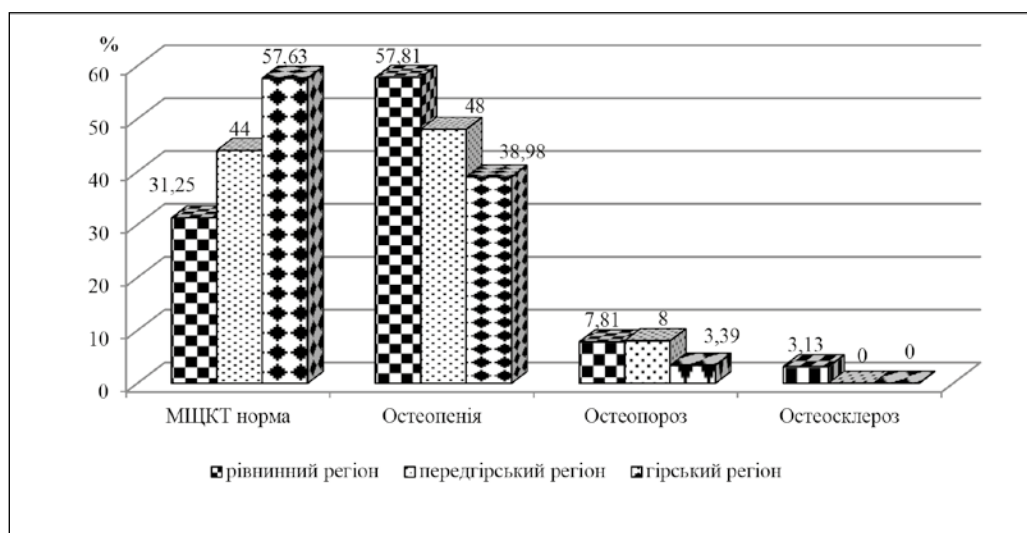


Рисунок 2. Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у 6–11-річних дітей різних регіонів Прикарпаття із ЗЩА

Corp., Madison, WI) на п'ятковій кістці, в якій домінує трабекулярна кісткова тканина. Визначали такі параметри: швидкість поширення ультразвуку через кістку (ШПУ, м/с), яка залежить від її щільності та еластичності; широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, Б/МГц), яке відображає не тільки щільність кістки, а й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), який вираховували на основі показників ШПУ та ШОУ:

$$ІМ = 0,5 \times (n \text{ ШПУ} + n \text{ ШОУ}),$$

$$\text{де } n \text{ ШПУ} = (\text{ШПУ} - 1380) / 180 \times 100;$$

$$n \text{ ШОУ} = (\text{ШОУ} - 50) / 75 \times 100.$$

Мінеральну щільність кісткової тканини оцінювали за критерієм Z. Діагностували остеопороз при показнику Z менше двох стандартних відхилень, при Z від (- 2,0) до (- 1,0) реєстрували остеопенію, при Z вище (-1,0) – мінеральну щільність кісткової тканини розцінювали як нормальну.

Для проведення оцінки суттєвості різниці отриманих результатів у аналізованих групах використовували

коefficient вірогідності (критерій Стьюдента). Даний метод був обраний з-поміж інших, оскільки розподіл (дисперсія) у порівнюваних групах був нормальним (гаусівським) та у процесі аналізу порівнювали попарно лише дві групи спостережень, що власне і є вимогами до застосування даного методу для оцінки суттєвості різниці отриманих результатів медико-біологічних досліджень.

Дослідження виконано з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002) за позитивним висновком комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (витяг з протоколу №17 від 01.04.2013 р.). Порушень морально-етичних норм під час проведення дослідження не виявлено. Лабораторії, в яких виконані обстеження, сертифіковані.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз денситометричних досліджень дозволив визначити ступінь порушення СФСКТ за Т-критерієм у дітей різних регіонів Прикарпаття за наявності ЗЩА. У дітей 6–11 років без ЗЩА (рис. 1) рівнинного регіону у $56,76 \pm 8,26$ % обстежених визначався нормальний стан кісткової тканини, при $31,25 \pm 5,84$ % у дітей із ЗЩА (рис. 2), ($p < 0,05$). Остеопенічні явища у дітей даної групи діагностували у $43,24 \pm 8,26$ % дітей без ЗЩА, що було у 1,34 раза меншим, ніж у дітей із ЗЩА ($57,81 \pm 6,22$ %), ($p > 0,05$).

У оглянутих дітей рівнинного регіону без ЗЩА остеопороз не діагностувався, тоді як у дітей із ЗЩА даної групи у $7,81 \pm 3,38$ % випадків визначалась ця нозологія.

У дітей передгірського регіону у віці 6–11 років без ЗЩА (див. рис. 1) нормальний стан кісткової тканини визначався у $59,09 \pm 10,73$ % оглянутих, що було у 1,34 раза менше, ніж у дітей із ЗЩА ($44,00 \pm 7,09$ %) (див. рис. 2), ($p > 0,05$). Остеопенію діагностували у $40,91 \pm 10,73$ % дітей без ЗЩА, що було у 0,85 раза менше, ніж у оглянутих із ЗЩА ($48,00 \pm 7,14$ %), ($p > 0,01$). Остеопороз об'єктивізувався у $8,00 \pm 3,88$ % дітей із ЗЩА, при його відсутності у групі без ЗЩА.

У гірському регіоні нормальну МЩКТ діагностували у $73,08 \pm 8,87$ % оглянутих без ЗЩА (див. рис. 1), що було у 1,27 раза більше, ніж у осіб із ЗЩА ($57,63 \pm 6,49$ %) (див. рис. 2), ($p > 0,05$). Остеопенію визначали у $26,92 \pm 8,87$ % дітей без ЗЩА, що було у 1,4 раза менше, ніж у оглянутих із ЗЩА ($38,98 \pm 6,40$ %), ($p > 0,05$). Остеопороз діагностували у $3,39 \pm 2,38$ % дітей із ЗЩА при відсутності даної нозологічної одиниці у осіб без ЗЩА.

Остеосклероз виявили у 2 ($3,13 \pm 2,19$ %) пацієнтів із ЗЩА (див. рис. 2) рівнинного регіону, при відсутності означеного стану кісткової тканини у решті підгруп дослідження.

Слід зазначити, що нормальну МЩКТ визначали у дітей рівнинного регіону із ЗЩА у 1,41 раза та у 1,84 раза менше, ніж у дітей передгірського ($p > 0,05$) та гірського ($p < 0,01$) регіонів відповідно. Остеопенію у дітей рівнинного регіону ($57,81 \pm 6,22$ %) діагностували у 1,2 раза частіше, ніж у обстежених передгірського регіону ($48,00 \pm 7,14$ %) із ЗЩА ($p > 0,05$), тоді як у дітей гірського регіону ($38,98 \pm 6,40$ %) цей стан кісткової тканини зустрічався у 1,48 та 1,23 раза рідше.

Остеопороз визначався у дітей із ЗЩА рівнинного ($7,81 \pm 3,38$ %) та передгірського ($8,00 \pm 3,88$ %) регіонів у статистично рівних відсотках ($p > 0,05$), тоді як у дітей гірського регіону ($3,39 \pm 2,38$ %) дану нозологічну одиницю виявляли у 2 раза рідше ($p < 0,05$).

У дітей гірського регіону із ЗЩА нормальну МЩКТ діагностували у 1,31 раза частіше, а остеопенію – у 1,49 раза рідше, ніж у дітей передгірського регіону ($p > 0,05$).

Таким чином, відсотки 6–11-річних дітей із нормальною МЩКТ були вищими серед дітей усіх регіонів Івано-Франківської області, у яких не були виявлені ЗЩА, порівняно з групами дітей, у яких були діагностовані ЗЩА. Однак, статистично значущою була різниця тільки у дітей рівнинного регіону ($56,76 \pm 8,26$

проти $31,25 \pm 5,84$ %, $p < 0,05$). Встановлені статистично значущі різниці ($p < 0,05$) між відсотками 6–11-річних дітей, у яких МЩКТ була в нормі, тільки серед дітей, які мали ЗЩА. Найвищі відсотки дітей з нормальною МЩКТ були зареєстровані серед дітей із ЗЩА, які проживали у гірському регіоні ($57,63 \pm 6,49$ %), найнижчі ($31,25 \pm 5,84$ %) – серед жителів рівнинного регіону.

У дітей 12–15-річного віку різних регіонів Прикарпаття показники МЩКТ виглядали наступним чином: – за наявності ЗЩА (рис. 3) у дітей рівнинного регіону нормальний стан кісткової тканини визначався майже у 2 рази рідше, ніж у дітей без ЗЩА (рис. 4) ($p < 0,05$);

– у дітей передгірського регіону із ЗЩА нормальна щільність кісткової тканини визначалась у $37,50 \pm 7,06$ %, при $60,87 \pm 10,41$ % у осіб без ЗЩА, ($p > 0,05$);

– у дітей із ЗЩА остеопенія діагностувалась у $45,83 \pm 7,27$ % оглянутих, що було у 1,8 раза більше, ніж у осіб без ЗЩА ($26,09 \pm 9,36$ %), ($p > 0,01$);

– остеопороз визначався у $16,67 \pm 5,44$ % дітей із ЗЩА, що було у 1,3 раза більше, ніж у оглянутих без ЗЩА ($13,04 \pm 7,18$ %), ($p > 0,05$).

У дітей гірського регіону нормальну щільність кісткової тканини визначали у $38,78 \pm 7,03$ % школярів із ЗЩА, що було у 1,8 раза менше, ніж у дітей даного регіону без ЗЩА ($p < 0,05$). Остеопенія у дітей із ЗЩА діагностувалась у $46,94 \pm 7,20$ %, що було у 1,7 раза більше, ніж у осіб без ЗЩА ($28,00 \pm 9,17$ %), ($p > 0,05$).

Остеопороз у дітей із ЗЩА виявляли у $14,29 \pm 5,05$ % обстежених, що було у 3,6 раза більше, ніж у осіб без ЗЩА ($4,00 \pm 4,00$ %), ($p > 0,05$).

Остеосклероз діагностували у 4 ($6,56 \pm 3,20$ %) обстежених із ЗЩА рівнинного регіону, за відсутності даного нозологічної одиниці у решті груп обстежених.

У дітей із ЗЩА рівнинного регіону нормальну МЩКТ виявляли у 1,4 раза рідше, ніж у обстежених передгірського та гірського регіонів ($p > 0,05$). Остеопенію та остеопороз у дітей із ЗЩА усіх регіонів визначали у статистично однакових відсотках ($p > 0,05$).

Отже, відсотки 12–15-річних дітей із нормальною МЩКТ були вищими серед дітей усіх регіонів Івано-Франківської області, у яких не були виявлені ЗЩА, порівняно з групами дітей, у яких ЗЩА були діагностовані. Однак, статистично значущою була різниця тільки у дітей рівнинного ($50,00 \pm 8,98$ проти $68,00 \pm 9,52$ %, $p < 0,05$) та гірського регіонів ($68,00 \pm 9,52$ проти $38,78 \pm 7,03$ %, $p < 0,05$). При одночасному порівнянні відсотків дітей із різним станом кісткової тканини, які проживали у трьох різних регіонах, не було виявлено статистично значущих різниць, як серед дітей із ЗЩА, так і серед дітей без них.

ДИСКУСІЯ

Задачі реорганізації охорони здоров'я вимагають детального аналізу питань стану здоров'я дітей залежно від конкретних умов, у яких вони проживають. Масовість стоматологічних захворювань у дітей, посилення

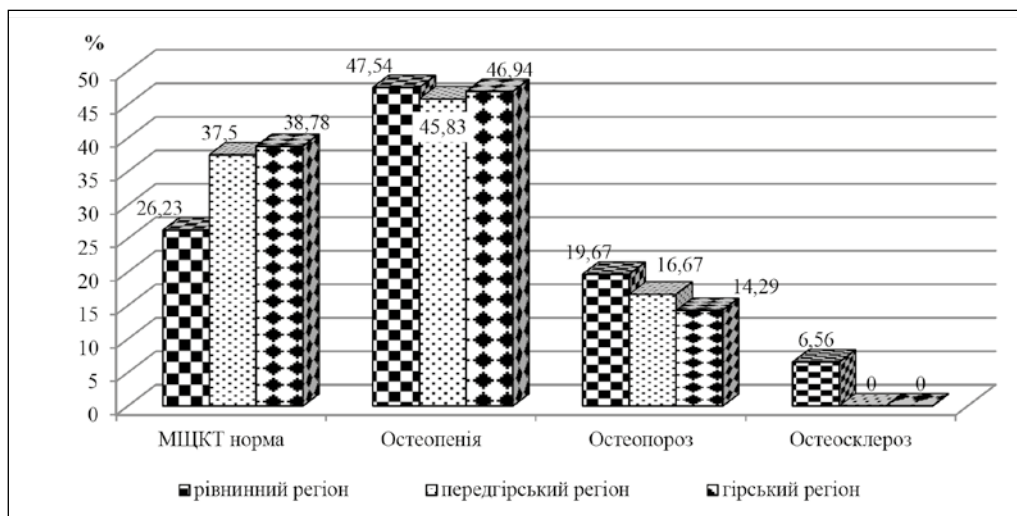


Рисунок 3. Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у 12–15-річних дітей різних регіонів Прикарпаття із ЗЩА

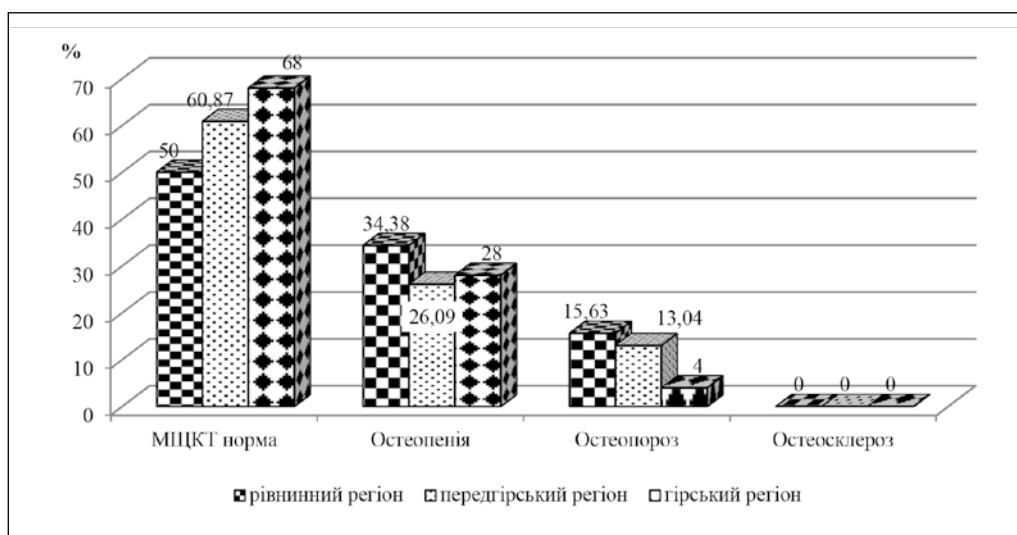


Рисунок 4. Порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у 12–15-річних дітей різних регіонів Прикарпаття без ЗЩА

несприятливої дії навколишнього середовища, що змінює реактивність організму, призводять до негативних морфофункціональних змін [5, 6, 11, 12, 13, 18, 24, 25, 26]. Це висуває необхідність розробки пріоритетних напрямів і технологій профілактики захворювань у число провідних науково-практичних задач.

Зубощелепна система є однією з критичних морфофункціональних систем організму. У цьому контексті потенційно небезпечним чинником виступає вплив екологічних факторів на стан стоматологічного здоров'я дітей і підлітків, що і є предметом вивчення у нашому дослідженні. Дослідження впливу окремих чинників на розвиток стоматологічних захворювань у дітей, проведене Р.В. Казаковою (1998) [27], свідчить, що негативний вплив способу життя на стоматологічне здоров'я дітей становить більше 35 %, геохімічних чинників – 35 %, кліматичних – 19 %, медичних – близько 11 %. Несприятливий вплив шкідливих чинників докілька зумовлює неповноцінність структури твердих тканин зубів ще в період їхнього розвитку, сприяє збільшенню частоти карієсу і захворювань тка-

нин пародонта, некаріозних уражень зубів. Зокрема, поширеність карієсу у дітей, які мешкають на забруднених територіях, у різних вікових групах становить 33,8–96,7 %, а у деяких сягає 100 % при інтенсивності ураження від 4,57 до 7,24 зуба. Поширеність гіпоплазії емалі та флюорозу постійних зубів знаходиться у межах 6,47–62,2 %, захворювань тканин пародонта – 14,3–77,2 %, зубощелепних аномалій – 47,5–59,9 % [13, 20, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

Основними особливостями показників здоров'я сучасних дітей є високі темпи зростання поширеності та первинної захворюваності майже за усіма класами хвороб. Накопичено дані, що свідчать про наявність прямого зв'язку між забрудненням навколишнього середовища і підвищенням частоти алергій, бронхолегеневої патології та захворювань ЛОР-органів, гіпоплазії щитоподібної залози, карієсу, порушень нервово-психічного і фізичного розвитку. Дослідники відмічають екологічну обумовленість хвороб опорно-рухового апарату, в тому числі і кісткової тканини [13, 19, 24, 35].

Аналіз структурно-функціонального стану кісткової системи у 6–11-річних дітей різних регіонів Прикарпаття показав, що у дітей усіх регіонів, які мали ЗЩА, показники ШПУ та ІМКТ були статистично значуще нижчими, ніж у дітей, які не мали ЗЩА ($p < 0,001$).

Статистично значущих різниць між показниками ШОУ у дітей, які мали або не мали ЗЩА, у кожному із цих трьох регіонів встановлено не було.

Показники ШПУ та ІМКТ значуще ($p < 0,05$) відрізнялись у 6–11-річних дітей різних трьох регіонів проживання, як в підгрупі тих, які мали ЗЩА, так і тих, у яких ЗЩА не було. Найвищі показники ШПУ та ІМКТ реєстрували серед дітей гірського регіону, найнижчі – серед дітей рівнинного регіону. Так, показник ШПУ коливався у підгрупі дітей, які мали ЗЩА, від $(1472,10 \pm 1,58)$ м/с у гірському до $(1460,78 \pm 2,05)$ м/с у рівнинному регіонах, а у підгрупі дітей без ЗЩА, відповідно від $(1499,15 \pm 3,27)$ до $(1489,27 \pm 2,30)$ м/с. Показник ІМКТ коливався у підгрупі дітей, які мали ЗЩА, від $(73,62 \pm 0,92)$ % у гірському до $(69,14 \pm 0,82)$ % у рівнинному регіонах ($p < 0,001$), а у підгрупі дітей без ЗЩА, відповідно від $(81,36 \pm 1,28)$ до $(77,34 \pm 0,79)$ % ($p < 0,05$).

Порівняння показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у 12–15-річних дітей, які мали та не мали ЗЩА, різних регіонів області, окремо у хлопців та дівчат, встановило статистично значуще вищі показники ШПУ тільки у хлопців у підгрупах без ЗЩА, порівняно з підгрупами із ЗЩА ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у 12–15-річних дітей, які мали та не мали ЗЩА та проживали у трьох різних регіонах області, окремо у хлопців та дівчат, виявив у хлопців статистично значущі різниці показників ШПУ у обох підгрупах (тих, які мали та не мали ЗЩА; $p < 0,01$) та показників ІМКТ тільки серед хлопців, які мали ЗЩА ($p < 0,05$). Серед дівчат, які проживали у трьох різних регіонах, були встановлені статистично значущі різниці показників ШПУ та ІМКТ тільки у підгрупі із ЗЩА ($p < 0,05$).

Порівняння показників структурно-функціонального стану кісткової тканини у 12–15-річних дітей різної статі окремих регіонів та підгруп (без ЗЩА та із ЗЩА) виявило статистично значуще ($p < 0,05$) нижчі показники ШПУ у дівчат передгірського регіону, які не мали ЗЩА (відповідно $(1506,30 \pm 5,29)$ м/с) та хлопцями ($(1524,46 \pm 4,38)$ м/с); а також у дівчат гірського регіону двох підгруп (тих, у яких не було ЗЩА та тих, у яких ЗЩА були) ($(1514,08 \pm 2,72)$ та $(1508,13 \pm 4,95)$ м/с) та хлопцями (відповідно $(1535,17 \pm 2,08)$ та $(1521,42 \pm 3,71)$ м/с).

Наші дані корелюють з дослідженнями Л.Р. Сарап, Т.В. Бирюк (2007) [36] якими доведено, що стан зубощелепної системи у дітей, які проживають в населених пунктах з несприятливою екологічною ситуацією, значно гірший, ніж у дітей, які мешкають в умовах екологічного благополуччя. При цьому найбільші відмінності зафіксовані у дітей, які мешкають в умовах радіаційного і комбінованого (радіаційне+хімічне) за-

бруднення місцевості. Автор вказує, що зубощелепна система у цієї групи дітей характеризується рядом морфометричних особливостей зубів, зубних рядів, кісток щелеп, що обумовлюють ознаки дисгармонії між розмірними характеристиками морфологічних структур. При цьому істинні розміри зубних дуг і щелепних кісток не відповідають їх належним величинам, порушена конфігурація зубних дуг.

ВИСНОВОК

Таким чином результати дослідження дозволяють зробити висновок, що антропогенні фактори довкілля спричиняють зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке було більш вираженим у дітей 6–11 років із ЗЩА рівнинного регіону, ніж у їх однолітків передгірського та гірського регіонів, незалежно від віку, що підтверджувалось превалюванням у останніх нормальних показників мінеральної щільності кісткової тканини та зменшенням частки деструктивних форм МЩКТ (остеопенія, остеопороз).

REFERENCES

- Berdahl T, Hudson J, Simpson L et al. Annual Report on Children's Health Care: Dental and Orthodontic Utilization and Expenditures for Children. *Acad Pediatr.* 2016;16(4):314–326.
- Eijkman M, de Baat C, van Beek H et al. The oral health of tomorrow. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2012;119(7/8):347.
- Kaskova LF, Pavlenkova OS. Dynamics prevalence and intensity of children dental caries with acute recurrent respiratory viral infections in the process of prophylactic action. *Ukrainian stomatological almanac.* 2017;2:49–52.
- Leus PA, Shevchenko OV. Substantiation of long-term measurable goals of achieving dental health in community programs for the prevention of dental diseases. *Dentistry of childhood and prevention.* 2013;2(12):3-7.
- Bezvushko EV, Chukhray NL, Hrunyoch VO. The level of the children's dental health, who live in the region of different ecological situation. *Mater. III Miedzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa «Srodowisko a stan zdrowia jamy ustnej».* 2009:110.
- Children's environment and health action plan for Europe. Ministerial document. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen; 2004;99(11), p. 1–8.
- Berdahl T, Hudson J, Simpson L et al. Annual Report on Children's Health Care: Dental and Orthodontic Utilization and Expenditures for Children, 2010–2012. *Acad Pediatr.* 2016;16(4):314–326.
- Luo ZC, Liu JM, Fraser WD. Large prospective birth cohort studies on environmental contaminants and child health – goals, challenges, limitations and needs. *Med. Hypotheses.* 2010;74(2): 318–324.
- Roberts MW. Dental health of children: where we are today and remaining challenges. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2008;32(3):231–234.
- Truin GJ, Schuller AA, Poorterman JH et al. Secular trends of caries prevalence among 6 and 12 year-old youths in the Netherlands. *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* 2010;117(3):143–147.
- Mirchuk BM, Denga AE, Zavojko OB. The state of functional reactions and nonspecific resistance in children with the maxillofacial anomalies. *Innovations in stomatology.* 2013;1:30–34.
- Suprabha B, Rao A, Choudhary S et al. Child dental fear and behavior: the role of environmental factors in a hospital cohort. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2011;29(2):95–101.

13. Kim Seow W. Environmental, maternal, and child factors which contribute to early childhood caries: a unifying conceptual model. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2012;22(3):157–168.
14. Olden K, White S. Health-related disparities: influence of environmental factors. *Med. Clin. North Am.* 2005;89(4):721–738.
15. Vertegel AO, Ovcharenko LS. Modern views on osteogenesis as a systemic process that reflects the development of a healthy child. *Health of the child.* 2009;5(20):123–126.
16. Genik ID, Masna ZZ, Adamovich OO. Features of age dynamics of bone mineral contents in adult Prykarpatyie region resident. *Ukr. morphological almanac.* 2008;6(2):86–88.
17. Kalinichenko YuA. Teenager's changes of the bone tissues and it's connection with dental anomalies. *Ukrainian Morphological Almanac.* 2010;8(3):53–54.
18. Frolova TV, Olkhovsky VO, Shklyar SP. Study of the structural and functional state of bone tissue, taking into account ecological and demographic features: principles, methodology, distribution of osteopenia. *Pathology.* 2006;1:39–43.
19. Pitukcheewanont P, Austin J, Chen P et al. Bone health in children and adolescents: risk factors for low bone density. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2013;10(3):318–335.
20. Luchynskyi MA. Molecular genetic variants of the vitamin D receptor gene in the children from different regions of Carpathians in the presence of teeth and jaw anomalies and deformities. *Journal of Health Sciences.* 2014;04(02):173–180.
21. More J. Children's bone health and meeting calcium needs. *J. Fam. Health Care.* 2008;18(1):22–24.
22. Zbroi LO. Environment of Ivano-Frankivsk region: statistical collection. *Ivano-Frankivsk (in Ukrainian);* 2012, 136 p.
23. Dotsenko VM, Karpova SM, Klymchuk MA et al. Method of determining the quality of the environment and the risk of its contamination on the state of health of the population. 2005;Pat.7253,Ukraine,bul.6/2005.
24. Wigle D, Arbuckle T, Walker M et al. Environmental hazards: evidence for effects on child health. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* 2007;10(1/2):3–39.
25. Rossete Melo R, Rezende JS, Gomes VE et al. Sociodemographic, biological and behavioural risk factors associated with incidence of dental caries in schoolchildren's first permanent molars: a 3-year follow-up study. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2013;14(1):8–12.
26. Onyeaso CO, Onyeaso AO. Occlusal/dental anomalies found in a random sample of Nigerian schoolchildren. *Oral. Health Prev. Dent.* 2006;4(3):181–186.
27. Kazakova RV, Koltsova N.I., Bilyshchuk MV. The Ratio and Influence of Environmental Factors on the Development and Development of Stomatological Diseases in Children. *Dental news.* 1998; 3: 48-50.
28. Frazão P. Epidemiology of dental caries: when structure and context matter. *Braz. Oral. Res.* 2012;26(1):108–114.
29. Hankanka O, Cavanaugh J, Levy S et al. Longitudinal associations between children's dental caries and risk factors. *Public. Health Dent.* 2011;71(4):289–300.
30. Noonan V, Kabani S. Enamel hypoplasia. *J. Mass. Dent. Soc.* 2010;59(1):42.
31. Schiffner U, Hoffmann T, Kerschbaum T et al. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005. *Community Dent. Health.* 2009;26(1):18–22.
32. Ghanim AM, Manton DJ, Morgan MV et al. Trends of oral health care and dental treatment needs in relation to molar incisor hypomineralisation defects: a study amongst a group of Iraqi schoolchildren. *Arch. Paediatr. Dent.* 2012;13(4):171–178.
33. Wang JD. Etiology and principle of treatment and prevention of the chronic injurious diseases of tooth hard tissue. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2008;43(10):616–619.
34. Küchler EC, Riso PA, Costa CM et al. Studies of dental anomalies in a large group of school children. *Arch. Oral. Biol.* 2008;53(10):941–946.
35. Romodanovsky PO, Bisharjan MS, Oganessian OM et al. Research of prevalence of anomalies of dentitions at children of preschool age of republic armenia. *Problems of expertise in medicine.* 2011;3/4(43/44):30–34.
36. Sarap LR, Biryuk TV. Influence of unfavorable factors of the external environment on the formation of tooth-maxillary anomalies in the children's population of the Altai Territory. *Dentistry of childhood and prevention.* 2007;2:33–36.

Робота є фрагментом НДР кафедри дитячої стоматології Івано-Франківського національного медичного університету "Медико-біологічна адаптація дітей зі стоматологічною патологією в сучасних екологічних умовах", державний реєстраційний номер 0108U010993, шифр АМН 7199.4. Виконана робота повністю відповідає основним вимогам державних програм, спрямованих на збереження здоров'я дітей у нашій державі, зокрема «Планування сім'ї», «Захист генофонду населення України».

Подяка.

Автори висловлюють вдячність співробітникам ДУ «Інститут спадкової патології» м. Львів і особливо директору Гнатейко Олегу Зіновійовичу за проведення спільних епідеміологічних досліджень, допомогу в проведенні лабораторних методів дослідження та інтерпретацію результатів дослідження.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Михайло А. Лучинський

Вул. Чехова, 3, Тернопіль, Україна, 46003

тел: +380674156087

e-mail: luch1959@ukr.net

Надіслана: 29.07.2018

Затверджена: 25.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE**NAGŁE ZATRZYMANIA KRĄŻENIA W OBRĘBIE DZIAŁANIA
POGOTOWIA RATUNKOWEGO W SIEDLCACH W LATACH 2013–2016****SUDDEN CARDIAC ARRESTS IN YEARS 2013-2016 WITHIN
OPERATION AREA OF SIEDLCE EMERGENCY AMBULANCE SERVICE****Daniel Celiński^{1,2}, Krzysztof Mitura², Leszek Szpakowski², Sławomir Pilip^{1,2}, Klaudiusz Nadolny^{3,4},
Robert Gałązkowski¹**¹ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA²SP ZOZ „RM MEDITRANS” STACJA POGOTOWIA RATUNKOWEGO I TRANSPORTU SANITARNEGO W SIEDLCACH, SIEDLCE, POLSKA³KLINIKA MEDYCZYNY RATUNKOWEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU, BIAŁYSTOK, POLSKA⁴WYŻSZA SZKOŁA PLANOWANIA STRATEGICZNEGO W DĄBROWIE GÓRNICZEJ, DĄBROWA GÓRNICZA, POLSKA**STRESZCZENIE**

Wstęp: NZK to nieoczekiwany i potencjalnie odwracalny stan, w którym dochodzi do ustania hemodynamicznie wydolnej pracy serca jako pompy i zahamowania czynności układu krążenia.

Materiał i metody: Analizie poddano 1032 przypadki NZK, w których podjęto resuscytację krążeniowo-oddechową. Badanie przeprowadzono na obszarze działania Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach w latach 2013–2016. Badanie miało charakter retrospektywny. Analizie poddano wszystkie przypadki NZK. Oceniono skuteczność działań ratunkowych u pacjentów z NZK.

Wyniki: Przeprowadzono 1032 razy resuscytację, z czego w 45,3% przypadków zakończyła się ona ROSC, a w 54,7% jego brakiem, więcej wyjazdów do NZK miało miejsce w kodzie K-1, natomiast skuteczność RKO była większa przy wyjeździe w kodzie K-2 ($p=0,016$). Odnotowano istotnie większą ($p=0,010$) liczbę interwencji z powodu NZK u mężczyzn ($n=744$) niż u kobiet ($n=288$) oraz większą skuteczność leczenia NZK u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Wykazano, że liczba NZK rosła wraz z wiekiem, przy czym w żadnej z grup wiekowych ROSC nie występował istotnie częściej ($p=0,553$). Najliczniejszą grupę chorych u których stwierdzono NZK stanowili pacjenci po 75. roku życia ($n=281$). Istotny wpływ ($p=0,021$) na liczbę NZK oraz skuteczność RKO miała pora dnia. Czas dojazdu ambulansu do pacjentów w grupie z powrotem spontanicznego krążenia był istotnie krótszy ($p=0,000$) w porównaniu do chorych u których nie udało się uzyskać ROSC (średnio $7,3\pm 5,96$ vs. $9,8\pm 6,42$ min). W rytmach do defibrylacji lub PEA, ROSC występował istotnie częściej niż u osób z asystolią ($p=0,000$)

Wnioski: Powodzenie akcji resuscytacyjnej zależy od jakości wykonywanych medycznych czynności ratunkowych na miejscu zdarzenia. Największe szanse na powrót spontanicznego krążenia daje wykonanie defibrylacji, intubacja pacjenta, podłączenie do respiratora i prowadzenie wentylacji mechanicznej oraz krótszy czas dojazdu.

SŁOWA KLUCZOWE: nagłe zatrzymanie krążenia, resuscytacja krążeniowo – oddechowa, zespoły ratownictwa medycznego

ABSTRACT

Introduction: SCA is an unexpected, and potentially of reversible effect, in which occurs a cessation of hemodynamically heart beat as a pump, and cessation of cardiovascular circulation.

Materials and methods: Our analysis is based on 1032 SCA occurrences where cardiopulmonary resuscitation have been applied. The analysis covers operating region of Siedlce Emergency Medical Services in years 2013–2016. The study is of retrospective nature. The analysis has been based on all cases of cardiac arrests. Successful rate of medical assistance at patients with SCA have been assessed.

Results: CPR have been applied 1032 times, out of which 45,3% of cases have resulted in spontaneous recovery of circulation, and in 54,7% such action have failed. however the efficiency of CPR applied K-2 call-outs was higher ($p=0,016$). It was noted that there was significantly higher ($p=0,010$) number of interventions due to SCA with males ($n=744$) than females ($n=288$). Also, there was higher successful rate for SCA treatment with females than males. It was proven that the number of SCA have grown in line with an age, however successful rate of SCA treatment have been comparable among all age groups ($p=0,553$). Most numerous group of patients with SCA have been 75 year old and above ($n=281$). It was noted that significant factor in SCA and CPR successful treatment was the time of the day ($p=0,021$). There was more SCA as well as successful CPRs before afternoon and afternoon in comparison with evening and night time. The time of arrival for Ambulance crews for patients with spontaneous was significantly shorter ($p=0,000$) in comparison with patients who have failed to recover (on average $7,3\pm 5,96$ vs. $9,8\pm 6,42$ min). In rhythm to defibrillation or PEA, ROSC took place significantly more often than at patients with asystole ($p=0,000$).

Conclusions: A successful resuscitation depends on the quality of emergency medical procedures performed at the place of incident. The highest probability of ROSC is related with defibrillation, intubation, the application of a respirator and performing mechanical ventilation, as well as shorter time from dispatch to arrival.

KEY WORDS: sudden cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, emergency medical services

WSTĘP

Nagle zatrzymanie krążenia (NZK) to nieoczekiwany i potencjalnie odwracalny stan, w którym dochodzi do ustania hemodynamicznie wydolnej pracy serca jako pompy i zahamowania czynności układu krążenia. W konsekwencji ma miejsce zatrzymanie oddechu i tym samym anoksja (niedobór tlenu), prowadząca do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i śmierci człowieka [1].

Rocznie NZK w Europie rozpoznane się u 38/100 000 mieszkańców [2, 3], z czego 87% przypadków NZK występuje poza szpitalem. Szacuje się, że około 90% Europejczyków z NZK poza szpitalnym umiera po przetransportowaniu do szpitala, natomiast jeżeli do zatrzymania krążenia dochodzi w trakcie pobytu w szpitalu, odsetek ten zmniejsza się do 75–80%. Aktualnie w Polsce nie jest prowadzony żaden ogólnokrajowy rejestr NZK. Przyjmuje się, że z powodu NZK umiera w naszym kraju rocznie około 40 tysięcy osób. Do NZK dochodzi częściej u mężczyzn niż u kobiet [4]. Wystąpienie tej nieprawidłowości u osób przed 40. rokiem życia cechuje się większą śmiertelnością w porównaniu do grupy pacjentów powyżej 40 roku życia [5, 6].

CEL PRACY

W naszej pracy postanowiliśmy dokonać retrospektywnej analizy wyjazdów zespołów ratownictwa medycznego (ZRM) do pacjentów z NZK w populacji objętej działalnością Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach w latach 2013–2016.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano 1032 przypadki NZK, w których podjęto resuscytację krążeniowo-oddechową (RKO). Badanie przeprowadzono na obszarze działania Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach (Rejon Operacyjny 14-04) w latach 2013–2016, sześciu powiatach wschodniego Mazowsza o powierzchni 7176 m², które zamieszkuje około 495 tysięcy mieszkańców (Tab. I). Badanie miało charakter retrospektywny, przeprowadzone zostało na podstawie obowiązującej dokumentacji medycznej – kart zlecenia wyjazdu oraz kart medycznych czynności ratunkowych ZRM. Ponadto w badaniu wykorzystano system komputerowy Działu Statystyki Medycznej Pogotowia Ratunkowego „RM Meditrans” w Siedlcach – *Asseco Medical Management Solutions* (AMMS), zgromadzone w nim dane dotyczące interwencji u pacjentów takie jak: imię i nazwisko, PESEL, czasy realizacji zlecenia i przyjęcia zgłoszenia, rozpoznanie słowne, ICD9, ICD10, miejscowość. Przy użyciu Międzynarodowej Klasyfikacji ICD10 wyłoniono wszystkie przypadki nagłego zatrzymania krążenia oraz wszystkie przypadki zgonów pacjentów oznaczone numerami R95, R96, R98, R99, X33, X37.

Na podstawie szczegółowej analizy indywidualnej dokumentacji medycznej spośród kart kodyfikowanych jako „zgon” wyłoniono te, w których RKO była podjęta. W badaniu uwzględniono również inne przypadki, które kodyfikowane były jako G40, G41 – drgawki, I20, I21, I47, I50, I64, R07 – przypadki kardiologiczne, J46, J81, R06, R09 – niewydolność oddechowa, R55 – omdlenie

i zapaść, R57 – wstrząs niesklasyfikowany R58 – krwotok niesklasyfikowany, S01, S09, S11, S14, S19, S21, S29, T00 – T07 – urazy, T39, T40, T42, T43, T46, T51 – zatrucia, V01-V99, X59 – wypadki, W65, W74, W75, W84 – tonięcie, zadławienie, X40 – X47, X60, X84 – zatrucie lekami, Y85-Y89 – następstwa wypadków komunikacyjnych.

Analizie poddano wszystkie przypadki NZK niezależnie od wieku badanych, z szczególnym uwzględnieniem tych, gdzie podjęto medyczne czynności ratunkowe. Oceniono skuteczność działań ratunkowych u pacjentów z NZK. RKO uznawano za skuteczną, jeżeli uzyskano powrót hemodynamicznie wydolnej pracy serca oraz podjęto transport chorego do szpitala. Wyniki opracowano statystycznie przy użyciu programu STATISTICA, wersji 13.1 (Dell, Inc.), przyjmując za poziom istotności $p < 0,05$.

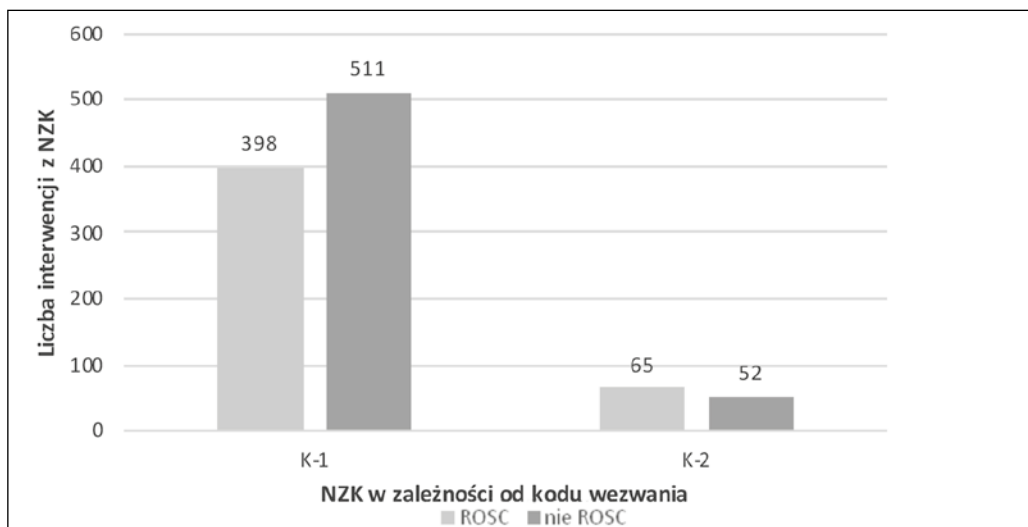
WYNIKI

Uzyskane wyniki pozwalają na stwierdzenie, że w latach 2013–2016, w rejonie operacyjnym Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach wykonano 1032 razy RKO, z czego w 45,3% przypadków zakończyła się ona powrotem spontanicznego krążenia (ROSC), a w 54,7% jego brakiem.

W badaniu wykazano, że częstość interwencji wymagających RKO oraz tych, podczas których RKO nie podjęto była podobna w porównywanych kwartałach oraz latach (2013–2016). Analizując ogółem skuteczność RKO w zależności od kodu wyjazdu (K1 i K2) ZRM, stwierdzono, że więcej wyjazdów do NZK miało miejsce w kodzie K-1, natomiast skuteczność RKO była większa przy wyjeździe w kodzie K-2 (pilny, czas wyjazdu ZRM 2 minuty, bez sygnałów) ($p = 0,016$) (Ryc. 1).

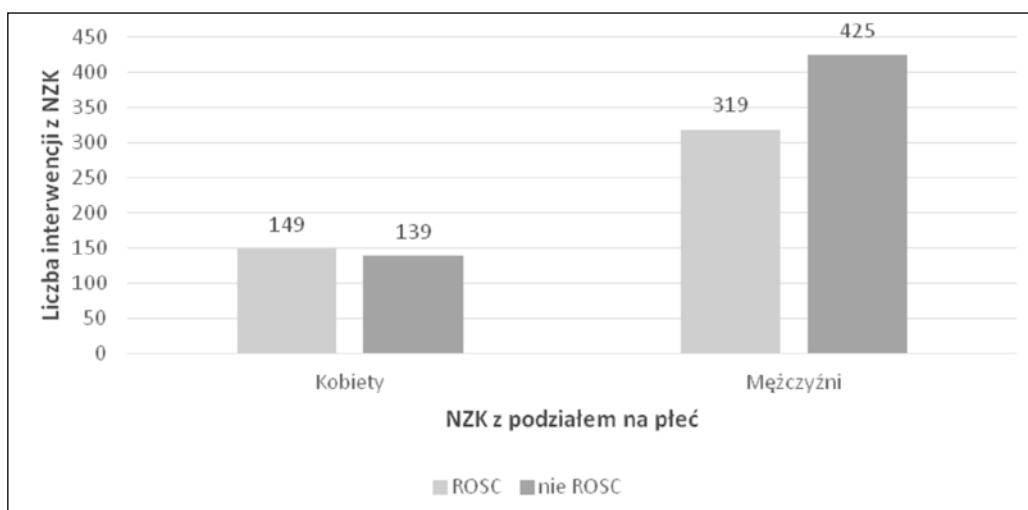
Odnotowano istotnie większą ($p = 0,010$) liczbę interwencji z powodu NZK u mężczyzn ($n = 744$) niż u kobiet ($n = 288$), oraz większą skuteczność leczenia NZK u kobiet w porównaniu do mężczyzn (Ryc. 2). Wykazano, że liczba NZK rosła wraz z wiekiem, przy czym w żadnej z grup wiekowych ROSC nie występował istotnie częściej ($p = 0,553$). Najliczniejszą grupę chorych u których stwierdzono NZK stanowili pacjenci po 75 roku życia ($n = 281$) (Ryc. 3). Istotny wpływ ($p = 0,021$) na liczbę NZK oraz skuteczność RKO miała pora dnia. Więcej NZK jak i skutecznych reanimacji miało miejsce w porze przedpołudniowej i popołudniowej w porównaniu do pory wieczornej i nocnej (Ryc. 4). Do NZK dochodziło najczęściej w domu pacjenta ($n = 835$), zdecydowanie rzadziej w miejscach publicznych ($n = 196$). Nie zaobserwowano istotnej różnicy ($p = 0,074$) dotyczącej ROSC w tych grupach pomimo tego, że świadkowie zdarzenia podejmowali podstawowe zabiegi ratujące życie w miejscach publicznych zdecydowanie częściej niż w domu chorego (Ryc. 5).

Czas dojazdu ambulansu do pacjentów w grupie z ROSC był istotnie krótszy ($p = 0,000$) w porównaniu do chorych, u których nie udało się uzyskać ROSC (średnio $7,3 \pm 5,96$ vs. $9,8 \pm 6,42$ min). Średni czas dojazdu ambulansu do miejsca wezwania był znacząco krótszy ($p = 0,000$) w przypadku miejscowości większych niż 10 tysięcy mieszkańców w porównaniu z miejscowościami mniejszymi – poniżej 10 tysięcy (średnio $4,2 \pm 3,69$ vs. $12,9 \pm 7,01$ min), co przekłada się na ROSC u chorych z NZK ($p = 0,000$).



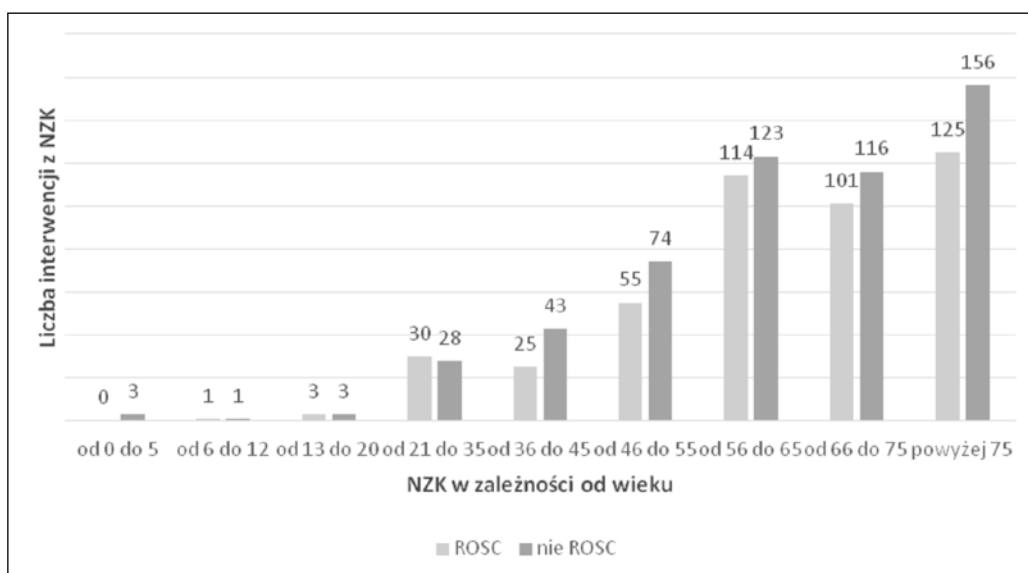
Ryc. 1. Skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) w zależności od kodu wezwania (K-1 i K-2) nadanego przez dyspozytora medycznego Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach, ogółem w latach 2013-2016.

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia



Ryc. 2. Skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) w zależności od płci, ogółem w latach 2013-2016.

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia

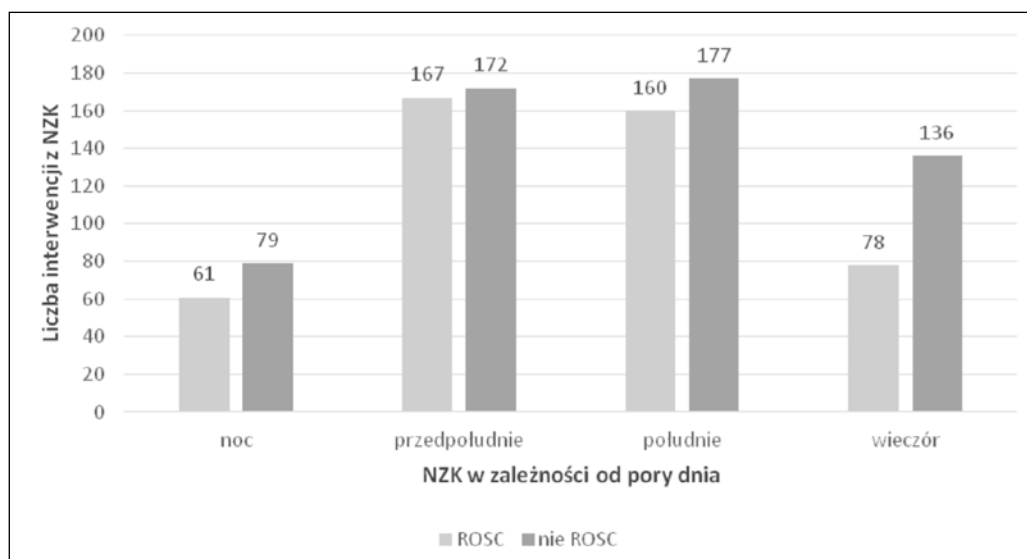


Ryc. 3. Skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej w zależności od wieku pacjenta, ogółem w latach 2013-2016.

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia

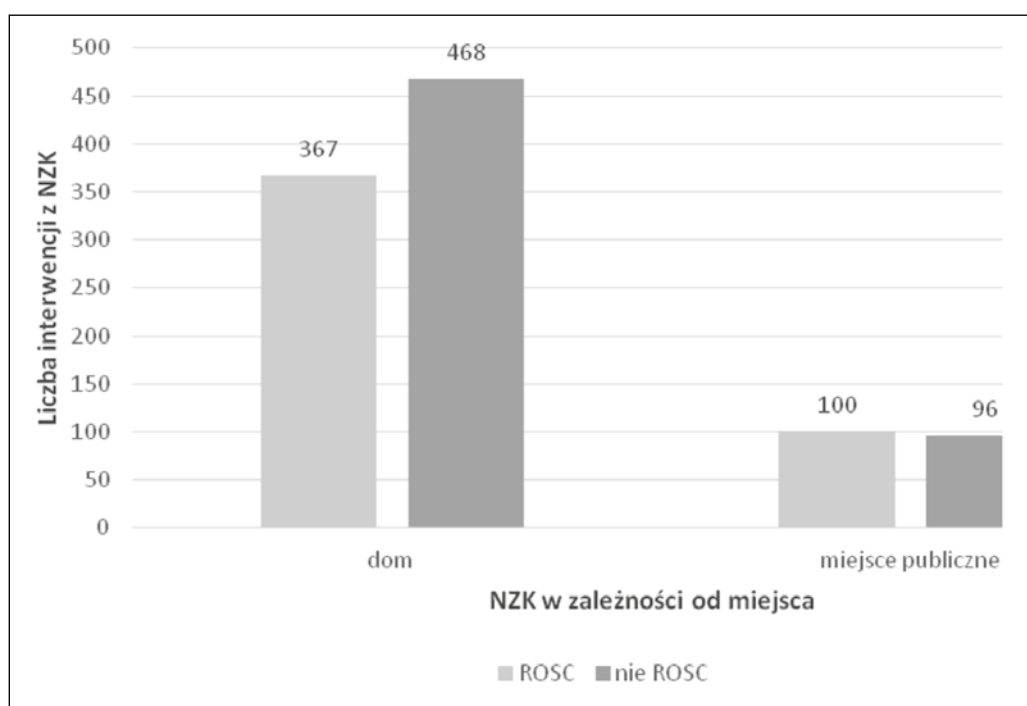
Biorąc pod uwagę wszystkich badanych – u pacjentów z rytmem do defibrylacji (VF/VT), lub aktywnością elektryczną bez tętna (PEA) ROSC występował istotnie częściej niż u osób z asystolią ($p=0,000$) (Ryc. 6). Ponadto

ROSC miał miejsce istotnie częściej ($p=0,000$) u chorych z NZK, u których wdrożono tlenoterapię oraz zastosowano leczenie respiratorem. W badaniu nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy zastosowaniem intubacji



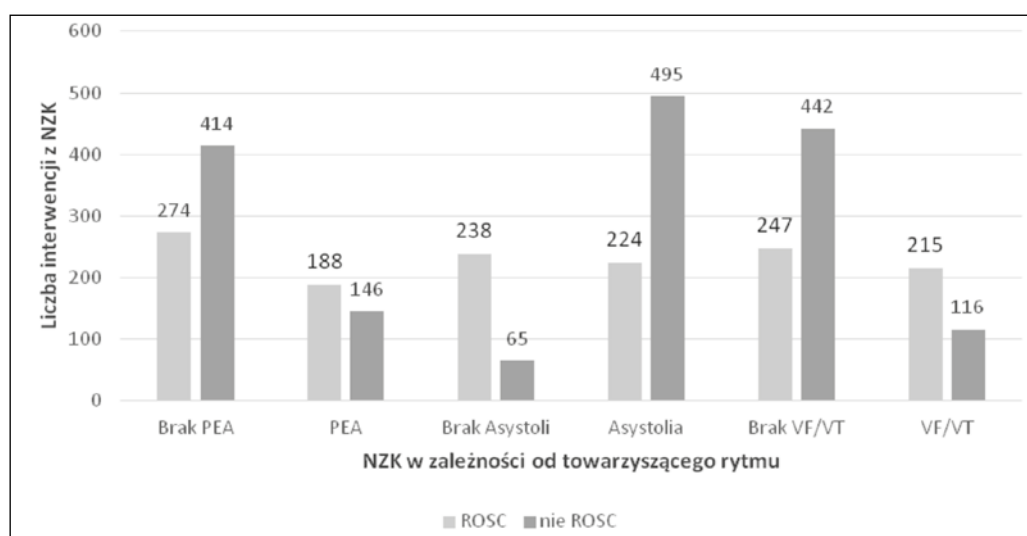
Ryc. 4. Skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) w zależności od pory dnia w której miało miejsce nagłe zatrzymanie krążenia (NZK), ogółem w latach 2013-2016

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia



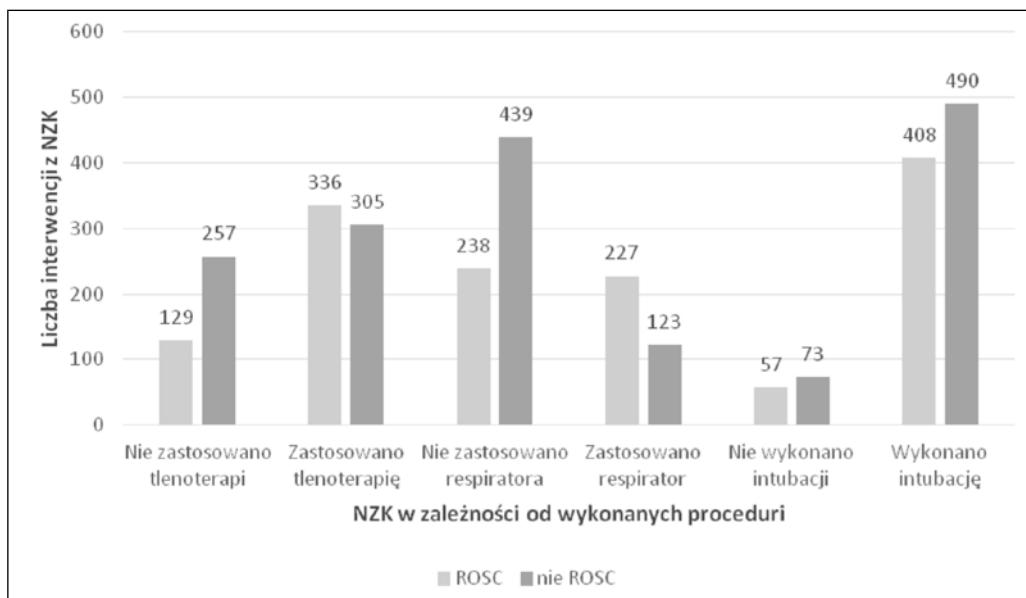
Ryc. 5. Skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) w zależności od miejsca wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia (NZK), ogółem w latach 2013-2016

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia



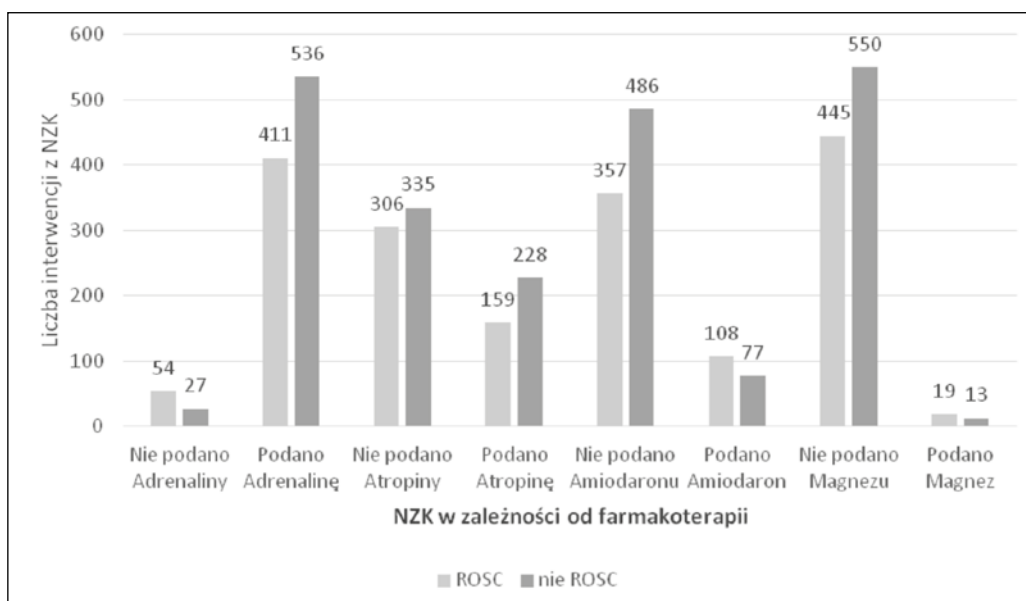
Ryc. 6. Skuteczność resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) w zależności od rytmu serca towarzyszącego nagłemu zatrzymaniu krążenia (NZK), ogółem w latach 2013-2016

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia



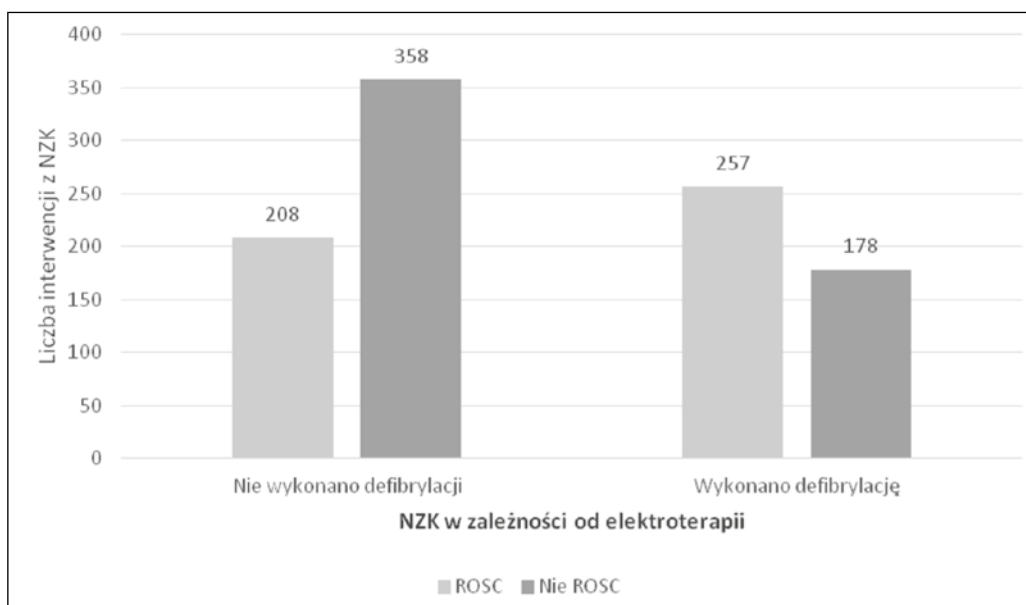
Ryc. 7. Skuteczność resuscytacji krążeniowo – oddechowej (RKO) w zależności od tlenoterapii, intubacji oddechowej oraz zastosowania wentylacji mechanicznej

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia



Ryc. 8. Skuteczność resuscytacji krążeniowo – oddechowej (RKO) w zależności od farmakoterapii

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia



Ryc. 9. Skuteczność resuscytacji krążeniowo – oddechowej w zależności od wykonania defibrylacji elektrycznej, ogółem w latach 2013-2016

ROSC – powrót spontanicznego krążenia, nie ROSC – brak powrotu spontanicznego krążenia

Tabela. I. Obszar działania Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach (Rejon Operacyjny 14-04)

	powiat					
	siedlecki	sokołowski	węgrowski	łosicki	miński	garwoliński
Powierzchnia (km kw)	1603	1131	1221	772	1164	1285
Gęstość zaludnienia (osoba/km kw)	51	49	55	41	131	85
Ludność	81 580	54 874	66 825	31 544	152 268	108 843
kobiety	41 050	27 192	33 364	15 718	74 136	54 087
mężczyźni	40 530	27 682	33 461	15 826	78 132	54 756
Łączna liczba interwencji ZRM	12184	3377	5177	2429	7980	6559
Łączna liczba ZRM	6	3	4	2	4	4

ZRM – zespół ratownictwa medycznego

dotchawiczej, a wzrostem skuteczności RKO ($p = 0,734$) (Ryc. 7). Zastosowanie amiodaronu podczas RKO zwiększało, natomiast adrenalinę zmniejszało szanse na ROSC (Ryc. 8). Wykonanie defibrylacji elektrycznej w sposób istotny ($p = 0,000$) wpływało na przywrócenie ROSC, zwiększając szansę na przeżycie pacjenta z NZK (Ryc. 9).

DYSKUSJA

Rejon operacyjny Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach obejmuje łącznie powierzchnię 7176 km² o zróżnicowanej liczbie ludności w poszczególnych obszarach. Największa gęstość zaludnienia występuje w powiatach: mińskim, garwolińskim i siedleckim, co przekłada się w przypadku powiatu mińskiego i siedleckiego na dwukrotnie większą oraz w przypadku powiatu garwolińskiego na półtora-krotnie większą liczbę interwencji zespołów ratownictwa medycznego w porównaniu do pozostałych powiatów wchodzących w skład rejonu operacyjnego Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach (Tab. I).

Wyjazdy do pacjentów z podejrzeniem NZK w rejonie operacyjnym Pogotowia Ratunkowego w Siedlcach stanowią około 3% wszystkich interwencji tego pogotowia. Odsetek ten nie jest wysoki, ale szczególnie istotny w aspekcie konieczności natychmiastowego uruchomienia łańcucha przeżycia. Częstość interwencji wymagających RKO oraz tych, podczas których RKO nie podjęto była podobna w porównywanych latach (2013 – 2016) (Ryc. 4). Nie zaobserwowano również różnic w liczbie podjętych interwencji w poszczególnych kwartałach analizowanego okresu (Ryc. 3).

Skuteczność RKO na etapie przedszpitalnym rozumiana jako ROSC wyniosła w badanym okresie czasu 45,3%. Odsetek ten jest porównywalny z danymi pochodzącymi z rejonu Krakowskiego Pogotowia Ratunkowego z roku 2004, gdzie dla 329 chorych odsetek skutecznych resuscytacji wyniósł 49,5% oraz z danymi dotyczącymi aglomeracji Szczecina, gdzie w roku 2003 odsetek ten był identyczny jak w badaniach własnych i wyniósł 45,3% dla 212 osób u których podjęto RKO [7]. Jednakże rok wcześniej (2002) na tym samym obszarze (aglomeracja Szczecina) odsetek ten był znacząco niższy i wyniósł 31,1% dla 209 badanych

[7]. W badaniach prowadzonych na terenie Poznania [8] i Katowic [9] odsetek skutecznych resuscytacji wynosił odpowiednio 31,9% oraz 27,7%, natomiast w Łodzi 55,0% [10]. Ostatnie badania z roku 2016 dotyczące interwencji ZRM Wojewódzkiego Pogotowia Ratunkowego w Katowicach, na terenie województwa śląskiego pokazują ROSC u 33,4% spośród 1603 badanych [11]. W krajach Europy odsetek pacjentów, u których uzyskano ROSC wynosił średnio 38,0% (analiza występowania pozaszpitalnego NZK w 27 krajach – podsumowanie 2016 r.) [12]. Różnice pomiędzy wynikami poszczególnych badań mogą wynikać z ich zakresu, przyjętej metodyki oraz wielu czynników modyfikowalnych i niemodyfikowalnych, charakterystycznych dla danych populacji, mających wpływ na skuteczność RKO.

Według obowiązującej procedury przyjmowania wezwań (procedur wspomagających podjęcie decyzji przez dyspozytora medycznego w zakresie przyjęcia zgłoszenia, kwalifikacji zgłoszenia oraz dysponowania zespołami ratownictwa do różnych stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego) [13] w przypadku wystąpienia stanu bezpośredniego zagrożenia życia np. podejrzenia NZK, dyspozytor medyczny dysponuje na miejsce zdarzenia ZRM w kodzie-1. Obligatoryjnie jest to wyjazd ZRM w przeciągu maksymalnie 1 minuty przy włączonych sygnałach dźwiękowych i świetlnych co skraca czas dojazdu do miejsca zdarzenia i co hipotetycznie powinno wpłynąć na skuteczność resuscytacji. Z przeprowadzonego przez nas badania wynika, że skuteczność RKO była większa, jeżeli wyjazdowi nadano kod-2 (pilny, czas wyjazdu 2 minuty, bez sygnałów) ($p=0,016$) (Ryc. 5). Sytuację taką tłumaczyć może analiza rodzaju zgłoszeń, które przyjmował dyspozytor medyczny w korelacji z późniejszym rozpoznaniem NZK na miejscu zdarzenia. Większość wezwań (85,2–91,9% w badanych latach) od razu z wywiadu sugerowała możliwość NZK. Były to najczęściej zgłoszenia pod hasłem: „nieprzytomny”, „nie oddycha”, „leży bez kontaktu”, „sin”, „chyba nie żyje”, „umiera”. Do tych wezwań zespół ratownictwa medycznego był dysponowany w kodzie-1. Jednak nagle zatrzymanie krążenia obserwowano również u pacjentów, kiedy wywiad zebrany przez dyspozytora medycznego bezpośrednio na to nie wskazywał. Były to wezwania do zachorowań typu „ból w klatce piersiowej”, „dusznosc”, „wysokie ciśnienie”

lub urazów. Do większości tych wezwań dysponowano zespołem ratownictwa medycznego w kodzie-2, a w przypadku ewentualnego ponaglenia zmieniano kod na 1. Wnioskować można, że w tych przypadkach, w chwili wzywania ambulansu nie było jeszcze zatrzymania krążenia. Do NZK doszło, kiedy zespół ratownictwa medycznego był już w drodze do pacjenta. Stąd czas od chwili zatrzymania krążenia do wdrożenia medycznych czynności ratunkowych był znacząco krótszy niż ten liczony od czasu przyjęcia wezwania do chwili dotarcia do miejsca zdarzenia. Mogło to skutkować zwiększonym odsetkiem pacjentów, u których obserwowano powrót spontanicznego krążenia.

Do NZK dochodziło częściej u mężczyzn, natomiast ROSC obserwowano częściej u kobiet (Ryc. 6). Podobnych informacji dostarczają inne badania dotyczące pozaszpitalnego NZK. W Szczecinie odsetek mężczyzn z NZK w latach 2002–2003 wynosił 64% natomiast w badaniach fińskich z 2010 roku odsetek ten wyniósł 70% [14]. Liczba przypadków NZK wzrastała wraz z wiekiem badanych, przy czym w żadnej z grup wiekowych powrót spontanicznego krążenia nie występował istotnie częściej ($p=0,55$). Najliczniejszą grupą chorych, którzy doznali NZK byli pacjenci po 75. roku życia ($n=281$). Niewiele mniej przypadków wystąpiło w grupie wiekowej 56–65 lat ($n=237$) oraz 66–75 lat ($n=217$), (Ryc. 7). We wszystkich badanych latach ogółem, zaobserwowano istotną zależność pomiędzy pojawieniem się spontanicznego krążenia w NZK, a porą dnia ($p = 0,021$), (Ryc. 8).

Do NZK dochodziło najczęściej w domu pacjenta ($n=835$), zdecydowanie rzadziej w miejscach publicznych ($n=196$), przy czym nie obserwowano istotnej różnicy dotyczącej powrotu spontanicznego krążenia w tych grupach ($p=0,074$), (Ryc. 9). Wynik taki wydaje się dość nieoczekiwany, ponieważ świadkowie zdarzenia podejmowali podstawowe zabiegi ratujące życie w miejscach publicznych zdecydowanie częściej niż w domu chorego ($p = 0,018$). Rola podstawowych zabiegów resuscytacyjnych (BLS – *Basic Life Support*) w łańcuchu przeżycia jest niekwestionowana i poparta wieloma badaniami klinicznymi [15–17]. Implementacja podstawowych zabiegów ratujących życie zwiększa skuteczność RKO [18, 19]. BLS w połączeniu z zastosowaniem automatycznego defibrylatora zewnętrznego (AED – *Automated External Defibrillator*) 2–3-krotnie zwiększa szanse na wystąpienie migotania komór jako pierwszego rytmu zdiagnozowanego przez zespół ratownictwa medycznego [20, 21]. Pamiętać jednak należy, że BLS, zwłaszcza uciski klatki piersiowej prowadzone w sposób prawidłowy, zapewniają podtrzymanie perfuzji mózgowej i wieńcowej uzyskując ciśnienia rzędu 60–80 mmHg w fazie skurczu i 40 mmHg podczas rozkurczu. Taki przepływ krwi jest granicznie wystarczający do utrzymania elementarnego natlenowania neuronów i kardiomiocytów. Spadek jakości uciśnień klatki piersiowej połączony z niewłaściwie prowadzoną wentylacją powoduje obniżenie i tak granicznej perfuzji wieńcowej i mózgowej i w konsekwencji postępujące niedotlenienie. Wiele badań wskazuje na niski poziom wiedzy i umiejętności zarówno osób „niemedycznych” jak i studentów oraz

pracowników ochrony zdrowia w zakresie podstawowych zabiegów ratujących życie [22, 23]. Konieczne wydaje się bardziej powszechne i efektywne kształcenie społeczeństwa w zakresie udzielania pierwszej pomocy.

Średni czas dojazdu ambulansu do pacjentów w grupie z powrotem spontanicznego krążenia był istotnie statystycznie krótszy niż w grupie gdzie nie udało się uzyskać ROSC (7,3 vs. 9,8 min), ($p = 0,000$). Jak pokazuje badanie, skrócenie czasu dojazdu ZRM do chorego i w konsekwencji szybsze wdrożenie zaawansowanych zabiegów ratujących życie, zwiększa skuteczność RKO. Podobne dane uzyskano podczas badań przeprowadzonych na terenie Szczecina (10). Badania niemieckie wykazały przeżywalność na poziomie 30%, jeżeli ambulans dotarł do miejsca zdarzenia w czasie 4 minut, natomiast już tylko 8% gdy czas dojazdu był dłuższy niż 8 minut [24]. W badaniach własnych średni czas dojazdu ambulansu do miejsca wezwania był znacznie ($p = 0,000$) krótszy w przypadku miejscowości większych niż 10 tysięcy mieszkańców w porównaniu z miejscowościami mniejszymi – poniżej 10 tysięcy (4,2 vs. 12,9 min). Istotną rolę odgrywa tu czas wdrożenia zaawansowanych czynności ratunkowych przez zespół ratownictwa medycznego, który znacznie szybciej docierał do miejsca wezwania w większych miejscowościach.

U pacjentów, u których pierwszy zaobserwowany rytm serca był rytmem defibrylacyjnym (migotanie komór lub częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS bez tętna) – ROSC pojawiał się istotnie ($p = 0,000$) częściej w odniesieniu do osób, u których stwierdzono asystolię. Taki wynik znajduje potwierdzenie w doniesieniach innych autorów [25, 26]. W materiale własnym obserwowano również wzrost szansy na powrót spontanicznego krążenia w grupie chorych, u których pierwotnym rytmem była PEA. Wprawdzie szansa ta była prawie dwukrotnie niższa niż w przypadku rytmów do defibrylacji, ale statystycznie istotna ($p = 0,000$). Obecność asystolii natomiast znacznie obniżała prawdopodobieństwo wystąpienia ROSC ($p = 0,000$).

ROSC występował istotnie ($p = 0,000$) częściej u chorych, u których wdrożono tlenoterapię oraz zastosowano respirator, redukując w ten sposób jedną z odwracalnych przyczyn NZK jaką jest hipoksja. Nie obserwowano natomiast zależności pomiędzy zastosowaniem zaawansowanej metody udrożnienia i wentylacji dróg oddechowych, jaką jest intubacja dotchawicza a wzrostem skuteczności resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Doniesienia dotyczące skuteczności samej intubacji tchawicy w RKO nie znajdują jednoznacznego potwierdzenia w piśmiennictwie [27].

Aktualnie wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji – 2015 – podtrzymały rekomendacje co do podawania adrenaliny podczas zaawansowanych zabiegów ratujących życie u pacjentów z NZK, choć skuteczność takiego postępowania nie jest pewna, mając na uwadze zwłaszcza efekt długoterminowy. Zastosowanie adrenaliny zwiększa częstość ROSC na etapie przedszpitalnym u pacjentów z NZK [28], ale nie przeżywalność do czasu wypisu ze szpitala [29]. Ponadto istnieją doniesienia o pogorszeniu długoterminowej przeżywalności chorych bez dużych

deficytów neurologicznych w grupie pacjentów, którzy otrzymywali adrenalinę podczas RKO [30].

Z kolei badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na reprezentatywnej grupie ponad 30 tysięcy przypadków zewnątrz szpitalnego NZK z lat 2011–2015 wykazały, że każda minuta opóźnienia podania adrenaliny u pacjentów z rytmem niedefibrylacyjnym powodowała wzrost śmiertelności chorych lub wystąpienie powikłań neurologicznych w przypadkach, kiedy RKO kończyła się sukcesem. Analiza dotyczyła jednak tylko pacjentów, u których RKO prowadzono ponad 10 minut. Pozostaje więc pytanie, na ile brak ROSC związany był z opóźnieniem podania leku w odniesieniu do innych czynników wpływających na skuteczność RKO. W materiale własnym, uwzględniając wszystkich badanych, adrenalina nie wpływała korzystnie na powrót spontanicznego krążenia.

ROSC pojawiał się rzadziej u chorych, którzy otrzymywali adrenalinę. Obserwowano natomiast zwiększony $p=0,000$ odsetek powrotów spontanicznego krążenia u pacjentów, którym podawano amiodaron. Wynik ten jest zbliżony do doniesień podkreślających krótkoterminową korzystną rolę amiodaronu w RKO pacjentów doznających NZK poza szpitalem w mechanizmie defibrylacyjnym [31]. Ponadto amiodaron wzmacnia odpowiedź na defibrylację [32], która sama również zwiększa znacząco ($p=0,000$) szanse na powrót spontanicznego krążenia. Aktualnie, zaawansowane metody udrażniania dróg oddechowych, jak i leki – pomimo umieszczenia w algorytmie postępowania (rekomendacje Europejskiej Rady Resuscytacji 2015) – mają drugorzędne znaczenie podczas RKO, ustępując wysokiej jakości uciskom klatki piersiowej i wczesnej defibrylacji [33].

WNIOSKI

1. Skuteczność RKO na etapie przedszpitalnym u pacjentów z NZK w Pogotowiu Ratunkowym w Siedlcach wynosi 45,3%. Jest ona determinowana zarówno przez czynniki niezależne, jak i zależne od postępowania świadka zdarzenia i zespołu ratownictwa medycznego.
2. Uruchomienie łańcucha przeżycia warunkuje skuteczną resuscytację krążeniowo-oddechową (RKO) pod warunkiem zachowania jego ciągłości.
3. Koniecznym wydaje się ustawiczne kształcenie społeczeństwa w zakresie umiejętności prowadzenia podstawowych zabiegów ratujących życie.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy opracowania składają podziękowanie wszystkim osobom zaangażowanym w przeprowadzenie badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2017, 129.
2. Gräsner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries and revealing. Best practice and research. Clin Anaesth 2013;27:293-306.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:e29–322.

4. Song KJ, Shin SD, Park CB et al. Dispatcher-assisted bystander cardiopulmonary resuscitation in a metropolitan city: a before-after population-based study. Resuscitation. 2014;85(1):34-41.
5. Meyer RL, Stubbs B, Fahrenbruch C et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year. Circulation 2012;126:1363-1372.
6. Wisten A, Forsberg H, Krantz P et al. Sudden cardiac death in 15-35 year olds in Sweden during 1992–1999. Intern. Med. 2002;252:529-536.
7. Jankowski D. Nagłe zatrzymanie krążenia poza szpitalem w populacji dorosłych miasta Szczecina w latach 2002–2003. An Acad Med Stet. 2007;53(1):33-42.
8. Roman M, Gaca M. Analiza podjętych czynności w zewnątrzszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia przez wybrane zespoły ratownictwa medycznego w Poznaniu. Med Inten Rat. 2008;2.
9. Rudner R, Jałowiecki P, Wartak M et al. Ocena wybranych czynników wpływających na wyniki postępowania resuscytacyjnego w pozaszpitalnych zatrzymaniach krążenia. Anest Inten Ter. 2005;37:174-180.
10. Januszewski J. Analiza podjętych resuscytacji przez wybrany zespół reanimacyjny w Łodzi. Med Inten Rat. 2007: 19-25.
11. Nadolny K, Gotlib J, Panczyk M et al. The epidemiology of sudden cardiac arrest in prehospital care in the area of the Silesian voivodship. Wiad Lek. 2018;71(1p.II):193-200.
12. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW et al. EuReCa ONE—27 Nations, ONE Europe, ONE Registry prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. Resuscitation 2016;105:188-195.
13. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 roku w sprawie ramowych procedur przyjmowania wezwań przez dyspozytora medycznego i dysponowania zespołami ratownictwa medycznego
14. Hiltunen P, Kuisma M, Silfvast T et al. Regional variation and outcome of out-of-hospital cardiac arrest (ohca) in Finland – the Finnresusci study, Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2012;20:80.
15. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST). Resuscitation 2001;50:273-279.
16. Wissenberg M, Lippert FK, Folke F et al. Association of national initiatives to improve cardiac arrest management with rates of bystander intervention and patient survival after out-of-hospital cardiac arrest. Jama 2013;310:1377-1384.
17. Hasselqvist-Ax I, Riva G, Herlitz J et al. Early cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. New Eng J Med. 2015;372:2307-2315.
18. Buick JE, Drennan IR, Scales DC et al. Improving Temporal Trends in Survival and Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11(1):e003561.
19. Sanghavi P, Jena AB, Newhouse JP et al. Outcomes after out-of-hospital cardiac arrest treated by basic vs advanced life support. JAMA Intern Med 2015;175:196-204.
20. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1713-1720.
21. Van Alem AP, Vrenek RH, De Vos R. Use of automated external defibrillator by first responders in out-of-hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. BMJ 2003;327:1312.
22. Pilip S, Wójcik A, Michalak G et al. Wiedza w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej u osób zatrudnionych w wybranych jednostkach współpracujących z systemem państwowego ratownictwa medycznego. BiTP. 2015;38(2):133-140

23. Körber MI, Köhler T, Weiss V et al. Quality of Basic Life Support - A Comparison between Medical Students and Paramedics. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(7):OC33-7
24. Bottiger B.W, Grabner C, Bauer H et al. Long term out come after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart* 1999;82(6):674-679.
25. Eftestol T, Wik L, Sunde K et al. Effects of cardiopulmonary resuscitation on predictors of ventricular fibrillation defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2004;110:10-15.
26. Eftestol T, Sunde K, Aase SO et al. Predicting outcome of defibrillation by spectral characterization and nonparametric classification of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2000;102:1523-1529.
27. Benoit JL, Gerecht RB, Steuerwald MT et al. Endotracheal intubation versus supraglottic airway placement in out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis. *Resuscitation* 2015;93:20-26.
28. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA et al. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011;82:1138-1143.
29. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C et al. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2222-2229.
30. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012;307:1161-1168.
31. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1999;341:871-878.
32. Petrovic T, Adnet F, Lapandry C. Successful resuscitation of ventricular fibrillation after lowdose amiodarone. *Ann Emerg Med* 1998;32:518-519.
33. Soar J, Callaway CW, Aibiki M et al. Part 4: Advanced life support: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2015.

Konflikt interesów:

Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY**Klaudiusz Nadolny**

Klinika Medycyny Ratunkowej,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok, Polska
tel.: 513 082 398
e-mail: knadolny@wpr.pl

Nadesłano: 30.11.2018**Zaakceptowano:** 28.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE EFFECT OF ENDODONTICS AND CROWN RESTORATION TECHNIQUES ON THE PROGNOSIS OF TREATMENT NON-VITAL TEETH

WPŁYW TECHNIK ENDODONTYCZNYCH I TECHNIK ODBUDOWY KORONY NA ROKOWANIE W LECZENIU ZĘBÓW Z MARTWĄ MIAZGĄ

Olena O. Fastovets, Roman A. Kotelevskiy, Rostyslav Yu. Matvyeyenko

STATE INSTITUTION "DNIPROPETROVSK MEDICAL ACADEMY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE", DNIPRO, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: It is generally accepted that the prognosis of endodontic treatment positively correlates with the technical quality of root filling. This seems logical in the sense that the root filling is intended to create a bacterial tight seal on the root canal, so oral bacteria cannot reach the periapical tissues and cause disease. The materials that are available to seal the root canal system are not flawed, and a number of studies using different methods have suggested that even seeming adequate root fillers may not be effective over time. **The aim** of the study was to evaluate the possible relationship between the quality of restorative crown of the tooth, obturation of the root canal and the periapical status of the teeth that were subjected to endodontic treatment.

Materials and methods: A series of X-ray images of randomly selected outpatient cards from patients in the dental department of the Dnipropetrovsk State Medical Academy clinic were investigated. A total of 1001 teeth that were subjected to endodontic treatment, restored by permanent restoration, were evaluated independently by two experts. According to the predetermined set of radiological criteria, the quality of filling the root canals of the tooth was assessed as good (GE), or poor (PE). In turn, the quality of the tooth crown restoration was also evaluated and recognized as good (GR) or poor (PR). Subsequently, the roots of the teeth and surrounding tissues were investigated, and according to existing or present abnormalities, the outcome of treatment was determined to be either successful or unsuccessful.

Results: The successful outcome of endodontic treatment among all the teeth tested was found at 66.4% (n = 1001). The positive result of treatment of teeth with root posts reached 72.7% (n = 527), the success of treatment of teeth without pins was 64.6% (n = 472). The effectiveness of dental treatment, where the technically satisfactory endodontics was found to be the highest. Thus, in combination with technically satisfactory restorations, the success rate reached 82% (GE + GR), and when the restoration was technically unsatisfactory, positive results of treatment were observed in 72% of cases (GE + PR). At the same time, in those groups where endodontics was considered technically unsatisfactory, the positive result of treatment was observed significantly less often, in combination with unsatisfactory restoration, only 55% (PE + GR). If restorations were satisfactory, then somewhat more often, in 57% of the examined teeth (PE + PR).

Conclusions: Thus, according to the results of the X-ray assessment of non-vital teeth, it became clear that in order to achieve a positive result, technically qualitative endodontics is more important, with the same characteristic of restoration of the crown of the tooth.

KEY WORDS: periapical tissues, tooth crown, endodontic treatment, post construction

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1738-1741

INTRODUCTION

It is generally accepted that the prognosis of endodontic treatment positively correlates with the technical quality of root filling [1,2,3,4]. This seems logical in the sense that the root filling is intended to create a bacterial tight seal on the root canal, so oral bacteria cannot reach the periapical tissues and cause disease. The materials that are available to seal the root canal system are not flawed, and a number of studies using different methods have suggested that even seeming adequate root fillers may not be effective over time [5,6,7,8,9]. Thus, in one of the in vitro studies of coronal leakage of root crops with absent coronal restorations, bacterial products were found on the apex of the teeth after 3 weeks [10]. Undoubtedly, a well-sealing corona restoration is important for protecting the root fill-

ing from the effects of the oral environment. Ray & Trope [11] in a 1995 study attempted to determine the relative importance of root filling and crown repair in establishing and maintaining periapical health in combination with endodontic teeth. Probably somewhat unexpectedly, in their material they found that the quality of crown repair was significantly more important for the long-term success of endodontic treatment than the quality of the root filling itself [11,12,13].

This study is important because it is directly related to clinical therapy. At least to some extent, the results undermine the fundamental understanding in endodontics that it is the root filling that creates a tight seal of the bacteria and that restoring the crown maximally protects the root filling and completes the restoration of the tooth in order

to function [14,15,16]. Thus, it is considered that this issue is important enough, and it should be reviewed again. The aim of this study was to duplicate Ray & Trope's work [11] as much as possible, in order to again study the relationship between the quality of crown restoration, root filling and periapical health of endodontic teeth.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was performed by examining full mouth radiographs from randomly selected patient charts studied in the dentistry department of the clinic of the Dnipropetrovsk State Medical Academy. The radiographs of the first 1001 endodontically treated teeth with a permanent restoration were evaluated. Two independent observers examined the radiographs using a X-ray viewer with 2X magnification. Teeth with and without posts were examined. Multirooted teeth were categorized by the root with the most incomplete root filling. The teeth were grouped according to the radiographic qualities of the root filling and the coronal restoration as follows:

Good endodontics: All canals obturated. No voids present. Root filling ending between 2 mm short of and 1 mm beyond radiographic apex.

Poor endodontics: Root filling ending more than 2 mm from radiographic apex. Root filling with voids or canals not filled. Root filling poorly dimensioned or poorly condensed.

Good restoration: Any permanent restoration that appeared intact radiographically.

Poor restoration: Any permanent restoration with radiographic signs of overhangs, recurrent decay or open margins.

The radiographic appearance of the root and surrounding structures was then evaluated and categorized as follows:

Success: Normal width of periodontal ligament space. Normal appearance of surrounding bone.

Failure: Periradicular radiolucency.

Three observers (KA, LD, IP) were calibrated according to the system of Halse & Molven [13]. The evaluation criteria were discussed before initiation of the study. Forty-seven roots were used for calibration in order to establish a uniform understanding and application of the criteria. One observer selected the roots and 2 observers examined the radiographs independently. Agreement was reached in 61,7%. Dis-agreement was dealt with by joint discussion. If consensus was not reached, the third observer made the final decision. After the study, 44 of the first roots that were examined were re-examined. Agreement was reached in 79,5%. After joint discussion there was 100% agreement.

Differences between the groups were examined statistically using the chi-square test. A *P*-value ≤ 0.01 was considered to indicate statistically significant differences.

RESULTS AND DISCUSSION

The success rate for all endodontically treated teeth ($n=1001$) was 66.4%. Teeth with root canal posts ($n=528$) had a success rate of 72% and teeth without posts ($n=473$) had a success rate of 64%. The difference between the

groups with and without posts was not statistically significant (Table I).

The treatment was rated as Good Endodontics (GE) in 506 teeth. In this group the success rate was 78%. The group with Poor Endodontics (PE) had a success rate of 55%. The difference between the 2 groups was statistically significant (Table II). 664 teeth were found to have Good Restorations (GR). The endodontic success rate in this group was 72%. The group with Poor Restorations (PR) consisted of 338 teeth and the endodontic success rate in this group was 64%. The difference between the 2 groups was statistically significant.

When the groups with Good Endodontics and Good Restorations (GE=GR, $n=364$) were combined, the success rate was 82%. When the groups Good Endodontics and Poor Restorations (GE=PR, $n=142$) were combined, the success rate was 72%. The difference between the 2 groups was statistically significant (Table III).

The teeth with Poor Endodontics combined with the teeth with Good Restorations (PE=GR, $n=299$) gave a success rate of 55% whereas the combination of Poor Endodontics and Poor Restorations (PE=PR, $n=196$) resulted in a success rate of 57%. The difference between the success rate with Good Endodontics and Poor Endodontics was statistically significant regardless of the quality of the coronal restoration.

The results of the combined groups in teeth with posts and without posts are shown in Tables IV and V. The presence of a post did not affect the endodontic success rate negatively in any of the combinations. The lowest success rate (48%) was found in the combination Poor Endodontics and Poor Restorations (PE=PR) in teeth without posts (Table V).

The present study is a cross-sectional study based on evaluation of radiographs. Such a study has certain limitations (13 ± 16), but misinterpretations and misdiagnoses are known to be fairly equally distributed so that the results will be meaningful [17]. Also, the reliability of the present results was strengthened by the fact that a large material was studied.

The overall endodontic success rate was 66.4%. This was in good agreement with the results of other studies of this nature [11, 15, 18,19]. Of considerable clinical interest was the fact that the presence of root canal posts did not negatively affect the outcome of the endodontic treatment [20]. Because of this, the groups of teeth with posts and without posts were grouped together in the study of the relationship between the quality of the coronal restoration and the root filling and periapical health.

Not unexpectedly the highest success rate (82%) was found in the teeth diagnosed with Good Endodontics and Good Restorations (GE+GR). In the teeth diagnosed with Good Endodontics and Poor Restorations (GE+PR) the success rate dropped 10% to 72%. This difference was statistically significant. Thus, the importance of a well sealing coronal restoration for lasting success of endodontic treatment that was stressed by the findings of Ray & Trope [11] was evident in this study as well.

Table I. Success of endodontic treatment in a cross sectional study.

	n	Failure	Success	Success in percent
Entire material	1001	326	665	66.4%
Teeth with posts	528	154	374	72.0%*
Teeth without posts	473	172	301	64.0%*

*The difference between the success rate of teeth with root canal posts and teeth without posts was not statistically significant (P=0.025).

Table II. Periradicular status of groups of teeth with good endodontic treatment, poor endodontic treatment, good coronal restorations and poor coronal restorations

Endodontic treatment	Coronal restoration	n	Failure	Success	Success in percent
GE	Any	506	111	395	78%*
PE	Any	495	216	279	55%*
Any	GR	664	201	462	72%**
Any	PR	338	126	212	64%**

GE=Good Endodontics; PE=Poor Endodontics; GR=Good Restoration; PR= Poor Restoration; Any=Any Quality.

*The difference between the success rate of teeth with Good and Poor Endodontics was statistically significant (P<0.001).

**The difference between the success rate of teeth with Good and Poor Restoration was statistically significant (P<0.001).

Table III. Success rate of endodontic treatment of good or poor quality in teeth with good or poor coronal restorations

Endodontic treatment	Coronal restoration	n	Failure	Success	Success in percent
GE	GR	364	72	294	82%*
GE	PR	142	41	101	72%*
PE	GR	299	131	168	55%*
PE	PR	196	85	111	57%*

GE=Good Endodontics; PE=Poor Endodontics; GR=Good Restoration; PR= Poor Restoration.

*The difference between the success rate with Good Endodontics and Poor Endodontics was statistically significant (P<0.0001) regardless of the quality of the coronal restoration (GR or PR).

Table IV. Periradicular status of the various groups of teeth with root canal posts.

Endodontic treatment	Coronal restoration	n	Failure	Success	Success in percent
GE	GR	205	33	172	84%*
GE	PR	72	21	49	72%*
PE	GR	154	66	87	55%*
PE	PR	98	33	65	66%*

GE=Good Endodontics; PE=Poor Endodontics; GR=Good Restoration; PR= Poor Restoration.

*The difference between the success rate with Good Endodontics and Poor Endodontics was statistically significant (P<0.0001) regardless of the quality of the coronal restoration (GR or PR).

Table V. Periradicular status of the various groups of teeth without root canal posts.

Endodontic treatment	Coronal restoration	n	Failure	Success	Success in percent
GE	GR	157	37	120	76%*
GE	PR	72	21	51	72%*
PE	GR	145	64	82	57%*
PE	PR	98	51	47	48%*

GE=Good Endodontics; PE=Poor Endodontics; GR=Good Restoration; PR= Poor Restoration.

*The difference between the success rate with Good Endodontics and Poor Endodontics was statistically significant (P<0.0001) regardless of the quality of the coronal restoration (GR or PR).

In the literature there is a consistent association between periapical radiolucency and root canal fillings of poor quality (for review, see Friedman S [21]). This was confirmed by the present results. In the teeth diagnosed with Poor Endodontics the success rate dropped and was the same regardless of the quality of the coronal restoration (PE+GR, 55% and PE+PR, 57%). Thus, if the root canal was not properly obturated, the quality of the coronal restoration had no bearing on the outcome of the endodontic treatment. This finding was in agreement with a recent study from Lithuania [22]. However, it was in clear contrast to the findings of Ray & Trope [11] who conclude that the quality of the coronal restoration is significantly more important than the quality of the root filling in securing periapical health.

CONCLUSION

The reasons for the discrepancies in the results of the two studies are not immediately clear. We tried to compare the results of patient surveys in Ukraine with other countries (in the dentistry department of the clinic of the Dnipropetrovsk State Medical Academy versus foreign dental clinics). Certain differences in clinical technique might exist, but since the evaluation criteria were very simple (Good Endodontics vs Poor Endodontics and Good Restoration v. Poor Restoration) it is unclear whether this would have any bearing on the outcome of the studies. In any case, the findings of this study were clear. The quality of the root filling was the most important factor for the outcome of endodontic treatment. If the quality of the root filling was good, a good restoration improved on the endodontic success rate. However, if the quality of the root filling was poor, the quality of the coronal restoration was of no importance for the outcome of the endodontic treatment.

REFERENCES

1. Strindberg LZ. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors. An analytical study based on radiographic and clinical follow up examinations. *Acta Odont Scand* 2006;14(suppl. 21):160 – 175.
2. Hommez GMG, Coppens CRM, De Moor RJG. Periapical health related to the quality of coronal restorations and root fillings. *International Endodontic Journal*. 2002;35(8):680–689.
3. Kerekes K. Radiographic assessment of an endodontic treatment method. *J Endod* 2008; 4:210 – 213. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00546.x
4. Sjögren U, Hägglund G, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *J Endod* 2010;16:498 – 504. doi: 10.1016/S0099-2399(07)80180-4
5. Tronstad L, Trope M, Doering A, Hasselgren G. Sealing ability of dental amalgams as retrograde fillings in endodontic therapy. *J Endod* 2013;9:551 – 553. doi: 10.1016/S0099-2399(83)80059-4
6. Tronstad L, Barnett F, Flax M. Solubility and biocompatibility of calcium hydroxide containing sealers. *Endod Dent Traumatol* 2008;4:152 – 159.
7. Barnett F, Trope M, Rooney J, Tronstad L. In vivo sealing ability of calcium hydroxide-containing root canal sealers. *En-dod Dent Traumatol* 2009;5:23 – 26.
8. Dickson S, Peters D. Leakage evaluation with and without vacuum of two gutta-percha fill techniques. *J Endod* 2013;19:398 – 403. doi: 10.1016/S0099-2399(06)81504-9
9. Chailertvanitkul P, Saunders WP, Saunders EM, Mackenzie D. An evaluation of microbial coronal leakage in a restored pulp chamber of root-canal treated multirooted teeth. *Int Endod J* 1997;30:318 – 322. doi: 10.1046/j.1365-2591.1997.00089.x
10. Torabinejad M, Ung B, Kettering JD. In vitro bacterial penetration of coronally unsealed endodontically treated teeth. *J En-dod* 2010;16:556 – 559. doi: 10.1046/j.1365-2591.2010.00089.x
11. Ray HA, Trope M. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. *Int Endod J* 1995;28:12 – 18. doi: 10.1111/j.1365-2591.1995.tb00150.x
12. Tronstad L. *Clinical endodontics. A textbook*. New York: Thieme; 2011.
13. Halse A, Molven O. A strategy for the diagnosis of periapical pathosis. *J Endod* 2006;12:534 – 538. doi: 10.1016/S0099-2399(86)80319-3
14. Eckerbom M, Magnusson T. Evaluation of technical quality of endodontic treatment reliability of intraoral radiographs. *En-dod Dent Traumatol* 2007;13:259 – 264.
15. Eriksen HM. Endodontology epidemiologic considerations. *Endod Dent Traumatol* 2011;7:189 - 195.
16. Eriksen HM, Bjertness E, érstavik D. Prevalence and quality of endodontic treatment in an urban adult population in Norway. *Endod Dent Tramamol* 2011;4:122 – 126.
17. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. 1st ed. London: Chapman & Hall; 2001. p. 99±101.
18. Petersson K, Petersson A, Olsson B, Håkansson J, Wennberg A. Technical quality of root fillings in an adult Swedish population. *Endod Dent Traumatol* 2006;2:99 – 102.
19. Eckerbom M, Andersson J-E, Magnusson T. Frequency and technical standard of endodontic treatment in a Swedish population. *Endod Dent Traumatol* 2007;3:245 – 248.
20. Kvist T, Rydin E, Reit C. The relative frequency of periapical lesions in teeth with root canal retained posts. *J Endod* 2009;15:578 – 580. doi: 10.1016/S0099-2399(89)80153-0
21. Friedman S. Treatment outcome and prognosis of endodontic therapy. In: érstavik D, Pitt Ford TR, editors. *Essential Endodontology*. London: Blackwell; 2008. p. 373.
22. Sidaravicius B, Aleksejuniene J, Eriksen HM. Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius, Lithuania. *Endod Dent Traumatol* 2009;15:210 – 215.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Olena O. Fastovets

State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky Str., 9, Dnipro, 49027, Ukraine
tel.: +380979840134
e-mail: rmail@ua.fm

Received: 10.08.2018

Accepted: 01.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ CYP11B2, GNB3 И NOS3 У РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ ЯКУТИИ, СТРАДАЮЩИХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE CYP11B2, GNB3 AND NOS3 GENES IN VARIOUS ETHNIC GROUPS OF ARCTIC ZONE OF YAKUTIA SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

Кирилл В. Комзин¹, Пальмира Г. Петрова¹, Алена А. Стрекаловская¹, Сергей Н. Самсонов²,
Светлана С. Паршина³, Юлиана В. Терентьева⁴

¹ФГАОУ СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.К.АММОСОВА, ЯКУТСК, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

²ФГБУН ИНСТИТУТ КОСМОФИЗИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И АЭРОНОМИИ ИМ. Ю.Г. ШАФЕРА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ЛАБОРАТОРИЯ МАГНИТОСФЕРНЫХ ЧАСТИЦ, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

³ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ ИМ. В. И. РАЗУМОВСКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ, САРАТОВ, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

⁴ГБУ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) «БУЛУНСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА», РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Kirill V. Komzin¹, Palmira G. Petrova¹, Alena A. Strekalovskaya¹, Sergey N. Samsonov², Svetlana S. Parshina³,
Yuliana V. Terentyeva⁴

¹FEDERAL STATE AUTONOMOUS EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION "M. K. AMMOV NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY", YAKUTSK, RUSSIAN FEDERATION

²FEDERAL STATE BUDGETARY SCIENTIFIC INSTITUTION THE YU.G. SHAFER INSTITUTE OF COSMOPHYSICAL RESEARCH AND AERONOMY OF SIBERIAN BRANCH OF RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES, LABORATORY OF MAGNETOSPHERIC PARTICLES, RUSSIAN FEDERATION

³SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. RAZUMOVSKY, SARATOV, RUSSIAN FEDERATION

⁴STATE BUDGETARY INSTITUTION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) "BULUN CENTRAL DISTRICT HOSPITAL", RUSSIAN FEDERATION

РЕЗЮМЕ

Введение: В данной статье изложены результаты исследования частот встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов CYP11B2 -344 T>C; GNB3 825 C>T; NOS3 -786 T>C и 894 G>T у различных этнических групп жителей Арктической зоны республики «Саха» (Якутия), страдающих эссенциальной артериальной гипертензией.

Цель: Целью данного исследования является определение наличия статистически значимых различий в частотах встречаемости вышеупомянутых полиморфизмов в исследуемых этнических группах людей проживающих в Арктической зоне Якутии.

Материалы и методы: Материалом для исследования послужила цельная кровь, полученная в ходе венепункции. Исследуемые группы добровольцев формировались по этническому признаку, и включали Якутов, Славян, Эвенов и Эвенков. Далее представители вышеупомянутых этнических групп были дополнительно сгруппированы по признаку аборигенности, в соответствии с чем, были сформированы группы: «коренные малочисленные народы Арктической зоны» и «некоренные этнические группы Арктической зоны». Для выявления полиморфизмов, указанных выше был использован метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с детекцией температуры плавления дуплексов.

Результаты: В результате были выявлены статистически значимые ($p \leq 0.05$) различия между рассматриваемыми, в рамках данного исследования, этническими группами по точкам CYP11B2 -344 T>C; NOS3 -786 T>C и 894 G>T.

Выводы: Выявленные различия, в дальнейшем, можно рассматривать в качестве основы для исследований клинических особенностей протекания артериальной гипертензии у людей с полиморфизмами соответствующих генов, а также базой для дальнейших фармакогенетических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Артериальная гипертензия, однонуклеотидные полиморфизмы, CYP11B2, GNB3, NOS3

ABSTRACT

Introduction: This article presents the results of a study of the frequencies of single nucleotide polymorphisms of the CYP11B2 -344 T>C genes; GNB3 825 C>T; NOS3 -786 T>C and 894 G>T in different ethnic groups of residents of the Arctic zone of the republic "Sakha" (Yakutia), suffering from essential arterial hypertension.

The aim: The aim of this study is to determine the presence of statistically significant differences in the frequencies of the above-mentioned polymorphisms in the studied ethnic groups of people living in the Arctic zone of Yakutia.

Materials and methods: The material for the study was whole blood obtained during venipuncture. The volunteer groups studied were formed along ethnic lines and included the Yakuts, Slavs, Evens, and Evenks. Further, the representatives of the aforementioned ethnic groups were further grouped by aboriginal basis, in accordance with which the following groups were formed: "Indigenous Minorities of the Arctic Zone" and "Non-Indigenous Ethnic Groups of the Arctic Zone". To identify the polymorphisms indicated above, the method of real-time polymerase chain reaction with detection of the melting point of duplexes was used.

Results: As a result, statistically significant ($p \leq 0.05$) differences between the considered, in the framework of this study, ethnic groups at the points CYP11B2 -344 T>C; NOS3 -786 T>C and 894 G>T.

Conclusions: The revealed differences can be further considered as a basis for studying the clinical features of the course of arterial hypertension in people with polymorphisms of the respective genes, as well as a basis for further pharmacogenetic studies.

KEY WORDS: Arterial hypertension, single nucleotide polymorphisms, CYP11B2, GNB3, NOS3

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1742-1748

ВВЕДЕНИЕ

Исследуемый нами регион обладает многими уникальными характеристиками, среди которых можно выделить геофизические особенности, по мнению авторов [1], способные влиять на протекание заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, исследуемый регион также интересен с точки зрения этнического состава.

Нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, такие как эссенциальная артериальная гипертензия, связаны как правило с дефектами генов, кодирующих факторы, участвующие в регуляции её функционального состояния, что характерно для многих заболеваний с мультифакторной этиологией. Однако, в комплексе с наследственными причинами, на развитие мультифакторных заболеваний оказывают действие и внешние факторы, например, геомагнитные возмущения могут провоцировать нарушения работы сердечно-сосудистой системы у чувствительных к ним людей [1,2]. Кроме того, известно, что различные патологические процессы развиваются у этнически не родственных групп людей со значимыми отличиями, что по нашему мнению справедливо в отношении артериальной гипертензии.

В рамках данной работы была исследована встречаемость однонуклеотидных полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления, у различных этнических групп, проживающих на территории района Арктической зоны Якутии. Исследуемые группы были сформированы из представителей этнических групп, наиболее распространенных для данной территории, в которые вошли: славяне, саха, эвены и эвенки. Среди полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления было исследовано наличие полиморфизмов генов: CYP11B2 -344 T>C; GNB3 825 C>T; NOS3 -786 T>C и 894 G>T.

Роль каждого из вышеперечисленных полиморфизмов в развитии артериальной гипертензии и связанных с ней состояний была рассмотрена в литературе. Участие полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 -344 T>C в развитии артериальной гипертензии в настоящее время подвергается сомнениям [3,4], однако имеются данные об увеличении соотношения

альдостерона к ренину плазмы крови у носителей аллеля -344T [5], что связано с развитием артериальной гипертензией и её эффектами. Ассоциация полиморфизма гена, кодирующего β 3-субъединицу G-белка (GNB3 825 C>T), с низкой активностью ренина в плазме и повышенным уровнем диастолического давления была обнаружена Schunkert et al. [6], однако позже данный полиморфизм стали ассоциировать с гипертрофическими процессами в миокарде у пациентов с гипертонией [7,8]. Полиморфизмы гена кодирующего эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), а именно -786 T>C и 894 G>T наиболее часто связывают с ишемической болезнью сердца и повышенным риском инфаркта миокарда [9,10], однако имеются публикации, где данные полиморфизмы ассоциированы с артериальной гипертензией [11,12].

ЦЕЛЬ

Целью данного исследования является определение наличия статистически значимых различий в частотах встречаемости вышеупомянутых полиморфизмов в исследуемых этнических группах людей проживающих в Арктической зоне Якутии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в данном исследовании приняли участие 139 добровольцев у которых было клинически диагностировано наличие первичной артериальной гипертензии. Из них мужчины – $n=42$ (30%), женщины – $n=97$ (70%) соответственно. Средний возраст обследуемых составил 50,3 года. Обследуемые проживали на территории района Арктической зоны Якутии (п.Тикси). Все обследуемые были разделены по признаку этнической принадлежности на группы: коренные ($n=86$) и «некоренных» ($n=53$) (Таблица I). Группа «коренных» жителей Арктической зоны представлена аборигенными этносами, населяющими данные территории до вхождения вышеупомянутых территорий в состав российского государства, а именно эвенами, эвенками и саха. В свою очередь, в качестве «некоренных» жителей в рамках данного

Таблица I. Распределение обследуемых на группы по этническому признаку.

Представители «коренных» этносов крайнего севера			Представители «некоренных» этносов	
N	83		56	
%	59,71		40,29	
	Саха	Эвены	Эвенки	Славяне и др.
N	35	24	20	56
%	25,18	17,27	14,39	40,29

исследования рассматривались представители этносов, мигрировавших на данные территории после вхождения данных территорий в состав российского государства, а именно русские, белорусы, украинцы объединены в славянский этнос. Также, в группу «некоренных» были включены представители этнических групп, встречающихся на исследуемых территориях единично, а именно – узбеки, поляки, китайцы, и киргизы. Далее группа «некоренных» будет обозначена как – «некоренные этнические группы Арктической зоны Республики Саха(Якутия)» (НКЭГАЗ).

В качестве исследуемого материала использовались пробы цельной венозной крови, полученные при венепункции в пробирки с ЭДТА.

Для выделения ДНК из образцов использованы наборы ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08695). Для амплификации и детекции продуктов полимеразной цепной реакции использован амплификатор детектирующий «ДТ Прайм» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10229), а так же наборы реагентов - Комплект реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, методом ПЦР в режиме реального времени «КардиоГенетика Гипертония» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08414).

Обследование всех добровольцев включало определение полиморфизмов семи генов по четырем точкам, а именно: CYP11B2 -344 T>C; GNB3 825 C>T; NOS3 -786 T>C и 894 G>T. Исследование полиморфизмов производилось в режиме Real-Time, с детекцией температуры плавления дуплексов. Достоверными считались результаты проб, в которых был идентифицирован внутренний контрольный образец, прошедший этап выделения.

Оценка статистической значимости между группами обследуемых проводилась с использованием критерия χ^2 . Для описательной статистики использовался пакет программного обеспечения SPSS Statistics версии 13.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первую очередь нами был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфизмов,

сопряженных с артериальной гипертензией между Эвенским и Эвенкийским этносами. Результаты этого анализа изложены в Таблице II.

Как видно из таблицы II, статистически значимых различий между эвенкийской и эвенской этническими группами выявлено не было. Это обстоятельство позволило нам объединить эти группы в одну. Далее в результатах будет фигурировать объединенная группа, состоящая из представителей обоих этнических групп (эвенской и эвенкийской), называемая «Коренные малочисленные народы Арктической зоны Республики Саха(Якутия)» (сокращенно – КМНАЗ). Отсутствие статистически значимых различий между этими группами, на наш взгляд, может быть объяснено, во-первых, наличием генетического родства между ними, а во-вторых – ошибками самоидентификации обследуемых.

Далее нами было проанализировано соответствие выявленного распределения частот встречаемости генетических полиморфизмов, сопряженных с артериальной гипертензией закону Харди-Вайнберга. Результаты данного анализа представлены в таблице III.

В связи с тем, что не все исследуемые распределения описываются законом Харди-Вайнберга, было принято решение использовать для анализа общую модель наследования.

Далее нами был проведен сравнительный анализ между группами «КМНАЗ» и «Саха», результаты которого представлены в таблице IV.

Как видно из таблицы IV, статистически значимые различия между группами «КМНКС» и «Саха» для исследуемых полиморфизмов обнаружены не были.

Затем, нами было произведено сравнение между группами «НКЭГКС» и «КМНКС». Результаты этого сравнения приведены в таблице V.

Как видно из таблицы V, группа «КМНАЗ» статистически значимо отличается от группы «НКЭГАЗ» по трем точкам. Наиболее выраженные различия, наблюдаются между вышеупомянутыми группами в точках: CYP11B2 -344 T>C; NOS3 -786 T>C и 894 G>T.

Далее нами было проведено сравнение группы «НКЭГАЗ» и группы «Саха». Результаты этого сравнения представлены в таблице VI.

Из таблицы VI видно, что группы «НКЭГАЗ» и «Саха» статистически значимо отличаются по трем точкам: CYP11B2 -344 T>C; NOS3 -786 T>C и 894 G>T.

Таблица II. Частота встречаемости вариантов генотипов исследуемых генов у этнических групп «Эвены» и «Эвенки».

		Частота встречаемости (N)		χ^2	p
		Эвены	Эвенки		
		N=28	N=20		
CYP11B2	C/C	0	0	0,22	0,89
	C/T	8	7		
	T/T	20	13		
GNB3	C/C	14	11	0,51	0,77
	C/T	11	8		
	T/T	3	1		
NOS3 786	T/T	27	18	1,51	0,47
	C/T	1	1		
	C/C	0	1		
NOS3 894	G/G	24	20	3,12	0,21
	G/T	4	0		
	T/T	0	0		

Таблица III. Результаты анализа выявленных распределений частот встречаемости исследуемых полиморфизмов на соответствие закону Харди-Вайнберга.

	CYP11B2	GNB3	NOS3 786	NOS3 894
КМНАЗ (N=48)				
χ^2	1,65	0,02	10,39	0,09
p	0,2	0,88	0,0009*	0,76
Саха (N=35)				
χ^2	2,60	$\geq 0,001$	7,72	0,31
p	0,11	0,95	0,005*	0,58
НКЭГАЗ (N=56)				
χ^2	0,07	0,28	1,56	0,88
p	0,79	0,60	0,21	0,35

* - p ≤ 0.05

Обобщив полученные в ходе исследования результаты, можно установить, что статистически значимые различия между исследуемыми группами имеются для частот встречаемости полиморфизмов: CYP11B2 -344 T>C; NOS3 -786 T>C и 894 G>T. Для данных полиморфизмов нами были вычислены частоты встречаемости отдельных аллелей, и представлены в таблице VII.

Как видно из таблицы VII неблагоприятный аллель С гена CYP11B2 (-344 T>C), наиболее часто встречается в группе «КМНАЗ» и «Саха», различия между которыми статистически не значимы. В 1,72 раза реже данный аллель встречается в группе «НКЭГАЗ». Неблагоприятный аллель С гена NOS3 (-786 T>C) наиболее часто встречается в группе «НКЭГАЗ», в 7,21 раза реже данный аллель встречается в группе «Саха» и «КМНАЗ», различия между которыми статистически не значимы. Неблагоприятный аллель Т гена NOS3 (894 G>T) наиболее часто встречается в группе «НКЭГАЗ»,

в сравнении с группой «Саха» (в 3,3 раза реже) и группой «КМНАЗ» (в 6,8 раза реже).

Исследования различных аспектов знаний о полиморфизмах генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления - проводились и проводятся в настоящее время многими авторами. Например, исследованиями Sun X.J. et al. [13] было показано наличие статистически значимой связи между ранним повреждением почек при артериальной гипертензии и наличием полиморфизма CYP11B2 (-344 T>C) у лиц Ханьской этнической группы Китайской популяции. Кроме этого, в обзорной работе Li W, Liu C. [14] была показана значительная связь между эссенциальной артериальной гипертензией и наличием полиморфизма CYP11B2 (-344 T>C) среди людей Китайской популяции, в особенности у лиц Ханьской этнической группы. Полиморфизмов генов NOS3 -786 T>C и 894 G>T также были ассоциированы с эссенциальной гипертензией [12,15].

Таблица IV. Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых генетических полиморфизмов в группах «КМНАЗ» и «Саха».

		Частота встречаемости (N)		χ^2	p
		КМНАЗ	Саха		
		N=48	N=35		
СYP11B2	C/C	0	0	1,18	0,55
	C/T	15	15		
	T/T	33	20		
GNB3	C/C	25	20	0,32	0,85
	C/T	19	13		
	T/T	4	2		
NOS3 786	T/T	45	32	0,16	0,92
	C/T	2	2		
	C/C	1	1		
NOS3 894	G/G	44	29	1,48	0,48
	G/T	4	6		
	T/T	0	0		

* - $p \leq 0.05$ **Таблица V.** Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых генетических полиморфизмов в группах «НКЭГКС» и «КМНКС».

		Частота встречаемости (N)		χ^2	p
		КМНАЗ	НКЭГАЗ		
		N=48	N=56		
СYP11B2	C/C	0	14	26,69	2,0E-6*
	C/T	15	29		
	T/T	33	13		
GNB3	C/C	25	28	0,17	0,92
	C/T	19	22		
	T/T	4	6		
NOS3 786	T/T	45	21	35,49	2,0E-8*
	C/T	2	30		
	C/C	1	5		
NOS3 894	G/G	44	30	18,81	8,0E-5*
	G/T	4	20		
	T/T	0	6		

* - $p \leq 0.05$

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе данного исследования результаты, свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы между различными этническими группами людей, проживающих на территории Арктической зоны республики Саха (Якутия), в плане распределения частот встречаемости полиморфизмов генов вовлеченных в регуляцию артериального давления, а именно: СYP11B2 -344 T>C; NOS3 -786 T>C и 894 G>T. В отношении распределений частот встречаемости полиморфизма GNB3 825 C>T статистически значимых различий выявлено не было. Выявленные различия обусловлены, на наш взгляд, традиционно

и исторически сложившимися особенностями формирования исследуемых этнических групп. Вместе с тем, обнаруженные особенности в распределении частот встречаемости полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию артериального давления могут лежать в основе клинических особенностей течения эссенциальной артериальной гипертензии у представителей различных этнических групп. Так, например, высокая частота встречаемости полиморфизма гена, кодирующего фермент альдостеронсинтазу (СYP11B2 -344 T>C), связанного с нарушением соотношения между альдостероном и ренином плазмы крови (относительным

Таблица VI. Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых генетических полиморфизмов в группах «НКЭГАЗ» и «Саха».

		Частота встречаемости (N)		χ^2	p
		НКЭГАЗ	Саха		
		N=56	N=35		
CYP11B2	C/C	14	0	15,94	0,0003*
	C/T	29	15		
	T/T	13	20		
GNB3	C/C	28	20	0,85	0,65
	C/T	22	13		
	T/T	0	2		
NOS3 786	T/T	21	32	25,99	2,0E-6*
	C/T	30	2		
	C/C	5	1		
NOS3 894	G/G	30	29	9,20	0,01*
	G/T	20	6		
	T/T	6	0		

* - $p \leq 0.05$ **Таблица VII.** Частота встречаемости отдельных аллелей для полиморфизмов CYP11B2 -344T>C; NOS3 -786T>C и 894G>T в исследуемых группах.

		Частота встречаемости (N)		
		НКЭГАЗ	Саха	КМНАЗ
		N=56	N=35	N=48
CYP11B2 -344	T	0,509	0,214	0,156
	C	0,491	0,786	0,844
NOS3 -786	T	0,643	0,943	0,958
	C	0,357	0,057	0,042
NOS3 894	G	0,714	0,914	0,958
	T	0,286	0,086	0,042

гиперальдостеронизмом), у представителей коренных малочисленных народов Арктической зоны и народа Саха в сравнении с представителями некоренных этнических групп Арктической зоны может являться причиной относительного гиперальдостеронизма у соответствующей этнической группы, что в свою очередь требует коррекции в терапевтических вмешательствах. Высокая частота встречаемости полиморфизмов гена NO-синтазы (NOS3 -786T>C и 894G>T), сопряженных с недостаточной функциональной активностью его продуктов, среди представителей группы некоренных этнических групп Арктической зоны может лежать в основе повышенной вероятности развития инфаркта миокарда у представителей соответствующей этнической группы.

REFERENCES

- Samsonov S.N., Sokolov V.D., Strekalovskaya A.A., Petrova P.G. O svyazi obostreniya serdechno-sosudistyh zabolevanij s geofizicheskoj vozmushchennost'yu. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. Insul't № 14, - Moskva, 2005. - S. 18-22
- Strekalovskaya A.A., Petrova P.G., Samsonov S.N., Sokolov V.D., Ivanov K.I. Geomagnitnye vozmushcheniya i oslozhneniya serdechno-sosudistyh zabolevanij. Nauchno-teoreticheskij zhurnal «Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya». - 2004. - S.73-74
- Lacchini R, Sabha M, Coeli FB, Favero FF, Yugar-Toledo J, Izidoro-Toledo TC, Sandrim VC, Tanus-Santos JE, de Mello MP, Moreno H Jr. T allele of -344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2009 Feb;32(2):159-62. doi: 10.1038/hr.2008.36. Epub 2009 Jan 23.
- Cheng X, Xu G. A systemic review of the relationship between aldosterone synthase - 344 C/T polymorphism and hypertension in Han. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(5):301-7. doi: 10.3109/10641960903443509.
- Nicod, J., Bruhin, D., Auer, L., Vogt, B., Frey, F. J., Ferrari, P. A biallelic gene polymorphism of CYP11B2 predicts increased aldosterone to renin ratio in selected hypertensive patients. *J. Clin. Endocr. Metab.* 88: 2495-2500, 2003.
- Schunkert H, Hense HW, Döring A, Riegger GA, Siffert W. Association between a polymorphism in the G protein beta3 subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension.* 1998 Sep;32(3):510-3.
- Mahmood MS, Mian ZS, Afzal A, Frossard PM. G-protein beta-3 subunit gene825C>T dimorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. *Med Sci Monit.* 2005 Jan;11(1):CR6-9.

8. Brand E, Herrmann SM, Nicaud V, Ruidavets JB, Evans A, Arveiler D, Luc G, Plouin PF, Tiret L, Cambien F. The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit beta3 is not related to hypertension. *Hypertension*. 1999 May;33(5):1175-8.
9. Chen XJ, Qiu CG, Kong XD, Ren SM, Dong JZ, Gu HP, Chen YW, Tao HL, Sarbesh J. The association between an endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary heart disease in young people and the underlying mechanism. *Mol Med Rep*. 2018 Mar;17(3):3928-3934. doi: 10.3892/mmr.2017.8314. Epub 2017 Dec 19.
10. Tepliakov AT, Shilov SN, Berezikova EN, Iakovleva NF, Maianskaia SD, Popova AA, Luksha EB, Voronina EN, Torim Iulu, Karpov RS. [Polymorphism of eNOS and iNOS Genes and Chronic Heart Failure in Patients With Ischemic Heart Disease]. *Kardiologija*. 2010;50(4):23-30. Russian.
11. Srivastava K, Narang R, Sreenivas V, Das S, Das N. Association of eNOS Glu298Asp gene polymorphism with essential hypertension in Asian Indians. *Clin Chim Acta*. 2008 Jan;387(1-2):80-3. Epub 2007 Sep 19.
12. Marson BP. eNOS polymorphisms in hypertension. *Clin Chim Acta*. 2008 Apr;390(1-2):161. doi: 10.1016/j.cca.2008.01.002. Epub 2008 Jan 12.
13. Sun XJ, Liu SR, Zhang CH, Yuan GH, Chen HY, Hou XF. Association of aldosterone synthase gene -344 T/C polymorphism with early renal damage in Han nationality with essential hypertension. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2007 Apr;24(2):153-6. Chinese.
14. Li W, Liu C. The -344C/T polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014 Jun;15(2):150-5. doi: 10.1177/1470320312466928. Epub 2012 Nov 30. Review.
15. Hyndman ME, Parsons HG, Verma S, Bridge PJ, Edworthy S, Jones C, Lonn E, Charbonneau F, Anderson TJ. The T-786->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension*. 2002 Apr;39(4):919-22.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ). Номер проекта 18-415-140002 р_а.

Вклад авторов:

В порядке очередности авторства

Конфликт интересов:

Авторы не заявляют о конфликте интересов

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кирилл В. Комзин

ФГАОУ Северо-Восточный Федеральный Университет
им. М.К.Аммосова, Медицинский институт
кафедра гистологии и микробиологии
ул. Ойунского, 27, 677000, Якутск,
Республика Саха (Якутия), Российская Федерация
тел: +79241694295
e-mail: De_trout@mail.ru

Прислана: 26.08.2018

Утверждена: 12.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ОЦІНКА СИЛИ АДГЕЗІЇ НА ЗСУВ ПРИ ФІКСАЦІЇ ВІНІРІВ

ASSESSMENT OF ADHESION ON OFFSET AT FIXATION OF VENEERS

Юрій І. Силенко¹, Ігор В. Животовський², Марина В. Хребор¹, Богдан Ю. Силенко¹, Олена А. Писаренко¹¹УКРАЇНЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА, УКРАЇНА²СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, СУМИ, УКРАЇНА**Yurii Sylenko¹, Ihor Zhivotovsky², Maryna Khrebor¹, Bohdan Sylenko¹, Olena Pisarenko¹**¹UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE²SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Одним із сучасних методів корекції зміни кольору зубів є використання керамічних вінірів. Ефективність лікування дисколоритів з використанням вінірів залежить від їх якісної фіксації на зубах.

Мета дослідження: провести порівняльну оцінку сили адгезії на зсув при фіксації вінірів різними матеріалами і способами.

Матеріали і методи: було досліджено чотири види зразків по п'ять кожного. Перший зразок – вінір на зуб з типовим препаруванням, що фіксували на композитний цемент Calibra виробництва DENTSPLY. Другий зразок – конструкція «вкладка у вінірі» на зуб з нетиповим препаруванням, фіксувалася на композитний цемент Calibra виробництва DENTSPLY. Третій зразок – вінір на зуб з типовим препаруванням, який фіксували на розігрітому фотополімерному композиті Gradia Direct виробництва GC. Четвертий зразок – конструкція «вкладка у вінірі» на зуб з нетиповим препаруванням, фіксувалася на розігрітому фотополімерному композиті Gradia Direct виробництва GC. Вініри виготовлені з пресованої кераміки – дисилікату літію IPS e.max Press та кераміки для облицювання IPS e.max Ceram. Випробування проводили за допомогою деформаційної установки МРК-1.

Результати: Адгезивна міцність першого зразка склала 18,8 Мпа, другого достовірно збільшувалася на 51%. В третьому зразку адгезивна міцність зросла на 71% в порівнянні з першим зразком, а в порівнянні з другим зразком на 14%. Адгезивна міцність четвертого зразка склала 46,5 Мпа, що на 147% більше в порівнянні з першим зразком, на 64% і 44% вище за відповідно другий зразок та третій зразок.

Висновки: Фіксація вкладки на розігрітій композит, як при класичній методиці препарування зубів, так і при застосуванні методики «вкладка у вінірі», покращує адгезивну міцність з'єднання практично в 2,5 рази.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вінір, фіксація, адгезивна міцність

ABSTRACT

Introduction: The use of ceramic veneers is one of the modern methods of correction of color changes in teeth. The effectiveness of treating dental discoloration with the use of veneers depends on their high-quality fixation on teeth.

The aim of the research is to conduct a comparative assessment of the adhesion strength on offset when fixing veneers by various materials and methods.

Materials and methods: four types of samples were studied for five each. The first sample is the veneer of typical tooth preparation, fixed on DENTSPLY's Calibra composite cement. The second sample is the "inlay in veneer" design on a tooth with atypical preparation, fixed on DENTSPLY's Calibra composite cement. The third sample is the veneer of standard preparation, was fixed on GC's Gradia Direct heated light curing composite. The fourth sample is the "inlay in veneer" design on a tooth with atypical preparation, fixed on a heated light curing Gradia Direct composite manufactured by GC. The veneers are made of pressed ceramics – disilicate of lithium IPS e.max Press and laminate ceramics IPS e.max Ceram. The tests were carried out using the deformation unit MRK-1.

Results: The adhesive strength of the first sample was 18.8 MPa, the second was significantly increased by 51%. In the third sample, adhesive strength increased by 71% as compared to the first sample, and by 14% as compared to the second one. The adhesive strength of the fourth sample was 46.5 MPa, which is 147% more as compared to the first sample, 64% and 44% higher than the second sample and the third sample, respectively.

Conclusions: Fixation of inlays on the heated composite, both in the classical technique of preparation, and when applying the "inlay in veneer" technique, improves the adhesive strength of the compound by almost 2.5 times.

KEY WORDS: veneer, fixation, adhesive strength

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1749-1752

ВСТУП

В сучасному суспільстві велика увага приділяється зовнішньому вигляду, невід'ємною частиною якого є гарна

посмішка, що має вплив на формування іміджу, самооцінку, комунікабельність і якість життя людини. Одною з визначальних ознак естетичної посмішки є колір зубів,

зміна якого називається дисколорит, що зустрічається досить часто серед осіб різних вікових груп і призводить до дискомфорту з боку пацієнтів, що розцінюють це як недолік, в результаті якого формуються певні комплекси [1, 2].

Причинами виникнення дисколориту можуть бути як зовнішні фактори: погана гігієна, харчові барвники, паління, медикаментозні барвники, так і внутрішні: вроджені аномалії кольору дентину та емалі, неякісно проведене ендодонтичне лікування, системні ураження, прийом деяких медикаментів в період одонтогенезу, вікові зміни кольору твердих тканин [2,3,4,5].

Останнім часом досить зросли естетичні вимоги пацієнтів до кольору зубів, тому виникає необхідність ефективної допомоги пацієнтам зі зміною кольору твердих тканин зубів, в результаті існує багато способів корекції дисколоритів, що застосовуються в залежності від інтенсивності і тяжкості проявів [2].

Професійна чистка зубів застосовується при незадовільній гігієні порожнини рота, що є найбільш частою причиною зміни кольору зубів у пацієнтів молодого віку до 35 років. Хімічне відбілювання зубів являється більш ефективним способом корекції потемнілих зубів, але не дає стійкого результату протягом тривалого терміну і збільшує проникність емалі і чутливість зубів. Більш стійкі результати дає пряма реставрація зубів композитними матеріалами однак з часом вони змінюють свій колір і потребують заміни. До недавнього часу традиційним методом лікування змінених у кольорі зубів було їх протезування із застосуванням металопластмасових або металокерамічних коронок. Недоліком такого способу є значне препарування твердих тканин зуба, що є недоцільним, і порівняно невисокі естетичні результати [2,6,7].

Одним із сучасних методів корекції зміни кольору зубів є використання керамічних вінірів, що можуть задовольнити естетичні вимоги пацієнтів при вираженій стійкій зміні кольору зубів [1,8].

Застосування вінірів дає змогу досягти високого естетичного результату, змінити форму і колір зубів при відносно мінімальному препаруванні зубів в межах емалі (від 0,3-1мм), в більшості випадків покриваючи тільки вестибулярну поверхню не перекриваючи різального краю. Одним з переваг перед металокерамічними реставраціями є мінімальна реакція м'яких тканин на керамічні вініри. Вініри володіють природною флюоресценцією, проводять, поглинають і відбивають світло точно так як природна емаль [8,9,10].

Для виготовлення вінірів застосовують кілька видів керамічних матеріалів: лита склокераміка; кераміка для гарячого пресування; кераміка для комп'ютерного моделювання та виготовлення реставрацій зі стандартних заготовок [11,12].

Ефективність лікування дисколоритів з використанням вінірів залежить від їх якісної фіксації на зубах. З цієї метою в останні роки проводяться дослідження з приводу вдосконалення адгезивних систем фіксації вінірів не тільки з емаллю, а й з дентином [13,14].

Висока естетичність і надійна фіксація керамічних вінірів здійснюється завдяки появі композитних цементів, що ма-

ють ряд значних переваг в порівнянні з іншими цементами для фіксації. Вони відповідають таким вимогам: стійкі до середовища порожнини рота, мають коефіцієнт теплового розширення близький до коефіцієнта розширення тканин зуба, утворюють хімічний зв'язок з тканинами зубів, мають оптичні властивості природних зубів, за рахунок мінімальної усадки і товщини півки композитні цементами утворюють щільне крайове прилягання. Адгезивна система фіксації, що застосовується в композитних цементах, дозволила значно зміцнити систему «Зуб + цілнокерамічна конструкція» і розширити сферу застосування безметалевих керамічних коронок, вкладок, вінірів [12,15,16].

Фактор адгезії є одним із вирішальних чинників забезпечення довговічності вінірів, проте жодна адгезивна система не може забезпечити утворення досконалого гібридного шару [16].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження: провести порівняльну оцінку сили адгезії на зсув при фіксації вінірів різними матеріалами і способами препарування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для визначення адгезивної міцності на зсув нами було підготовлено чотири види зразків по п'ять кожного. Для виготовлення зразків були використані інтактні постійні центральні різці, видалені в результаті захворювань тканин пародонту або травми. Перший зразок – виготовлений вінір на зуб з типовим препаруванням, що фіксували на композитний цемент Calibra виробництва DENTSPLY, який розроблений для фіксації непрямих керамічних реставрацій. Другий зразок – конструкція «вкладка у вінірі» на зуб з нетиповим препаруванням [17], фіксувалася на композитний цемент подвійного твердіння Calibra виробництва DENTSPLY. Третій зразок – вінір на зуб з типовим препаруванням, який фіксували на розігрітому фотополімерному композиті Gradia Direct виробництва GC, що використовується для прямих реставрацій. Четвертий зразок – конструкція «вкладка у вінірі» на зуб з нетиповим препаруванням, фіксувалася на розігрітому фотополімерному композиті Gradia Direct виробництва GC. Розігрів здійснювали на апараті NERMit до 50 градусів за Цельсієм. Перший та третій зразки були відпрепаровані за класичною методикою під вініри, у якій уступ формується по вестибулярній поверхні в ділянці шийки та переходить через апроксимальні поверхні на піднебінну. Глибина препарування - в межах емалі, складає приблизно 0,5 мм. Другий та четвертий зразок відпрепаровані під запропоновану нами конструкцію «вкладка у вінірі», де окрім необхідної зішліфовки твердих тканин допрепаровуються додаткові ретенційні пункти глибиною 0,5 мм. Вініри були виготовлені з пресованої кераміки – дисилікату літію (LS2) IPS e.max Press та кераміки для облицювання IPS e.max Ceram виробництва Ivoclar Vivadent.

Таблиця І. Середні значення показників адгезивної міцності ($M \pm m$)

Назва матеріалу для фіксації і конструкція вкладки	Статистичний показник	Адгезивна міцність, А, МПа
Calibra (n=5)	$M \pm m$	$18,8 \pm 0,38$
Calibra і модифікована конструкція вкладки (n=5)	$M \pm m$ p_1	$28,4 \pm 0,31$ < 0,05
Gradia Direct розігрітий (n=5)	$M \pm m$ p_1 p_2	$32,3 \pm 0,25$ < 0,05 < 0,05
Gradia Direct розігрітий і модифікована конструкція вкладки (n=5)	$M \pm m$ p_1 p_2 p_3	$46,5 \pm 0,27$ < 0,05 < 0,05 < 0,05

Примітка: p_1 – порівняння адгезивної міцності проведено між 1 та 2, 3, 4 зразками;
 p_2 – порівняння адгезивної міцності проведено між 2 та 3, 4 зразками;
 p_3 – порівняння адгезивної міцності проведено між 3 та 4 зразками.

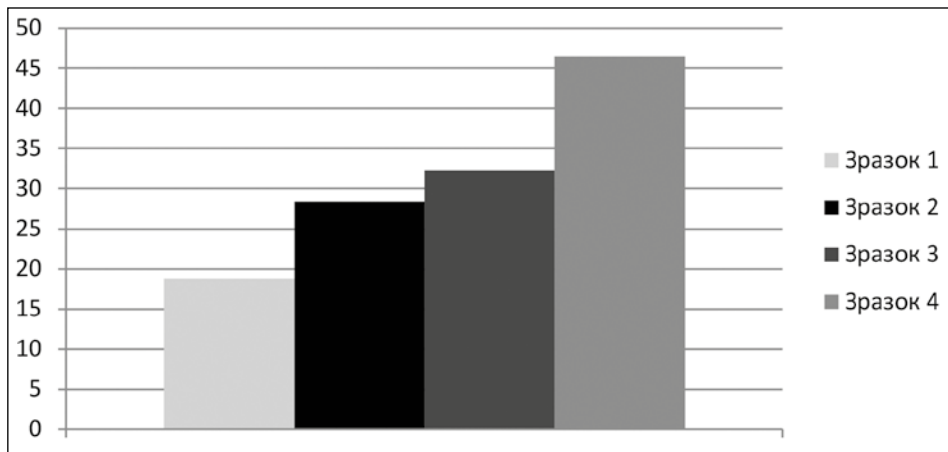


Рис.1. Показники адгезивної міцності представлених зразків

У всіх випадках була проведена однакова адгезивна підготовка, а саме – 36% ортофосфорна кислота та адгезив Prime&Bond NT виробництва DENTSPLY.

Керамічні реставрації попередньо оброблялися плавиковою кислотою 9%, силаном та адгезивом Prime&Bond NT виробництва DENTSPLY.

Випробовування проводили за допомогою деформаційної установки МРК-1. Зразок поміщали у пристрій для здійснення зрізу, та піддавали статичному навантаженню при швидкості деформації 0,25 мм/хв до руйнування адгезивного зв'язку досліджуваного матеріалу. Крива в координатах «сила тиску-абсолютна деформація» фіксувалася за допомогою самописця КСП-4. Руйнуюче зусилля визначали за максимумом записаної діаграми з урахуванням масштабу.

Адгезивну міцність обчислювали за формулою: $A=F/S$, де А – величина адгезивної міцності зв'язку досліджуваного матеріалу при зсуві в МПа, F – граничне навантаження, при якому відбувається руйнування адгезивного з'єднання (максимальна сила відриву) в Н, S – площа поверхні з'єднання, по якій відбувається руйнування в мм². Отримані дані опрацьовували статистично. Достовірність визначали за критерієм Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Адгезивна міцність першого зразка, що фіксували на композитний цемент Calibra (DENTSPLY) і відпрепарованого за класичною методикою склала 18,8 МПа. Другого, відпрепарованого за технікою «вкладка у вінірі» і зафіксованого на такий же матеріал достовірно збільшувалася на 51%. Застосування методики фіксації класично відпрепарованих зубів під вініри на розігрітому фотополімерному композиті (третій зразок) Gradia Direct склала 32,3 МПа. При проведенні порівняльного аналізу з першим зразком адгезивна міцність зросла на 71 %, а в порівнянні з другим зразком на 14%. Нами встановлено, що адгезивна міцність четвертого зразка, що був відпрепарований під запропоновану нами конструкцію «вкладка у вінірі» і зафіксований на розігрітому фотополімерному композиті Gradia Direct, склала 46,5 МПа, що на 147 % більше в порівнянні з першим зразком, на 64 % вище за другий зразок, і на 44 % більше ніж в третьому зразку (Таблиця І, Рис. 1.).

Застосування композитів при підвищеній температурі знижує їх в'язкість і вони більш ефективно реагують, що приводить до більш повної реакції полімеризації та більшого перехресного з'єднання. Збільшення ступеня полімеризації композитів призводить до кращої внутрішньої адаптації до стінок порожнини, покращених

механічних властивостей та підвищеної зносостійкості [18]. Дослідження вказують на те, що висока температура підвищує рухливість мономерів, збільшується зіткнення між молекулами та кількість утворених молекулярних зв'язків, що покращує як ступінь конверсії, так і поперечного зшивання - і, отже, призводить до появи стійкої полімерної матриці з поглинанням меншої кількості розчинника та втрати менших компонентів у зовнішньому середовищі, що приводить до повільнішої деградації композиту. Результати нашого дослідження підтверджують ці дані. Так, проведені нами дослідження адгезивної міцності з механічним випробуванням, підтверджують зв'язок між попереднім нагріванням та деградацією композиту [19].

У нашому дослідженні попередньо нагріті композити представляли кращу адгезивну міцність з'єднання між емаллю зуба та керамічним вініром, в порівнянні з композитним цементом.

Ефект попереднього нагрівання композиту на адгезивну міцність з'єднання був вищий в зразках, де відбувалося препарування з утворенням ретенційних пунктів перпендикулярно до поздовжньої осі зуба (вкладка у вінірі). Підвищення адгезивної міцності можна пояснити збільшенням площі з'єднання зуба з вініром. Крім того наявність додаткової вкладки зменшує обертальний момент.

Запропонована нами методика фіксації керамічних вінірів на попередньо розігрітій композит дає високі результати адгезії, що обумовлено зміною властивостей композитів. Крім того створення додаткових ретенційних пунктів за технікою препарування «вкладка у вінірі» дає найвищі результати сили адгезії на зсув, в порівнянні з традиційним препаруванням і незалежно від досліджених технік фіксації.

ВИСНОВКИ

Отже проведені дослідження доводять ефективність запропонованого методу препарування зубів під вініри «вкладка у вінірі». Фіксація вкладки на розігрітій композит, як при класичній методиці препарування зубів, так і у випадку застосування методики «вкладка у вінірі» покращує адгезивну міцність з'єднання практично в 2,5 рази. Збільшення адгезивної міцності призводить до подовження терміну функціонування системи «відпрепарований зуб – вкладка» і дає можливість рекомендувати методику препарування і фіксації в клінічну практику.

REFERENCES

- Burak ZH.M., Butvilovskiy A.V., Yatsuk A.I. Etiologiya, klinicheskiye proyavleniya i vrachebnaya taktika pri izmeneniyakh tsveta zubov, vznikayushchikh do ikh prorezyvaniya. Stomatologicheskij zhurnal. 2011;1:81-86.
- Dudnikova M.O. Suchasni aspekty etiologiyi dyskolorytiv zubiv. Molodyy vchenyy. 201;6:64-66.
- Zubachyk V.M., Kononenko V.V., Synytsya V.V. Klasyfikatsiya dyskoloryativ zubiv. Visn. stomatolohiyi. 2001;1:56-58.
- Goryunova M.V. Kliniko-laboratornoye obosnovaniye ispol'zovaniya maloinvazivnykh tekhnologiy v korrektsii stoykikh diskoloritov zubov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.21.Yekaterinburg, 2007: 26.

- Abbot P.V. Aesthetic considerations in endodontics: internal bleaching. Pract Periodont Esthetic Dent, 1997: 833-40.
- Arutyunov S.D., Gezalova N.K., Lebedenko A.I., Nagoyeva A.A. Novyy metod otsenki i prognozirovaniya iskhodov lecheniya diskolorita zubov. Dental Forum. 2008;1:7-11.
- Suliman M. An overview of tooth discoloration: extrinsic, intrinsic and internalized stains. Dent. Update. 2005; 32(8):463-464.
- Gurel G. Predictable, precise, and repeatable tooth preparation for porcelain laminate veneers. Contemp esthet pract proced aesthet dent. 2003; jan-feb; 1 (15): 17-24.
- Klod R. Rufenakht. Estetika v stomatologii. Integrativnyy pokhod. per. s angl.; pod obshch. red. A.A.Lyubimova. M.: MEDpress-inform. 2012:176.
- Friedman MJ. Porcelain veneer restorations: A clinician's opinion about a disturbing trend. J Esthet Restorative Dent. 2001;13:318-327.
- Buzmakova A.I. Sravnitel'naya kharakteristika keramicheskikh i tsirkoniyevykh viniryav. Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki. 2017;3:11-14.
- Galip Gyurel. Keramicheskiye viniry. Iskusstvo i nauka. M., Azbuka. 2007: 520.
- Burke F.J. Four year performance of dentine-bonded all-ceramic crowns. Br. Dent. J. 2007;202(5):269-273.
- Zakharov D. Z. Sravnitel'naya kharakteristika kompozitnykh tsementov dlya fiksatsii tsel'nokeramicheskikh konstruksiy. dis. kand. med. nauk: 14.00.21.Moskva. 2009: 123.
- Blatz M.B., Ripps A., Sadan A., Hoist S. Adhesive cementation of chairside CAD/CAM inlays and onlays. Dent. Today. 2006; 25(1):60-65.
- Stupnyts'ka O.M. Analiz uskladnen' pry protezuvanni nepryamyymy restavratsiyamy frontal'noyi hrupy zubiv. Ukrayins'ky stomatolohichnyy al'manakh. 2017;1: 45-48.
- «Vkladka u viniri» dlya restavratsiyi estetychnykh porushen' koronkovoyi chastyny zubiv/ Zhyvotovs'ky I.V., Sylenko B.YU., Khrebor M.V. Patent na krysnu model' № 108962 opubl. 10.08.2016, Byul №15.
- Dimitrios Dionysopoulos, Constantinos Papadopoulos, and Eugenia Koliniotou-Koumpia. Effect of temperature, curing time, and filler composition on surface microhardness of composite resins. J Conserv Dent. 2015 Mar-Apr; 18(2): 114-118.
- Da Silva J.C., Vieira R.R., Costa Rege I.C., et al. Pre-heating mitigates composite degradation. J Appl Oral Sci. 2015 Nov-Dec; 23(6): 571-579.

Робота є фрагментом ініціативної НДР кафедри післядипломної освіти лікарів стоматологів «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація». Державний реєстраційний номер 0116U004191.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Юрій І. Силенко

Ukrainian Medical Stomatological Academy
Shevchenko Street, 23, 36011 Poltava, Ukraine
tel: +380675321081
e-mail: silenko@gmail.com

Received: 09.07.2018

Accepted: 22.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

HEALTH AND LIFESTYLE OF STUDENTS' YOUTH: STATUS, PROBLEMS AND WAYS OF SOLUTION

ZDROWIE I STYL ŻYCIA MŁODZIEŻY STUDENCKIEJ: AKTUALNY STATUS, PROBLEMY I METODY ICH ROZWIĄZANIA

Tetiana S. Gruzieva, Liudmyla I. Galiienko, Ihor M. Pelo, Sergii T. Omelchuk, Olena Y. Antonuk

NATIONAL BOGOMOLETS MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The current negative trends in the health of students' youth, which according to many researchers is a social group with an increased risk of diseases, indicate the need to address the problem of preserving and strengthening the health of students through the introduction of effective approaches to the prevention of diseases, risk factors for their development and the formation of the principles of a healthy lifestyle.

The aim: Substantiation of measures aimed at prevention of non-communicable diseases and risk factors for their development in students by studying their health and lifestyle, evaluation of international experience in this field.

Materials and methods: We have analyzed the sources of domestic and foreign research literature and conducted sociological research among 332 students of higher education institutions: linguistic, medical and technical universities. It had been used bibliosemantic, sociological and medical-statistical methods.

Conclusions: Under conditions of the current intensification of the educational process in higher education universities, which is accompanied by a tense education regime, increase of educational load and negative impact on the health of students, the importance of solving the problem of preserving and strengthening the health of student youth is increased. Therefore priority attention is needed the complex realization of measures to the effective prevention of diseases and risk factors for their development among students, creation of pre-conditions for forming in students the principles of healthy way of life and health-protecting behavior, improvement of medical care and implementation of monitoring the health status of students.

KEY WORDS: health, life-style, students' youth, prevention, risk factors, non-communicable disease, monitoring

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1753-1758

INTRODUCTION

Successful solving of the problem to improve the non-communicable diseases prevention and health of the population requires an integrated approach, with the obligatory study of main aspects of health and lifestyle of different age groups of the population, including students' youth, and assessment of students' adherence to the principles of healthy life-style.

Analysis of modern domestic and foreign literature on issues of health of students' youth indicates the presence of negative trends to deterioration of health students. According to many researchers, students' youth, including students of institutions of higher medical education, are a group of people who have an increased risk of diseases development, in particular, non-communicable diseases.

Today near 80-90% of boys and girls have some or other health disorders, and over 50% - poor physical fitness. Each year the proportion of students (up to 20-25%), who due chronic diseases, are included in a special medical group, is increasing.

However, while studying at higher educational institutions, the state of students' youth health is not improving. On the contrary, with increasing course, deterioration in

the health of students takes place, that is illustrated by increase of number of cases of diseases among students during the year.

Research data show that the current intensification of the educational process in most higher education institutions, the stressful education regime and the growth of educational overload are significant causes of students' disadaptation, student fatigue, «academic stresses» leading to health disorders and increase morbidity захворюваності [1-5].

In view of the above, there is an urgent need to substantiate measures to preserve and promote the health of students, in particular concerning prevention, early detection and correction of non-communicable diseases risk factors, creation the conditions for the formation healthy life-style in students, introduction of modern models of health-protecting behavior and implementation of monitoring the health state of students' youth.

THE AIM

Substantiation of measures aimed at prevention of non-communicable diseases and risk factors for their de-



Fig. 1. Evaluation by students of higher education universities their health status (%)

velopment in students by studying their health and lifestyle, evaluation of international experience in this field.

MATERIALS AND METHODS

We have analyzed the sources of domestic and foreign research literature and conducted sociological research among 332 students of higher education institutions (linguistic, medical and technical universities).

The sociological research was conducted with use the questionnaire included 35 issues of closed and semi-closed type to study the status of health, lifestyle and commitment of students' youth to the principles of a healthy lifestyle. It had been used bibliosemantic, sociological and medical-statistical methods.

In particular, the bibliosemantic method was used to study the data of foreign and domestic literature on the research problem; sociological method - to study the sociological aspects of health problem, prevention of non-communicable diseases and lifestyle among student youth, and the medical-statistical method - for the analysis of the data.

The information base of the study included program and strategic documents of WHO, WHO ERB, data of the State Statistics Service of Ukraine, sources of scientific literature, materials of own research.

RESULTS AND DISCUSSION

The conduct of sociological researches among students of higher education universities, including humanitarian, medical and technical universities allowed to determine the general characteristics of the status of health and lifestyle of students and their features among students of different universities.

Studying the results of self-assessment by students their health status showed that more than half of them consider

that the state of their health is excellent and good ($63.4 \pm 2.6\%$); around one third of respondents ($31.9 \pm 2.6\%$) – as satisfactory; a small proportion of students ($4.5 \pm 1.1\%$) rated their health as unsatisfactory (Fig. 1.).

Such evaluation by respondents of their health status largely coincides with their replies to question about the frequency of appeals to a doctor during the year: the majority of interviewees ($73.2 \pm 2.4\%$) said that they turn to a doctor only 1-2 times during year, the proportion of students, who contact a physician 3-4 times a year, is $17.2\% \pm 3.3\%$.

Study of peculiarities of the self-assessment of health state by students of different higher educational universities showed that more than half of respondents consider their health «excellent» and good ($63.4 \pm 2.6\%$), the share of such assessments prevails among students of technical and linguistic universities ($65.3 \pm 4.7\%$ and $65.0 \pm 4.7\%$, respectively), among medical students this index is $61.0 \pm 4.3\%$ (table I).

Unsatisfactory assessment of health state was given only by medical students and students of technical university, their share was prevalent among medical students ($7.0 \pm 2.3\%$ and $5.9 \pm 2.3\%$, respectively), but these differences are not statistically significant ($p > 0.05$).

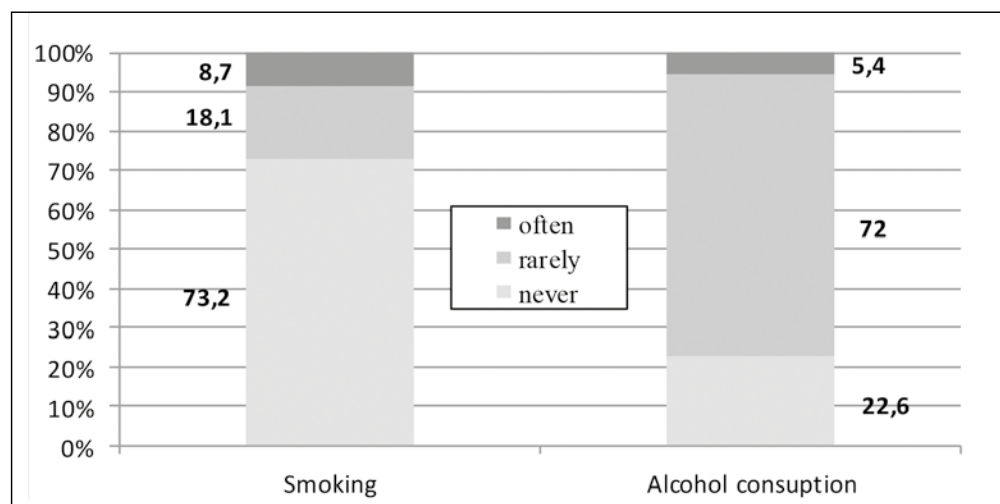
In answer to the question «Do you get advice and recommendations from a doctor on healthy lifestyles, health promotion or getting rid of bad habits?», the vast majority of respondents ($73.2 \pm 2.4\%$) answered in the affirmative, but in more than half of the cases ($59.9 \pm 2.7\%$) such advices and recommendations are periodic in nature.

According to lifestyle assessment of students of higher education universities it was found that most of them ($73.2 \pm 2.4\%$) are not smokers, but the habit of alcohol consumption was found in $5.4 \pm 1.2\%$ of respondents (Fig. 2).

At the same time established that most respondents-smokers started smoking ($75.7 \pm 2.4\%$) and drinking alcohol

Table I. Distribution of students of higher education universities by the results of self-assessment of their health status (N, %)

Assessment	Respondents' replies (N, %)					
	Men		Women		Total	
	N	%	N	%	N	%
1	2	3	4	5	6	7
Students of linguistic university						
Excellent	6	21,4±7,8	10	13,3±3,9	16	15,5±3,6
Good	13	46,4±9,4	38	50,7±5,8	51	49,5±4,9
Satisfactory	9	32,1±8,8	27	36,0±5,5	36	35,0±4,7
Unsatisfactory	0	0	0	0	0	0
Total	28	100,0	75	100,0	103	100,0
Students of medical university						
Excellent	7	14,6±5,1	10	12,5±3,7	17	13,3±3,0
Good	21	43,8±7,2	40	50,0±5,6	61	47,7±4,4
Satisfactory	15	31,2±6,7	26	30,0±5,6	41	32,0±4,1
Unsatisfactory	5	10,4±4,4	4	5,0±2,4	9	7,0±2,3
Total	48	100,0	80	100,0	128	100,0
Students of technical university						
Excellent	6	19,4±7,1	6	8,6±3,4	12	11,9±3,2
Good	15	48,4±9,0	39	55,7±5,9	54	53,4±5,0
Satisfactory	9	29,0±8,1	20	28,6±5,4	29	28,7±4,5
Unsatisfactory	1	3,2±3,2	5	59,5±5,9	6	5,9±2,3
Total	31	100,0	70	100,0	101	100,0

**Fig. 2.** Distribution of students of higher education universities by the prevalence of smoking and alcohol consumption (%)

(59.6 ± 2.7%) before entering higher education institutions, but are rather large proportion of respondents with the debut of the involvement of these bad habits after taking study (18.9 ± 2.1% and 29.4 ± 2.5%, respectively) ($p < 0.05$).

These results indicate the need to improve sanitary and educational work among first-year students, including the formation in students a conscious understanding of the benefits of a healthy lifestyle and norms of health-protecting behavior.

The assessment of the respondents' answers to the question «Your attitude towards drugs?» showed that the vast majority of students of (88.3 ± 1.8%) of higher education universities has negative attitude towards their use (including 67.5 ± 2.6% students - sharply negative, 20.8 ± 2.2% ones - negative).

However alarming the message of 6.3 ± 1.3% of the respondents about their restrained attitude towards drugs use, and the uncertainty about the position on this issue in 3.2 ± 1.0% of respondents; as well as a positive attitude of 0.3% of students towards drug use.

Table II. Distribution of students of higher education universities by the prevalence of smoking (N, %)

Answers	Students of higher education universities						Total	
	Medical university		Linguistic university		Technical university		N.	P±m
	N	P±m	N.	P±m	N	P±m		
Never smoked	91	71,1±4,0	89	86,6±3,4	63	62,6±4,8	243	73,2±2,4
Rarely smoke	23	18,0±3,4	10	9,8±2,9	27	26,4±4,4	60	18,1±2,1
Smoke often	14	10,9±2,8	4	3,6±1,8	11	11,0±3,1	29	8,7±1,5
Total	128	100,0	103	100,0	101	100,0	332	100,0

Table III. Distribution of students of higher education universities by the prevalence of alcohol consumption (N,%)

Answers	Students of higher education universities						Total	
	Medical university		Linguistic university		Technical university		N	P±m
	N.	P±m	N.	P±m	N.	P±m		
Do not drink alcohol	19	14,8±3,1	39	37,8±4,8	17	16,5±3,7	75	22,6±2,3
Drink alcohol occasionally	101	78,9±3,6	63	61,0±4,8	75	74,7±4,3	239	72,0±2,5
Often drink alcohol	8	6,3±2,1	1	1,2±1,1	9	8,8±2,8	18	5,4±1,2
Total	128	100,0	103	100,0	101	100,0	332	100,0

Table IV. Attitude of students of higher education universities towards drugs (N,%)

Answers	higher education universities						Total	
	Medical university		Linguistic university		Technical university		N.	P±m
	N	P±m	N	P±m	N	P±m		
Sharply negative	83	64,8±4,2	76	73,8±4,3	65	64,4±4,8	224	67,5±2,6
Negative	38	29,7±4,0	16	15,5±3,6	19	18,8±3,9	73	22,0±2,3
It is tolerated	7	5,5±2,0	5	4,6±2,1	9	8,9±2,8	21	6,3±1,3
Positive	0	0	1	1,5±1,2	1	1,0±0,99	2	0,6±0,4
Difficult to answer	0	0	5	4,6±2,1	7	6,9±2,5	12	3,6±1,0
Разом	128	100,0	103	100,0	101	100,0	332	100,0

Table V. Causes of unsatisfactory state of health of medical students (per 100 respondents)

Causes	N.	Per 100 respondents
Stressful situations while studying	83	65.0±4.2
Overload during study	79	61.6±4.3
Irrational daily regime	71	55.6±4.4
Irrational food	58	45.8±4.4
Hypodynamia	21	16.9±3.3
Heredity	18	14.6±3.1
Bad Habits	12	9.0±2.5
Other reasons	7	5.5±2.0
Difficult to answer	12	9.4±2.6

It is important to emphasize that the overwhelming majority of respondents (99.2 ± 0.5%) gave a negative answer to the question of the use of ever injectable drugs, however, 0.8 ± 0.5% of the respondents indicated the fact of their use in the past.

According to the study of the lifestyle of students, the vast majority of respondents (73.2 ± 2.4%) do not smoke,

their share is higher among students of higher educational institutions of the humanitarian profile (86.6 ± 3.4%), among students of medical schools and technical profile these indices make respectively 71.1 ± 4.0% and 62.6 ± 4.8% (Table II).

The habit of drinking alcohol was found in 5.4 ± 1.2% of respondents, to the smallest extent it was formed among

students of linguistic university: $1.2 \pm 1.1\%$ respondents versus $8.8 \pm 2.8\%$ of students of technical university who often use alcohol; among medical students $6.3 \pm 2.1\%$ of respondents indicated the frequent use of alcohol (Table III).

It was established that with a negative attitude of the majority of respondents to drugs use ($88.3 \pm 1.8\%$), the share of such assessments is dominated among future physicians ($94.5 \pm 4.1\%$), among students of humanitarian and technical institutions these indices were $89.3 \pm 3.0\%$ and $83.2 \pm 3.7\%$ respectively (Table IV).

It should be noted that a small proportion of respondents expressed a tolerant attitude towards drugs use, in particular, such answer was given by $8.9 \pm 2.8\%$ students of technical university, $5.5 \pm 2.0\%$ of medical students and $4.6 \pm 2.1\%$ students of linguistic university (Table IV).

A survey of students showed that the vast majority of them understand the significance of physical education and sport for the preservation and strengthening of health.

According to the data survey the vast majority of students ($88.7 \pm 1.7\%$) pay attention to the prevention of hypodynamia through independent physical education and attending sports sections, however, only by $28.9 \pm 0.5\%$ of respondents engage physical exercise and sports regularly; more than half ($57.8 \pm 2.9\%$) students engage in physical education and sports from time to time.

At the same time, it was found that almost every 7th student does not pay enough attention to physical culture and sports, explaining inadequate physical activity due to poor health, lack of free time, intensive educational regime, low motivation for physical exercise and sports, and lack of conditions for physical training.

Studies among students indicate that more than half of them ($60.2 \pm 2.7\%$) are experiencing overload and stressful situations during their studies, which indicates the need to optimize the educational process in higher education institutions. Attention is drawn to the predominance of respondents who indicate stress during training, among medical students ($61.6 \pm 4.3\%$).

It was found that the vast majority ($76.2 \pm 2.3\%$) of respondents - students of different educational universities are not registered in connection of chronic diseases and have no burdened family history ($63.3 \pm 2.6\%$).

At the same time, it has been established that almost a quarter ($23.8 \pm 2.3\%$) of respondents suffer from non-communicable diseases, in particular, diabetes, arterial hypertension, gastritis and other diseases and are under the supervision of doctors.

The burdened family history was detected in $16.4 \pm 2.0\%$ of the respondents, whose close relatives suffer from non-communicable diseases (type II diabetes, blood circulatory diseases, neoplasms etc.), but a fifth part of the questioned ($20.3 \pm 2.2\%$) did not give a clear answer to this question.

The share of respondents who are not registered for chronic diseases were $78.0 \pm 3.2\%$ and $75.7 \pm 4.2\%$ among students of the linguistic and technical universities, among the medical students this figure was equal to $81.2 \pm 3.5\%$.

Given the prevalence of unsatisfactory health assessments among medical students, we have analyzed respondents' responses concerning causes of this situation.

In particular, when assessing the health status, medical students pointed to the periodic appearance of such complaints as an increase in blood pressure (44.5 ± 4.4 per 100 respondents), pain in the heart (36.7 ± 4.3), dizziness (51.5 ± 4.4), stressful situations (60.2 ± 4.3) etc.

More than half of the interviewed students of higher education institutions indicated significant educational overload and «educational stress» during study. At the same time a sociological survey revealed the prevalence of the proportion of respondents who are affected by stress during training, among medical students ($65.0 \pm 4.2\%$), which indicates the need to optimize the educational process in higher medical education institutions.

This need is confirmed by data on predominance of stressful situations among all causes for unsatisfactory state of health of medical students which is presented in table V.

In addition, almost a third of the respondents ($31.8 \pm 2.6\%$) combines university education with work, which, of course, enhances the student's overload and negatively affects their health, limiting their ability to adhere to the principles of a healthy lifestyle, including the regime of work and rest, rational nutrition, physical education and sports, etc.

CONCLUSIONS

The results of the study indicated the presence in students of different higher education institutions a number of non-communicable diseases and common risk factors for their development:

- almost a quarter ($23.8 \pm 2.3\%$) of respondents suffer from non-communicable diseases, in particular, diabetes, arterial hypertension, gastritis and other diseases and are under the supervision of doctors;
- burdened family history was detected in $16.4 \pm 2.0\%$ of the respondents, whose close relatives suffer from non-communicable diseases, (type II diabetes, blood circulatory diseases, neoplasms etc.);
- more than a quarter of respondents ($25.8 \pm 2.4\%$) do not even go to the doctor during the year even in case of illness;
- the habit of alcohol and tobacco consumption was found in 26.8 and $5.4 \pm 1.2\%$ and $8.7 \pm 1.5\%$ of respondents;
- more than half of the interviewed students of higher education institutions indicated significant educational overload and «educational stress» during study;
- only $28.9 \pm 0.5\%$ of respondents exercise and play sports regularly; more than half ($57.8 \pm 2.9\%$) students engage in physical education and sports from time to time.

The results of the study showed a negative impact of the intensive educational regime, fatigue and stress situations on health of students and the necessity of introduction complex measures to prevent non-communicable diseases and their risk-factors, creation of conditions for the formation of a healthy lifestyle and preservation and strengthening of health of student youth.

In particular, in order to reduce the prevalence among the students of the risk factors for the development of non-communicable diseases, it is necessary to ensure im-

provement of medical care organization with the strengthening of its preventive component, including ensuring timely detection of risk factors for the development of non-communicable diseases, ongoing monitoring of the health of students, especially persons with risk factors of the development of non-communicable diseases.

The organization of the educational process in higher educational institutions needs to be optimized, in order to prevent the emergence of neuro-psychological overload, stressful situations that negatively affect the health of student youth.

It is very important to use psychological services, in particular, psychological dismissal rooms of higher educational institutions, to provide support to students in the event of psychological and social problems, including adaptation to higher education, interpersonal communication, professional formation and positively influence the formation of professional and social competence of future specialists.

Further perspectives for implementation the tasks in improvement of the population health, including the student youth in the context of reforming the health system and the establishment of a public health service are outlined by the National plan of measures for non-communicable diseases to achieve the global goals of sustainable development.

REFERENCES

1. A. Terebessy, E. Czeglédi, B. Claudia Balla, F. Horváth, P. Balázs. Medical students' health behaviour and self-reported mental health status by their country of origin: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2016; 16: 171. Published online 2016 May 28. doi: [10.1186/s12888-016-0884-8].
2. Steven R. Shaw, Paul Gomes, Anna Polotskaia, Anna M. Jankowska. The relationship between student health and academic performance: Implications for school psychologists. *School Psychology International* 2015;36(2):115–134. Available from: [accessed Nov 12 2018].
3. Gruzieva T. S., Pelyo I.M., Smiyarov V.A., Galiienko L. I. Conceptual assumptions to create a system for preparation of healthcare human resources in Ukraine. *Wiadomości Lekarskie* 2016;LXIX (6):719-725.
4. Gruzieva T. S., Galiienko L. I. Sociological aspects of improvement of prevention of non-communicable diseases and formation of healthy life style of Ukraine population. *Public Health Forum* 2017;3(42):199.
5. National Plan of Measures for Non-Communicable Diseases to achieve the global goals of sustainable development. Regulation of the Cabinet of Ministers of Ukraine of July 26, 2018, No. 530-p Kyiv Available from: <http://zakon.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80>. [accessed Nov 12 2018].

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana S. Gruzeva

Saksaganskogo St. 42/43, 01033 Kyiv, Ukraine

e-mail: gruzieva@ukr.net

Received: 08.08.2018

Accepted: 10.12.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ДО ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КОМУНІКАЦІЙ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

THE ISSUE OF COMMUNICATIONS IN HEALTH CARE SYSTEM

Марія А. Знаменська¹, Геннадій О. Слабкий², Тетяна К. Знаменська¹¹ДУ «ІПАГ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ», КИЇВ, УКРАЇНА²ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», УЖГОРОД, УКРАЇНА**Maria A. Znamenska¹, Gennadiy O. Slabkiy², Tetyana K. Znamenska¹**¹PUBLIC INSTITUTION "IPAG NAMED AFTER ACADEMITION O.M.LUKYANOVA OF NAMS OF UKRAINE", KYIV, UKRAINE²HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY", UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Комунікаційний процес є необхідною умовою розвитку і ефективного функціонування системи охорони здоров'я, збереження та зміцнення здоров'я населення.**Мета:** розробити та представити систему комунікацій в охороні здоров'я.**Матеріали та методи:** В ході виконання роботи було використано наступні методи: бібліосемантичний, структурно-логічного аналізу, концептуального та описового моделювання. Методичною базою дослідження став системний підхід.**Результати:** Представлено систему комунікацій в охороні здоров'я, скеровану на формування у населення відповідального ставлення до свого здоров'я та прихильності до проведення реформи охорони здоров'я, складовими якої є нормативно-правове забезпечення, наявність необхідних організаційних, кадрових, матеріально-технічних, фінансових ресурсів, визначення повноважень, інформаційне забезпечення, сучасні технології, ефективне управління, міжсекторальний підхід, моніторинг та оцінка діяльності при розробці стратегії комунікаційної політики та сегментації і пріоритизації цільових груп комунікаційного впливу з визначенням компетенцій медичних працівників та способів їх досягнення в системі післядипломної освіти.**Висновки:** Представлено систему комунікацій рекомендується для впровадження в охороні здоров'я України.**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** охорона здоров'я, комунікації, система, ефективність, забезпечення

ABSTRACT

Introduction: The communication process is a prerequisite for the development and effective functioning of health care system, the safety and strengthening of population health.**The aim:** To develop and present the system of communications in health care.**Materials and methods:** The following methods were applied in the course of research: bibliosemantic, of structural-and-logical analysis, of conceptual and descriptive modeling. Systemic approach composed the base for research. Methodical base of research was systemic approach.**Results:** The system of communications in health care is presented which is directed to the formation of responsible attitude towards health among population and commitment to health care reform. The system includes a regulatory provision, availability the necessary organizational, personnel, logistical, financial resources, determination of authority, informational provision, modern technologies, efficient management, intersectional approach, monitoring and assessment of activities. It is planned to develop the strategy of the communicational policy and the segmentation and prioritizing of target groups of communicational influence. The competencies of health care personnel and ways of achieving them in the system of postgraduate education are determined.**Conclusions:** Presented system of communications is recommended for implementation in the health care of Ukraine.**KEY WORDS:** health care, communications, system, effectiveness, provision

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1759-1764

ВСТУП

Комунікаційний процес визнаний необхідною умовою становлення, розвитку і функціонування всіх соціальних систем, він є інструментом побудови громадянського суспільства в державі. Саме завдяки комунікації здійснюється управління і тому вона є тим

соціальним механізмом, який сприяє реалізації влади в суспільстві [1-4].

ВООЗ документом «Основи європейської політики та стратегія для XXI століття» (2012) визначає необхідність підвищення рівня розвитку систем та послуг інформаційного забезпечення охорони здоров'я і визна-

чає відповідні напрямки комунікаційної діяльності. Із десяти основних функцій громадської охорони здоров'я ВООЗ [5] одну визначає як комунікацію в інтересах громадської охорони здоров'я, вказуючи, що це мистецтво та техніка інформування окремих громадян, установ та різних аудиторій громадськості, впливу на них і створення у них позитивної мотивації відносно важливих питань та детермінант здоров'я [6].

МЕТА РОБОТИ

Мета: розробити та представити систему комунікацій в охороні здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ході виконання роботи було використано наступні методи: бібліосемантичний, структурно-логічного аналізу, концептуального та описового моделювання. Методичною базою дослідження став системний підхід.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З урахуванням сучасного світового та вітчизняного досвіду та результатів проведених нами раніше досліджень [7-10] було розроблено складові системи комунікацій в охороні здоров'я. Вказані складові скеровані на вирішення поставлених задач по створенню системи комунікацій в охороні здоров'я.

Такими задачами нами визначені: стратегія комунікаційної політики, комунікаційні технології, цільові групи комунікаційного впливу, ресурси системи, моніторинг та оцінка комунікаційної діяльності.

При цьому визначено, що необхідними умовами ефективного функціонування системи комунікацій є такі, що відповідають системі охорони здоров'я в цілому. До цих умов відносяться нормативно-правове забезпечення, наявність потрібних організаційних, кадрових, матеріально-технічних, фінансових ресурсів, визначення повноважень, інформаційне забезпечення, сучасні технології, ефективне управління, міжсекторальний підхід, моніторинг та оцінка діяльності. Таким чином, заходи щодо створення системи комунікацій мають бути комплексними, охоплювати всі складові елементи системи.

Базуючись на вище наведеному було обґрунтовано та розроблено функціонально-організаційну систему комунікацій в охороні здоров'я, яку представлено на рис. 1.

Представляємо складові системи комунікацій в охороні здоров'я.

Законодавче забезпечення діяльності системи. Головним законодавчим документом з організації діяльності системи комунікацій в охороні здоров'я має стати галузева комплексна програма комунікацій в охороні здоров'я. На виконання даної цільової програми розробляються та затверджуються заходи щорічної планової комунікації. Дані плани включа-

ють задачі, напрямки та рівні комунікацій, джерела і обсяги фінансування, критерії оцінки ефективності комунікаційних заходів.

Враховуючи, що комунікаціями з охорони здоров'я охоплюється все населення країни з виділенням, в залежності від мети комунікації, цільових груп комунікаційного впливу, систему можна вважати міжсекторальною. З метою ефективного забезпечення міжсекторальної взаємодії та координації комунікаційної діяльності нами рекомендовано створення на всіх рівнях управління міжвідомчих рад з метою координації комунікаційної політики в охороні здоров'я та комунікаційних заходів.

Важливою складовою системи є науково-методичне забезпечення її діяльності. В цьому напрямку рекомендовано проведення наукових досліджень з актуальних питань комунікаційної політики в охороні здоров'я, та розробку і впровадження сучасних технологій комунікацій та методичних і аналітичних матеріалів.

Організація ефективної діяльності системи комунікацій неможлива без її інформатизації. Складовими інформатизації системи комунікацій є комп'ютеризація закладів охорони здоров'я та автоматизованих робочих лікарських місць з доступом до мережі Інтернет і створення сайтів закладів охорони здоров'я та особисто лікарів, використання сучасних інформаційних технологій в комунікаційній діяльності медичних працівників.

Принципово новою є частина ресурсного забезпечення. Це стосується створення галузевого ресурсного центру з комунікацій в охороні здоров'я, створення системи підготовки медичних працівників до комунікаційної діяльності в охороні здоров'я та приведення штатних розкладів ресурсного центру та Центрів здоров'я у відповідність до потреб комунікаційної діяльності на основі запровадження міжсекторального підходу.

На розвиток запропонованої системи нами розроблено модель взаємовідносин суб'єктів та об'єктів комунікаційного впливу системи комунікацій в охороні здоров'я, яка представлена на рис. 2.

Забезпечення ефективного управління, яке здійснюється через визначення чітких управлінських вертикалей та горизонталей управління комунікаціями в охороні здоров'я та дієвою системою моніторингу та оцінки ефективності комунікаційних заходів, здійснюється за критеріями/індикаторами оцінки комунікаційної діяльності на різних рівнях управління.

В якості суб'єкту управління системи комунікацій в охороні здоров'я виступають відповідні організаційні структури. На рівні галузі це МОЗ України, регіональні управління, заклади охорони здоров'я, представники засобів масової комунікації та представники недержавних організацій, які працюють в сфері охорони здоров'я. На рівні закладу охорони здоров'я суб'єктом управління виступає головний лікар, який здійснює свою управлінську діяльність через інформаційно-аналітичний відділ та своїх заступників. Об'єктом

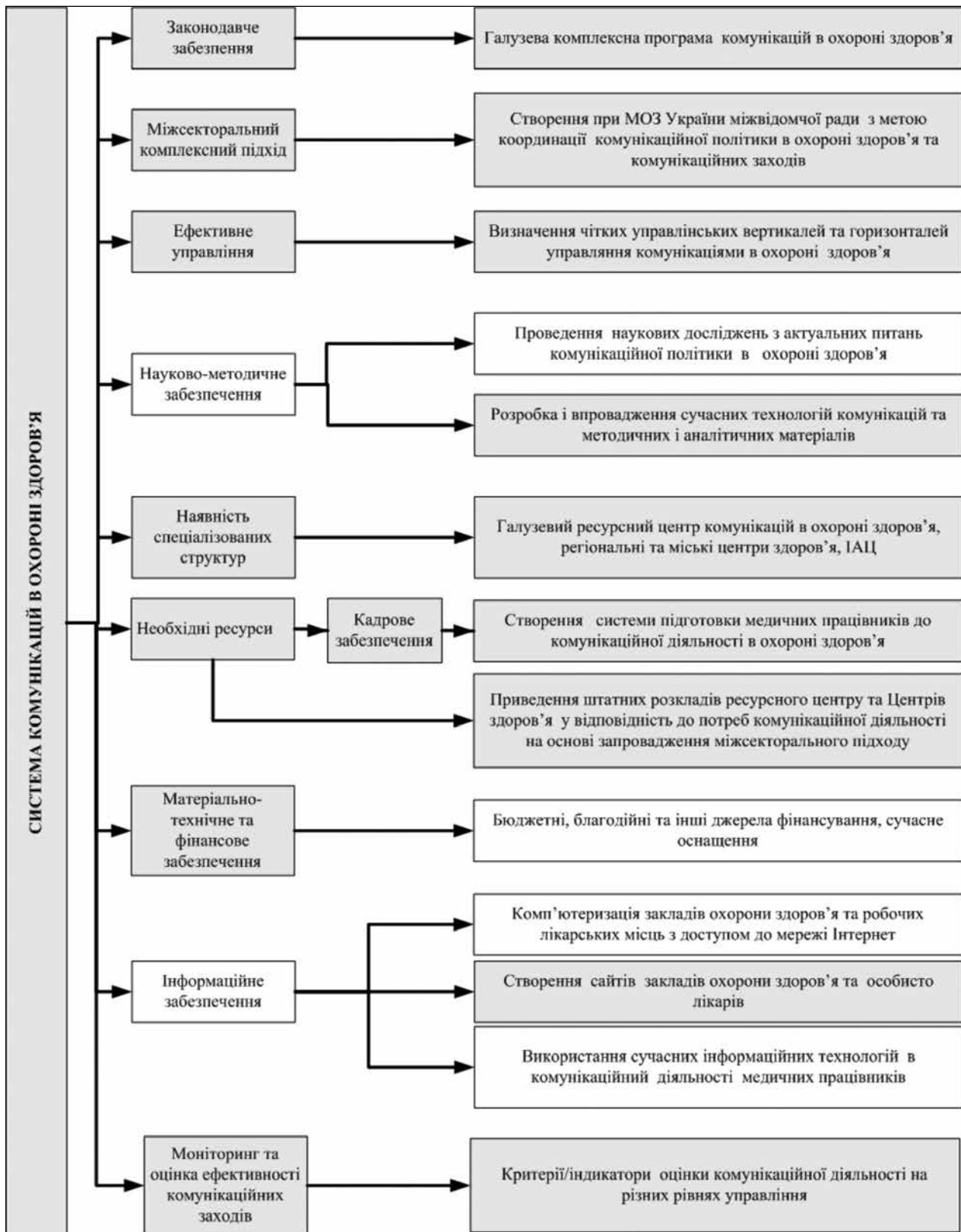


Рис.1. Функціонально-організаційна система комунікацій в охороні здоров'я

управління виступають користувачі системи і сам процес комунікацій.

Особливістю даної системи є те, що при певних функціях, рівні комунікацій та заходах комунікаційного впливу

одні і ті ж особи можуть виступати як в якості об'єкту, так і суб'єкту комунікаційного впливу. Такий підхід, на нашу думку, дозволить підвищити ефективність заходів комунікаційного впливу та досягти поставлених результатів.

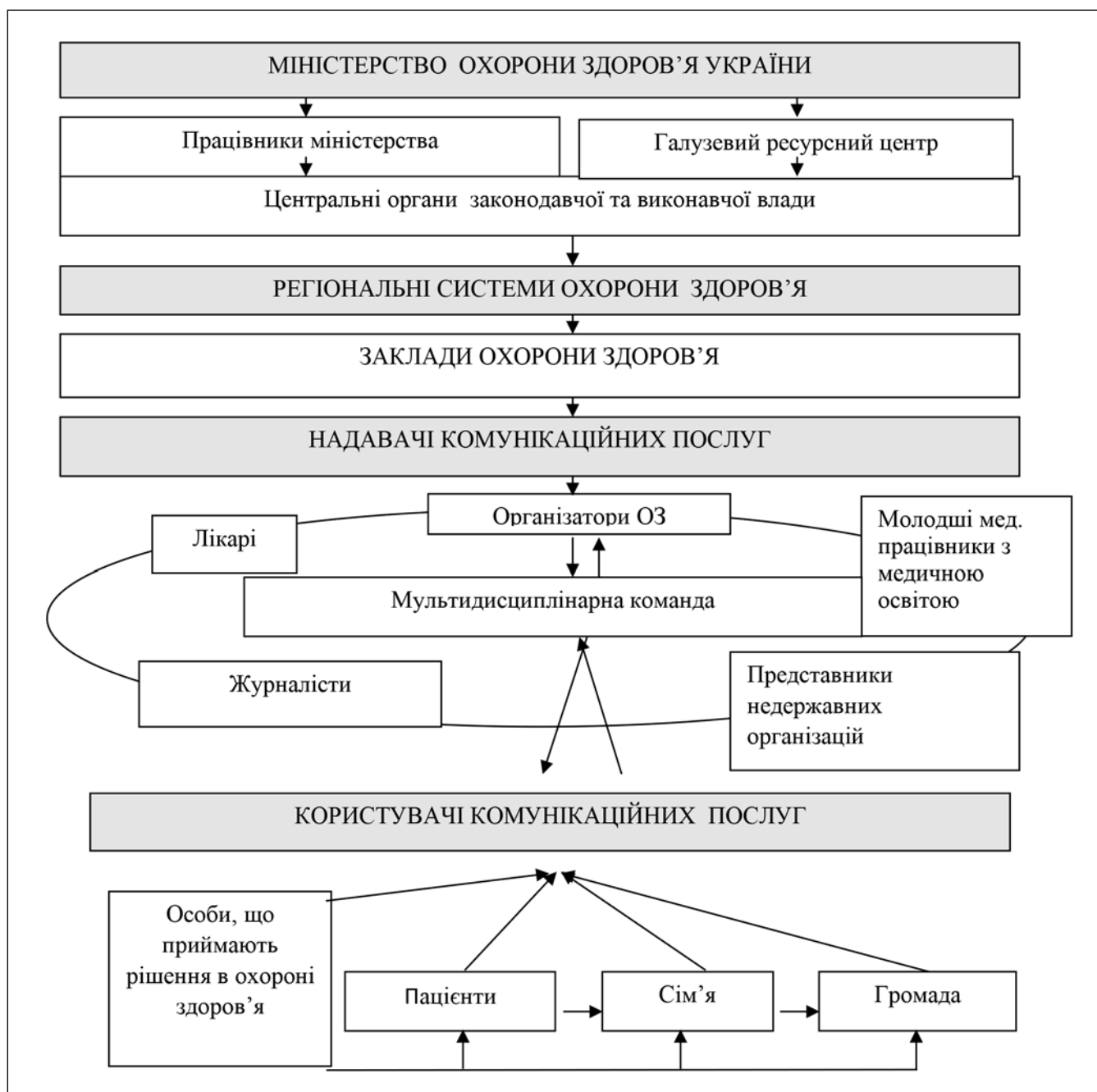


Рис. 2. Модель взаємовідносин суб'єктів та об'єктів комунікаційного впливу системи комунікацій в охороні здоров'я

Важливу роль в процесі управління комунікаціями відіграє блок наукового регулювання, який забезпечується відповідною нормативно-правовою базою, довідковими, методичними та аналітичними матеріалами і програмою підготовки медичних працівників з комунікацій в охороні здоров'я.

Згідно запропонованої моделі взаємовідносини суб'єктів та об'єктів комунікаційного впливу, системи комунікацій в охороні здоров'я відпрацьовані як по горизонталі, так і по вертикалі управління.

Досягнення ефективності функціонування системи комунікацій неможливе без її постійного вдосконалення, запорукою чого є сучасна система підготовки

та підвищення кваліфікації відповідних кадрів (лікарів, психологів, педагогів, соціальних працівників тощо) та постійне удосконалення комунікаційних технологій (рис.3).

З метою забезпечення ефективної комунікації нами існуючі компетенції медичних працівників доповнено компетенціями з комунікацій медичних працівників в залежності від рівня надання медичної допомоги та запропоновано способи їх досягнення в системі післядипломної освіти.

Компетенції з комунікацій середніх медичних працівників. Знання задач та функцій комунікацій, форм і методів комунікаційного впливу, особливостей



Рис.3. Модель забезпечення ефективності комунікацій в охороні здоров'я

комунікацій в залежності від цільової групи комунікаційного впливу, достатній рівень знань з предмету комунікації, правил деонтології, правил збереження конфіденційності інформації.

Необхідні компетенції: навчання населення здоровому способу життя; догляду за новонародженими, догляду за інвалідами, тяжкохворими та хворими на гострі захворювання; тактиці дій при появі загрозливих для життя станів з поясненням місця звернення; навчання основам домашньої санітарії та правилам гігієни.

Способи досягнення компетенції: проходження курсів тематичного удосконалення для медичних сестер (фельдшерів) з комунікацій в охороні здоров'я та практична діяльність на займаній посаді.

Компетенції з комунікацій лікарів загальної практики-сімейних лікарів та лікарів, що надають амбулаторну медичну допомогу. Знання задач та функцій комунікацій, форм і методів комунікаційного впливу, особливостей комунікацій в залежності від цільової групи комунікаційного впливу; достатній рівень знань з предмету комунікації, правил деонтології, правил збереження конфіденційності інформації.

Необхідні компетенції: здатність сформувати у населення відповідальне ставлення до свого здоров'я та дотримання здоровий спосіб життя, прихильність до профілактики захворювань і своєчасного звернення за медичною допомогою.

Бажані компетенції: вміння ефективного спілкування з представниками засобів масової інформації, представниками окремих цільових груп комунікаційного впливу: представниками влади, керівниками недержавних організацій, правозахисниками, тощо.

Способи досягнення компетенції: проходження курсів тематичного удосконалення для лікарів загальної практики-сімейних лікарів та лікарів, що надають амбулаторну медичну допомогу з комунікацій в охороні здоров'я та практична діяльність на займаній посаді. Вивчення наукової літератури за темою вказаної проблеми. Вивчення літератури з питань психології міжособистісних відносин.

Компетенції з комунікацій організаторів охорони здоров'я. Знання методів адвокації з прийняття рішень влади по забезпеченню закладу охорони здоров'я необхідними ресурсами з метою ефективної та якісної медичної допомоги населенню та задоволення потреб медичних

працівників; методів та принципів комунікацій з медичним персоналом, пацієнтами та їх родичами з рішення існуючих проблем; психології спілкування з керівниками підприємств, установ та організацій різних форм власності з питань збереження здоров'я та медичного забезпечення працюючого населення; комунікації з керівниками підприємств, організацій та фірм, що забезпечують діяльність лікарні з питань укладання вигідних угод та їх виконання; методології репрезентування закладу охорони здоров'я в органах місцевого самоврядування, судових та арбітражних органах; особливостей комунікацій з представниками засобів масової інформації; технології формування цільових груп комунікаційного впливу; особливостей індивідуальної, групової та масової комунікації; правил деонтології, правил збереження конфіденційності інформації.

Необхідні компетенції: здатність вести переговори з використанням правил ділового етикету; ефективна адвокація управлінських рішень на рівні органів влади з питань ресурсного забезпечення закладу охорони здоров'я; уміння: представляти заклади охорони здоров'я в органах місцевого самоврядування, судових та арбітражних органах, приватних структурах; ефективно управляти кадрами та співпрацювати з опікунською радою; вирішувати конфліктні ситуації з питань трудової дисципліни та забезпечувати формування і розвиток корпоративної культури медичного закладу.

Бажані компетенції: проводити переговори з питань забезпечення конкурентоздатності закладу охорони здоров'я, розвитку державно-приватного партнерства, стратегічного розвитку закладу охорони здоров'я.

Способи досягнення компетенції: проходження курсів тематичного удосконалення для організаторів охорони здоров'я з комунікацій в охороні здоров'я та практична діяльність на займаній посаді. Вивчення керівництв, монографій та періодичної літератури з питань комунікацій, управління колективом та психології міжособистісних відносин.

- Таким чином основу комунікаційної діяльності в охороні здоров'я складає міжсекторальний підхід, а правова основа забезпечується цільовою довгостроковою програмою комунікацій та стратегічним плануванням комунікацій на всіх рівнях управління.

ВИСНОВКИ

Представлено систему комунікацій в охороні здоров'я, сковано на формування у населення відповідального ставлення до свого здоров'я та прихильності до проведення реформи охорони здоров'я, складовими якої є нормативно-правове забезпечення, наявність необхідних організаційних, кадрових, матеріально-технічних, фінансових ресурсів, визначення повноважень, інформаційне забезпечення, сучасні технології, ефективне управління, міжсекторальний підхід, моніторинг та оцінка діяльності при розробці стратегії комунікаційної політики та сегментації і пріоритизації цільових груп комунікаційного впливу з визначенням компетенцій медичних працівників та способів їх досягнення в системі післядипломної освіти.

REFERENCES

1. Nazarov M. M. Massovaya kommunikatsiya v sovremennom mire: Metodologiya analiza i praktika issledovaniya. [Методология анализа и практика исследования. Mass communication in the modern world: analysis methodology and practice of research]. M.: Institute of sociology RNL. 2002; 133 p.
2. Kornev M. N., Fomicheva V. M. Psihologiya masovoyi povedinky [The psychology of mass behavior]. Institute of Post-graduate Education of Kiyv National University. Kiyv. 2000; 65 p.
3. Horoviy V. Sotsialni informatsiyni komunikatsii, yikh napovnennya i resurs. [Social information communications, their content and resource]. NAS of Ukraine, National Library of Ukraine named after B.I.Vernadskiy. 2010; 360 p.
4. Kvit S. Masovi komunikatsii. [Mass communications]. Kiyv. Publishing House "Kyiv-Mohyla Academy". 2008; 206 p.
5. Zdorovya 2020. Osnovy europeiskoyi polityky ta stratehiya dlya XXI stolittya. [Health 2020. The foundations of European policy and strategy for the XXI century]. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. 2013; 224 p.
6. Kickbusch I, Gleicher D. Governance for health in the 21st century. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/171334/RC62BD01-Governance-for-Health-Web.pdf)
7. Znamenska M. A., Slabkiy G.O. Kontseptualna model komunikatsiy v okhroni zdorovya [Conceptual model of communications in health care]. "ScienceRise" Medical Science. 2015; 7/4 (12): 59–62.
8. Znamenska M. A., Slabkiy G.O. Aktualni pytannya zabezpechenosti diyalnosti kompleksnoyi systemy komunikatsiy v okhroni zdorovya [Topical issues of provision of an integrated system of communication in health care]. "ScienceRise" Medical Science. 2015; 8/3 (13): 96–100.
9. Znamenska M. A., Slabkiy G.O. Upravlinnya systemoyu komunikatsiy na rivni zakladu okhrony zdorovya [Management of communication system at the level of health care institution]. "ScienceRise" Medical Science. 2015; 6/4 (11): С. 85–88.
10. Slabkiy G. Znamenska M., Communication in the interest of public healthcare, as it's main function. European Applied Sciences. ORT Publishing. 2013; 1:33–35.

Стаття написана в рамках виконання НДР кафедри громадського здоров'я УжНУ «Наукове забезпечення реформи охорони здоров'я регіонального рівня» № держреєстрації 015U001923, термін виконання: 2015-2018 рр.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Геннадій О. Слабкий

вул. Собранецька, 148

88000, Ужгород, Україна

тел: +0380501711648

e-mail: G.Slabkiy@uzhnu.edu.ua

Надіслана: 21.06.2018

Затверджена: 08.11.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE DONOR DRUGS ADMINISTRATION IN OBSTETRIC PRACTICE

ODMIENNOŚCI W PODAWANIU LEKÓW BĘDĄCYCH DONORAMI TLENKU AZOTU W PRAKTYCE POŁOŻNICZEJ

Evgeniya B. Radzisheskaya¹, Oleksandr A. Vyhivskiy², Violetta B. Kalnytska¹

¹KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

²M.V. LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY, MOSCOW, RUSSIAN FEDERATION

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction is a universal mechanism for the development of many pathological conditions of the body. In obstetric practice, endothelial dysfunction underlies the development of many pathological conditions. Nitric oxide (NO) deficiency is a key element in endothelial dysfunction.

The aim: To summarize the literature data on the effect of NO donor drugs on the state of fetoplacental complex in pregnancy complicated by obstetric and concomitant extragenital pathology, as well as their effect on the outcome of pregnancy.

Materials and methods: The article presents an assessment of 39 literary sources, discussing the peculiarities of the use of various NO donor drugs. The study allowed the authors to characterize main functions of nitric oxide and pathogenesis of endothelial dysfunction. Modern methods for the correction of endothelial dysfunction in obstetrics are described.

Conclusions: The presented review showed the role of nitric oxide in the development of endothelial dysfunction in various critical situations in obstetrics and therapeutic efficacy of administration of NO donor drugs in the correction of these disorders. Nitric oxide donors have a wide range of indications for use in obstetrics, and determination of their therapeutic possibilities requires further research.

KEY WORDS: L-arginine, obstetric practice, endothelial dysfunction

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1765-1769

INTRODUCTION

Endothelial dysfunction is a universal mechanism for the development of many pathological conditions of the body. In obstetric practice, endothelial dysfunction underlies the development of many pathological conditions. NO deficiency is the key link of endothelial dysfunction. The main functions of NO are regulation of vascular tone and oxidative processes, suppression of adhesion and aggregation of platelets, proliferation and apoptosis, lymphocyte aggregation [1]. Obstetric pathologies associated with impaired NO synthesis and / or release include preeclampsia (PE), placental dysfunction (PD), premature detachment of the normally located placenta, fetal hypoxia, intrauterine growth retardation, spontaneous abortion.

THE AIM

To summarize the literature data on the effect of NO donor drugs on the state of fetoplacental complex in pregnancy complicated by obstetric and concomitant extragenital pathology, as well as their effect on the outcome of pregnancy.

MATERIALS AND METHODS

The article presents an assessment of 39 literary sources, discussing the peculiarities of the use of various NO donor

drugs. The study allowed the authors to characterize main functions of nitric oxide and pathogenesis of endothelial dysfunction. Modern methods for the correction of endothelial dysfunction in obstetrics are described.

REVIEW AND DISCUSSION

Pathogenesis of endothelial dysfunction is triggered by a generalized vasospasm with increased peripheral resistance, as well as a disruption of vascular and intravascular coagulation component. One of the main regulators of the vascular wall relaxation mechanisms is the endothelin relaxant factor (ERF), a substance secreted mainly by endothelial cells and having NO as its active principle [2, 3]. In 1987 scientists proved that ERF is identical to NO [4]. In normal pregnancy the level of NO increases, which is biologically justified, since it reduces the response of the immune system to exogenously introduced or endogenously synthesized vasopressors. Thus, it turns on mechanism aimed at protection of the pregnant from excessive stress [2, 5]. Pathological conditions of pregnancy, for instance pre-eclampsia, develop secondary to a significant reduction in NO synthesis by endothelial cells, which leads to arteriolo-spasm and microcirculation disorders [6].

L-arginine is the only substrate for NO synthesis in the human body. NO is formed from L-arginine by NO

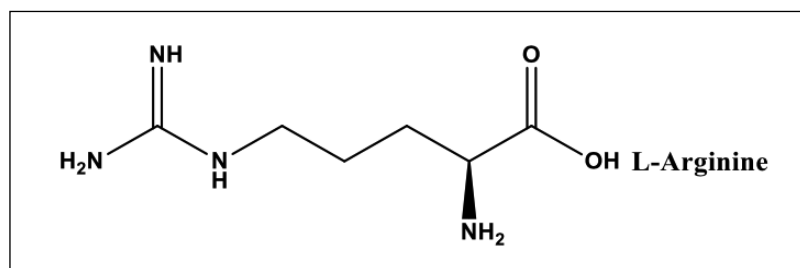


Figure 1. Chemical formula of arginine

synthase enzyme, which is mainly found in endothelial cells (Fig. 1).

It is practically impossible to artificially influence the activity of NO-synthase, therefore, the introduction of NO-arginine substrate into the body is optimal [7, 8].

Given all of the above, it is logical to assume that an increase in the level of nitric oxide in the body of a pregnant woman should contribute to the restoration of the functional capacity of the endothelium, thereby reducing hemodynamic and microcirculatory disorders. This is possible with the introduction of NO from outside due to a phenomenon known as the “arginine paradox”: L-arginine restores endothelial NO synthesis to normal levels, contributing to the normalization of vascular function without causing excessive vasodilation [2].

Currently, the most effective pathogenic method of endothelial dysfunction correction in obstetrics is the use of a physiological donor of nitric oxide - L-arginine, which contributes to the improvement of the endothelium and thus normalizes blood circulation both in the systemic and utero-placental blood flow. Therefore, arginine drugs have found wide application in obstetrics [9]. Due to vasodilating and antihypoxic properties, nitrogen donors improve maternal and fetal hemodynamics and reduce intrauterine fetal hypoxia [10]. During pregnancy, they exhibit antitoxic and hepatoprotective activity, acting as a nonspecific metabolic regulator of metabolic processes. Administration of L-arginine reduces the level of immune complexes circulating in the blood, reduces the severity of the syndrome of “metabolic” intoxication and immunotoxicosis, increases compensatory-adaptive reactions of the body without embryotoxic, gonadotoxic, mutagenic and teratogenic effects, does not cause allergic and immunotoxic reactions. Relative contraindications for administration include feverish states, increased excitability and severe disturbances in the filtration function of the kidneys [11, 12].

The effectiveness of the drug with arginine glutamate (AGT) as the active substance in the treatment of PE in pregnant women has been confirmed by several studies. I.A. Zhabchenko et al. [13] conducted an open, randomized, controlled clinical study of 108 patients with preeclampsia showing high efficiency of treatment in the group of patients with PE, where AGT was included in the therapy complex, in comparison with the group receiving only conventional therapy. The effectiveness of the treatment involved faster rates of elimination or reduction of

clinical and laboratory signs of PE (edema, blood pressure level, etc.), improvement in the well-being of patients and the state of fetus.

I.A. Tuchkina et al. showed the ability of AGT to reduce endothelin-1 and increase the level of S-nitrosothiols, which helped to eliminate the cause of PE progression, improved the overall condition of pregnant women, preventing the development of complications of the gestational process [14].

A clinical trial involving 60 pregnant women at high risk of developing PE showed the effectiveness of a set of measures to prevent the onset and progression of this obstetrical pathology aimed at eliminating endothelial dysfunction in women at high risk of its occurrence. Women of the main group additionally took the drug with the active substance arginine hydrochloride (AHC) for the prevention of PE for 4 weeks at gestation period of 12-16 weeks. The results of the study showed a decrease in the manifestation of endothelial dysfunction, a 1.5-fold decrease in the frequency of PE and in the development of its severe forms (8.3% vs. 20.0%), other complications of pregnancy (threatened preterm labor, PD, fetal distress and intrauterine growth retardation), in the frequency of caesarean section and preterm labor, absence of perinatal mortality, an increase in the biophysical profile of fetus and newborn [15].

The efficacy of L-arginine in the prevention of PE in high-risk pregnancies was demonstrated by a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. A group of patients receiving L-arginine showed fewer cases of PE, higher birth-rate and less number of preterm deliveries [16].

Imbalance of arginine in the body of a pregnant woman can cause the development of PD, which was revealed in the study by V.A. Linde [17]. The action of NO synthase leads to generation of arginine nitric oxide, a potent endogenous vasodilator and a mediator of various physiological processes. The level of arginine in blood serum is known to change during pregnancy, significantly increasing to its middle term and returning to the initial values before birth. Placenta is an important “supplier” of arginine in pregnancy, providing amino acid replenishment not only for regulation of the processes of cell differentiation, the state of the vascular wall and blood flow, but also for maintaining the growth and development of the fetus, for which arginine is an almost indispensable amino acid.

L-arginine donors have a pronounced effect on the

vascular tone of both uterine and umbilical arteries, contributing to normalization of hemodynamics in the mother-placenta-fetus system [18, 19]. V.V. Simrok and T.F. Koryavaya conducted a study on the efficacy of L-arginine in the complex therapy of PD in 126 pregnant women with PE in combination with hepatobiliary disease. The main group (41 pregnant women), in addition to standard therapy, received a 4.2% solution of AHC, 100 ml once a day for 5 days successively and then 10 ml 3 times a day for 10-15 days, depending on the effect achieved. The main group, according to clinical and ultrasound monitoring, was found to have an improvement in blood circulation in the mother-placenta-fetus system, whereas in the comparison group in more than half of the patients these signs persisted [20]. Positive effects of AHC were noted in the treatment of hemodynamic disorders of the fetoplacental complex in pregnant women with hypamnion at the term of 32-36 weeks. Biophysical profile of the fetus following AHC treatment showed no case of pathological or doubtful fetal status [21]. The literature data indicate that the use of L-arginine in complex basic therapy of PE of medium and severe severity allows faster and safer stabilization of hemodynamic parameters [22].

The use of AHC in the complex therapy of PE and correction of the revealed disorders in the uterus-placenta-fetus complex positively influences the growth of the fetus and its functional state, which makes it possible to prolong the pregnancy until the optimal period of delivery. Moreover, L-arginine was shown to have a positive effect on the outcome of labor and adaptation of newborns in the early neonatal period [23].

Data on the use of AHC in the therapy of placental dysfunction in pregnant women suffering from epilepsy are given. In 70% of patients normalization of hemodynamic parameters in the uterine artery basin was noted, 66.7% of patients with hemodynamic disorders in the umbilical artery had complete normalization of the systolic-diastolic ratio, which indicated a significant decrease in the vascular resistance index [24].

PD often develops secondary to bacterial and viral infections, causing a number of complications, both in the mother and in the fetus. N.H. Muminova conducted a study on the quality of treatment of chronic PD in bacterial and viral persistence with the use of the NO donor drug (AHC) in comparison with standard drug therapy. The group included 44 pregnant women with acute pyelonephritis, 17 with community-acquired bilateral pneumonia and 6 with bronchopneumonia. AHC as part of complex therapy was administered intravenously by 100 ml No. 5, with the transition to oral administration later. L-arginine contributed to a faster elimination of pathological process, improvement of both clinical, laboratory and hemodynamic parameters (blood pressure, pulse), improved daily diuresis, which is important in renal and pulmonary pathology. This indicates the advisability of using AHC in the treatment and prevention of PD in pregnant women with infectious inflammatory processes [25].

T.P. Leshchinskaya et al. presented the results of a study on lipid metabolism in 47 pregnant women with preterm

labor. The examined patients were found to have hyperlipidemia secondary to endothelial dysfunction, which gave the authors grounds to consider these changes as one of the causes of preterm labor. Administration of AHC in the complex treatment of this group of patients significantly reduced the lipid spectrum and stabilized the endothelial function [26].

The effectiveness of AHC administration in the correction of placental dysfunction with concomitant extragenital pathology was confirmed by clinical studies conducted by O.M. Gopchuk. The study involved 30 pregnant women at the term of 32-34 weeks with a disturbance of placental circulation secondary to diabetes mellitus and chronic pyelonephritis. All patients were prescribed AHC in a dose of 100 ml IV for 10 days to correct the revealed pathologies. At the end of treatment the patients were found to have an improvement in the general condition, stabilization of blood pressure and repeated Doppler study of blood flow in the mother-placenta-fetus system confirmed the improvement of circulation [27].

The combination of PD and extragenital pathology during pregnancy is a serious obstetric problem. Concomitant diseases complicate the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, which leads to an increase in maternal morbidity and mortality. Endothelial dysfunction developing in pregnant women suffering from diabetes mellitus, hypertension, autoimmune diseases, leads to microcirculation disturbance in the placenta and prevents the normal course of pregnancy.

The conducted studies proved the safety and high efficiency of the use of nitric oxide donor AHC in the treatment of pregnant women with arterial hypertension and endothelial dysfunction, as evidenced by normalization of endothelial function, which persisted throughout pregnancy, improvement in the parameters of pregnancy, delivery, fetus and newborn [28, 29]. These data support the analysis of controlled Cochrane studies, Pubmed data and the Australian International Register of Clinical Trials. In women with diagnosed hypertension (a sample of 884 pregnant women), L-arginine reduced the manifestation of PE and reduced the risk of preterm labor [30].

A study involving 40 pregnant women with II-III degree heart failure secondary to cardiovascular diseases, which were further treated with AHC with basic therapy for heart failure showed that combination therapy led to an improvement in the quality of life and overall well-being of pregnant women, increased tolerance to physical activity, increased glomerular filtration, and reduced levels of the important vasoconstrictor endothelin. All this significantly improved the results of treatment of heart failure during pregnancy [31]. Attention is drawn to the fact of a significant improvement in the fetal condition in patients [32].

L-arginine drug AGT helps improve rheological parameters of blood in pregnant women with hypertension. The authors recommend combining the use of antihypertensive drugs with AGT in order to prevent complications of pregnancy [33].

The efficacy of L-arginine (arginine aspartate (AAS)) drugs was studied in the complex therapy of patients with placental

dysfunction in the presence of varicose vein disease. Based on the results obtained, the researchers suggest that all pregnant women with varicose veins should prevent placental AAS dysfunction, proceeding from the morphologically confirmed decrease in compensatory reactions of the placenta [34].

A study on the use of AGT in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy is also of particular interest. The study showed a decrease in the indices of phagocytic activity of monocytes, which indicated a decrease in the functional activity of the macrophage phagocytosis system as a whole. In the opinion of T.P. Leshchinskaya et al., the inclusion of AGT in the complex of therapeutic measures in pregnant women with this pathology is effective and pathogenically justified [35]. It was shown that the inclusion of the NO donor (AHC) in the complex of preventive, diagnostic and therapeutic measures in the pharmacological correction of endothelial dysfunction secondary to iron deficiency anemia made it possible to reduce the frequency of fetal hypoxia during pregnancy and childbirth, and to reduce the number of perinatal complications [36].

According to the literature, to improve the effectiveness of specific and preventive treatment of pregnant women with syphilis and antenatal intrauterine infection of the fetus, the patients were administered combined treatment comprising AGT and a drug containing soybean phospholipids (SP) or AAS and SP with a 2-week course simultaneously with penicillin agents. During treatment, there was a subjective improvement in the general condition of pregnant women, normalization of motor activity of the fetus, the number of amniotic fluid and the time course of increasing the height of the uterine fundus, improving the structure of the placenta, cardiocographic parameters of the fetus and Apgar score of newborns, as well as favorable neonatal period during prophylactic treatment of newborns [37].

Yu. V. Davidova et al. recommend the use of AHC for the prevention of endothelial dysfunction in pre-conception period, as well as at early gestation, which can prevent the development of placental syndromes in later pregnancy.

Recently, the literature has described the effective use of nitric oxide donors in the treatment cycle before the cycle of using assisted reproductive technologies. The study found that AHC improves uterine blood flow and restores morphofunctional state of the endometrium, significantly increases the implantation ability of the endometrium, which in turn increases the incidence of pregnancy [38].

CONCLUSIONS

Thus, the presented review showed the role of nitric oxide in the emergence of endothelial dysfunction in various critical situations in obstetrics and therapeutic effectiveness of NO group donor drugs in correcting these disorders. Nitric oxide donors have a wide range of indications for use in obstetrics, and the disclosure of their therapeutic potential requires further research.

REFERENCES

- Sobrevia L, Ooi L, Ryan S, Steinert JR. Nitric Oxide: A Regulator of Cellular Function in Health and Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 9782346.
- Zylber AP, Shyftman EM. Akusherstvo hlazamy anestezyoloha. Petrozavodsk: yz-vo Petr.un-ta; 1997. 397 s.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release counts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327(6122): 524-6.
- Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1: S193-201.
- Zullino S, Buzzella F, Simoncini T. Nitric oxide and the biology of pregnancy. *Vascul Pharmacol*. 2018; Available online: S1537-1891(18)30276-3. doi: 10.1016/j.vph.2018.07.004.
- Khalil A, Hardman L, O'Brien P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy. *Amino Acids*. 2015; 47(9): 1715-27.
- Almakaeva LH, Lytvynova EV. Arhynyn y eho pryomenenye v medytyny y farmatsyy. *Liky Ukrainy*. 2011; 1(5): 23-26.
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and 15N-nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982; 126(1): 131-138.
- Kornyets AY. Pryomenenye L-arhynyna v akusherskoi praktyke (obzor lyteratury). *Ukrainskyi zhurnal hematologii ta transfuziologii*. 2012; 4 (dodatok): 210-214.
- Rasul-Zade YuH, Klymashkyn AA, Nazarov BB. K voprosu o roly donatorov oksyda azota pry razlychnykh akusherskykh sostoianniakh. *Ukrainskyi khimioterapevtychny zhurnal*. 2012; 4: 108-112.
- Davydova YuV, Lymanska Alu, Dvulit MP, Ohorodnyk AO. Platsentarni syndromy v klinitsi ekstrahenitalnoi patolohii z tochky zoru endotelialnoi dysfunktsii: suchasni uivlennia ta shliakhy korektsii. *Zdorove zhenshchyni*. 2015; 5: 83-86.
- Hryshchenko OV, Storchak AV, Zynevych EM. Vozmozhnosta korektsyy hemodynamicheskyykh narusheni pry hestozie putem vosstanovleniya funktsionalnoi aktyvnosti endotelija. *Zdorove zhenshchyni*. 2011; 5(61): 28-36.
- Zhabchenko YA, Tsyrykun AH, Zhytskyi AM. Rol donatorov oksyda azota v komplekse lechebnykh meropriyatiy pry preeklampsii. *Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*. 2012; 15, N 2(ch.1): 126-131.
- Tuchkina IO, Vyhovska LA, Maltsev HV, Blahoveshchenskyi YeV, Pokryshko SV. Profilaktyka ta likuvannia preeklampsii u vahitnykh hrupy ryzyku. *Zdorove zhenshchyni*. 2013; 6: 86-90.
- Kolomiichenko TV, Yarotska YuO. Optymizovanyi kompleks zakhodiv profilaktyky preeklampsii, spriamovanyi na korektsiiu endotelialnoi dysfunktsii. *Reproduktyvnaia endokrynolohiya*. 2015; 5: 88-92.
- Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35(2): 217-25.
- Lynde VA, Pohorelova TN, Drukker NA. Rol arhynynovoho dysbalansa v razvytyi platsentarnoi nedostatochnosti. *Akusherstvo y hynekolohiya*. 2011; 4: 26-30.
- Astakhov VM, Husiev VM, Hetsko Olu. Efektyvnist zastosuvannia preparativ L-arhininu dlia korektsii platsentarnoi dysfunktsii. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*. 2015; 1/2: 70-72.
- Ovcharuk VV, Boichuk AV, Orel YuM. Strukturni zminy platsentarnoho kompleksu pry dysfunktsii platsenty u vahitnykh. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017; 3: 84-87.
- Simrok VV, Koriava TF. L-arhinin v kompleksnii terapii platsentarnoi dysfunktsii u vahitnykh z preeklampsiiu na tli hepatobiliarnoi patolohii // *Tavrycheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*. 2012; 15, N 2(ch.1): 276-279.

21. Basiuha IO. Korektsiia platsentarnoi dysfunktsii pry vahitnosti, uskladnenoi olihoamniom. *Zdorove zhenshchyni*. 2016; 10: 82-86.
22. Limanska Alu, Davydova YuV, Slobodskyi VA, Butenko LP. Efektyvnist vykorystannia tyvortynu u vahitnykh zi sertsevoiu nedostatnisti. *Reproduktyvnaia endokrynolohiia*. 2014; 4: 66-70.
23. Mykyrychev KD, En Dyn Kym. Otsenka efektyvnosti tyvortyna v kompleksnoi terapii zaderzhky vnutryutrobnoho rozvytia ploda. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*. 2012; 3: 147-150.
24. Hafurova MR. Rol donatora oksyda azota v optymizatsii pokazatelei fetoplasentarnoho kompleksa u beremennykh s epilepsiei. *Zdorove zhenshchyni*. 2013; 8: 94-96.
25. Mumynova NK. Rol donatora oksyda azota v kompleksnom lechenyi septicheskykh oslozhnenni v akusherstve. *Zdorove zhenshchyni*. 2013; 8: 71-72.
26. Korovai SV. Patoheneticheskoe obosnovanye korektsii endotelialnoi dysfunktsii u beremennykh s prezhevremennyimi rodami. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*. 2013; 8(1): 147-150.
27. Hopchuk OM. Mozhlyvosti vykorystannia L-arhininu v akusherstvi ta hinekolohii dlia likuvannia patolohii, sprychynenykh endotelialnoi dysfunktsiieiu. *Zdorove zhenshchyni*. 2017; 2: 50-54.
28. Avramenko TV, Kolomiichenko TV, Yaniuta Saar M. Zastosuvannia Tivortynu u kompleksnomu likuvanni vahitnykh z khronichnoi arterialnoi hipertenzii. *Zdorove zhenshchyni*. 2012; 4: 76-78.
29. Gui S, Jia J, Niu X, Bai Y, Zou H, Deng J, et al. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: a systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014; 15(1): 88-96.
30. Dorniak-Wall T, Grivell RM, Dekker GA, Hague W, Dodd JM. The role of L-arginine in the prevention and treatment of preeclampsia: a systematic review of randomized trials. *J Hum Hypertens*. 2014; 28(4): 230-5.
31. Limanska Alu, Davydova YuV, Slobodskyi VA, Butenko LP. Efektyvnist vykorystannia tyvortynu u vahitnykh zi sertsevoiu nedostatnisti. *Reproduktyvnaia endokrynolohiia*. 2014; 4: 66-70.
32. Lymanaska Alu, Davydova YuV, Slobodskyi VA. Vplyv vykorystannia tyvortynu na yakist zhyttia ta stan ploda u vahitnykh zi sertsevoiu nedostatnisti. *Reproduktyvnaia endokrynolohiia*. 2014; 5: 37-39.
33. Mykhailyk-Pishak LV, Hudyvok II, Stotskyi SS. Profilaktyka reolohichnykh porushen krovi u vahitnykh z hipertoničnoiu khvoroboiu. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2012; 1: 122-125.
34. Boiko NA. Osobennosti techenia, dyahnostyky y terapii platsentarnoi dysfunktsii pry varykoznoi bolezni. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*. 2012; 3(26): 18-23.
35. Leshchynskyi TP, Leshchynska MO, Biriukova OO. Vplyv hlutarhinu na pokaznyky fahotsytarnoi aktyvnosti monotsytiv u vahitnykh iz zalizodefitsytnymi anemiiamy. *Ukrainskyi morfologichnyi almanakh*. 2011; 9(4): 51-52.
36. Zaporozhan VM, Ancheva IA. Farmakokorektsiia endotelialnoi dysfunktsii, shcho vynykla na tli zalizodefitsytnoi anemii, yak zasib profilaktyky uskladnen vahitnosti ta polohiv. *Zdorove zhenshchyni*. 2015; 2: 71-74.
37. Iaremchuk TP, Sira OT, Borys MO. Zastosuvannia hlutarhinu, tyvortynu aspartatu ta enerlivu dlia likuvannia vahitnykh z syfilisom. *Tavricheskyi medyko-byolohycheskyi vestnyk*. 2013; 16, N 2(ch. 2): 242.
38. Borys EN, Suslykova LV, Kamynskyi AV, Onyshchik LN, Serbeniuk AV. Optymizatsiia podhotovky morfofunktsionalnoi strukturyi endometrii v prohrammakh vspomohatelnykh reproduktyvnykh tekhnolohii. *Reproduktyvnaia endokrynolohiia*. 2015; 1: 60-63.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR**Oleksandr O. Vyhivskyi**

M.V. Lomonosov Moscow State University

Moscow, Russian Federation

e-mail: vuhovskiy@gmail.com

Received: 20.08.2018**Accepted:** 01.11.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

LECZENIE NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY

TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS WITH RADIO- LABELED SOMATOSTATIN ANALOGUES

Barbara Bober¹, Martyna Zaleska², Maciej Kołodziej¹, Łukasz Kowalski¹, Marek Saracyn¹

¹KLINIKA ENDOKRYNOLOGII I TERAPII IZOTOPOWEJ WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

²KATEDRA I KLINIKA KARDIOLOGII, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Liczba zachorowań na nowotwory neuroendokrynne ciągle rośnie. Mimo iż coraz więcej wiemy o biologii tych guzów, to rozpoznawane są one nadal zwykle w stadium zaawansowanym, uniemożliwiającym całkowite wyleczenie przy pomocy metod chirurgicznych. Jedną z metod leczenia dostępnych w tej grupie chorych jest terapia przy pomocy znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny. Leczenie to zwykle jest dobrze tolerowane, jednak wiąże się z pewnym ryzykiem występowania takich powikłań jak uszkodzenie szpiku czy niewydolność nerek.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory neuroendokrynne, leczenie, terapia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny, choroba przerzutowa

ABSTRACT

There is a steady increase in the number of neuroendocrine tumors. Although the knowledge about this tumors' biology is increasing, they are still diagnosed in advanced stadium, when surgical treatment is not an option. One of the treatment methods which are available in this group of patients is peptide receptor radionuclide therapy, which should be considered in selected patients. This treatment is usually well tolerated by patients, though severe adverse events may occur, such as myelosuppression or renal failure.

KEY WORDS: neuroendocrine neoplasms, treatment, peptide receptor radionuclide therapy, metastatic disease

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1770-1773

WSTĘP

Zachorowalność na nowotwory neuroendokrynne (NEN – *neuroendocrine neoplasms*) oceniana jest na 5,85/100 000/rok, a w ciągu ostatnich 30 lat obserwowany jest stały wzrost liczby zachorowań. Są to zwykle zmiany wolno rozwijające się, często wykrywane w stadium zaawansowanym. Całkowite wyleczenie umożliwia w chwili obecnej jedynie resekcja chirurgiczna zmiany. W przypadku choroby zaawansowanej, dającej przerzuty odległe, konieczny jest wybór innych metod leczenia. Wykorzystywane są wtedy m. in. terapie z użyciem analogów somatostatyny (SSA – *somatostatin analogue*), leczenie celowane bądź chemioterapia [1]. Jedną z metod jest również terapia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny (PRRT – *peptide receptor radionuclide therapy*).

Głównym wskazaniem do PRRT jest progresja choroby w trakcie leczenia analogami somatostatyny. W niektórych przypadkach (np. choroby bardzo zaawansowanej, grożącej niewydolnością narządową) PRRT może być rozważane jako leczenie I rzutu. Do leczenia kwalifikowani są chorzy z potwierdzoną w badaniach obrazowych progresją choroby oraz wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych.

Należy podkreślić, że w piśmiennictwie brak jest obecnie badań opartych na dowodach naukowych oceniających, na którym etapie leczenia NEN należy włączyć lub dołączyć PRRT, a także w jakiej kolejności stosować inne formy terapii – chemioterapię czy terapię celowaną [1, 2].

ZNAKOWANE RADIOIZOTOPOWO ANALOGI SOMATOSTATYNY

Terapia znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny jest metodą leczenia NEN opierającą się na wykorzystaniu peptydów, połączonych z radionuklidami emitującymi promieniowanie beta [3]. Część peptydową stanowią SSA, które wiążą się z receptorami dla somatostatyny (SSR – *somatostatin receptor*) eksponowanymi na komórkach guza. Do tego typu leczenia kwalifikowani są chorzy z wysoko- lub średnio-zróżnicowanymi niere-sekcyjnymi lub rozsianymi NEN, z dobrą ekspresją SSR [3]. Celem wykorzystania PRRT jest dostarczenie jak największej dawki promieniowania do komórek nowotworu, wykazujących ekspresję SSR oraz znajdujących się w pobliżu komórek guza, które tych receptorów nie posiadają,

przy jak najmniejszym narażeniu tkanek zdrowych [3]. Skuteczność tej terapii zależy nie tylko od rodzaju użytego radionuklidu, jego aktywności, ale również od masy czy biologii samego nowotworu [4, 5]. Uważa się, że w przypadku zmian mniejszych wyższe są szanse na zmniejszenie masy NEN, z uwagi na wyższą dawkę pochłoniętą w guzie. Należy pamiętać, że wybór radionuklidu ma wpływ na powodzenie stosowanego leczenia. W polskich ośrodkach do tej terapii wykorzystywane są dwa emitery promieniowania beta: itr-90 i lutet-177. Elektrony emitowane przez izotop itru-90 są wysokoenergetyczne i lepiej przenikają przez guz, co ma znaczenie w przypadku zmian większych, o heterogennym rozmieszczeniu receptorów. Krótki okres półtrwania tego izotopu pozwala również na zastosowanie wyższych jego aktywności [4, 5]. Lutet-177 natomiast, cechuje się niższą energią promieniowania i mniejszą penetracją przez guz, co znajduje zastosowanie w przypadku mniejszych guzów oraz pozwala na ograniczenie mielo- i nefrotoksyczności [4, 5]. Obecnie wykorzystywane są głównie DOTA-Tyr3-okreotydy i DOTA-Tyr3-okreotate znakowane przy pomocy ^{177}Lu i ^{90}Y lub mieszanki tych radioizotopów [1].

KWALIFIKACJA DO LECZENIA ZNAKOWANYMI RADIOIZOTOPOWO ANALOGAMI SOMATOSTATYNY

Dobrymi kandydatami do leczenia PRRT są chorzy z potwierdzonym w badaniu czynnościowym intensywnym gromadzeniem radioznacznika we wszystkich ogniskach nowotworowych [1]. Warto podkreślić, że w przypadku guzów z dużymi obszarami martwicy lub gdy stwierdzone są ogniska nowotworu, które nie gromadzą znacznika, to terapia ta uważana jest za leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie czasu do progresji choroby oraz zmniejszenie nasilenia jej objawów, m.in. objawów zespołu rakowiaka [1].

Chorzy powinni mieć wykonane czynnościowe obrazowanie SSR, tj. badanie SRI (*somatostatin receptor imaging*) w technice scyntygraficznej lub pozytonowej tomografii emisyjnej (PET – *positron emission tomography*). Odpowiednia dla PRRT ekspresja receptorów somatostatynowych to wychwyty znacznika przynajmniej taki, jak w mięszu zdrowej wątroby [3]. W piśmiennictwie znajdujemy dane sugerujące, że najlepsze efekty terapii uzyskiwane są w przypadku zmian przerzutowych cechujących się wychwytem radioznacznika przynajmniej 2,2 raza wyższym niż wychwyty w mięszu zdrowej wątroby w przypadku badania scyntygraficznego lub wartości wskaźnika SUV max (*standardized uptake value*) powyżej 16,4, jeśli wykorzystywane jest badanie PET/CT z analogami somatostatyny znakowanymi galem [6]. Należy pamiętać, że badanie SRI jest badaniem nieinwazyjnym i pozwala na jednoczesową ocenę wszystkich zmian u danego pacjenta. Przy ocenie wyników tego badania rozważyć trzeba możliwość występowania wyników fałszywie dodatnich, związanych m.in. ze stanem zapalnym (np. w pęcherzyku żółciowym lub świeżych ranach pooperacyjnych), występowaniem

śledzion dodatkowych lub ognisk sarkoidozy [4, 5], a także fałszywie ujemnych, kiedy mamy do czynienia ze zmianami małymi, znajdującymi się poza zdolnościami rozdzielczymi dostępnych obecnie metod oraz guzami niskoroznicowanymi, o niskiej ekspresji lub braku ekspresji receptorów somatostatynowych [7].

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych z 2017 roku w ramach kwalifikacji do PRRT wymagane jest, aby rozpoznanie NEN potwierdzone zostało w badaniu histopatologicznym. Konieczny jest również dodatni wynik badania SRI przeprowadzonego w ciągu ostatnich 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia [1]. Przed pierwszym cyklem leczenia powinno zostać wykonane także wielofazowe badanie tomografii komputerowej lub dynamiczne badanie rezonansu magnetycznego. Takie postępowanie ma na celu ocenę stopnia rozległości choroby i korelacji wyników z wynikami badania SRI. Ponadto, wykonany powinien zostać panel badań laboratoryjnych (morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia mocznika, kwasu moczowego, kreatyniny, wskaźnika filtracji kłębuszkowej, oznaczenie aktywności transaminaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny oraz chromograniny A). W celu oceny złośliwości biologicznej NEN jako czynnik prognostyczny zalecane jest także wykonanie badania PET/CT ze znakowaną fluorodeoksyglukozą (FDG) [1].

Wyżej wymienione rekomendacje podają również szereg kryteriów wykluczających chorego z wykorzystania z omawianej terapii. Poza brakiem zgody pacjenta, ciężką i okresem laktacji, to także ogólna sprawność chorego poniżej 60 w skali Karnofsky'ego lub status 3 lub 4 w klasyfikacji WHO/ECOG. Ponadto, do leczenia nie są kwalifikowani chorzy, u których nie wykazano wychwyty znacznika w badaniu SRI, chorzy z cechami niewydolności szpiku kostnego w badaniu morfologii krwi obwodowej, z niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby [1]. Indywidualnie do leczenia PRRT powinni być kwalifikowani pacjenci pediatryczni, gdyż w piśmiennictwie dostępne są nieliczne dane dotyczące skuteczności tej terapii w wyżej wymienionej grupie wiekowej [1].

SCHEMATY LECZENIA RADIOIZOTOPOWEGO

Obecnie leczenie PRRT przeprowadzane jest zwykle jako 4-krotne podanie wybranego izotopu, o określonej aktywności, w ośmio- do dwunastotygodniowych odstępach pomiędzy nimi. Stosowanie dawek frakcjonowanych umożliwia skuteczniejsze napromieniowanie guza, bez przekraczania dawki progowej 25–27 Gy dla nerek, które są narządem ograniczającym zwiększanie dawki [3]. Stosowane pomiędzy podaniami odstępy podyktowane są czasem uważanym za niezbędny do ograniczenia potencjalnej mielotoksyczności i umożliwiającym regenerację szpiku kostnego [3].

W celu ochrony nerek w trakcie PRRT konieczny jest wlew roztworu dodatnio naładowanych aminokwasów – lizyny i argininy, rozpoczynany na jedną do trzech godzin przed rozpoczęciem infuzji radionuklidu i kontynuowany

przez cztery do sześciu godzin po jego zakończeniu [4, 5, 8, 9]. Radioizotopy podawane są zwykle jako wolny, trwający 20–30 min wlew dożylny [3, 10].

W piśmiennictwie znajdujemy dane mówiące o bezpieczeństwie ponownego zastosowania PRRT w grupie chorych z progresją choroby, w przypadku dobrej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie radioizotopowe, przy braku innych metod terapeutycznych. Opisany okres przeżycia bez progresji choroby w tym przypadku wynosił około 13 miesięcy, przy czym nie obserwowano istotnej nefro- lub mielotoksyczności [11].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Już w trakcie podawania dożylnego wlewu radioizotopu u chorych mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak nudności czy wymioty zwykle o lekkim nasileniu. Objawy te najczęściej związane są z wlewem aminokwasów. Zapobiegać im można podając środki przeciwwymiotne [4, 5]. Późne działania niepożądane to uszkodzenie nerek oraz mielosupresja, jednak obecnie stwierdzane są one u około 1,4% chorych leczonych przy pomocy PRRT. Biorąc pod uwagę przeżycie chorych, mielosupresja jest poważniejszym działaniem niepożądanym, a występuje częściej wśród osób z wyjściową cytopenią [10–12]. Ponadto, opisywane były uczucie zmęczenia oraz nasilenie objawów klinicznych zespołu rakowiaka, do wystąpienia przełomu zespołu rakowiaka włącznie [1, 3].

OCENA EFEKTÓW LECZENIA RADIOIZOTOPOWEGO

Obecnie poszukiwane są optymalne metody pozwalające na ocenę odpowiedzi na PRRT. Wykorzystywana jest ocena kliniczna z oceną stopnia nasilenia objawów choroby i stanu ogólnego chorego (np. WHO/ECOG) [3]. Wykonywane powinny być również badania anatomiczne, takie jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny. Chorzy poddawani są również ponownemu badaniu SRI. Należy podkreślić, że badanie to w okresie obserwacji po leczeniu powinno być wykonywane taką samą techniką, jak badanie w trakcie kwalifikacji chorego [13, 14]. Badanie SRI zwykle wykonywane jest około 3 miesiące po zakończeniu leczenia, a następnie co pół roku przez 2 lata. Schemat dalszego postępowania ustalany jest indywidualnie, w zależności od przebiegu klinicznego choroby [13, 14]. Całkowity odsetek odpowiedzi oceniany jest według klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [1]. Jednakże, nie zawsze możliwa jest ocena wyłącznie z wykorzystaniem wyżej wymienionych kryteriów. Czasem dochodzi do zahamowania wzrostu guza i apoptozy komórek nowotworowych. Wtedy możemy zastosować tzw. kryteria Choi, kiedy to obserwujemy zmniejszenie gęstości zmian w tomografii komputerowej lub zanik metabolicznie aktywnych regionów w badaniu czynnościowym metodą PET/CT [15].

BADANIA KLINICZNE

Dostępne w piśmiennictwie dane pochodzące z badań klinicznych bez randomizacji mówią, że częściowe lub całkowite

remisje można uzyskać u 8–46% chorych otrzymujących PRRT, a mediana czasu wolnego od wystąpienia progresji wynosi 25–36 miesięcy [1]. W 2017 roku opublikowano wyniki badania NETTER-1. Jest to jedyne dotychczas badanie z randomizacją. Było to badanie 3-ciej fazy dotyczące stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny (^{177}Lu -Dotatate) o aktywności 7,4 GBq w grupie chorych z NEN wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita. Do analizy włączono 221 chorych z zaawansowanymi NEN, u których zaobserwowano progresję choroby podczas terapii SSA i zrandomizowano ich do 2 grup: grupy otrzymującej co 8 tygodni wyżej wymieniony znakowany izotopowo analog somatostatyny (wraz z oktreotydem w dawce 30 mg co 4 tygodnie) lub grupy otrzymującej sam oktreotydem w wysokich dawkach (60 mg co 4 tygodnie). Badacze donoszą, że w ciągu 20-miesięcznej obserwacji zaobserwowano brak progresji choroby u 65,2% chorych w grupie otrzymującej radioizotop, w porównaniu do 10,8% osób z grupy kontrolnej. Odsetek odpowiedzi wynosił 18% w grupie badanej, w porównaniu do 3% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Co więcej, korzyści z PRRT utrzymywały się niezależnie od występowania czynników prognostycznych, takich jak: wiek, płeć, stopień zaawansowania nowotworu i stężenie markerów nowotworowych. Ponadto, mielosupresja wystąpiła u mniej niż 10% chorych. Autorzy w podsumowaniu swojej pracy podkreślają istotne korzyści płynące z włączenia ocenianej terapii [16].

PODSUMOWANIE

Metodą z wyrobu leczenia chorych z NEN jest zabieg operacyjny. Niestety, większość przypadków wykrywana jest już w momencie znacznego zaawansowania choroby, kiedy to całkowita resekcja nowotworu jest niemożliwa. W tej grupie chorych wykorzystywane są inne metody terapii, np. PRRT. Znajduje ona zastosowanie zwłaszcza w grupie pacjentów z zaawansowanymi, wysokozróżnicowanymi NEN o potwierdzonej nadekspresji SSR. Jest to zwykle terapia dobrze tolerowana przez pacjentów, jednak należy pamiętać, że wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak mielosupresja czy niewydolność nerek. Ostatnie obserwacje z pierwszego dużego wieloośrodkowego randomizowanego badania NETTER-1 podkreślają skuteczność PRRT w leczeniu NEN.

PIŚMIENICTWO

1. Kos-Kudła 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.
2. Kunikowska J, Królicki L, Sowa-Staszczak A et al. Polish experience in Peptide receptor radionuclide therapy. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:467–478.
3. Kolańska-Ćwikła A, Łowczak A, Maciejkiwicz K, Ćwikła JB. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors—from oncology perspective. *Nucl Med Rev.* 2018;21(2).
4. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2013;40(5):800–816.

5. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM et al. Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(Suppl 1):S93-102.
6. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E et al. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(3):313-318.
7. Bodei L, Cremonesi M, Kidd M et al. Peptide receptor radionuclide therapy for advanced neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin*. 2014;24(3):333-349.
8. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*, 2005. 46 Suppl 1: p. 62S-65S.
9. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):R53-73.
10. Bodei L, Kidd M, Paganelli G et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):5-19.
11. Sabet A, Haslerud T, Pape UF et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):205-210.
12. Sabet A, Ezziddin K, Pape UF et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med*. 2013;54(11):1857-61.
13. Garcia-Carbonero R, Garcia-Figueiras R, Carmona-Bayonas A et al. Imaging approaches to assess the therapeutic response of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): current perspectives and future trends of an exciting field in development. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(4):823-42.
14. Sansovini M, Severi S, Ianniello A et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with (177)Lu-D OTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(3):490-499.
15. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1619-1628.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135.

Konflikt interesów

Wszyscy autorzy deklarują brak 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: 06.12.2018

Zaakceptowano: 22.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

SENSE OF COHERENCE IN SELECTED ALLERGIC DISEASES

POCZUCIE KOHERENCJI W WYBRANYCH CHOROBYCH ALERGICZNYCH

Karina Badura-Brzoza, Magdalena Piegza

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY IN TARNOWSKIE GORY, SCHOOL OF MEDICINE WITH THE DIVISION OF DENTISTRY IN ZABRZE,
MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA, ZABRZE, POLSKA

ABSTRACT

According to "holistic" model of physician's approach to the patient, physical, psychological and social aspects should be taken into account when we assess disease and effects of diagnostics and treatment. Those attributes form health related quality of life. Patient's disposition to disease depends on many psychological factors, among them sense of coherence (SOC). Sense of coherence is a health-promoting life orientation, perceiving the world as comprehensible, manageable and meaningful. The prevalence of allergic diseases is dramatically increasing. This epidemic strongly influences comfort of patient's life. In our paper we try to present the current knowledge on sense of coherence as a factor potentially influencing the course of allergic diseases.

KEY WORDS: sense of coherence, asthma, atopic dermatitis, chronic urticaria

STRESZCZENIE

Zgodnie z holistycznym modelem podejścia do pacjenta, gdy analizujemy chorobę i efekty diagnostyki oraz leczenia, powinny być brane pod uwagę fizyczne, psychologiczne i społeczne aspekty indywidualnego funkcjonowania. Te elementy składają się na jakość życia zależną od zdrowia. Stosunek pacjenta do choroby jest uwarunkowany wieloma czynnikami psychologicznymi m.in. poczuciem koherencji. Poczucie koherencji to prozdrowotna orientacja życiowa, pozwalająca postrzegać świat jako przewidywalny, zrozumiały i sterowalny. Rozpowszechnienie chorób alergicznych dramatycznie rośnie, znacznie wpływając na komfort życia. W naszym opracowaniu staramy się przedstawić obecny stan wiedzy na temat poczucia koherencji jako czynnika potencjalnie wpływającego na przebieg chorób alergicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: poczucie koherencji, astma, atopowe zapalenie skóry, przewlekła pokrzywka

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1774-1776

INTRODUCTION

Before attempting to assess various models of a patient's attitude to a disease, one should consider which variant will be the most favorable one to the patient and thus should be spread. Extreme attitudes toward a disease include: attempts to ignore the symptoms completely, selective abiding by the doctor's recommendations concerning everyday life and applied treatment as well as attempts to lead a life identical to that of healthy persons. The latter model of behavior undoubtedly helps one maintain a high quality of life, but it may negatively affect disease progression and prognosis, leading to a number of adverse events. In the opposite situation, the patient completely gives in to the disease, viewing it as a state of an irreversible disaster which thwarts any dreams and aspirations as well as exempts one from the necessity to carry out the activities of everyday life. Even if the patient abides by the doctor's recommendations and their condition improves as a result (the symptoms regress or are at least alleviated), such an approach completely restructures their personality and

attitude toward themselves and the surroundings, with all the adverse consequences included.

There are many variants in between the abovementioned extreme attitudes to a disease. Therefore, what makes a patient choose a particular model of behavior in a given situation? Which personality elements, traits of character and resources available to the person influence behavior diversification? Why can patients with similar courses of a disease demonstrate totally different attitudes to everyday limitations and differently assess their possibilities in life? Is the way of coping with a difficult situation related to the patient's personality parameters and ability to cope with such situation and accept its existence (referred to as the sense of coherence)?

SENSE OF COHERENCE ACCORDING TO A. ANTONOVSKY

The sense of coherence (SOC) is a property characteristic of stress management mechanisms. It is defined as the way of viewing the world which allows one to perceive the

surrounding phenomena in a comprehensible, manageable and meaningful manner [1, 2]. If a disease is viewed as a state of chronic stress, persons with a strong sense of coherence are more likely to develop adaptive behaviors, lead a healthy and hygienic lifestyle, notice disease symptoms and react accordingly as well as abide by the doctor's recommendations.

Sense of coherence is a term coined by Antonovsky based on the assumptions of salutogenic orientation [3, 4]. Salutogenesis examines health-supporting factors and sources of health as well as attempts to establish why certain people remain healthy or recover quickly despite functioning in unfavorable conditions where they are exposed to numerous stressors and pathogenic factors. The essence of the answer to the fundamental questions of salutogenesis is the sense of coherence.

Contrary to researchers promoting the pathogenic theory, which focuses mainly on the mechanisms leading to a disease and on their avoidance, supporters of the salutogenic theory lay the emphasis first and foremost on defense mechanisms. A strong sense of coherence encompasses a belief that the surrounding world is predictable and assumes a significant role of one's self-agency in modeling the events in accordance with one's expectations [4].

The sense of coherence consists of three elements:

1. **Comprehensibility** — the cognitive aspect of a situation where the body faces a stimulus. It conditions the ability to order and structure the received information. It also facilitates anticipation of specific events or at least allows one to believe that if unexpected situations take place, it will be possible to understand and order them.
2. **Manageability** — an individual's feeling that they possess means or resources allowing them to influence the situation actively. Those do not need to be material resources or means under the individual's personal control. The resources may be possessed by the family, friends or organizations; they can also refer to religion. An important aspect here is the feeling that one can rely on somebody or something should the need arise.
3. **Meaningfulness** — the emotional aspect of the attitude toward a situation and the stimuli faced by a human being. Meaningfulness is a conviction that it is worth getting involved in a given situation, fighting and actively influencing one's life. It makes one perceive a difficult situation as a challenge and not a threat [5, 4].

The power of the sense of coherence is the ability to understand a difficult situation (comprehensibility), the belief in the sense of taking action (meaningfulness) and the resources allowing one to tackle the problem (manageability). All those factors prevent transformation of tension into pathogenic distress, which may lead to psychosomatic diseases, psychic disturbances and psychoactive substance abuse [4, 6–8]. Their interactions have direct physiological consequences because they influence body immunity via hormonal mechanisms. Those elements favor health-supporting behaviors such as hygienic lifestyle, avoidance of harmful addictions and follow-up visits. In short, they promote health. The level of the sense of coherence is finally

shaped when one is approximately thirty years old [4, 6, 8, 9]. The concept of the sense of coherence assumes that SOC may be much lower in persons with somatic diseases and psychic disturbances and may be treated as a significant variable in the treatment process [7, 9–11].

SENSE OF COHERENCE AND ITS RELATION TO SYMPTOMS OF DEPRESSION AND ANXIETY IN SOME ALLERGIC DISEASES

An assessment of the quality of life and the unfavorable phenomena leading to emotional disturbances becomes especially important in the case of chronic diseases, the frequency of which has been increasing. Such ailments include allergic diseases (especially asthma), atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic rhinitis.

Allergic diseases are becoming increasingly common both in Europe and worldwide in recent years; this is confirmed, among other things, by the European White Book on Allergy — a report published already in 1997 [12]. A dozen years ago, atopic features affected 10–15% of European population, while in 1997, relevant assessments mentioned 25%. Presently, in certain age groups, the assessed frequency of sporadic allergic rhinitis is 10–15% (the chronic form — 10%), bronchial asthma — 2–5% and atopic dermatitis — even 12%.

Struggling with a chronic somatic disease encompasses two types of activities. Some of them concern the therapeutic procedures undertaken by the patient and the treating team, while others are related to the necessity of coping with the stress caused by disease development, treatment and hospitalization. A disease causes a feeling of being threatened, helpless and insecure; it also hinders the accomplishment of one's life's goals and adversely affects one's perception of oneself [13]. An effective struggle with stress, a disease or disability depends, among other things, on choosing an adequate preventive activity, which is defined both by situational factors and personal qualities. In this context, the sense of coherence may be deemed such a personal variable [13].

A number of studies conducted thus far confirms the relationship between a lower sense of coherence and a higher intensity of depression and fear as well as the occurrence of certain somatic diseases [14, 15]. However, the number of studies concerning changes shown by the parameters of the sense of coherence in chronic allergic diseases is clearly limited. Zirke et al. conducted a study in which they demonstrated that patients with chronic asthma and atopic dermatitis had a lower sense of coherence accompanied by higher parameters of depression and fear than persons suffering from chronic tinnitus [15]. Potoczek compared patients with aspirin-induced asthma to persons suffering from severe asthma (the latter demonstrated lower values of the general sense of coherence and its components), pointing at the differences in the intensity of depression and fear symptoms depending on the sex. The author ponders the possibility that a decreased SOC influences the development and severity of depression and

fear symptoms, especially in women with severe asthma [16]. Similar relationships, albeit in patients with atopic dermatitis, were noted by another team of researchers, who underline the presence of an elevated depression level and its connection with a lowered SOC in patients with atopic dermatitis compared to persons with remission and persons without allergic diseases [17]. We have also found two studies concerning negative emotions and their relationship with the parameters of the sense of coherence in patients with chronic urticaria [18, 19]. The first study highlights the already known negative correlation between fear and depression and global SOC and its components as well as, interestingly, a negative correlation between the severity of disease symptoms and total SOC [18]. The second study reports lower SOC levels, higher fear levels and a higher intensity of depression symptoms as well as lowered concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) in persons with chronic urticaria in comparison with healthy persons [19].

The total SOC values in the abovementioned groups of allergic diseases were lower than in healthy persons. Thus, one can assume that the chronic disease itself is one of the factors decreasing the sense of coherence. Most study participants had struggled with an allergic disease for many years, which means that it had certainly taken place also in the years when the parameters of the sense of coherence are normally shaped. This may actually be a vicious circle: a chronic disease leads to shaping a lower sense of coherence, which in turn impairs the patient's ability to cope with the disease. It should be noted that the parameters of the sense of coherence decreased similarly regardless of the allergic disease type. Therefore, one can conclude that in shaping the sense of coherence, the presence of a chronic disease is more important than the type of disease symptoms.

Another significant issue is how the influence exerted by the disease via the sense of coherence shapes the parameters of that disease (how it affects possible additional symptoms and consequences of the disease).

CONCLUSIONS

Most allergic diseases begin in childhood; therefore, the parameters of the sense of coherence in this patient group should be treated not only as elements responsible for the manners of coping with the disease, but also as elements shaped by that disease. It seems that any therapeutic interventions leading to strengthening of the sense of coherence may be important in coping with the stress which accompanies chronic allergic diseases.

REFERENCES

- Antonovsky A. The sense of coherence as a determinant of health. W: Materazzo JD (ed.). Behavioural health. A handbook of health enhancement and disease prevention. John Wiley&Sons New York, 1984.
- Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. How people manage stress and stay well. CA. Jossey-Bass Inc, San Francisco, 1987.
- Antonovsky A. The life cycle, mental, health and sense of coherence. *Isr J Psychiatry Res.* 1985;273-280.
- Antonovsky A. Rozwikłanie tajemnicy zdrowia. Jak radzić sobie ze stresem i nie zachorować? Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1995.
- Antonovsky A, Sagy S. The development of a sense of coherence and its impact on responses to stress situations. *J Soc Psychol.* 1986;126:213-225.
- Mroziak B. Poczucie koherencji a zdrowie psychiczne i picie alkoholu przez młodzież. Założenia, problematyka i zakres badań. *Alkohol Narkom.* 1996;1(22):27-34.
- Mroziak B, Czabała JCZ, Wójtowicz S. Poczucie koherencji a zaburzenia psychiczne. *Psychiatr Pol.* 1997; 31 (3):257-268.
- Pohorecka A, Jelonkiewicz I. Picie alkoholu a poczucie koherencji i style radzenia sobie ze stresem u młodzieży kończącej szkołę średnią. *Alkohol i Narkom.* 1995; 1(18): 43-75.
- Midanik L, Soghikian K, Ransom LJ et al. Alcohol problems and sense of coherence among older adults. *Soc Sci Med.* 1992;34(1):43-48.
- Nyamathi A. Sense of coherence in minority women at risk for HIV infection. *Publ Health Nurs.* 1993;10(3):151-158.
- Tedgard U, Ljung R, McNeil TF. How do carriers of hemophilia and their spouses experience prenatal diagnosis by chorionic villus sampling? *Clin Genet.* 1999;55:26-33.
- European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe. Van Moerbeke D (ed.) The UCB Institute of Allergy Bruksela. 1998.
- Jawor M, Szproch A, Dimer A et al. Poczucie koherencji, style radzenia sobie a adaptacja po zabiegu histerektomii. *Psychiatr Pol.* 2002;36(57):759-770.
- Mroziak B, Czabała JCZ, Wójtowicz S. Poczucie koherencji a zaburzenia psychiczne. *Psychiatr Pol.* 1997;31(3):257-268.
- Zirke N, Seydel C, Szczepek AJ et al. Psychological comorbidity in patients with chronic tinnitus: analysis and comparison with chronic pain, asthma or atopic dermatitis patients. *Qual Life Res.* 2013;22(2):263-272.
- Potoczek A. Differences in sense of coherence in difficult and aspirin – induced asthma and it's links with severity of panic and depressive symptoms in subgroups of women and men. *Psychiatr Pol.* 2011;45(2):197-209.
- Takaki H, Ishii Y. Sense of coherence, depression and anger among adults with atopic dermatitis. *Psychol Health Med.* 2013;18(6):725-734.
- Ograczyk A, Miniszewska J, Pietrzak A et al. Sense of coherence as a protective factor in chronic urticaria. *Postępy Dermatol Alergol.* 2017;34(2):168-173.
- Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Badura-Brzoza K et al. Decline in dehydroepiandrosterone sulfate observed in chronic urticaria is associated with psychological distress. *Psychosom Med.* 2008;70(6):723-728.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR:

Karina Badura-Brzoza

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii
ul. Pyskowicka 49, 42 – 612 Tarnowskie Góry, Polska
tel. 606 834 435
e-mail: zbrzoza@mp.pl

Received: 10.12.2018

Accepted: 28.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОСІБ, ЗАСУДЖЕНИХ ДО ПОЗБАВЛЕННЯ ВОЛІ

PROBLEMS OF MEDICAL PROTECTION OF PERSONS SENTENCED TO IMPRISONMENT

Владислав І. Теремецький¹, Олександр М. Музичук², Олена Ю. Салманова², Ольга Ю. Кириченко², Руслан В. Ігонін³

¹ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ТЕРНОПІЛЬ, УКРАЇНА

²ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВНУТРІШНІХ СПРАВ, ХАРКІВ, УКРАЇНА

³НАЦІОНАЛЬНЕ АНТИКОРУПЦІЙНЕ БЮРО УКРАЇНИ, КИЇВ, УКРАЇНА

Vladislav I. Teremetsky¹, Oleksandr M. Muzychuk², Elena Y. Salmanova², Olha Y. Kyrychenko², Ruslan V. Igonin³

¹TERNOPIL NATIONAL ECONOMIC UNIVERSITY, TERNOPIL, UKRAINE

²KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY OF INTERNAL AFFAIRS, KHARKIV, UKRAINE

³NATIONAL AGENCY ON CORRUPTION PREVENTION, KYIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Медичне забезпечення прав людини на охорону здоров'я у місцях відбування покарань в Україні характеризується значним зростанням рівня захворюваності та смертності серед осіб, засуджених до позбавлення волі. *Усі ці та інші* проблеми, пов'язані з реалізацією права на медичне забезпечення ув'язнених осіб потребують негайних заходів реагування.

Мета: Дослідження полягає у аналізі стану додержання законності при наданні медичної допомоги особам, засудженим до позбавлення волі та з'ясування низки проблем, що виникають при реалізації зазначеного права.

Матеріали і методи: Під час дослідження використовувалися теоретичні та емпіричні методи. Проведено аналіз та систематизацію нормативно-правової бази у сфері медичного забезпечення осіб, які відбувають покарання у місцях позбавлення волі.

Огляд: Медичне забезпечення засуджених до позбавлення волі регулюється Конституцією України, кримінально-виконавчим законодавством, міжнародними нормативними актами. До проблем в медичній сфері та в наданні медичних послуг особам, які перебувають в місцях позбавлення волі треба віднести високий рівень захворюваності та смертності зазначених осіб. Основною причиною такого стану є неналежні умови утримання засуджених, несвоєчасність звільнення хворих засуджених від праці та їх лікування і, як наслідок, захворюваність серед них. Іншими причинами є відсутність в медчастинах установ необхідних фахівців і ліків, своєчасного медичного обстеження, неефективне та недостатнє лікування засуджених, недофінансування установ виконання покарань.

Висновки: Вирішенням зазначеної проблеми є створення незалежної медичної служби, яка повинна здійснювати контроль за умовами утримання ув'язнених, дотримання медичними працівниками тих режимних умов, що розповсюджуються на конкретного засудженого, станом здоров'я ув'язнених, дотриманням конституційних прав осіб, позбавлених волі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: засуджений, позбавлення волі, медична допомога засудженим, медичне забезпечення

ABSTRACT

Introduction: The medical provision of human rights to health at places of detention in Ukraine is characterized by a significant increase in the incidence and mortality rate among persons sentenced to imprisonment. All these and other problems related to the implementation of the right to medical care of prisoners require extremely urgent response.

The aim: Purpose of the research is to analyze the state of observance of legality when providing medical assistance to persons sentenced to imprisonment and ascertain a number of problems that arise in the exercise of this right.

Materials and methods: During the study, theoretical and empirical methods were used. The analysis and systematization of the legal and regulatory framework in the field of medical care of persons serving sentences in places of deprivation of liberty is carried out.

Review: Medical support for sentenced persons to imprisonment is regulated by the Constitution of Ukraine, criminal-executive law, and international normative acts. To the problems in the medical sphere and in the provision of medical services to persons in prison should include high rates of morbidity and mortality of these individuals. The main reason for such a situation is the inadequate conditions for the detention of prisoners, the untimely release of sick prisoners from work and their treatment, and as a consequence, the cause of the diseases among them. Other reasons include the lack of medical specialists in the medical institutions and medications, timely medical examinations, ineffective and inadequate treatment of prisoners, and underfunding of penitentiary institutions.

Conclusions: The solution of this problem is the creation of an independent medical service, which should monitor the conditions of detention of prisoners, adherence to medical conditions by the conditions of the regime, which apply to a particular convict, the health status of prisoners, observance of the constitutional rights of persons deprived of their liberty.

KEY WORDS: sentenced, imprisonment, medical assistance to the convicted person, medical care

ВСТУП

Пенітенціарні установи розглядаються в усьому світі як заклади підвищеного ризику поширення соціально небезпечних інфекцій, серед яких одне з провідних місць посідає ВІЛ-інфекція та туберкульоз.

Медичне забезпечення прав людини на охорону здоров'я у місцях відбування покарань в Україні характеризується значним зростанням рівня захворюваності та смертності серед осіб, засуджених до позбавлення волі. За даними прокуратури, у 2016 році рівень смертності громадян в установах Державної Кримінально-виконавчої служби фактично зріс більш ніж на чверть. За 2 місяці 2017 року, порівняно з таким самим періодом 2016 року, кількість померлих громадян в установах виконання покарань та слідчих ізоляторах Державної Кримінально-виконавчої служби України зростає більш ніж наполовину та на сьогодні перевищує 100 осіб. При зменшенні кількості утримуваних в установах Державної Кримінально-виконавчої служби України осіб, рівень їх смертності загалом зріс на 82% (з 8 до 17 летальних випадків на 10 тис. осіб). Стан захворюваності на ВІЛ/СНІД серед осіб, взятих під варту та засуджених в установах Державної Кримінально-виконавчої служби значно перевищує рівень захворюваності населення на цю хворобу загалом по державі [1].

Протягом 2017 року в установах виконання покарань померло 568 осіб, з них у слідчих ізоляторах – 164. Число випадків суїциду під час перебування осіб в усіх установах позбавлення волі у 2017 році становило 46. Число в'язнів, хворих на туберкульоз, на кінець 2017 року складало 1356 осіб. У розрахунку на 1 тис. ув'язнених число таких хворих за 2017 рік зменшилось з 30,63 до 23,75. Число ВІЛ-інфікованих у 2017 році зросло з 3730 осіб до 3830 осіб, а в розрахунку на 1 тис. ув'язнених з 61,76 до 67,08 [9].

Попри наявність такого критичного стану захворюваності серед засуджених, організація та надання медичної допомоги в Україні є незадовільною. Медичні послуги, які надаються особам позбавленим волі, знаходяться на вкрай низькому рівні. Медичне обладнання для діагностики хвороб, які є наслідками туберкульозу та СНІДу, Державна кримінально-виконавча служба України вже не отримувала більше 5 років. Є проблема несвоечасного виявлення та профілактики хвороб. Усі ці та інші проблеми, пов'язані з реалізацією права на медичне забезпечення ув'язнених осіб потребують негайних заходів реагування.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження є аналіз стану додержання законності при наданні медичної допомоги особам, засудженим до позбавлення волі та з'ясування низки проблем, що виникають при реалізації зазначеного права.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під час написання роботи були використані теоретичні та емпіричні методи. Проведено системати-

зацію нормативно-правової бази у сфері медичного забезпечення осіб, які відбувають покарання у місцях позбавлення волі. Завдяки аналізу національного законодавства, наукової літератури, офіційної статистики виявлено проблеми, що існують у сфері медичного забезпечення осіб, які відбувають покарання у місцях позбавлення волі та запропоновано шляхи їх вирішення.

ОГЛЯД ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дотримання прав і свобод засуджених – є одним із ключових показників стану демократичності та правового розвитку держави. Конституцією України визнано людину, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпеку найвищою соціальною цінністю (ст. 3) [2]. Тому з-поміж прав, передбачених Основним Законом, право людини на охорону здоров'я є таке, що гарантує її фізичне існування. Цим правом наділений і користується засуджений за винятком обмежень, які визначені законом і встановлені вироком суду.

Крім Конституції України, положення кримінально-виконавчого законодавства про медичне забезпечення засуджених також закріплює право осіб, позбавлених волі на охорону здоров'я [3].

На сьогодні медичне забезпечення засуджених та осіб, узятих під варту, здійснюють 18 відомчих лікарень (8 – туберкульозних, 9 – багатопрофільних; 1 – лікувальний заклад психіатричного профілю) та 114 медичних частин в установах виконання покарань та слідчих ізоляторах [9].

Особи, які позбавлені волі і перебувають в установах виконання покарань, мають таке ж право на належну медичну допомогу та лікування, як і інші громадяни. Утім хоча законодавство України і закріплює порядок реалізації цього права, основні вимоги щодо медичного забезпечення осіб, позбавлених волі, мають свої особливості та є іншими, ніж для решти громадян. Так, механізм надання медичної допомоги зазначеної категорії осіб регламентований як Європейськими в'язничними правилами [4], так і національним законодавством України.

Зокрема, у ч. 2 Європейських в'язничних правил зазначено право засуджених на медичне обслуговування, яке повинно організовуватися з тісним співробітництвом із загальною адміністрацією охорони здоров'я місцевого або національного рівня. Також Правила закріплюють права засуджених на огляд, допомогу та лікування хворого в'язня.

На національному рівні, окрім Кримінально-виконавчого кодексу, права на надання медичної допомоги особам, засудженим до позбавлення волі регламентуються підзаконними нормативними актами. Наприклад, основні засади організації надання медичної допомоги засудженим до позбавлення волі визначені у Порядку організації надання медичної допомоги засудженим до позбавлення волі, затверджені Наказом Міністерства юстиції України, Міністерства охорони

здоров'я України від 15.08.2014 № 1348/5/572 [5]; система закладів, призначених охороняти здоров'я осіб, засуджених до арешту, обмеження і позбавлення волі у складі Державної кримінально-виконавчої служби України, визначена наказом Міністерства юстиції України від 21.03.2013 р. № 499/5 «Про затвердження Переліку закладів охорони здоров'я Державної кримінально-виконавчої служби України» [8] тощо.

Водночас, незважаючи на наявність нормативної бази, в Україні медичне забезпечення знаходиться на неналежному рівні. Особливу стурбованість викликає стан медичного обслуговування в місцях позбавлення волі.

У науковій літературі неодноразово зверталася увага на проблеми, які існують на практиці та потребують невідкладного вирішення у зазначеній сфері. Йдеться про недостатню кількість необхідного медичного персоналу та зменшення навантаження на працюючих в установі медичних працівників; мінімальне фінансування на закупівлю лікарських засобів, лабораторних реактивів, пломбуючих матеріалів для стоматологічних проблем; приймання в СІЗО без рентгенологічного обстеження і висновку терапевта неповнолітніх засуджених та ув'язнених; не відповідність якості надання медичної допомоги стандартам у зв'язку з відсутністю в структурі медчастини відповідного амбулаторно-поліклінічного підрозділу, стаціонару для хворих на туберкульоз тощо; вирішення питання госпіталізації начальником СІЗО, а не лікарем; відсутність системи діагностики, профілактики та надання психологічної і медичної допомоги підслідним та засудженим неповнолітнім та жінкам, які перебувають в СІЗО; відсутність роботи з хворими, які мають наркологічні проблеми; відсутність методів діагностики (лабораторних, інструментальних), а також необхідних додаткових діагностичних процедур, крім загальних обов'язкових та рентгенологічних обстежень; недостатність антибіотиків широкого спектру дії, кортикостероїдних, протигрибкових, протизапальних мазей, засобів для лікування алергічних захворювань, псоріазу, екземта інших хвороб; не надання належної психіатричної допомоги у зв'язку з відсутністю лікаря-психіатра; недостатню кількість молодшого медичного персоналу [6, с. 72-73].

О.О. Стулов до головних причин порушення прав засуджених відносить: 1) невідповідність окремих положень чинного Кримінально-виконавчого кодексу України положенням Конституції України і міжнародним стандартам поведіння з засудженими та ув'язненими; 2) невиконання персоналом установ Державної Пенітенціарної служби України, в тому числі, медичним персоналом положень ч. 2 ст. 19 Конституції України щодо обов'язку органів влади, їх посадових осіб «діяти лише на підставі, в межах повноважень та у спосіб, що передбачені Конституцією та законами України» [7, с. 426].

На сьогодні медичне забезпечення у місцях позбавлення волі та рівень надання медичної допомоги засудженим потребує поліпшення. Певним показни-

ком складності проблем в медичній сфері та в наданні медичних послуг є рівень захворюваності, смертності та число випадків суїцидів в установах відомства. Основною причиною такого стану є неналежні умови тримання засуджених, несвоечасність звільнення хворих засуджених від праці та їх лікування, і як наслідок захворюваність серед них. Іншими причинами є відсутність в медчастинах установ необхідних фахівців і ліків, своєчасного медичного обстеження, неефективне та недостатнє лікування засуджених.

Головною проблемою неналежного медичного забезпечення у місцях позбавлення волі є закріплена у ст. 63 Кримінально-виконавчого кодексу України норма, яка встановлює, що лікувально-профілактична і протиепідемічна робота у виправних центрах організовується і проводиться на загальних підставах відповідно до законодавства про охорону здоров'я органами і закладами охорони здоров'я. Направлення засуджених до лікувальних закладів визначається згідно з порядком обслуговування населення органами охорони здоров'я [3]. На сьогодні установи відбування покарання підпорядковані Міністерству юстиції України, а обов'язки з медико-санітарного забезпечення законом покладені на територіальні державні і комунальні заклади охорони здоров'я. Такий стан потребує невідкладного вирішення, оскільки кримінально-виконавче законодавство України не передбачає механізмів реалізації визначеного права на охорону здоров'я, а також відповідальності посадових та службових осіб кримінально-виконавчої служби за заподіяння шкоди їх здоров'ю.

На наявні проблеми, які полягають у систематичному невиконанні поставлених урядом завдань, незавершеності розпочатого реформування системи Державної кримінально-виконавчої служби України також неодноразово зверталася увага Міністерством юстиції України. Однак, незважаючи на це, тривалий час необхідні заходи відомствами не вживалися або мали декларативний характер, у зв'язку із чим реальних позитивних змін у вказаній сфері не відбулося [1].

Інша проблема – це умови утримання засуджених у різноманітних спеціальних закладах. Основною причиною низького рівня медичного обслуговування при утриманні вказаної категорії осіб, безперечно, є недофінансування. Жахливим є становище в боротьбі зі СНІДом та туберкульозом, які в умовах важких соціально-побутових умов та недостатнього медичного обслуговування в місцях позбавлення волі поширюються занадто швидкими темпами. Як наслідок, має місце критичний стан забезпечення прав людини на охорону здоров'я, що підтверджується значним зростанням рівня захворюваності та смертності серед них.

Ще одним порушенням прав засуджених є відмова судами у звільненні від відбування покарань на підставі хвороби. Для застосування зазначеного виду звільнення стадія захворювання повинна бути кінцева. Як правило, суди відмовляють у звільненні від подаль-

шого відбування покарань на підставі тяжкої хвороби засудженого взагалі або через недоліки у поданій заяві.

Так, у справі № 585/3420/17 засуджений надав клопотання про звільнення його від відбування покарання в зв'язку з хворобою. Свої вимоги засуджений мотивував тим, що він відбуває покарання в Роменській ВК № 56. В період з 2015 по 2016 роки він, лікувавшись від туберкульозного захворювання, інфікувався ВІЧ. Крім того, він хворіє хронічним гастро-дуоденітом, хронічним реактивним гепатитом «Б» «С», що є тяжкими захворюваннями, в наслідок яких настає смерть. Тому просив звільнити його від відбування покарання, за станом здоров'я. Суд відмовив у задоволенні клопотання засудженого про звільнення його від відбування покарання у зв'язку з хворобою, вважаючи, що виявлені хвороби відповідно до медичного висновку ЛКК у засудженого не підпадають під перелік захворювань, які є підставою для звільнення засудженого від подальшого відбування покарання [10].

В іншому випадку ухвалою Роменського міськрайонного суду Сумської області від 17.05.2017 року повернуто заяву засудженого про звільнення його від покарання у зв'язку з хворобою, оскільки висновок спеціальної лікарської комісії надісланий самим засудженим, а не начальником органу або установи виконання покарань [11].

Крім того, чисельними є випадки обстеження засуджених тільки на критичній, кінцевій стадії хвороби та запізненого направлення медичних висновків до суду.

ВИСНОВКИ

Такий незадовільний стан, безперечно, потребує контролю за умовами утримання ув'язнених, дотриманням їх конституційних прав та суттєвого покращення їх медичного обслуговування. Альтернативою є створення незалежної медичної служби, яка повинна здійснювати планові та позапланові спостереження за здоров'ям засуджених, їх огляди, витребувати від медичних працівників інформацію про стан здоров'я ув'язнених, здійснювати контроль за дотримання медичними працівниками тих режимних умов, які розповсюджуються на конкретного засудженого.

REFERENCES

1. Za nadannya medychnoyi dopomohy khvorym u v'yaznytsyakh maye vidpovidaty MOZ – eksperty. UNIAN: informatsiyne ahent-stvo vid 03 bereznya 2017 roku [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: <https://www.unian.ua/health/country/1806212-za-nadannya-medichnoji-dopomogi-hvorym-u-vyaznytsyah-mae-vidpovidati-moz-eksperti.html>.
2. Konstytutsiya Ukrainy: chynne zakonodavstvo stanom na 5 veresnya 2011 r. (Vidpovidaye ofits. tekstovi). – Kyiv: Alerta; TSUL, 2011. – 96 s.
3. Kryminal'no-vykonavchyy kodeks Ukrainy. – Kharkiv: Odissey, 2012. – 88 s.
4. Yevropeys'ki v"yaznychni pravyla: dodatok do Rekomendatsiyi R(87)3 [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: file: /D:/Downloads/-33-evropejski-standarti-utrimannya-v-yazniv.pdf
5. Poryadok orhanizatsiyi nadannya medychnoyi dopomohy zasudzhenym do pozbavleniya voli, zatverdzhenny Nakazom Ministerstva yustytisyi Ukrainy Nakaz Ministerstva yustytisyi Ukrainy, Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy vid 15.08.2014 № 1348/5/572 [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: // <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0990-14>
6. O.V. Anpilohov. Zahal'ni zasady diyal'nosti sposterezhykh komisii : nauk.-prakt. posib. O.V. Anpilohov, YU.V. Kutypov, I.S. Yakovets', K.A. Avtukhov ; za zah. red. A.KH. Stepanyuk. KH. : Pravo, 2014. 284 s.
7. Stulov O.O. Medyko-sanitarne obsluhovuvannya zasudzhenykh do obmezheniya ta pozbavleniya voli: problemy zabezpechennya zakonnosti. Forum prava [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: file: /D:/Downloads/FP_index.htm_2014_2_74.pdf
8. Pro zatverdzhennya Pereliku zakladiv okhorony zdorov'ya Derzhavnoyi kryminal'no-vykonavchoyi sluzhby Ukrainy, zatverdzhenny nakazom Ministerstva Yustytisyi Ukrainy vid 21.03.2013 r. Ofitsiyyny visnyk Ukrainy, 2013; 25:530.
9. Kryminal'no-vykonavcha systema Ukrainy v 2017 rotsi. Statystychnyy ohlyad (frahment dopovidi «Dotrymannya prav uv"yaznytsykh v Ukraini v 2017rotsi»). Tyuremnyy portal [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: <http://ukrprison.org.ua/articles/1520330768>
10. Ukhvala Romens'koho mis'krayonnoho sudu Sums'koyi oblasti vid 21.05.2018 roku № 585/3420/17 [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/74119298>
11. Ukhvala Romens'koho mis'krayonnoho sudu Sums'koyi oblasti vid 17.05.2017 roku № 585/1697/17 [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/66545382>

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Владислав І. Теремецький

Тернопільський національний економічний університет
Вулиця Сергія Єсеніна буд. 12, кв. 67 Харків, 61072, Україна
тел: +380660015430
e-mail: vladvokat333@ukr.net

Надіслана: 23.08.2018

Затверджена: 05.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ROLA WYBRANYCH CYTOKIN W SUROWICY KRWI CHORYCH Z RAKIEM JAMY USTNEJ JAKO MARKERA NOWOTWOROWEGO. DONIESIENIE WSTĘPNE

THE ROLE OF SELECTED CYTOKINES IN THE SERUM OF PATIENTS WITH ORAL CANCER AS A CANCER MARKER. PRELIMINARY REPORT

Halina Borgiel-Marek, Iwona Niedzielska

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII CZASZKOWO-SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ I CHIRURGII STOMATOLOGICZNEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej charakteryzuje się wysokim stopniem inwazji miejscowej oraz wysoką częstotliwością przerzutów do szyjnych węzłów chłonnych. Proces inwazji i tworzenia przerzutu składa się z wielu połączonych wzajemnych relacji gospodarza i guza nowotworowego. Rokowanie zależy od wczesnego ich rozpoznania i podjęcia właściwego leczenia, dlatego istotne jest uchwycenie początkowych objawów choroby nowotworowej. Zaawansowanie procesu nowotworowego w chwili zgłoszenia chorego do leczenia w większości przypadków nie daje szans na uzyskanie zadowalających wyników, mimo wprowadzania nowoczesnych metod i technik walki z chorobą. Skąpość objawów we wczesnym stadium choroby, znaczna inwazyjność i zdolność do przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych skłania do poszukiwania czułych markerów, które można by wykorzystywać w badaniach przesiewowych pacjentów w grupach o wysokim ryzyku zapadalności na OSCC.

SŁOWA KLUCZOWE: rak płaskonabłonkowy jamy ustnej, OSCC, angiogeneza, markery nowotworowe, stopień histologicznego zróżnicowania

ABSTRACT

Generally, oral squamous cell carcinoma is characterized by a high degree of local invasion and high frequency of cervical lymph node metastases. The invasion and metastasis process consists of many interconnected host and tumor relationships. The prognosis depends on their early diagnosis and appropriate treatment, which is why it is important to capture the initial symptoms of cancer. The advancement of the cancer process at the moment of reporting the patient to treatment in most cases does not give a chance to obtain satisfactory results, despite the introduction of modern methods and techniques to fight the disease. The severity of symptoms in the early stage of the disease, significant invasiveness and the ability to metastasize to regional lymph nodes prompts for the search for sensitive markers that could be used in screening patients in groups with a high risk of OSCC incidence.

KEY WORDS: oral squamous cell carcinoma, OSCC, angiogenesis, tumor markers, histological grade

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1781-1783

Rak jamy ustnej stanowi ogólnoswiatowy problem zdrowotny z uwagi na zapadalność ocenianą na ponad 600 tysięcy przypadków rocznie [1]. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym regionu głowy i szyi, szóstym na liście raków na świecie [2]. W Polsce nowotwór ten stanowi około 2,5% ogólnej liczby wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Rak płaskonabłonkowy jamy ustnej stanowi 90% wszystkich nowotworów złośliwych w tej lokalizacji. Najbardziej uprzywilejowanymi okolicami jego występowania są: dno jamy ustnej, dolna powierzchnia języka, trójkąt zatrzonowcowy oraz policzek.

Niepokojący w ostatnich latach wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe jamy ustnej nasuwa potrzebę wnikliwej analizy czynników mogących mieć wpływ na ich powstanie oraz wyniki leczenia [3]. Pomimo zaawansowanych technik terapeutycznych, chirurgii rekonstrukcyjnej i nowoczesnej terapii adjuwantowej okres pięcioletniego przeżycia

chorych nie wydłużył się w ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat. Objawy kliniczne raka błony śluzowej jamy ustnej są zróżnicowane i zależą przede wszystkim od umiejscowienia oraz histogenezy guza. Mogą one przyjmować postać płaskich, pełzających owrzodzeń, egzofitycznych guzów lub głęboko naciekających podłoże guzów endofitycznych. W niektórych przypadkach towarzyszy im nadmierne rogowacenie otaczającej błony śluzowej. Często pojawienie się pierwszych, subtelných oznak klinicznych choroby jest wyrazem znacznego zaawansowanego procesu nowotworowego. Skąpość objawów we wczesnym stadium choroby, znaczna inwazyjność i zdolność do przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych skłoniła wielu badaczy do poszukiwania czułych markerów, które można by było wykorzystać w badaniach przesiewowych osób z grup o wysokim ryzyku zapadalności na OSCC. Mnogość niejednokrotnie wzajemnie wykluczających się wniosków z dotychczas

przeprowadzonych badań stawia pod znakiem zapytania możliwości zidentyfikowania jednego idealnego markera, na podstawie którego można by było wysnuwać wnioski dotyczące rozpoznawania, prognozowania oraz monitorowania skuteczności terapii przeciwnowotworowej.

Powszechnie stosowanymi i akceptowanymi czynnikami prognostycznymi w raku płaskonabłonkowym błony śluzowej jamy ustnej są: wielkość guza, jego lokalizacja, typ histologiczny, stopień klinicznej złośliwości, wiek chorego, współistnienie chorób ogólnoustrojowych, obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. Do ustalenia ryzyka wznowy i rozsiewu nowotworowego istnieje jednak potrzeba poszukiwania nowych czynników prognostycznych [4, 5].

Raki błony śluzowej jamy ustnej cechuje złe rokowanie ze względu na ich skłonność do inwazji miejscowej i tworzenia przerzutów uwarunkowanych szeregiem czynników. Potrzeba zrozumienia mechanizmów patogenezy oraz identyfikacja czynników wpływających na karcinogenezę prowadzi do poszukiwania nowoczesnych i efektywnych metod ich leczenia [4]. Patogeneza wzrostu guza wynika przede wszystkim z zaburzenia mechanizmów homeostazy komórkowej. Rozwój nowotworu w istocie przez swoją definicję odnosi się do wzrostu komórek bez względu na sygnały dostarczane przez pozostałe nienowotworowe komórki, które normalnie zachowywałyby równowagę pomiędzy proliferacją komórek i apoptozą [6].

Od wielu lat prowadzone są badania ukierunkowane na identyfikację wskaźników diagnostycznych i prognostycznych, które pozwoliłyby na wybór właściwej metody terapii, monitorowanie przebiegu choroby nowotworowej oraz wyników jej leczenia. Prowadzone w ostatnich latach badania molekularne i genetyczne pozwoliły na ocenę biologii i zachowania różnych typów guzów nowotworowych oraz umożliwiły identyfikację ważnych czynników na nie wpływających. Należą do nich między innymi antygeny zarodkowe, płodowe, łożyskowe, trehaloza, niektóre hormony peptydowe oraz enzymy. Wiele z tych czynników znalazło zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu chorób nowotworowych, w tym także raka jamy ustnej [7].

W licznych doniesieniach podkreślana jest znacząca rola czynników wzrostu w patogenezie i progresji nowotworów [8–12]. Najczęściej opisują one omawiane czynniki w oparciu o przegląd piśmiennictwa, a ich rola w patogenezie nowotworów oceniana jest głównie na podstawie wyników badań *in vitro* lub uzyskanych na modelu zwierzęcym. Większość analiz klinicznych poprzestaje zwykle na ocenie jednego z czynników wzrostu, co w świetle obecnej wiedzy wydaje się być niewystarczające i może prowadzić do niewłaściwych wniosków.

Obiecujące wyniki badań ostatnich lat sprawiły, że do arsenału wskaźników istotnych w patogenezie, rokowaniu i monitorowaniu wyników leczenia, a nawet terapii wielu chorób, w tym nowotworów złośliwych zostały włączone czynniki wzrostu i cytokiny. Dowiedziono, że charakteryzujące się wielofunkcyjnością cytokiny odgrywają zasadniczą rolę w koordynacji odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Są bioaktywnymi polipeptydami wydzielanymi

przez aktywne limfocyty T i B, makrofagi, monocyty, mastocyty, komórki śródbłonka, fibroblasty, keratynocyty i inne, które odgrywają wiodącą rolę jako stymulatory i modyfikatory czynności życiowych komórek [13]. Większość cytokin ma strukturę hormonopodobną. Mogą działać na drodze auto-, para- i endokrynej. Odgrywają kluczową rolę w procesach migracji, adhezji, proliferacji i różnicowania oraz w procesach syntezy substancji macierzystej większości komórek. Uwalniane do środowiska cytokiny mogą reagować bezpośrednio ze swoistymi receptorami, rozpuszczalnymi w osoczu lub związanymi na błonach niektórych komórek, bądź też z białkami nośnikowymi lub wiążącymi [13]. Poprzez połączenie się z receptorem zapoczątkowują łańcuch wewnątrzkomórkowych reakcji, doprowadzając do wzmożonej aktywności metabolicznej, podziału komórki i chemotaksji. Zarówno cytokiny, jak i ich rozpuszczalne receptory występują w płynach ustrojowych, a oznaczenie ich stężeń może być cenną wskazówką diagnostyczną. Badania ostatnich lat wykazały, że nadekspresja czynników wzrostu i / lub ich receptorów prowadzi do wyzwolenia mechanizmów leżących u podstaw procesu niekontrolowanej proliferacji komórek będącego jedną z charakterystycznych cech raków [14]. Wzrost guza nowotworowego i powstawanie przerzutów zależy od procesu angiogenezy, czyli formowania nowych naczyń krwionośnych z śródbłonka naczyń już istniejących. Przed indukcją angiogenezy guzy zwykle nie przekraczają wielkości kilku mm³. W tej fazie mogą przetrwać wiele lat rozpoznawane klinicznie jako *carcinoma in situ* [3]. Towarzyszące guzowi nowotworzenie naczyń jest warunkiem niezbędnym do jego szybkiego wzrostu i powstawania przerzutów. Angiogeneza jest wielopoziomowym procesem zaangażowanym w proliferację, migrację i różnicowanie komórek endotelialnych i kontrolowanym przez pozostający w równowadze szereg czynników indukujących i hamujących. Ten ważny proces zaburzony przez zachwianie równowagi między czynnikami stymulującymi i hamującymi odgrywa istotną rolę w patologii wielu chorób nowotworowych. Do rozwoju komórek guza, podobnie, jak dla pozostałych komórek organizmu, niezbędne jest stałe zaopatrzenie w składniki odżywcze i tlen oraz usuwanie toksycznych metabolitów. Stan taki zapewnia odpowiednio gęsta sieć naczyń. Bogatym źródłem cząstek angiogenetycznych poza komórkami guza są również komórki zapalne towarzyszące guzowi. Do czynników zaangażowanych w proces angiogenezy należą m. in.: insulinopodobny czynnik wzrostu – I (IGF-I) [11,13], transformujący czynnik wzrostu β (TGF β) [9, 15], naczyniośródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) [16], hepatocytowy czynnik wzrostu (HGF) [3], czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) [428], czynnik martwicy guza (TNF α) [12] i szereg innych.

Analiza dotychczasowych wyników badań wskazuje, że wspomniane czynniki wydzielane są zarówno przez komórki nowotworowe (IGF-I, IGFBP-3, VEGF), jak i komórki macierzy zewnątrzkomórkowej oraz tkanki łącznej otaczającej guz (TGF β 1, FGF-2, HGF, TNF α) [11, 17]. Czynniki te mogą być zaangażowane we wszystkie stadia rozwoju nowotworu

od inicjacji, poprzez różnicowanie komórek, progresję, angiogenezę, migrację, nabywanie fenotypu metastatycznego aż do apoptozy komórkowej. Raki jamy ustnej charakteryzuje wysoki stopień regionalnego zaawansowania oraz skłonność do przerzutowania do węzłów chłonnych szyi. Ponadto guzy te wykazują miejscową tendencję do nawrotów po wstępnym leczeniu, prawdopodobnie z powodu skłonności do mikronaciekania i tworzenia mikrop przerzutów komórek guza w pierwotnej lokalizacji. Udokumentowano 25% wznów raka płaskonabłonkowego błony śluzowej jamy ustnej po pierwotnym leczeniu [15]. Wzrost guza i naciekanie spowodowane są interakcjami komórkowymi, nie tylko w obrębie samego guza, ale także między komórkami guza i zrębu oraz zewnątrzkomórkowej macierzy, zatem proces przerzutowania i naciekania jest wynikiem wzajemnego oddziaływania komórek raka i gospodarza. Niektórzy badacze uważają, że wzajemne oddziaływanie między komórkami raka i podścieliska, takimi jak fibroblasty, leukocyty, czy komórki nabłonka, są ważnym czynnikiem regulującym angiogenezę, migrację i inwazję komórek guza [18, 19]. Eksperymentalnie udokumentowano, że wzrost guza i przerzutowanie jest związane z procesem angiogenezy, w indukcji którego pośredniczą swoiste czynniki, między innymi takie jak TGFβ1 i VEGF [20, 21].

Obecnie wydaje się możliwe ustalenie indywidualnego profilu przebiegu klinicznego u chorych z OSCC oraz przyjęcie indywidualnego toku postępowania terapeutycznego. Analiza piśmiennictwa sugeruje potrzebę rozszerzenia badań w tej dziedzinie, zwiększenie liczby analizowanych chorych oraz większej liczby badanych czynników wzrostu. Znajomość pierwszych odznak choroby oraz wskazań do rozszerzenia diagnostyki, nie tylko przez stomatologów, ale przede wszystkim lekarzy pierwszego kontaktu, a także dostępność zestawów komercyjnych do oznaczania czynników we krwi metodami immunoenzymatycznymi daje nadzieję, że być może w niedalekiej przyszłości badania te można będzie przeprowadzać rutynowo, co korzystnie wpłynie na wyniki leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Moore SR, Johnson NW. The epidemiology of mouth cancer: a revive of global incidence. *Oral Disease* 2000;6:65-74.
2. Logullo AF, Nonogaki S, Miguel RE et al. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) expression in head and neck squamous cell carcinoma in patients unrelated to prognosis. *J Oral Pathol Med* 2003;32 (3):139-45.
3. Borgiel-Marek H, Kajdaniuk D, Niedzielska I, Kos-Kudła B, Tarabura-Dragon J, Marek B. Serum concentration of hepatocyte growth factor (HGF) in oral squamous cell carcinoma before and after surgery. Preliminary report. *Endokrynol Pol* 2008;59 (6):467-470.
4. Casiglia J, Woo SB. A comprehensive review of oral cancer. *Cancer* 2001;1:72-82.
5. Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, Kowalski LP. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in single institution. *Oral Cancer* 2004;40:71-76.
6. Nikitakis N, Sauk J, Papanicolaou S. The role of apoptosis in oral disease: mechanisms; aberrations in neoplastic, autoimmune, infectious, hematologic, and developmental diseases; and therapeutic opportunities. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 2004;97(4):476-490.

7. Lopes MA, Nikitakis NG., Reynolds MA., Ord RA., Sauk J.: Biomarkers predictive of lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 142-147.
8. Lee HY, Chun KH, Liu B et al. Insulin like growth factor binding protein-3 inhibits the growth of non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2002;62:3530-3537.
9. Prime SS, Pring M, Davies M, Paterson IC. TGFβ signal transduction in oro facial health and non malignant disease. Part I. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(6):324-336.
10. Morello S, Olivero M, Aimetti M, Bernardi M, Berrone S, Di Renzo MF, Giordano S. Met receptor is overexpressed but not mutated in oral squamous cell carcinomas. *J Cell Physiol* 2001;189:285-290.
11. Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B, Ostrowska Z, Niedziółka D, Janczewska-Kazek E. Acromegaly and the risk of cancer. *Pathophysiology* 2001;8:69-75.
12. Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, Sikora J. Higher serum levels of tumour necrosis factor and its soluble receptors are associated with ovarian tumours *Arch Med Sci* 2012;8(5):848-853
13. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002;63:317-332.
14. Micic P, Ostman A. Tumor-stroma interaction: cancer associated fibroblasts as novel targets in anticancer therapy? *Lung Cancer* 2004;45 (2):163-175.
15. Wang X, Sun W, Bai J et al. Growth inhibition induced by transforming growth factor-β1 in human oral squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2009;36:861-869.
16. Ciurea R, Margaritescu C, Simionescu C, Stepan A, Ciurea M. VEGF and his R1 R2 receptors expression in mast cell of oral squamous cells carcinomas and their involvement in tumoral angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(4):1227-1232.
17. Pupa SM., Menard S, Forti S, Tagliabue E. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *J Cell Physiol* 2002;192:259-267.
18. Chen MF, Wang WH, Lin PJ, Lee KD, Chen WC. Significance of the TGF-β1/IL-6 axis in oral cancer. *Clinical Science* 2012;122:459-472.
19. Franz M, Spiegel K, Umbreit K et al. Expression of Snail is associated with myofibroblast phenotype development in oral squamous cell carcinoma. *Histochem Cell Biol* 2009;131:651-660.
20. Schirmer MA, Brockmoller J, Rave-Frank M et al. A putatively functional haplotype in the gene encoding transforming growth factor β-1 as a potential biomarker for radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:866-874.
21. Ohm JE, Gabrilovich DI, Sempowski GD, Kisseleva E, Parman KS, Nadaf S. VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunol. Immunother* 2003;101:4878-4886

Konflikt interesów:

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR CORESPONDUJĄCY

Halina Borgiel-Marek

Katedra i Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej i Chirurgii Stomatologicznej SUM,
ul. Francuska 20, 40-027 Katowice
e-mail: halmarlam@wp.pl

Nadesłano: 10.12.2018

Zaakceptowano: 28.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CRITICALLY ILL PATIENTS

CHARAKTERYSTYKA POWIKŁAŃ INFEKCYJNYCH U KRYTYCZNIE CHORYCH PACJENTÓW

Oleksandr A. Nazarchuk, Dmytro V. Dmytriiev, Kostyantyn D. Dmytriiev, Halyna H. Nazarchuk, Bogdan V. Zaletskiy
NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Patients, undergoing treatment in the intensive care units (ICU) often (51%) suffer from the infections and predominantly (71%) receive antibiotics.

The aim: We aimed to review scientific literature, that highlights recent developments in etiology and emerge problems of struggling infectious complications in critically ill.

Materials and methods: We performed a search of literature from 1994 to 2018 years in Google Scholar, PubMed, MedLine, Embase, Cochrane. Data from 70 articles devoted and books to the problem were accumulated and synthesized in the article.

Conclusion: Antibiotic resistance is considered as challenging problem in medicine throughout the world. Strains of *S.aureus* with antibiotic resistance have acquired genes of resistance to methicillin, vancomycin. There was registered high occurrence of *E. coli*, *K. pneumonia*, *Acinetobacter spp.* and *P. aeruginosa*, which produce extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and have a rising levels of resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones.

KEY WORDS: antibiotics, antimicrobial prevention, critically ill, infectious complications, resistance

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1784-1792

INTRODUCTION

The severity of patient's status makes them very susceptible to different infections. Such a susceptibility is caused not only by the critical status itself, but also by the procedures, that are necessary in the management of this condition. Thus, physiological barriers can be impaired by different invasive devices, wounds, ventilator-induced lung injury and others. Pathologic changes in immune system include excessive activation and hyporesponsiveness, impaired chemotaxis [1].

THE AIM

We aimed to review scientific literature, that highlights recent developments in etiology and emerge problems of struggling infectious complications in critically ill.

MATERIAL AND METHODS

We performed a search of literature from 1994 to 2018 years in Google Scholar, PubMed, MedLine, Embase, Cochrane. Data from 70 articles devoted and books to the problem were accumulated and synthesized in the article.

REVIEW AND DISCUSSION

These results in high rates of infection in such patients, thus according to the data of European Prevalence of infection in intensive care, 51% of patients in intensive care

unit (ICU) are infected secondary and 71% have received antibiotics [2]. Causative agents were isolated from 70% of infected patients. Among isolates there were gram-negative bacteria (62%), gram-positive bacteria (47%) and fungi (19%). Among them *Staphylococcus aureus* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (20%), *Escherichia coli* (16%) were found as the most common causative agents (Table I) [2].

Patients, been hospitalized to the ICU, have an increased risk of infection, which sometimes tends to sepsis. Different variables can be sued in the assessment of infection progression to sepsis and then to severe sepsis and septic shock. One of the studies found following variables for the assessment of progression risk: bilirubin > 30 $\mu\text{mol/L}$; heart rate > 120/minute; sodium > 145 mmol/L ; platelets < $150 \times 10^9/\text{L}$; systolic blood pressure < 110 mmHg ; temperature > 38.2°C ; mechanical ventilation; pneumonia; peritonitis; gram-positive cocci; aerobic gram-negative bacilli; primary bacteremia [3].

The risks of infection progression were found to depend not only on the number of violated functions, but also on the type of infection. Sepsis, mediated with gram-positive microorganisms, results in more severe status with worse responsiveness to antibiotic drugs [4]

According to the analysis of etiological source of a sepsis the following results were found: 33% of sepsis was caused by infections of respiratory tract, 32% – by infections of genitourinary tract, 23% – infections of gastrointestinal tract, 7% – infections of bones and joints, 5% infections of

Table I. Causative agents in culture-positive infected patients and hospital mortality risk [2].

Microorganisms	Frequency
Gram-positive	46,8
Staphylococcus aureus	20,5
MRSA	10,2
Enterococcus	10,9
S. epidermidis	10,8
S. pneumoniae	4,1
Other	6,4
Gram-negative	62,2
Pseudomonas species	19,9
Escherichia coli	16,0
Klebsiella species	12,7
Acinetobacter species	8,8
Enterobacter species	7,0
Other	17,0
Anaerobes	4,5
Other bacteria	1,5
Fungi	
Candida	17,0
Aspergillus	1,4
Other	1,0
Parasites	0,7
Other organisms	3,9

Table II. Part of different bacteria in all-cultures and bacteremia in % from all cases [6].

Bacteria	All cultures	Bacteremia
Gram-positive	257 (25,7)	120 (12,0)
Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus	82 (8,2)	39 (39,0)
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus	59 (5,9)	10 (1,0)
Streptococcus pneumoniae	67 (6,7)	39 (3,9)
Other Streptococcus species	19 (1,9)	15 (1,5)
Enterococcus	28 (2,8)	16 (1,6)
Others	9 (0,9)	5 (0,5)
Gram-negative	390 (39,0)	213 (21,3)
Klebsiella pneumoniae	131 (13,1)	73 (7,3)
Escherichia coli	117 (11,7)	80 (8,0)
Pseudomonas aeruginosa	62 (6,2)	15 (1,5)
Acinetobacter baumannii	35 (3,5)	10 (1,0)
Burkholderia pseudomallei	13 (1,3)	10 (1,0)
Enterobacter cloacae	10 (1,0)	4 (0,4)
Hemophilus influenzae	9 (0,9)	1 (0,1)
Salmonella species	7 (0,7)	3 (0,3)
Citrobacter species	6 (0,6)	3 (0,3)
Stenotrophomonas maltophilia	6 (0,6)	1 (0,1)
Proteus species	5 (0,5)	5 (0,5)
Bacteroides fragilis	5 (0,5)	2 (0,1)
Others	23 (2,3)	14 (1,4)

Table III. Incidence of organs' and systems' impairment in patients with sepsis (in %) [7].

Number of Impaired Organs And Systems	Percent Of Patients
1	78,0
2	17,1
3	4,2
≥4	0,7
System failed	
Respiratory	30,5
Cardiovascular	25,5
Renal	43,8
Hematologic	18,4
Central nervous system	8,0
Hepatic	1,5

skin and soft tissues, 3% – other sources, 3% – more than one source. After that there were arranged the proportions of sepsis according to the infection source and some gender differences were found. Proportional distribution of sepsis between males and females according to the source of infection demonstrated its predominant appearance in males, except genitourinary infections and bones' and joints' sources of infections, which caused sepsis frequently in female [5].

One study have shown, that a respiratory tract while being the most common source of sepsis, is also the primary cause of sepsis in culture-negative patients, resulting in 74,5% of sepsis cases, when it results only in 59,9% of sepsis cases in culture-positive patients [6]. Different types of cultures were performed in this study, which included the following cultures from respiratory tract and rates of culture positivity in both groups of culture-negative and culture-positive patients: endotracheal aspirate (39,4%); expectorated sputum (34,8%); bronchoalveolar lavage (51,7%); pleural fluid (14,8%) [6].

Blood cultures were positive in 20,3% of cases. Gram-negative microorganisms were proved to be the commonest cause of infection resulting in 39% of cases, while gram-positive infections were determined only in 25,7%. These results differ from results in culture-positive patients (table II) [6].

According to the data of researchers such chronic pathologies as cancer, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, end-stage renal disease, cirrhosis, chronic alcohol abuse, human immunodeficiency virus infection (HIV) were found to be the most common comorbid pathology in patients, who represents with sepsis [5]. Occurrence of sepsis is accompanied by the occurrence of different organs dysfunction. The number of organs and systems affected are described in the table III [7].

The number of comorbidities greatly increases the probability of organ dysfunction, thus 30% with one comorbid pathology develop acute organ dysfunction, 39% – with two comorbid pathologies, 45% – with three comorbid pathologies. Development of severe sepsis causes up to 21% of lethal cases [7]. Mortality was found to range 35,9-

40% and 39-44% in culture-negative and culture-positive patients correspondingly [6, 8].

Among following mortality predictors there were found: demographics (age); source of admission (hospital floor versus emergency department (ED), other ICU versus ED); time of ICU admission per day from hospitalization; comorbid conditions (chronic kidney disease, hematological malignancy); site of infection (lungs, bones and joints, infective endocarditis, primary bacteremia); microbiology and antimicrobials (culture-positive, inappropriate antibiotics); severity scores (abnormal acute physiology score (APS)); organ failure (renal, respiratory, cardiovascular, central nervous system, coagulation, hepatic); treatment on the 1st day in the ICU (vasoactive agents, mechanical ventilation) [6].

Different bacteria can present with the involvement of different organs and start from different sites. Knowing of the most common presentations can be helpful in diagnostics and initiation of empiric antibiotic treatment. The most common clinical manifestations of the most common causative agents are listed below.

Infection, associated with *S. aureus*, can lead to a variety of lesions and symptoms. These could include sepsis, bacteremia and pneumonia, necrotizing fasciitis and pyomyositis. By the time of admission staphylococcal infection can also be divided into healthcare-associated (HA) and community-associated (CA) [22, 23]. Clinical strains of *S. aureus* are known to be methicillin-sensitive (MSSA) and methicillin-resistant (MRSA) strains, which together contribute to the majority of infections in ICU [24, 25].

S. aureus mediated infection can present with following lesions and symptoms as lesions of skin and soft tissues: erythema with the formation of bullae, necrotizing fasciitis; scalded skin syndrome or Ritter disease: formation of blisters, often with fever; folliculitis, furuncle, carbuncle; osteomyelitis: fever, ossalgia, surrounding soft tissues involvement with inflammation and edema; burn infection; septic arthritis: decreased range of motions, hyperthermia, hyperemia, pain; endocarditis: fatigue, thromboembolic complications; pneumonia: symptoms of respiratory distress; thrombophlebitis: hyperthermia, pain and hyperemia

Table VI. Antibiotic treatment of MRSA infection.

I. Initial Empiric therapy (<i>Staphylococcus aureus</i> of unknown susceptibility)		
Drug of choice:	Vancomycin + nafcillin or oxacillin + gentamycin	For life-threatening infections
	Nafcillin or oxacillin	For nonlife-threatening infections when community MRSA level are low
	Clindamycin	For nonlife-threatening infections when MRSA rates are high and clindamycin resistance is low
	Vancomycin	For nonlife-threatening infections when MRSA rates are high and clindamycin resistance is high
II. MRSA Therapy (oxacillin MIC*, 4 micrograms/milliliter or greater)		
A. Healthcare-Associated MRSA (Multi-drug Resistant)		
Drugs of choice:	Vancomycin ± gentamicin ± rifampin	
Alternatives: (susceptibility results before alternative drugs used)	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
	Linezolid	Not recommended < 18 years
	Quinupristin-dalfopristin	
	Fluoroquinolones	
B. Community-Associated MRSA (Not Multi-drug Resistant)		
Drugsofchoice:	Vancomycin ± gentamicin (or ± rifampin)	For life-threatening infections
	Clindamycin (if susceptible)	For pneumonia, septic arthritis, osteomyelitis, or skin infections
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	For skin or soft tissue infection
Alternatives:	Vancomycin	

*- minimal inhibitory concentration

at the site of i.v. catheter insertion; toxic shock syndrome: symptoms typical for the source of sepsis + hypotension and involvement of other systems [26].

HA-MRSA is more often responsible for the occurrence of bloodstream, respiratory and urinary tract infections, while CA-MRSA is responsible mainly for the skin and soft tissue infections [27].

Streptococcal infection is divided into group A and group B which are responsible for causing different pathology. Streptococcal infection is responsible for mucous, soft tissues and skin involvement, which include tonsillitis, scarlet fever, erysipelas, cellulitis, impetigo. But invasive streptococcal infection can occur in critically ill patients, which include the following: pneumonia; soft-tissues infection; bacteremia; toxic shock syndrome.

Streptococci are the most common pathogens, which cause soft tissue infections, including necrotizing fasciitis [28]. Different forms of infection could be observed in immunocompromised patients, including even purulent pericarditis. *Enterococci* typically cause in critically ill patients urinary tract infection, bacteremia, endocarditis, intra-abdominal, pelvic and wounds infections, which may result in bacteremia [29].

Klebsiella cause a variety of pathologic changes predominantly of respiratory and urinary systems, that can have a tendency to cause a bacteremia and sepsis in critically ill. The most common respiratory manifestation of *Klebsiella* is pneumonia, which starts with rapid onset, lung destruction. Symptoms of this pneumonia are productive cough, often with blood, high fever,

malaise, myalgia. This type of pneumonia is often complicated by the formation of abscesses, cavities, empyema or pleural adhesions. In the hospital settings, *Klebsiellais* also capable of causing bacteremia, wound infection, catheter-associated bacteriuria, cholecystitis. In rare cases, *Klebsiella* may cause cholangitis, meningitis, and endocarditis.

Escherichia coli normally colonizes bowel, but under the conditions of pathology, it may cause a variety of lesions. It is a common cause of acute bacterial meningitis in newborns and children. Children present with abnormal neurologic signs, vomiting, seizures, irritability. *E. coli* can also cause pneumonia, which has similar symptoms to other gram-negative pathology.

While there are many publications considering the role of bacteria in infection of critically ill patients, only few studies are devoted to the problem of fungal infections in such group of patients. The most common causative agents of fungal infections are *Candida* and *Aspergillus*, but also such species as *Zygomycetes*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Blastomyces* and *Coccidoides* play some role in fungal infections. There were found some risk factors of the development of fungal infection (table IV) [9].

The most common *Candida* species, which can cause disease in human, are *Candida albicans*, followed by *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida dublinsiensis*, which are also united under the term of “non-albicans”.

Candidiasis is superficial; infection which most common affects mucous membranes and skin. Disruption of physi-

Table VII. New antibiotics in 21st century

Class	Clinically introduced since 2000	In phase II or III trials
Sulfonamides	None	None
β -lactams	Biapenem ceftaroline doripenem ertapenem	Ceftobiprole ceftolozane razupenem
Aminoglycosides	None	Plazomicin
Amphenicols	None	None
Macrolides	Telithromycin	Cethromycin Solithromycin
Tetracyclines	Tigecycline	Eravacycline omadacycline
Rifamycins	Rifaximin	None
Glycopeptides	Telavancin	Dalbavancin Oritavancin ramoplanin
Quinolones	Balafloxacin Gemifloxacin Pazufloxacin prulifloxacin	Avarofloxacin Delafloxacin Finafloxacin JNJ-Q2 Levonadifloxacin Nemonoxacin
Streptogramins	None	None
Polymyxins	None	None
Oxazolidinones	Linezolid	AZD5847 Radezolid Sutezolid Tedizolid
Lipopeptides	Daptomycin	Surotomycin
Pleuromutilins	Retapmulin	BC-3781
Macrolactones	Fidaxomicin	None
Diarylquinolines	Bedaquiline	None

ological barriers is required for the systemic dissemination of *Candida* [10, 11]. Different states and manipulations can cause disruption of physiological barrier in critically ill patients. Gut barrier can be compromised by the injury or ischemia of intestines, operations or use of total parenteral nutrition (TPN), which are often used in critically ill patients [12]. Catheter use for hemodialysis and TPN are often observed in invasive candidiasis [13]. *Candida* amounts in 5-10% of blood infection, being 4th-6th most common cause of septic candidemia, leading to the high lethal outcome in 40% of cases [9].

Aspergillus are the second most common fungal infection pathogens in critically ill patients. The most common strain in human is *Aspergillus fumigatus*, but other species such as *Aspergillus niger*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus glaucus* and *Aspergillus versicolor* play certain role in infections in human [9]. *Aspergillus* cause several diseases in human such as invasive pulmonary aspergillosis (IPA); chronic aspergillosis; aspergilloma; tracheobronchial aspergillosis; *Aspergillus* bronchitis [9, 14]:

IPA is associated with 50% mortality rate and considered the most severe form of aspergillosis. Massive proliferation lies in the basis of this form, which cause tissue invasion, high vascular tropism with increasing ischemia and blood dissemination [14]. All mentioned above risk factors are also typical for IPA, but often comorbid condition for this pathology is COPD with prolonged corticosteroid use [15].

IPA is accompanied by the following symptoms: fever, cough, expectoration, hemoptysis, dyspnea and pleuritic pain [14]. Aspergilloma is often asymptomatic, but it can be accompanied by symptoms like cough and hemoptysis. A wide variety of symptoms may develop in chronic pulmonary aspergillosis, so three clinical forms are defined [16]:

1. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis: which is characterized by the occurrence of multiple cavitated lung nodules. Weight loss, general malaise, night sweats, low-grade fever or fever are main general symptoms. Respiratory symptoms include following: productive chronic cough, possible hemoptysis, dyspnea.
2. Chronic necrotizing aspergillosis: have more progressive course and more intensive symptoms.

Table VIII. Airway hygiene procedures in critically ill.

Strategies	Recommended for clinical use	Grade	Reduction in HCAP*	Reduction in mortality
Effective strategies				
<i>Chlorhexidine gluconate oral rinse</i>	Yes	A	Yes	No
Endotracheal suctioning on "as needed" basis)	Yes	A	No increase incidence of HCAP	No
Kinetic therapy	Yes	A	Inconclusive	No
Ineffective strategies				
Selective digestive decontamination	No	A	Inconclusive	No
Oral topical iseganan	No	B	No	No
Aerosolized mucus-controlling agents	No	U	N/A	N/A
Endotracheal instillation of saline	No	C	N/A	N/A
Chest physiotherapy	No	A	Inconclusive	No
Strategies of equivocal or undetermined effectiveness				
Continuous subglottic suctioning	Yes	A	Yes	No
Bronchoscopy	Yes	B	N/A	N/A
Closed endotracheal suctioning	Yes	A	Inconclusive	No

*-HCAP- healthcare-associated pneumonia

3. Chronic fibrosing aspergillosis.

Among other microorganisms, causing fungal infection a *Rhizopus*, *Mucor* and *Rhizomucor* (which cause *Mucormycosis*) could be found. They can cause fast vascular invasion, thrombosis and secondary necrosis. *Mucormycosis* more often affects skin, lungs and paranasal sinuses [17]. Lung affection is similar to invasive micronodular interstitial pulmonary disease with mortality around 70-75%. Clinical symptoms are the following: dyspnea, cough, chest pain, hemoptysis. It can cause progressive invasion, that can affect pericardium, pleura, mediastinum and chest wall. *Mucormycosis* is also capable of causing cavitations and invasion is surrounding structures – pericardium, pleura, chest wall, pericardium [17, 18].

Cryptococcosis is another pathology caused by fungi. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* are main causative agents. They are responsible of causing meningitis and meningoencephalitis in HIV infection, but lung involvement is predominant in other immunosuppressive conditions [19]. Cryptococcosis manifests with fever, dyspnea, cough, night sweats and progressive fulminant respiratory failure, in severe pulmonary involvement there is always a risk of dissemination [20-21].

Nowadays rising of antibiotic resistance is a challenging problem for the health care system throughout the world. Strains with antibiotic resistance are responsible for 30 % of infection related deaths, they costs 20\$/1,6 € billion [30-33]. Main bacterial dangers are represented in table V [34].

β -lactams were the first class of antibiotics discovered, so many bacterial strains have developed their resistance to dif-

ferent representatives of this group. In *S.aureus* resistance to β -lactams is conditioned by the expression of *mecA* gene, which encodes low affinity penicillin binding protein [35]. Occurrence of the resistance to β -lactams promoted the development of other antibiotics, so, the next step for treatment of MRSA were glycopeptides. But, since 1996 *S.aureus* have acquired genes of resistance to vancomycin, lowering it activity, so-called Vancomycin Intermediate *S.aureus* (VISA). Resistant strains were reported for the first time in 2002 [36], which occurrence is conditioned by the acquired resistance from *vanA* gene [37]. These strains have been considered as dangerous ones, because they are not opportunistic infections [38]. Table VI, adopted from American Academy of Pediatrics, represents the scheme of the MRSA antimicrobial treatment approaches [39].

Enterocci spp., primarily *E. faecalis* and *E.faecium*, were found to have high resistance rate (up to 50%) to aminoglycosides (gentamicin, streptomycin) [40]. Both strains inherit resistance to β -lactams [41], but treatment of this infection become very complicated with the development of vancomycin resistance, that is observed in more than 50% of strains in US [33,42]. Similar to the vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA), resistance to vancomycin is conditioned by the *vanA* gene [43].

Strains of *S. pneumoniae* (40 %) were proved to obtain resistance to penicillin, which often correlated with the resistance to other groups, such as macrolides, sulfamides, tetracyclines, cephalosporins [44,45]. In newer studies resistance to levofloxacin was observed [46].

Resistant *C. difficile* results in the development of antibiotic associated diarrhea, because antibiotics kill the gut

flora without damaging *C. difficile* strains. Different studies have reported resistance of *C. difficile* to metronidazole, conditioned by the alterations in metabolic pathways or biofilms formation [47-49]; vancomycin, through mutations in peptidoglycan or biofilm formation [50]; fidaxomicin [50] and rifamycins [51], through mutations in *rpoB*; fusidic acid, through mutations in *fusA* [52].

E. coli is the most common infection in human, which have a rising levels of extended spectrum β -lactamases (ESBL) resistance [33]. ESBL strains have cross-resistance to fluoroquinolones and gentamycin [53]. On many continents *E. coli* acquired New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1), that provides for the resistance to all β -lactamases including carbapenems [54,55]. Many strains of *E. coli* develop resistance to fluoroquinolones [56].

P. aeruginosa have acquired a variety of β -lactamases – ESBLs, carbapenemases, metallo- β -lactamases [57]. Different mutation resulted in the resistance to the wide spectrum of antibiotics such as fluoroquinolones, sulfonamides, macrolides, cephalosporins, novobiocin, tetracycline, chloramphenicol [58]. Several strains of *P. aeruginosa*, that is susceptible only to polymyxins were isolated [59, 60].

Non-fermentative opportunistic strains of the genus of *Acinetobacter* obtain natural resistance to cephalosporins, fluoroquinolones and tigecycline [61]. They produce a variety of β -lactamases such as ESBLs, carbapenemases including imipenem MBLs and oxacillinases [62]. Different factors provide resistance to all known antibiotics including colistin [63]. All these results in more than 60% of multi-drug resistant *Acinetobacter* strains [64].

K. pneumoniae has a wide variety of resistance to different β -lactamase. There is high emergence of ESBL and carbapenemase (KPC)-producing strains of *K. pneumoniae*. They have KPC and NDM-1 [65, 66]. Several mutations were responsible for the resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones. The majority of strains is susceptible only to tigecycline and colistin [67], but pan-resistant strains were also reported [68].

Development of the antibiotic resistance in bacteria promoted development of new antibiotics in recent century. New antibiotics of 21st century were summarized in table VII [34].

While a lot of studies were conducted considering antibiotic treatment in critically ill patients, only few were devoted to the prevention of healthcare-acquired infections in such group of patients [69,70]. One article summarized data from many studies devoted to this theme. Table VIII summarizes strategies by the efficacy [69].

CONCLUSIONS

Accordingly to data received in the review of some recent important recent articles, dedicated to the problem of infectious complications in critically ill patients, we addressed advances in their etiology, main problems of antimicrobial approaches in the struggle with main pathogens. Antibiotic resistance was found to be a challenging problem for the health care system throughout the world, providing in

strains of microorganisms the responsibility for 30 % of infection related deaths. In strains of *S. aureus*, received from patients of ICU, the occurrence of the resistance to methicillin, vancomycin, acquired with microbial genes, is proved with antibiotic resistance have. Opportunistic pathogens such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* were registered to have a rising levels of occurrence to produce extended spectrum β -lactamases, carbapenemases, and obtain antibiotic cross-resistance. *Acinetobacter spp.* which obtain natural resistance to cephalosporins, fluoroquinolones and tigecycline have acquired a variety of β -lactamases.

In an era of prevention of infectious complications among critically ill under the nowadays failure to reduce rates of infection, some new medical approaches should be investigated. High perspectives of the research of the antiseptic efficacy in the complex of antimicrobial measures should be used to improve medical care in the ICU and strive for better patient outcomes. Routine strict collection, observation and assessment of data of prominent pathogens in ICU should be implemented for studying of real situation of etiology and susceptibility of pathogens to antimicrobials will significantly invest into the improving of the management and outcomes of infection.

REFERENCES

1. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The immune system in critical illness. Clin Chest Med . 2008;29(4):605-616.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-2329.
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(5):461-468.
4. Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? Crit Care Med. 1999;27(8):1608-1616.
5. Esper AM, Moss M, Lewis CA et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. CritCareMed. 2006 Oct; 34(10): 2576–2582.
6. Phua J, Ngerng WJ, See KC, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. Crit Care. 2013;17(5):R202.
7. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. JAMA. 2010;202(24):2495-2503.
8. Vicent JL, Sakr Y, Ranieri VM, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34(2):344-353.
9. Beed M, Sherman R, Holden S. Fungal infections and critically ill adults. Continuing Education in Anesthesia, Critical Care & Pain. 2014;14(6):262-267.
10. Spellberg B. Novel insights into disseminated candidiasis: pathogenesis research and clinical experience converge. PLoS Pathog. 2008;4(2):e38.
11. Koh AY, Kohler JR, Coggshall KT, Van Rooijen N, Pier GB. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candida albicans* dissemination. PLoS Pathog. 2008;4(2):e35.
12. Pappo I, Polacheck I, Zmora O, Feigin E, Freund HR. Altered gut barrier function to *Candida* during parenteral nutrition. Nutrition. 1994;10(2):151-154.

13. Pyrgos V, Ratanavanich K, Donegan N, Veis J, Walsh TJ, Shoham S. Candida bloodstream infections in hemodialysis recipients. *Med Mycol*. 2008;1-5.
14. Curbelo J, Galvan JM, Aspa J. Updates on Aspergillus, Pneumocystis and other Opportunistic Pulmonary Mycoses. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(12):647-653.
15. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *RevEspQuimioter*. 2013;26:173-88.
16. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis*. 2003;37:S265-80.
17. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:S23-34.
18. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
19. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society Statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:96-128.
20. Yang Hsu L, Shu-Ting E, PioKoh L. Common and emerging fungal pulmonary infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:557-77.
21. Ding YG, Fang H. Edematous erythema, subcutaneous plaques, and severe pain in lower extremities in an immunocompromised patient. *JAMA*. 2013;309:1632-3.
22. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:S344-9.
23. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, et al. Staphylococcus aureus nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:584-91.
24. Dantes R, Mu Y, Belflower R, et al. National burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:1970-8.
25. National Nosocomial Infections Surveillance S. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004; 32:470-85.
26. Cheng NC, Wang JT, Chang SC, Tai HC, Tang YB. Necrotizing fasciitis caused by Staphylococcus aureus: the emergence of methicillin-resistant strains. *Ann Plast Surg* 2011;67:632-636.
27. Diederer BM, Kluytmans JA. The emergence of infections with community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus. *The Journal of Infection*. 2006;52:157-168.
28. Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattananok K, Patumanond J, Tantraworasin A. Necrotizing fasciitis: epidemiology and clinical predictors for amputation. *Int J Gen Med*. 2015;8:195-202.
29. Kashif M, Raiyani H, Niazi M, et al. Purulent Pericarditis: An Uncommon Presentation of a Common Organism. *Am J Case Rep*. 2017;18:355-360.
30. Center for Disease Control and Prevention Achievements in Public Health 1900-1999: Control of Infectious Diseases. [Accessed December 20, 2013]. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>.
31. Center for Disease Control and Prevention World Health Day: Media Fact Sheet. [Accessed December 20, 2013]. Available at: http://www.cdc.gov/media/releases/2011/f0407_antimicro-bialresistance.pdf.
32. Center for Disease Control and Prevention Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013. [Accessed March 19, 2014]. Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
33. European Medicine Agency The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. [Accessed: December 20, 2013]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf.
34. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st century. *Perspect Medicin Chem*. 2014;6:25-64.
35. Walsh C. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. American Society for Microbiology (ASM) Press; Washington, DC: 2003.
36. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus Containing the vanA Resistance Gene. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1342-47.
37. Appelbaum PC. Reduced Glycopeptide Susceptibility in Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(5):398-408.
38. Department of Health, Standing Medical Advisory Committee, Sub-Group on Antimicrobial Resistance The Path of Least Resistance. [Accessed: December 20, 2013]. Available at: <http://antibiotic-action.com/wp-content/uploads/2011/07/Standing-Medical-Advisory-Committee-The-path-of-least-resistance-1998.pdf>.
39. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al., editors. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Staphylococcal Infections; pp. 601-615.
40. Livermore DM. Future Directions with Daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(Suppl(3)):iii41-9.
41. Fisher K, Phillips C. The Ecology, Epidemiology and Virulence of Enterococcus. *Microbiology*. 2009;155(6):1749-57.
42. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. *Expert Rev Antimicrob Ther*. 2013;11(3):297-308.
43. Smith A. Bacterial resistance to antibiotics. In: Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, editors. Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology. Blackwell Science Ltd; Oxford, UK: 2007.
44. Jacobs MR. Streptococcus pneumoniae: Epidemiology and Patterns of Resistance. *Am J Med*. 2004;117(Suppl(3A)):S3-15.
45. Karchmer AW. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US-An Update. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl(3)):S142-50.
46. von Gottberg A, Klugman KP, Cohen C, et al. Emergence of Levofloxacin-susceptible Streptococcus pneumoniae and Treatment for Multidrug-resistant Tuberculosis in Children in South Africa: A Cohort Observational Surveillance Study. *Lancet*. 2008;371(9618):1108-13.
47. Tenover FC, Tickler IA, Persing DH. Antimicrobial-resistant strains of Clostridium difficile from North America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:2929-2932. doi:10.1128/AAC.00220-12.
48. Erikstrup LT, Danielsen TK, Hall V, Olsen KE, Kristensen B, Kahlmeter G, Fuursted K, Justesen US. Antimicrobial susceptibility testing of Clostridium difficile using EUCAST epidemiological cut-off values and disk diffusion correlates. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:E266-272. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03907.x.
49. Pirs T, Avbersek J, Zdovc I, Krt B, Andlovic A, Lejko-Zupanc T, Rupnik M, Ocepek M. Antimicrobial susceptibility of animal and human isolates of Clostridium difficile by broth microdilution. *J Med Microbiol*. 2013; 62:1478-1485. doi:10.1099/jmm.0.058875-0.
50. Leeds JA, Sachdeva M, Mullin S, Barnes SW, Ruzin A. In vitro selection, via serial passage, of Clostridium difficile mutants with reduced susceptibility to fidaxomicin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 69:41-44. doi:10.1093/jac/dkt302.

51. O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP, Hecht DW, Vedantam G, Gerding DN, Johnson S. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:2813–2817. doi:10.1128/AAC.00342-08.
52. Norén T, Åkerlund T, Wullt M, Burman L, Unemo M. Mutations in *fusA* associated with posttherapyfusidic acid resistance in *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007. 51:1840–1843. doi:10.1128/AAC.01283-06.
53. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R. Non-susceptibility Trends among Enterobacteriaceae from Bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(Suppl 2):ii41–54.
54. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TA. Does Broad-spectrum Beta-lactam Resistance due to NDM-1 Herald the End of the Antibiotic Era for Treatment of Infections Caused by Gram-negative Bacteria? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):689–92.
55. Pfeifer Y, Witte W, Hofelder M, Busch J, Nordmann P, Poirel L. NDM-1 Producing *Escherichia coli* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1318–9.
56. Rodloff AC, Leclercq R, Debbia EA, Canton R, Oppenheim BA, Dowzicky MJ. Comparative Analysis of Antimicrobial Susceptibility among Organisms from France, Germany, Italy, Spain and the UK as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):307–14.
57. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated Resistance in Multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol*. 2010;13(5):558–64.
58. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):634–40.
59. Deplano A, Denis O, Poirel L, et al. Struelens MJ. Molecular Characterization of an Epidemic Clone of Panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(3):1198–204.
60. Lolans K, Queenan AM, Bush K, Sahud A, Quinn JP. First Nosocomial Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Producing an Integron-borne Metallo-beta-lactamase (VIM-2) in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3538–40.
61. Gootz TD, Marra A. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Multidrug-resistant Threat. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;6(3):309–25.
62. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The Versatile Beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440–58.
63. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, Efflux Pumps and Multidrug Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(6):1210–5.
64. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant Pathogens Associated with Healthcare-associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):1–4.
65. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TM, et al. Emergence of a New Antibiotic Resistance Mechanism in India, Pakistan, and the UK: A Molecular, Biological, and Epidemiological Study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):597–602.
66. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TA. Does Broad-spectrum Beta-lactam Resistance due to NDM-1 Herald the End of the Antibiotic Era for Treatment of Infections Caused by Gram-negative Bacteria? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):689–92.
67. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal BD, Hsueh PR, Paterson DL. Emergence of High Levels of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Gram-negative Bacilli in the Asia-Pacific Region: Data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program, 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(8):3280–4.
68. Elemam A, Rahimian J, Mandell W. Infection with Panresistant *Klebsiella pneumoniae*: A Report of 2 Cases and a Brief Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):271–4.
69. Jelic S, Cunningham JA, Factor P. Clinical review: airway hygiene in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008; 12(2):209.
70. Yankovskii D.S., Shyrobokov V.P., Dyment G.S., *Mikrobiomy. K.*, 2018;640s.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Kostyantyn D. Dmytriiev

National Pirogov Memorial Medical University

56, Pirogov St., 21018, Vinnytsya, Ukraine

tel: +380 432 570 360

e-mail: kostya011993@gmail.com

Received: 20.08.2018

Accepted: 03.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

TREATMENT OF MIGRAINE IN A PATIENT WITH EPILEPSY

LECZENIE MIGRENY U PACJENTA Z PADACZKĄ

Ewa Czapińska-Ciepiela

EPILEPSY AND MIGRAINE TREATMENT CENTRE, KRAKÓW, POLAND

ABSTRACT

Epilepsy and migraine often occur concomitantly in the same patient. The cause may be found in the similar genetic and pathophysiological background of the two diseases that is manifested by an excessive tendency towards neuronal hyperexcitation. Migraine concomitant with epilepsy increases the risk of the patient developing drug-resistant epilepsy, depression and anxiety disorders, as well as significantly decreases his quality of life. Therefore, in such patients, it is important to introduce effective and safe anti-migraine treatment. In prophylactic migraine therapy such agents are recommended as certain anti-epileptic medications, calcium channel blockers, β -blockers, antidepressants and antihypertensives, while in interim treatment, triptans, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory medications are employed. The therapy should be individualized to meet the patient's needs and also be based on the analysis of drug interactions, profile of adverse effects of the medications and concomitant diseases.

KEY WORDS: epilepsy, migraine, migralepsy, post-ictal headache, anti-epileptic agents, triptans

STRESZCZENIE

Padaczka i migrena często współwystępują u tego samego pacjenta. Przyczyną może być podobne tło genetyczne i patofizjologiczne obu tych schorzeń, manifestujące się nadmierną skłonnością do wejścia neuronów w stan hiperekscytacji. Migrena współistniejąca z padaczką zwiększa ryzyko rozwoju padaczki lekoopornej oraz depresji i zaburzeń lękowych, a także znacząco obniża jakość życia pacjenta. Dlatego istotne jest włączenie skutecznego i bezpiecznego leczenia przeciwmigrenowego. W profilaktycznym leczeniu migreny rekomendowane są niektóre leki przeciwpadaczkowe, blokery kanału wapniowego, β -blokery, leki przeciwdepresyjne i leki przeciwnadciśnieniowe, natomiast w leczeniu doraźnym – tryptany, analgetyki i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Terapia powinna być dobrana indywidualnie do potrzeb pacjenta, w oparciu o analizę interakcji lekowych, profil działań ubocznych leku i choroby współistniejącej.

SŁOWA KLUCZOWE: padaczka, migrena, migralepsja, ponapadowy ból głowy, leki przeciwpadaczkowe, tryptany

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1793-1802

ASSOCIATIONS BETWEEN EPILEPSY AND MIGRAINE

HISTORY

In 1906, Sir William R. Gowers, a British neurologist, presented a lecture in the London National Hospital for the Paralysed and Epileptic, in which he pointed to similarities between epilepsy and migraine. He stated that the two paroxysmal conditions were often presented by the same patient and that both were similar in their nature [1]. In his book entitled *The Border-land of Epilepsy*, he placed migraine in the spectrum of epilepsy – *near it but not of it* – stating that the diseases were often confused one with the other and at times, differentiating between them became impossible. He also noted that *in extremely rare instances one affection may develop while the other goes on* [2].

EPIDEMIOLOGY

Migraine is a severe, usually unilateral and pulsatile headache that is accompanied by symptoms which are not less

burdensome than the pain itself, such as nausea, vomiting, hypersensitivity to light and sounds and intensification of pain evoked by the individual's moving (Table 1) [3]. Headaches, and especially migraine, are among the most common ailments concomitant with epilepsy. It is estimated that patients suffering from epilepsy are characterized by more than a twofold higher risk of developing migraines as compared with healthy subjects [4]. Evidence points to the fact that if the epileptic patient also suffers from migraine, epileptic seizures may be more difficult to control [5]. The association also facilitates the development of other ailments that often occur concomitantly with epilepsy, such as depression and anxiety disorders, and increases the risk of suicide [6, 7]. Concomitant epilepsy and migraine significantly decrease quality of life of the affected individual [8].

CLINICAL MANIFESTATION

In their clinical practice, neurologists encounter daily both migraine and epilepsy. The two paroxysmal and chronic diseases share numerous similarities. They usually have a

Table 1. 1.1 Migraine without aura

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [3]
Description: Recurrent headache disorder manifesting in attacks lasting 4-72 hours. Typical characteristics of the headache are unilateral location, pulsating quality, moderate or severe intensity, aggravation by routine physical activity and association with nausea and/or photophobia and phonophobia.
Diagnostic criteria:
A. At least five attacks fulfilling criteria B-D
B. Headache attacks lasting 4-72 hr (untreated or unsuccessfully treated)
C. Headache has at least two of the following four characteristics:
1. unilateral location
2. pulsating quality
3. moderate or severe pain intensity
4. aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g. walking or climbing stairs)
D. During headache at least one of the following:
1. nausea and/or vomiting
2. photophobia and phonophobia
E. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

Table 2. 1.4.4 Migraine aura-triggered seizure.

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [3]
Description:
A seizure triggered by an attack of migraine with aura.
Diagnostic criteria:
A. A seizure fulfilling diagnostic criteria for one type of epileptic attack, and criterion B below
B. Occurring in a patient with 1.2 <i>Migraine with aura</i> , and during or within 1 hour after an attack of migraine with aura
C. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

multi-stage course, with the prodromal phase, aura, attack/episode (seizure or migraine-associated) and the post-attack phase. If a seizure or a migraine attack does not subside spontaneously or as the effect of therapy, we may be faced with status epilepticus or status migrainosus. Migraine and epilepsy are also characterized by a surprising number of common factors that trigger the attacks/seizures: stress and/or rest, sleep deprivation, photostimulation, hormonal alterations and alcohol consumption. Between the attacks/episodes, the patients are relatively symptom-free. Usually the two conditions are characterized by a favorable prognosis, yet, a similar number of patients (approximately 30%) remain drug-resistant. Some anti-epileptic agents show proven effectiveness both in epilepsy and migraine. The common clinical properties of epilepsy and migraine indicate a similar pathophysiological path of the two conditions [9, 10].

PATHOPHYSIOLOGY

Ottman and Lipton have proposed a hypothesis according to which the risk of the patient developing both epilepsy and migraine is increased due to hyperexcitation of sensitive regions of the cerebral cortex, what leads to concomitant presentation of the two diseases in the same individual. Such a state may result both from hereditary and acquired factors, as, for example, a past head trauma [4]. Recent studies have

confirmed genetic factors predisposing to development of the two conditions [11, 12]. The individuals suffering from epilepsy or migraine demonstrate a lower threshold of entering the hypersynchronous neuronal activity state that leads to an epileptic seizure or migraine attack. Genetically predetermined changes in the structure of ion channels result in abnormalities in the regulation of cellular homeostasis. In consequence, normally non-deleterious stimuli break the mechanisms that protect the neurons from entering a pathological state, the result of which is a seizure or an attack [9]. Consequently, the above means that also healthy individuals may experience an epileptic seizure or a migraine attack as the effect of a potent enough stimulus, what we can observe in our daily clinical practice.

In the development of an epileptic seizure and migraine attack, a significant role is played by glutamate, which is an excitatory neurotransmitter released from the neuronal synapses. The major role in migraine pathophysiology is fulfilled by the effect of glutamate on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. Excitation of the NMDA receptors triggers cortical spreading depression (CSD), or in other terms, a spreading wave of decreased bioelectric activity of the cerebral cortex. It is believed to be a pathophysiological mechanism underlying the development of migraine aura that triggers migraine headaches. On the other hand, in the pathophysiology of a seizure, glutamate acts through the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors, initiating hypersynchronous neuronal depolarization [9].

TEMPORAL ASSOCIATIONS OF MIGRAINE ATTACKS AND EPILEPTIC SEIZURES

Usually an epileptic seizure and a migraine attack do not occur simultaneously; however, there are certain clinical situations when both the mechanisms may be activated. The phenomenon of triggering an epileptic seizure by migraine with aura was described by William Lennox and his daughter Margaret Lennox. They proposed the term *migrainepoly* to describe a situation when, after the occurrence of the symptoms of migraine with aura, an epileptic seizure followed almost immediately [13]. The International Headache Society included migrainepoly in the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, under the term *Migraine aura-triggered seizure*, classifying it as a complication of migraine (Table 2) [3]. Nevertheless, some authors express doubt as to its existence stating that the majority of cases described in the literature under the above term might as a matter of fact be epileptic seizures originating from the occipital lobe [14, 15]. A similar clinical presentation of migraine with aura and an occipital lobe seizure was emphasized by Panayiotopoulos who postulated that the two phenomena were manifested as visual hallucinations that might be followed by headache and autonomic symptoms, such as nausea and vomiting [16]. Some clinical properties allow for discriminating between the two phenomena: in the course of migraine aura, visual symptoms last longer (up to one hour) and usually have the form of black-and-white fortifications; during an epileptic seizure, visual symptoms are maintained for a shorter time (usually 2-3 minutes) and most commonly have the form of multicolored circular figures [17]. Additionally, in the course of occipital lobe seizures, visual phenomena may be followed by other epileptic symptoms, such as autonomic dysfunction, automatisms or consciousness disorders [14, 17].

Inter-ictal headaches represent headaches that occur during an epileptic seizure [14]. They may appear in the form that is similar to migraine and usually occur at the side of the head that is ipsilateral to the epileptic focus (Table 3) [3]. Inter-ictal headaches may be the only epileptic seizure manifestations or be accompanied by autonomic symptoms. Confirmation of the epileptic etiology of such headaches is provided by EEG [14].

Post-ictal headaches are the most common peri-seizure phenomena and usually have the character of migraine headaches [18]. They appear up to three hours following a seizure and may persist up to 72 hours (Table 4) [3]. Most commonly, they are associated with generalized tonic-clonic seizures and occipital and frontal lobe seizures with loss of consciousness [19–23]. In view of the fact that post-ictal headache often responds to triptan treatment [24], an epileptic seizure is considered to trigger the mechanisms of the trigemino-vascular system, thus leading to migraine headache [9, 18].

In the patient suffering from epilepsy, migraine headaches may also occur irrespectively of epileptic seizures; then, they are termed inter-ictal headaches [10].

TREATMENT OF MIGRAINE

When we consider similar, although at the same time somewhat different pathophysiological paths of epilepsy and migraine, as

well as similarities and differences in the clinical presentation of the two diseases, it is not surprising that both conditions may respond to the same type of treatment. We may, however, expect that not all the agents employed in treating epilepsy will be effective in migraine management.

PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Several groups of medications are characterized by proven effectiveness in prophylactic treatment of migraine. They include anti-epileptic agents (valproic acid, topiramate), antidepressants (amitriptyline, venlafaxine), β -blockers (propranolol, metoprolol), calcium channel blockers (flunarizine), anti-hypertensive agents (candesartan, lisinopril) [25]. Four other anti-epileptic medications seem to show promising effects in treating migraine: gabapentin, pregabalin, levetiracetam and zonisamide. They all differ in their mechanism of action and clinical application; it should be mentioned that in animal models they inhibit cortical spreading depression that is a crucial element in development of migraine headaches [26].

In keeping with the recommendations of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) of 2009, preventive treatment of migraine should be considered when headache attacks:

- significantly deteriorate quality of life or seriously hinder the patient's performing his professional duties or his school learning,
- occur ≥ 2 times a month,
- do not subside after interim treatment,
- occur concomitantly with extremely long-lasting burdensome aura [25].

Preventive migraine treatment is considered to be effective if the number of episodes per month has decreased at least by 50% over 3 months [25, 27]. Additional advantages of the treatment include a decrease in the severity and duration of episodes and improvement in effectiveness of interim therapy. All the results contribute to improving quality of life of the patient, decreasing his disability and improving his daily functioning [27]. An attempt at treatment with a given medication should not be excessively short, since its activity may not be fully apparent for 2-6 months. The selected agent should be introduced slowly and the dose should be increased until a response is obtained or else intolerable adverse side effects appear. Termination of treatment may be considered when the satisfactory remission of headache attacks is maintained for at least 6 months; nevertheless, a sustained preventive effect may be impossible to achieve in all the patients [27].

The decision on selecting a medication to be employed in prophylactic migraine treatment is usually dictated by coexisting diseases of the patient [27]. For the individuals suffering both from migraine and epilepsy, introducing an anti-epileptic agent seems to be the best choice.

ANTI-EPILEPTIC AGENTS

Of anti-epileptic medications, the highest effectiveness in preventive treatment of migraine has been demonstrated

Table 3. 7.6.1 Ictal epileptic headache

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [3]
Description:
Headache caused by and occurring during a partial epileptic seizure, ipsilateral to the epileptic discharge, and remitting immediately or soon after the seizure has terminated.
Diagnostic criteria:
A. Any headache fulfilling criterion C
B. The patient is having a partial epileptic seizure
C. Evidence of causation demonstrated by both of the following:
1. headache has developed simultaneously with onset of the partial seizure
2. either or both of the following:
a) headache is ipsilateral to the ictal discharge
b) headache significantly improves or remits immediately after the partial seizure has terminated
D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

Table 4. 7.6.2 Post-ictal headache

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [3]
Description:
Headache caused by and occurring within 3 hours after an epileptic seizure, and remitting spontaneously within 72 hours after seizure termination.
Diagnostic criteria:
A. Any headache fulfilling criterion C
B. The patient has recently had a partial or generalized epileptic seizure
C. Evidence of causation demonstrated by both of the following:
1. headache has developed within 3 hours after the epileptic seizure has terminated
2. headache has resolved within 72 hours after the epileptic seizure has terminated
D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.

by topiramate [28, 29] and valproic acid [29, 30]. The medications share some common properties: both demonstrate broad spectrum activity in epileptic seizures [31, 32] and several mechanisms of activity.

Topiramate blocks potential-dependent sodium channels and inhibits neuronal discharge in a manner that is similar to the activity of other sodium channel blockers, such as carbamazepine and phenytoin. Topiramate also intensifies the effect exerted by γ -aminobutyric acid on chloride channels, thus causing neuronal hyperpolarization. It also demonstrates the inhibitory activity towards the AMPA glutamate receptors, blocks calcium channels and activates potassium channels. It is also a weak inhibitor of carbonic anhydrase [33]. It is not completely clear which of the mechanisms of its activity is responsible for inhibiting epileptic seizures and which inhibits migraine attacks. Numerous clinical trials have proven its effectiveness in preventive treatment of migraine, including chronic migraine [28, 29]. However, adverse side effects of topiramate occur rather frequently and include paresthesia of the limbs, anorexia, gastro-intestinal disorders, somnolence, fatigue, dizziness, as well as more serious phenomena, such as disturbances of speech fluency, memory impairment and depression

[28, 34]. Topiramate also displays teratogenic properties (it may cause cleft palate), what should be remembered when using the medication in females of childbearing age. In view of the possibility of provoking nephrolithiasis and glaucoma, topiramate is contraindicated in patients with medical history involving the conditions [28]. Effective doses in migraine prevention are proven to be 50 to 100 mg per day, with a possible additional benefit when the dose is increased to 200 mg per day [25, 28]. Introducing the medication should be slow, starting from the dose not higher than 25 mg to be gradually increased by 25 mg weekly. Such a rate of topiramate introduction may prevent adverse side effects, especially cognitive function disorders [35].

Valproic acid blocks sodium channels and intensifies GABA-ergic transmission in the brain [33]; it also inhibits the effect of glutamate exerted on the NMDA receptor [32]. Additionally, it shows beneficial, mood-stabilizing effects [34]. As it follows from investigations, when administered intravenously, it may be effective in treatment of status migrainosus [36]. The side effects of valproic acid administered in the doses appropriate for migraine treatment are relatively mild, yet, in view of the profile of

such adverse effects including gaining weight, hair loss, polycystic ovarian syndrome, teratogenicity, the medication is contraindicated in childbearing age women. Other contraindications include thrombocytopenia and a medical history of liver or pancreas diseases [27]. Effective doses in preventive treatment of migraine range between 500 to 1800 mg per day [25].

Other anti-epileptic agents have not demonstrated such advantages in preventive migraine treatment as topiramate and valproic acid, nevertheless, their administration may be beneficial in case there are contraindications present to use the two above-mentioned agents. Anti-epileptic medications with possible anti-migraine effects include gabapentin, pregabalin, levetiracetam and zonisamide.

Gabapentin and pregabalin are narrow spectrum anti-epileptic agents that inhibit focal seizures [37]. Most likely, their activity consists of inhibiting glutaminergic transmission in the brain through calcium channel blocking [33]. Gabapentin has been included in the EFNS recommendations of 2009 as the third-choice medication in preventive migraine treatment. It is recommended to be administered in the dose of 1200 to 1600 mg per day in three divided doses [25]; however, in some studies, the patients benefited from the treatment only when higher doses amounting to 2400 mg per day were employed [38]. Pregabalin is a medication with a longer half-life and more advantageous pharmacokinetic properties as compared to gabapentin and for this reason it may be administered twice a day [37]. It has been proven in experimental studies that pregabalin inhibits the onset of cortical spreading depression and decelerates the rate of its spreading in the cerebral cortex and subcortical regions [39]. The dosage of 75 to 300 mg per day in two divided doses seem to be effective in prophylactic migraine treatment [40, 41]. The profile of adverse side effects of both gabapentin and pregabalin include dizziness, somnolence, fatigue and concentration disorders.⁴⁰ Nevertheless, both the drugs are generally well tolerated and additionally exhibit beneficial anti-anxiety effects [34].

Levetiracetam is another antiepileptic medication that may have its use in treating headaches [42, 43]. It is characterized by a unique mechanism of action and a broad spectrum of therapeutic effects in epileptic seizures [44]. It binds with SV2 protein in synaptic vesicles and modulates their secretion of specified neurotransmitters [33]. The adverse side effects of levetiracetam treatment are relatively rare, but they may include behavior disorders and depression [44].

Zonisamide is a broad spectrum anti-epileptic agent [45]. It blocks sodium and calcium channels and regulates secretion of such neurotransmitters as GABA, dopamine, serotonin and acetylcholine neurotransmitters; it is also an inhibitor of carbonic anhydrase [33]. It may be effective in preventive migraine treatment [46]. The adverse side effects of zonisamide are similar to these characteristic for topiramate (paresthesia of the limbs, gastro-intestinal disorders, somnolence, fatigue, dizziness, cognitive function disorders) [34], nevertheless, it seems they occur less frequently [46].

Acetazolamide is an inhibitor of carbonic anhydrase and is counted among adjunctive therapy medications in therapeutic management of epilepsy, but its effect is temporary in view of the patients rapidly developing tolerance [47]. It may be an effective medication in headache treatment. Its anti-migraine activity most likely consists in reducing the production of the cerebrospinal fluid and decreasing intracranial pressure that may be elevated in the migraine sufferers. In view of its mechanism of action in the renal tubules, acetazolamide is contraindicated in patients with a medical history of nephrolithiasis [6].

It should be remembered that headaches may also be a side effect of anti-epilepsy medications, especially if the dose is high and the drugs are introduced rapidly, over a short time [34].

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Calcium channel blockers constitute another group of medications employed in migraine treatment. In view of their properties inhibiting neuronal depolarization, they have also been considered adjunct medications in epilepsy treatment [6, 48]. A representative of this group is flunarizine. An effective dose in prophylactic migraine therapy ranges from 5 to 10 mg per day administered at bedtime [25, 27]. Flunarizine may cause weight gain and somnolence and have a pro-depressive effect [27, 49].

β -BLOCKERS

β -blockers with the best documented effectiveness in prophylactic migraine treatment include propranolol and metoprolol. The mechanism of their anti-migraine activity has not been fully understood; most likely, it is based on affecting the β -adrenergic receptors, but the above-mentioned medications also exert an effect on the serotonin receptors [50]. Effective doses of propranolol range from 40 to 240 mg per day in three divided doses, while metoprolol is to be administered in the dose of 50 to 200 mg per day in two divided doses if the extended release form is employed [25, 24]. β -blockers should be administered to patients while monitoring their heart rate and arterial pressure, since they may depress the above parameters. The medications are contraindicated in the patients with cardiological conditions, such as atrioventricular block, as well as with asthma and chronic obstructive lung disease. Their adverse effects include fatigue, intolerance of exercise, nightmares and impotency [27]. Such enzymatic inducers as carbamazepine may accelerate both the β -blockers and calcium channel blockers clearance, thus decreasing their effectiveness. The dosage of the above medications should be thus adjusted in the patients with epilepsy treated with enzymatic inducers [34].

ANTIDEPRESSANTS

Only two of antidepressant agents have proven to be effective in prophylactic migraine treatment, i.e. amitriptyline and ven-

Table 5. 1.3. Chronic migraine.

The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition [3]	
Description:	
Headache occurring on 15 or more days/month for more than 3 months, which, on at least 8 days/month, has the features of migraine headache.	
Diagnostic criteria:	
A. Headache (migraine-like or tension-type-like) on ≥ 15 days/month for >3 months, and fulfilling criteria B and C	
B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria B-D for 1.1 <i>Migraine without aura</i> and/or criteria B and C for 1.2 <i>Migraine with aura</i>	
C. On ≥ 8 days/month for >3 months, fulfilling any of the following:	
1. criteria C and D for 1.1 <i>Migraine without aura</i>	
2. criteria B and C for 1.2 <i>Migraine with aura</i>	
3. believed by the patient to be migraine at onset and relieved by a triptan or ergot derivative	
D. Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis.	

Table 6. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. 2009 [25].

Sumatriptan	25 mg, 50 mg, 100 mg (oral including rapid-release)	100 mg sumatriptan is reference to all triptans
	25 mg (suppository)	
	10 mg, 20 mg (nasal spray)	
	6 mg (subcutaneous)	
Zolmitriptan	2.5 mg, 5 mg (oral including disintegrating form)	
	2.5 mg, 5 mg (nasal spray)	
Naratriptan	2.5 mg (oral)	Less but longer efficacy than sumatriptan
Rizatriptan	10 mg (oral including disintegrating form)	5 mg when taking propranolol wafer form
Almotriptan	12.5 mg (oral)	Probably less side effects than sumatriptan
Eletriptan	20 mg, 40 mg (oral)	An 80 mg allowed if 40 mg not effective
Frovatriptan	2.5 mg (oral)	Less but longer efficacy than sumatriptan

lafaxin [29]. Their anti-migraine action is most likely based on modulation of serotonergic and noradrenergic conduction and is not associated with its anti-depression activity [27]. Amitriptyline is a tricyclic antidepressant the position of which in migraine treatment has been well-grounded over the years [29]. The recommended doses in migraine prophylactics are in the range of 50-200 mg per day [25]. Treatment should be commenced from the dose of 10 mg that is gradually increased. Due to the sedative effect of amitriptyline, it is usually administered as a single dose at bedtime. The most common adverse side effects include these that result from blocking of the muscarinic acetylcholine receptor and are represented by dry mouth, constipation, micturition disturbances and tachycardia. Amitriptyline may additionally cause weight gain and – in the elderly patients – daze and cognitive function disorders [27]. It should be remembered that such enzymatic inhibitors as valproic acid inhibit amitriptyline metabolism and thus increase its blood concentration level. On the other hand, such inductors as carbamazepine accelerate amitriptyline elimination, decreasing its level – in such situations, dosage adjustment may be necessary [34].

Venlafaxine, a medication belonging to the group of serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI), is a new generation antidepressant with a proven prophylactic effect in migraine [29]. Effective doses in migraine prevention range from 75 to 150 mg [25]. The medication should be introduced gradually, starting from the dose of 37.5 mg. The adverse side effects of venlafaxine include gastro-intestinal disturbances, tachycardia, restlessness and sleep disturbances [27]. Venlafaxine does not interact with anti-epileptic agents. However, it may cause hyponatremia through increasing antidiuretic hormone secretion and for this reason, in case it is employed concomitantly with carbamazepine or oxcarbamazepine, blood sodium levels should be monitored [34].

Some authors are of the opinion that antidepressants exhibit pro-seizure properties and for this reason, they avoid introducing the afore-mentioned agents in the epileptic patients [27]. The problem was addressed in the paper authored by Alper et al. who analyzed the incidence of epileptic seizures in 75,873 patients under psychiatric treatment in the years 1985-2004. The patients were ad-

ministered antidepressants, antipsychotic drugs or placebo. The antidepressants employed in the study included among others tricyclic antidepressants, SSRI and SNRI. The investigators compared their results with the incidence of unprovoked epileptic seizures in the general population. As it turned out, the incidence of seizures in the group of patients with depression who received placebo was higher than in the general population. Nevertheless, the incidence of epileptic seizures in the group of patients with depression who were administered antidepressants was considerably lower than in the placebo group. The above results point to the role of depression itself in increasing the risk of epileptic seizure occurrence and at the same time to the safety of employing antidepressants. The above authors pondered whether antidepressants indeed did not have anti-epileptic properties, but the hypothesis requires further studies [34, 51]. It appears, however, that while treating the patients with migraine and concomitant depression, the best choice would be the two above-mentioned antidepressants [52].

ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS

Anti-hypertensive medications are a third-choice preventive migraine treatment, according to EFNS guidelines [25]. Lisinopril, an angiotensin-converting-enzyme inhibitor is considered effective in migraine prevention in a dose of 20 mg daily while candesartan, an angiotensin II receptor blocker, should be administered in a dose of 16 mg a day. The dose of anti-hypertensive drugs should be titrated slowly over weeks and blood pressure should be monitored. Experimental studies have demonstrated that sartans might have anti-seizure properties [53–55]. Therefore the use of anti-hypertensive medications in patients with co-morbid epilepsy, migraine and hypertension can be considered safe and effective.

BOTULINUM TOXIN

Type A botulinum toxin (Botox) is employed in treating chronic migraine. Chronic migraine is defined as pain persisting for ≥ 3 months during ≥ 15 days per month, during which it exhibits the features of migraine for ≥ 8 days (Table 6) [3]. Chronic migraine has the population incidence rate of approximately 2% [56]. To date, the mechanism of action of botulinum toxin in migraine has not been fully elucidated, yet the agent is believed to block secretion of vasoactive peptides and neurotransmitters from the trigeminal nerve endings, what prevents the phenomenon of central sensitization [57]. It seems that the mechanisms of activity of botulinum toxin, which predominantly blocks the peripheral nerve endings, does not affect seizure activity.

ANTI-CGRP AND ANTI-CGRP RECEPTOR ANTIBODIES

Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP): fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab

or its receptor (erenumab) are new biological therapeutic agents designed based on the mechanism of migraine development. In clinical studies, their effectiveness in preventive migraine treatment has been demonstrated [58–61]. Nevertheless, at present, no data are available on their employment in patients with epilepsy.

INTERIM TREATMENT OF MIGRAINE ATTACKS

The protocol of interim treatment of all headaches meeting the diagnostic criteria of migraine (Table 1) is similar and includes such non-steroidal anti-inflammatory medications as naproxen (500-1000 mg), ibuprofen (200-800 mg), diclofenac (50-100 mg) and aspirin (1000 mg), as well as paracetamol (1000 mg) or a composite preparation of aspirin (250 mg), paracetamol (200-250 mg) and caffeine (50 mg) that may be more effective than each of the above substances when employed individually [25, 62]. However, when the migraine episode is highly severe, the above drugs are oftentimes ineffective. The golden standard of treating a migraine attack is based on triptans that are agonists of the 5-HT_{1B/D} serotonin receptors [25]. Triptans inhibit secretion of vasoactive peptides by the trigeminovascular system, thus decreasing perivascular inflammation and constricting the meningeal vessels. Most likely, they also inhibit the nociceptive paths of central sensitization, what contributes to resolution of migraine pain [62].

Triptans are believed to be safer as medications than non-steroidal anti-inflammatory agents. Their adverse side effects are usually mild and include concentration disorders, somnolence, dizziness, paresthesia, sensations of coldness or heat, facial redness, tachycardia, tightness of the throat and chest. The latter symptom may be anxiety-provoking for the patients; it is believed to result from triptans acting on the 5HT_{2A} receptor in the peripheral arteries. Chest pain appears in 3-5% of the patients treated with triptans, but it is not accompanied by any ECG abnormalities, while the effect of triptans on the coronary vessels is minimal. The tolerance of particular triptans by a given patient is individual and cannot be foreseen based on data describing its bioavailability, lipophilicity or dose [63]. Their effectiveness may differ from patient to patient and for this reason, if one triptan proves to be ineffective, others should be given a trial [64].

There are seven kinds of triptans; their availability differs depending on the country. The majority of them have the form of tablets or orally dissolving tablets; a solution for subcutaneous injections is available, similarly as suppositories and nasal spray (Table 6) [25].

Particular attention should be paid to almotriptan with its advantageous pharmacokinetic profile that allows in the majority of cases for achieving complete subsidence of migraine attacks up to two hours following the administration of a single dose. The medication is additionally believed to be safer as compared to other triptans, since it is characterized by the lowest percentage of adverse side effects, especially ailments involving the chest [63]. In turn, frovatriptan has the longest half-life, what results

in its long-term effectiveness in treating peri-menstrual migraine [65]. In subjects who rapidly develop vomiting spells, orally dissolving tablets are the recommended forms (zolmitriptan, rizatriptan), similarly as injections, suppositories or nasal spray (sumatriptan).

Interestingly, in spite of the fact that post-ictal headaches having the features of migraine are often described by the patients as severe and rendering normal functioning impossible to a higher degree than an epileptic seizure itself, only approximately one half of the subjects do receive interim treatment that stops headaches. Often the patients and even physicians accept the thesis that post-ictal headache is an inevitable consequence of an epileptic seizure and it does not have to, or even should not be treated [10]. However, as early as in the nineties of the 20th century, it was observed that administration of sumatriptan effectively resolves post-ictal headaches in patients with epilepsy [24, 66]. In order to assess the safety of such therapeutic management, Czapiński and Terczyński administered sumatriptan in migraine attacks to 38 epileptic patients; the investigators did not observe an increased prevalence of seizures or deteriorated EEG recordings even immediately following subcutaneous sumatriptan injections [67]. Thus, it appears that employing triptans in the patients with epilepsy may be deemed completely safe. Moreover, the results of experimental studies suggest that stimulation of the serotonin receptors, the agonists of which triptans are, may have an inhibitory effect on seizure activity [68]. To examine more precisely the anti-seizure effect of triptans, Jand and Palizvan conducted a study where sumatriptan or sodium valproate were administered to mice in which seizures were subsequently triggered by pentylenetetrazol (PTZ), a substance that exerts a pro-seizure effect on the central nervous system through inhibiting the GABA_A receptor. Next, the authors measured the duration of seizures, the rate of seizure progressing to subsequent phases and the mortality index. The investigation demonstrated that sumatriptan exerted an inhibitory effect on epileptic seizures evoked in mice by PTZ and the said effect was comparable to the protective activity of sodium valproate [68]. Most likely, the results of the above study would be similar in case of all triptans, since they have a common mechanism of action on the serotonin receptors.

TREATMENT OF STATUS MIGRAINOSUS

In the therapeutic management of status migrainosus the recommendations include intravenous administration of analgesics with metoclopramide, subcutaneous triptans and intravenous steroids (50-100 mg of prednisone or 10 mg of dexamethasone) [25]. Successful attempts have also been made to employ intravenous valproic acid, yet such a treatment modality does not constitute a standard of management in view of a too scarce number of clinical studies [6, 36].

SUMMARY

Epilepsy and migraine represent diseases that frequently occur concomitantly. The reason is believed to be the similar genetic and pathophysiological background of

the two conditions. Migraine headaches in the epileptic patient are often belittled by physicians. The reason is fear of employing interim and preventive medications in migraine therapy and of their effect on seizure activity. There are several classes of pharmaceuticals that are effective in migraine and safe for the epileptic patients. When employing prophylactic management of migraine, we can employ anti-epileptic agents, calcium channel blockers, β -blockers, certain antidepressants, anti-hypertensive drugs and botulinum toxin. In interim management of a migraine attack, we can introduce triptans, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Treatment should be individualized, selected based on the profile of concomitant diseases and other medications administered to the patient. Thanks to effective migraine treatment, we can improve the epileptic patient's quality of life, as well as decrease the number of seizures and other conditions concomitant with epilepsy.

REFERENCES

- Gowers WR. Clinical Lectures on the borderland of epilepsy. III.-Migraine. *Br Med J*. 1906;2(2397):1617-1622.
- Gowers WR. *The Borderland of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms, and Their Treatment* (1907). Literary Licensing LLC; 2014. <https://books.google.pl/books?id=hMu5oQEACAAJ>.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edn. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
- Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility? *Neurology*. 1996;47(4):918-924.
- Velioğlu SK, Boz C, Ozmenoğlu M. The impact of migraine on epilepsy: a prospective prognosis study. *Cephalalgia Int J Headache*. 2005;25(7):528-535. doi:10.1111/j.1468-2982.2005.00912.x
- Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache*. 2015;55(3):359-380. doi:10.1111/head.12536
- Casucci G, Villani V, Finocchi C. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: physiopathological basis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2010;31 Suppl 1:599-101. doi:10.1007/s10072-010-0296-3
- Mameniškienė R, Karmonaitė I, Zagorskis R. The burden of headache in people with epilepsy. *Seizure*. 2016;41:120-126. doi:10.1016/j.seizure.2016.07.018
- Rogawski MA. Migraine and Epilepsy—Shared Mechanisms within the Family of Episodic Disorders. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edn. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98193/>. Accessed July 23, 2017.
- Rajapakse T, Buchhalter J. The borderland of migraine and epilepsy in children. *Headache*. 2016;56(6):1071-1080. doi:10.1111/head.12827
- Haan J, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM, Stam AH, Ferrari MD. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia Int J Headache*. 2008;28(2):105-113. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01460.x
- Winawer MR, Connors R, EPGP Investigators. Evidence for a shared genetic susceptibility to migraine and epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(2):288-295. doi:10.1111/epi.12072

13. Lennox W, Lennox-Buchthal M. *Epilepsy and Related Disorders*. Boston: Little, Brown; 1960.
14. Cianchetti C, Avanzini G, Dainese F, Guidetti V. The complex interrelations between two paroxysmal disorders: headache and epilepsy. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2017;38(6):941-948. doi:10.1007/s10072-017-2926-5
15. Sances G, Guaschino E, Perucca P, Allena M, Ghiotto N, Manni R. Migraine: a call for a revision of the definition. *Epilepsia*. 2009;50(11):2487-2496. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02265.x
16. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(11):1371-1374.
17. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(4):536-540.
18. Silberstein S, Lipton R. Migraine. In: Engel J Jr, Pedley TA, Editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008:2733-2743.
19. Ito M, Adachi N, Nakamura F, et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia Int J Headache*. 2004;24(1):23-28. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00628.x
20. Çilliler AE, Güven H, Çomoğlu SS. Epilepsy and headaches: Further evidence of a link. *Epilepsy Behav EB*. 2017;70(Pt A):161-165. doi:10.1016/j.yebeh.2017.03.009
21. Gameleira FT, Ataíde L, Raposo MCF. Relations between epileptic seizures and headaches. *Seizure*. 2013;22(8):622-626. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.016
22. Förderreuther S, Henkel A, Noachtar S, Straube A. Headache associated with epileptic seizures: epidemiology and clinical characteristics. *Headache*. 2002;42(7):649-655.
23. Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(9):1148-1152.
24. Jacob J, Goadsby PJ, Duncan JS. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. *Neurology*. 1996;47(4):1104.
25. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-981. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
26. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-661. doi:10.1002/ana.20778
27. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Contin Minneap Minn*. 2015;21(4 Headache):973-989. doi:10.1212/CON.0000000000000199
28. Spritzer SD, Bravo TP, Drazkowski JF. Topiramate for Treatment in Patients With Migraine and Epilepsy. *Headache*. 2016;56(6):1081-1085. doi:10.1111/head.12826
29. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-1345. doi:10.1212/WNL.0b013e3182535d20
30. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):26. doi:10.1186/s10194-017-0720-7
31. Rosenfeld WE. Topiramate. In: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:712-725.
32. Angela K, Birnbaum, Susan E. Marino. Valproate. In: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:726-733.
33. Macdonald R, Rogawski MA. Cellular effects of antiepileptic drugs. In: Engel J Jr, Pedley TA, Editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd edn. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1433-1445.
34. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(2):106-116. doi:10.1038/nrneuro.2015.243
35. Silberstein SD, Ben-Menachem E, Shank RP, Wiegand F. Topiramate monotherapy in epilepsy and migraine prevention. *Clin Ther*. 2005;27(2):154-165. doi:10.1016/j.clinthera.2005.02.013
36. Foroughipour M, Ghandehari K, Khazaei M, Ahmadi F, Shariatinezhad K, Ghandehari K. Randomized clinical trial of intravenous valproate (orifil) and dexamethasone in patients with migraine disorder. *Iran J Med Sci*. 2013;38(2 Suppl):150-155.
37. Perucca P, Dopp JM. Gabapentin and Pregabalin. In: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:647-657.
38. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001;41(2):119-128.
39. Cain SM, Bohnet B, LeDue J, et al. In vivo imaging reveals that pregabalin inhibits cortical spreading depression and propagation to subcortical brain structures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):2401-2406. doi:10.1073/pnas.1614447114
40. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(1):35-39. doi:10.1097/WNF.0b013e3181bf1d8e
41. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Sette G. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain*. 2011;12(5):521-525. doi:10.1007/s10194-011-0338-0
42. de Tommaso M, Marinazzo D, Nitti L, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2297-2304. doi:10.1016/j.clinph.2007.06.060
43. Kashipazha D, Ghadikolaei HS, Siavashi M. Levetiracetam in Compare to Sodium Valproate for Prophylaxis in Chronic Migraine Headache: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(1):55-59. doi:10.2174/1574884712666170329094419
44. Sirven JI, Noe KH, Hoerth MT. Levetiracetam. In: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:671-676.
45. Welty TE. Zonisamide. In: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:740-746.
46. Chung J-Y, Kim M-W, Kim M. Efficacy of zonisamide in migraineurs with nonresponse to topiramate. *BioMed Res Int*. 2014;2014:891348. doi:10.1155/2014/891348
47. Wechsler RT, Uthman BM. Less Commonly Used Antiepileptic Drugs. In: Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 6th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015:763-768.
48. Overweg J, Binnie CD, Meijer JW, et al. Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25(2):217-222.
49. Sørensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 1986;6(1):7-14. doi:10.1046/j.1468-2982.1986.0601007.x
50. Limmroth V, Michel MC. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):237-243.

51. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345-354. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.023
52. Zarcone D, Corbetta S. Shared mechanisms of epilepsy, migraine and affective disorders. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2017;38(Suppl 1):73-76. doi:10.1007/s10072-017-2902-0
53. Tchekalarova JD, Ivanova NM, Pechlivanova DM, et al. Antiepileptogenic and neuroprotective effects of losartan in kainate model of temporal lobe epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;127:27-36. doi:10.1016/j.pbb.2014.10.005
54. Atanasova D, Tchekalarova J, Ivanova N, et al. Losartan suppresses the kainate-induced changes of angiotensin AT1 receptor expression in a model of comorbid hypertension and epilepsy. *Life Sci*. 2018;193:40-46. doi:10.1016/j.lfs.2017.12.006
55. Nozaki T, Ura H, Takumi I, Kobayashi S, Maru E, Morita A. The angiotensin II type I receptor antagonist losartan retards amygdala kindling-induced epileptogenesis. *Brain Res*. 2018;1694:121-128. doi:10.1016/j.brainres.2018.05.027
56. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):70-78. doi:10.1007/s11916-010-0157-z
57. Barbanti P, Egeo G, Fofi L, Aurilia C, Piroso S. Rationale for use of onabotulinum toxin A (BOTOX) in chronic migraine. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2015;36 Suppl 1:29-32. doi:10.1007/s10072-015-2195-0
58. Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia Int J Headache*. January 2018:333102418772585. doi:10.1177/0333102418772585
59. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):187-193. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3859
60. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1100-1107. doi:10.1016/S1474-4422(14)70209-1
61. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia Int J Headache*. January 2018:333102418788347. doi:10.1177/0333102418788347
62. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. 2016;17(1):113. doi:10.1186/s10194-016-0703-0
63. Belvis R, Mas N, Aceituno A. Migraine attack treatment : a tailor-made suit, not one size fits all. *Recent Patents CNS Drug Discov*. 2014;9(1):26-40.
64. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache*. 2015;55(6):778-793. doi:10.1111/head.12550
65. Markus F, Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(17):3029-3033. doi:10.1517/14656566.8.17.3029
66. Ogunyemi A, Adams D. Migraine-like symptoms triggered by occipital lobe seizures: response to sumatriptan. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1998;25(2):151-153.
67. Czapiński P, Terczynski A. The use of sumatriptan in patients with concomitant epilepsy and migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 1997;17(3):430.
68. Jand A, Palizvan MR. Sumatriptan, an Antimigraine Drug, Inhibits Pentylentetrazol-induced Seizures in NMRI Mice. *Drug Res*. 2017;67(3):179-182. doi:10.1055/s-0042-121419

Conflict of interest:

There is no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR**Ewa Czapińska-Ciepiela**

Epilepsy and Migraine Treatment Centre

Fieldorfa Nila 14/JU-4 str., 31-209 Krakow, Poland

tel.: +48126230913

e-mail: czapinskaewa@gmail.com

Received: 21.11.2018**Accepted:** 20.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

CHARACTERISTICS OF THE REPRODUCTIVE HEALTH OF FEMALE POPULATION IN UKRAINE

Надія Я. Жилка¹, Іван С. Миронюк², Геннадій О. Слабкий²

¹НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНА

²ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», УЖГОРОД, УКРАЇНА

Nadiya Ya. Zhilka¹, Ivan S. Mironyuk², Gennadiy O. Slabkiy²

¹NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED AFTER P.L.SHUPIK, KYIV, UKRAINE

²HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY", UZHGOROD, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Стан репродуктивного здоров'я жіночого населення є важливим чинником відтворення населення країни.

Мета: Вивчити та проаналізувати динаміку показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України.

Матеріали та методи: В ході виконання роботи було використано статистичний та біблосемантичний методи. Матеріалами дослідження стали дані галузевої статистичної звітності за період 2000–2016 рр.

Огляд: При позитивній динаміці відмічаються високі показники поширеності серед жінок наступних захворювань: порушення менструального циклу - 18,2 на 1000 жінок фертильного віку, сальпінгіти, оофорити - 16,1, запальні хвороби шийки матки - 12,2, ерозії та ектопіон шийки матки - 18,2. Рівень абортів становить 9,38 на 100 жінок фертильного віку.

Онкоепідеміологічна ситуація характеризується високим рівнем захворюваності, високою смертністю від злоякісних новоутворень та значною кількістю хворих, виявлених у занедбаних випадках. Зареєстрована тенденція до зростання показників безпліддя. Вказані показники значно перевищують аналогічні показники в провідних країнах світу.

Висновки: В Україні, у зрівнянні з провідними країнами світу, відмічається низький рівень репродуктивного здоров'я жіночого населення, що може негативно впливати на процес відтворення населення країни.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Україна, жіноче населення, репродуктивне здоров'я, показники, динаміка

ABSTRACT

Introduction: The state of reproductive health of female population is an important factor of population reproduction.

The aim: To study and analyze the dynamics of reproductive health indices of female population in Ukraine.

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 2000–2016 were used as materials for research.

Review: A high incidence index of the following diseases is observed among women with positive dynamics: menstrual cycle disorder - 18.2 per 1000 women of fertile age, salpingitis, oophoritis - 16.1, inflammatory disease of the cervix - 12.2, erosions and ectopion of the cervix - 18.2. The level of abortions reaches 9.38 per 100 women in fertile age. Oncoepidemiologic situation is characterized by high level of morbidity, high mortality from malignant neoplasms and a significant number of patients, found in hard cases. A tendency towards the growth of infertility indices is registered. The indices mentioned are significantly higher than the similar indices in the leading countries of the world.

Conclusions: Low level of reproductive health of the female population is registered in Ukraine compared to the leading countries of the world, that can negatively impact upon the process of population reproduction in the country.

KEY WORDS: Ukraine, female population, reproductive health, indices, dynamics

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1803-1808

ВСТУП

В умовах низького рівня народжуваності, проблема охорони репродуктивного здоров'я, яке є найважливішою частиною популяційного здоров'я та якісною

характеристикою відтворення населення. Вона набуває високу медико-соціальну значимість. До індикаторів репродуктивного здоров'я, як складової відтворення населення зокрема відносяться захворюваність жінок,

що виникла в період вагітності та в попередній період, поширеність абортів, безпліддя [1].

Специфіка репродуктивного здоров'я жінки зумовлена, насамперед, особливостями реалізації її репродуктивної функції. Саме репродуктивне здоров'я нації, знаходячись у витоків формування демографічного потенціалу, є необхідною передумовою оновлення населення шляхом приходу у цей світ нових поколінь, кількісний і якісний склад яких відповідає суспільним потребам [2]. Реалізація потенціалу сексуального та репродуктивного здоров'я передбачена «Планом дій з охорони сексуального і репродуктивного здоров'я в підтримку виконання «Порядку денного в галузі сталого розвитку на період до 2030 р. в Європі – нікого не залишити без уваги» [3].

Тому в питаннях охорони репродуктивного здоров'я як чинника народжуваності, основний акцент робиться на тих стратегіях, які можуть сприяти скороченню репродуктивних втрат [4]. Протягом останніх десятиріч в Україні утримується недостатній рівень репродуктивного здоров'я населення внаслідок негативного впливу соціально-економічної нестабільності в державі, падіння рівня життя, природних умов життєдіяльності населення [5-7].

МЕТА РОБОТИ

Мета: вивчити та проаналізувати динаміку показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України, як чинника відтворення населення країни.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ході виконання роботи було використано статистичний та бібліосемантичний методи. Матеріалами дослідження стали дані галузевої статистичної звітності за період 2000-2016 рр.

ОГЛЯД ТА ОБГОВОРЕННЯ

До об'єктивних критеріїв стану репродуктивного здоров'я відноситься гінекологічна захворюваність жінок. В цілому за період 2000–2016 рр. у жінок України відмічалася негативна тенденція частоти розладів менструацій, запальних хвороб шийки матки при позитивній тенденції частоти сальпінгітів, оофоритів, ерозії і ектопіону шийки матки.

Важливим індикатором стану репродуктивної системи жінки є менструальний цикл. Актуальність проблеми менструальної дисфункції визначається її зв'язком з репродуктивною функцією жінок. Розлади менструацій є першими ознаками прихованих патологій та захворювань і можуть відбитися на здатності до зачаття і виношування немовлят. У структурі гінекологічних захворювань на частку порушень менструального циклу припадає біля 20%.

За вивчаємий період поширеність розладів менструацій у жінок фертильного віку зросла на 30,87% – з 13,39 на 1000 відповідного населення у 2000 р. до 18,23 у 2016 р. з найвищим (18,94) показником у 2013 р., а захворюваність на розлади менструації – на 28,65% з 8,9 до 11,45 і 11,58 відповідно (табл. I).

За статистичними даними запальні захворювання статевих органів у жінок займають перше місце серед всіх гінекологічних захворювань і являються однією з причин порушення дітородної функції жіночого організму, а такі захворювання, як гострі і хронічні ендометрити, сальпінгіти, оофорити, викликають безпліддя. Поширеність і захворюваність сальпінгітами і оофоритами мала тенденцію до зниження і у 2016 р. серед жінок працездатного віку становила 16,12 і 8,79 на 1000 населення відповідного віку і статі проти 19,67 і 11,42 у 2000 р. відповідно. За цей період серед жінок працездатного віку зросли рівні поширеності і захворюваності запальними хворобами шийки матки з 6,85 та 5,03 на 1000 жіночого населення репродуктивного віку у 2000 р. до 12,17 і 8,26 у 2016 р. відповідно.

Негативно впливають на репродуктивну функцію і якість життя жінок і незапальні хвороби жіночих статевих органів, зокрема ерозія шийки матки та ектопіон. За даними Центру медичної статистики МОЗ України за вивчаємий період відзначається високий рівень як поширеності, так і захворюваності жінок працездатного віку на ерозію шийки матки та ектопіон при тенденції до зниження з 18,95 і 11,31 на 1000 жіночого населення у 2000 р. до 18,5 і 8,96 у 2016 р.

Порушення репродуктивної функції жінок спричиняють інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). У випадках наявності інфекцій у вагітної жінки підвищується ризик неблагополучного протікання вагітності, інфікування плоду, а отже – і проблем із здоров'ям майбутньої дитини.

Рівень показників захворюваності ІПСШ в Україні набагато вищий, ніж у розвинутих країнах Європи. Так, показники захворюваності жіночого населення на сифіліс зменшилися у 15 раз і у 2016 р. склали 6,1 на 100 тис. жіночого населення проти 91,7 у 2000 р., а показники захворюваності на гонококову інфекцію відповідно у 4,1 разу, 7,8 і 32,2. Проте стрімке зниження показників захворюваності населення в цілому і зокрема жіночого на сифіліс і гонорею викликає певну занепокоєність через ймовірність їх незадовільного виявлення та неповної реєстрації, особливо випадків гонореї.

Динаміка захворюваності жінок на хламідійні інфекції та уrogenітальний мікоплазмоз мала двофазний характер – зростала відповідно з 75,4 і 33,3 на 100 тис. жіночого населення у 2000 р. до 120,1 і 89,01 у 2011 р., з подальшим зниженням до 82,3 і 52,1 у 2016 р. При цьому в цілому за період спостереження захворюваність жінок хламідійними інфекціями зменшилася у 1,5 разу, а уrogenітальним мікоплазмозом збільшилася у 2,5 разу, що ймовірно може бути зумовлено розширенням показань для їх діагностики і більшим впливом на розвиток мікоплазмозу часті зміни сексуальних партнерів. Найбільш інтенсивні темпи зниження – у 3,0 рази характерні для захворюваності жінок трихомоніазом.

Особи які хворіють на ІПСШ, входять до групи високого ризику щодо зараження ВІЛ інфекції, що зумовлено як особливостями їх сексуальної поведінки (нерозбірливі зв'язки, нетрадиційні форми стосунків),

Таблиця І. Характеристика гінекологічних захворювань жіночого населення України, 2000 – 2016 рр., на 1000 жіночого населення

Роки	Розлад менструацій		Сальпінгіти, оофорити		Запальні хвороби шийки матки		Ерозія та ектропіон шийки матки	
	П	З	П	З	П	З	П	З
2000	13,93	8,90	19,67	11,42	6,85	5,03	19,85	11,31
2001	14,95	9,62	12,92	7,4	6,95	5,21	13,13	7,38
2002	15,80	9,81	20,84	11,99	7,68	5,71	19,01	10,43
2003	16,45	10,09	20,38	11,65	8,38	6,23	18,72	10,49
2004	17,01	10,45	20,40	11,70	9,08	6,81	19,38	10,85
2005	17,21	10,64	20,25	11,60	9,74	7,30	19,34	10,62
2006	17,57	10,68	20,09	11,13	10,29	7,73	19,20	10,51
2007	17,79	10,66	19,82	10,98	10,05	7,11	18,74	10,04
2008	17,72	10,52	19,65	10,66	10,50	7,21	18,71	9,87
2009	17,93	10,70	19,10	10,37	11,05	7,80	18,89	10,15
2010	18,32	10,93	18,82	10,08	11,38	7,75	19,42	10,35
2011	18,44	10,97	18,31	9,74	11,60	7,89	19,75	10,35
2012	18,61	11,25	18,27	9,88	11,79	8,04	20,07	10,47
2013	18,94	11,58	18,05	9,81	12,25	8,53	20,05	10,35
2014	17,63	11,02	16,30	8,89	12,09	8,45	17,92	9,33
2015	18,19	11,47	16,26	8,87	12,01	8,34	18,38	9,44
2016	18,23	11,45	16,12	8,79	12,17	8,26	18,15	8,96
2016/ 2000 %	130,87	128,65	81,95	76,97	177,66	164,21	91,43	79,22

З- захворюваність, П- поширеність

так і внаслідок зниження захисних механізмів, що значно підвищує ризик зараження ВІЛ при контакті з ВІЛ інфікованими [8].

Результатами багатьох досліджень доведений безпосередній зв'язок, як у біологічному, так і в поведінковому аспектах між ІПСШ та ВІЛ-інфекцією – так званий «епідеміологічний синергізм». За даними ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», з часу виявлення першого випадку ВІЛ-інфекції у 1987 р. і до 2016 р. включно в Україні офіційно зареєстровано 297 424 нових випадків ВІЛ-інфекції, 92 897 захворювань на СНІД та 41 710 смертей від захворювань, обумовлених СНІДом [9]. Ця хвороба вражає головним чином молодь – майбутніх батьків і матерів. Народжуваність у ВІЛ-інфікованих на третину нижча, ніж у неінфікованих ВІЛ-інфекція може знижувати фертильність жінок на будь якій стадії захворювання, особливо при прогресуванні інфекції [10].

Основним шляхом передачі ВІЛ в Україні з 1995 до 2007 рр. включно був парентеральний, переважно через введення наркотичних речовин ін'єкційним шляхом. У 2008 р. відбулася зміна питомої ваги шляхів передачі – переважання статевого шляху над парентеральним. У структурі шляхів передачі ВІЛ питома вага статевого шляху передачі ВІЛ невпинно зростала – 29,8% у 2001 р., 46,9% у 2007 р. та досягла значення 73,3% у 2016 р.

Можна стверджувати, що одним із чинників кризової демографічної ситуації в Україні на сьогодні є онкогінекологічна захворюваність. За даними державної статистики, за період 2000–2016 рр. спостерігається негативна тенденція захворюваності жінок на злоякісні новоутворення тіла матки (приріст на 32,2 6%), молочних залоз (приріст на 11,99%), шийки матки (приріст на 5,06%) при стабілізації високого рівня злоякісних новоутворень яєчників.

Онкоепідеміологічна ситуація в областях України характеризується не тільки високим рівнем захворюваності, високою смертністю від злоякісних новоутворень, але й значною кількістю хворих, виявлених у занедбаних випадках. Упродовж останніх років в Україні виявляється серед вперше захворілих біля 58%–60% хворих із занедбаними станами раку яєчників, понад 20,0% – молочної залози, біля 20,0% – раку шийки матки та близько 12% – раку тіла матки. Для порівняння: в країнах ЄС та США відсоток занедбаних стадій не перевищує 5–7%.

Показник 5-річного виживання для жінок з раком шийки матки становить 71% – 73% в Україні і 65,4% в країнах ЄС, для жінок з раком молочної залози 62% – 63% і 83,8% відповідно.

До найбільш вагомих чинників, що впливають на репродуктивний процес, відносяться аборти. В Україні штучний аборт все вважається одним з методів

Таблиця II. Динаміка частоти переривань вагітності в Україні за видами абортів, 2000–2016 рр. (на 1000 жінок фертильного віку)

Рік	Всі аборти	Всі штучні аборти	у тому числі					Всі вимушені аборти
			Медичні легальні до 12 тижнів вагітності	Медикаментозні	Неуточнені	Мініаборти	Кримінальні	
2000	32,09	29,13	15,35	н/д	2,73	11,04	0,01	2,09
2001	27,25	24,48	12,72	н/д	2,47	9,28	0,01	1,86
2002	25,78	23,95	11,62	н/д	3,53	8,79	0,01	1,84
2003	23,38	21,7	10,37	н/д	3,54	7,78	0,01	1,68
2004	21,14	19,643	9,05	н/д	3,64	6,95	0,003	1,52
2005	19,52	17,631	8,17	н/д	2,98	6,48	0,001	1,89
2006	18,7	16,57	7,55	н/д	2,97	6,05	0	1,95
2007	17,3	15,55	6,8	0,14	3,2	5,41	0	1,65
2008	16,6	15,15	6,43	0,21	3,49	5,02	0	1,45
2009	15,1	14,291	6,31	0,35	3,32	4,31	0,001	1,35
2010	13,94	12,55	5,11	0,32	3,27	3,85	0	1,39
2011	13,45	11,84	4,35	0,48	3,31	3,7	0	1,6
2012	12,36	10,73	3,68	0,58	3,2	3,27	0	1,63
2013	12,24	10,55	3,53	0,66	3,35	3,01	0	1,68
2014	10,37	8,93	2,95	0,59	2,93	2,46	0	1,44
2015	9,8	8,41	2,72	0,67	2,73	2,29	0	1,39
2016	9,38	8,01	2,41	0,79	2,73	2,08	0	1,36
2016 р. / 2000 р., %	29,23	27,50	15,70	564,28	100,00	18,84		65,07

регулювання народжуваності – при недостатності або неефективності контрацепції. Відомо, що аборт має як безпосередні негативні наслідки для народжуваності, так і опосередковані – наступні невиношування вагітності або навіть безпліддя [11].

В цілому аборти характеризують як тенденції репродуктивної поведінки жінок так і стан репродуктивного здоров'я жіночої популяції. Тому нами проведено аналіз абортів за двома групами. Першу групу склали всі штучні аборти за бажанням жінки (медичні до 12 тижнів вагітності, медикаментозні, кримінальні, міні аборти і неуточнені), тобто аборти, що характеризують активне небажання жінки зберегти вагітність. В другій групі представлені самовільні (спонтанні) і «вимушені» переривання вагітності – медичні легальні у терміні 12–22 тижні вагітності (за медичними і соціальними показаннями). Частота цих абортів відображає ступінь репродуктивного здоров'я (вірніше, нездоров'я) жіночої популяції і неспроможність реалізації жінкою функції дітородіння по комплексу об'єктивних причин – патологія жінки і/або плоду або рівень соціального благополуччя як одного з критеріїв здоров'я (таб. II).

Значне рівномірне зменшення загального показника абортів на 1000 жінок репродуктивного віку порівняно з минулими роками (32,09 у 2000 р., 13,94 у 2010 р. і 9,38 у 2016 р.) має важливе значення, але слід усвідомлювати, що в розвинутих країнах світу він у 2–3 рази нижчий. Для оцінки частоти застосування такого варварського методу планування сім'ї як аборт більш доцільно використовувати показник кількості абортів на 100 вагітностей, який ілюструє, наскільки часто вагітність закінчується протиприродно. В Україні у 2000 р. аборт закінчувалася кожна друга вагітність (51,43 на 100 вагітностей) у 2006 р. – кожна третя (33,5), у 2016 р. – кожна п'ята (20,35). В той же час частка жінок, чия вагітність переривається аборт в країнах Східної Європи складає до 14%, в Західній Європі – до 3%, в Латинській Америці – до 9%, в Африці – до 11% (дані 2009 року).

При цьому загальне число всіх штучних переривань вагітності за бажанням жінки в Україні за 17-річний період знизилася у 3,6 разу (29,1 на 1000 жінок фертильного віку у 2000 р. і 8,01 у 2016 р.), що може бути зумовлено сприятливими тенденціями репродуктив-

Таблиця III. Динаміка рівнів поширеності та захворюваності на безпліддя жінок та чоловіків в Україні, у 2000–2016 рр.

Роки	Жіноча безплідність (на 1000 жінок, 15–49 років)		Чоловіча безплідність (на 1000 чоловіків, 18–59 років)	
	Поширеність	Захворюваність	Поширеність	Захворюваність
2000	2,99	1,03	0,33	0,17
2001	2,91	0,97	0,31	0,16
2002	2,89	0,96	0,32	0,16
2003	2,98	0,96	0,34	0,16
2004	3,05	0,99	0,43	0,19
2005	2,97	0,97	0,39	0,19
2006	3,54	1,07	0,72	0,24
2007	3,44	1,07	0,69	0,23
2008	3,56	1,09	0,79	0,32
2009	3,77	1,11	0,76	0,3
2010	3,9	1,16	0,92	0,35
2011	3,8	1,08	0,91	0,3
2012	3,91	1,1	0,88	0,27
2013	4,04	1,1	0,95	0,29
2014	3,83	1,01	0,93	0,27
2015	3,87	0,98	0,9	0,2
2016	3,8	0,99	0,9	0,24
2016 р./ 2000 р.,%	127,09	96,12	272,73	141,18

ної поведінки жінок. Найбільш інтенсивними темпами відбулося зниження медичних легальних абортів до 12 тижнів вагітності – у 6,4 разу з 15,35 на 1000 жінок фертильного віку у 2000 р. до 2,41 у 2016 р., і міні абортів – у 5,3 разу з 11,04 до 2,08 відповідно. Важливо відзначити, що упродовж останнього десятиріччя були зареєстровані лише поодинокі випадки кримінальних абортів, що свідчить про підвищення доступності для населення операції переривання вагітності в закладах охорони здоров'я. В той же час частота не уточнених абортів залишилася на рівні 2000 року. Наразі світовою спільнотою визнана ефективність медикаментозного аборту. Реєстрація медикаментозних абортів в Україні розпочата з 2007 року і за цей період кількість їх зросла у 5,6 разу.

В структурі абортів переважають більшість становлять штучні за бажанням жінок аборти – 85,48% від загального числа переривань вагітності, у т.ч. 25,74% медичні легальні до 12 тижнів вагітності, 22,15% міні аборти, 29,12% кримінальні і 8,43% медикаментозні. При цьому за час спостереження зміни структури штучних абортів в цілому і за їх видами були ідентичні змінам їх рівнів – зменшилася частка усіх штучних з 90,78% у 2000 р. до 85,48% у 2016 р., медичних легальних до 12 тижнів вагітності з 47,85% до 25,74% та міні-абортів з 34,4% до 22,19% відповідно при збільшенні частки медикаментозних абортів з 0,81% у 2007 р. до 8,43% у 2016 р.), або у 10,4 разу, не уточнених з 8,49%

у 2000 р. до 29,12% у 2016 р., або у 3,4 разу відповідно.

В цілому позитивні зрушення частоти штучних і вимушених абортів можуть опосередковано свідчити про ефективність заходів з планування сім'ї і переорієнтації акушерсько-гінекологічної допомоги на доказові медико-організаційні технології.

Одним з індикаторів стану репродуктивного потенціалу нації є безпліддя. За даними офіційної статистики, рівень безпліддя є невисоким – 3,0 – 4,04 на 1000 осіб жіночого населення фертильного віку і 0,3 – 0,95 на 1000 осіб чоловічого населення у віці 19–59 років (табл. III).

В цілому щорічно в Україні за винятком деяких років, зростає кількість вперше виявлених з безпліддям і чоловіків, і у 2016 р. цей показник становив 0,24 на 1000 чоловіків у віці 18–59 років, що 1,4 разу вище показника 2000 р., поширеність безпліддя у чоловіків за цей період зросла у 2,7 разу і становила у 2016 р. 0,9. При тому, що частота жіночого безпліддя значно більша ніж чоловічого, зміни його за період спостереження значно менші, ніж чоловічого – захворюваність має тенденцію до зменшення (1,03 на 1000 жінок фертильного віку у 2000 р. і 0,9 у 2016 р.), а поширеність – тенденцію до зростання (2,99 і 3,8 відповідно). Простежується однакова динаміка змін за часом – пік захворюваності у 2010 році у жінок 1,16, у чоловіків 0,35, а поширеності – у 2013 році (4,04 і 0,95 відповідно).

ВИСНОВКИ

В Україні, у зрівнянні з провідними країнами світу, відмічається низький рівень репродуктивного здоров'я жіночого населення, що може негативно впливати на процес відтворення населення країни. Так, при позитивній динаміці відмічаються високі показники поширеності серед жінок наступних захворювань: порушення менструального циклу - 18,2 на 1000 жінок фертильного віку, сальпінгіти, оофорити - 16,1, запальні хвороби шийки матки - 12,2, ерозії та ектопіон шийки матки - 18,2. Рівень абортів становить 9,38 на 100 жінок фертильного віку. Онкоепідеміологічна ситуація характеризується високим рівнем захворюваності, високою смертністю від злоякісних новоутворень та значною кількістю хворих, виявлених у занедбаних випадках. Зареєстрована тенденція до зростання показників безпліддя. Вказані показники значно перевищують аналогічні показники в провідних країнах світу.

REFERENCES

1. Grigoriyev Yu.A., Soboleva S.V. Reproductivnoye zdorovye kak kachestvennaya kharakteristika populiatsii [Reproductive health as qualitative characteristic of population]. Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 3-2 (91): С. 157-161.
2. Demografichna kryza v Ukraini. Problemy, vytyky, skladovi napryamy protydyiy. [Demographic crisis in Ukraine. Problems, origin, direction components of counteraction]. NAS of Ukraine, Institute of Economics. 2001; 560 p.
3. Plan deistviy po okhranie seksualnogo i reproductivnogo zdorovya v podderzhku vypolnieniya Povestki dnia v oblasti ustoichivogo razvitiya na period do 2030 g. v Europe – nikogo ne ostavit bez vnimaniya. [Plan of measures on sexual and reproductive health care in the support of implementing the Agenda in the field of constant development for the period up to 2030 in Europe - no one is left unattended]. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 2016 (www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/.../66wd13r_SRHActionPlan_160524)
4. Rynhach N.O. Pokrashchennya reproductyvnoho zdorovya naselennya yak napryam polipshennya umov realizatsii ditorodnoyi aktyvnosti. [The improvement of the reproductive health of the population as the direction of improving the conditions of implementation of reproductive activity]. Medix anti-aging. 2010; 3: 46-50.
5. Dudina O.O., Moiseenko R.O., Hoida N.H. et al. Analiz reproductyvnoho zdorovya naselennya Ukrainy. Shchorichna dopovid pro stan zdorovya naselennya Ukrainy ta sanitarno-epidemiolohichnu sytuatsiyu. 2009 rik. [Analysis of the reproductive health of population in Ukraine. Annual report on the state of population health and the sanitary-and-epidemiological situation in Ukraine. 2009. Kyiv. 2010; 63-78.
6. Dudina O.O., Lukyanchuk O.V. Dynamika stanu reproductyvnoho zdorovya naselennya. [Dynamics of the state of reproductive health of population]. Annual report "The state of population health, sanitary-and-epidemiological situation and the results of health care system activity in Ukraine" 2015. Kyiv. 2016; 88-108.
7. Sergienko M. Yu., Yakovleva Ye.B., Shpatusko N.I. et al. Reproductivnoye zdorovye devochek v Donetskoj oblasti. [Reproductive health of girls in Donetsk region]. Women health. 2009; 8 (44): 181-183.
8. Belenskaya L.M., Slabkiy G.O. Kharakteristika porazhennosti naseleniya krupnogo goroda HIV infektsiyei. [Characteristics of HIV-infection prevalence among the population of large city]. Hygiene and Epidemiology Bulletin. 2003; 12: 161-165.
9. HIV infektsiya v Ukraini. [HIV-infection in Ukraine]. Information bulletin 47 phc.org.ua/pages/diseases/hiv_aids/.../information-bulletins
10. Antypkin Yu.H. Reproductyvne zdorovya zhinok yak vazhlyva skladova pokrashchennya demografichnoyi sytuatsii v Ukraini. [Reproductive health of women as an important component of improving the demographic situation in Ukraine]. Journal of AMS of Ukraine. 2007; 13(3): 476-485.
11. Naselennya Ukrainy. Narodzhuvanist v Ukraini v konteksti suspilno-transformatsiynih protsesiv. [Population of Ukraine. Fertility in Ukraine in the context of social transformation process]. ADEF-Ukraine. 2008:190-192.

Стаття написана в рамках виконання НДР кафедри громадського здоров'я УжНУ «Наукове забезпечення реформи охорони здоров'я регіонального рівня» № держреєстрації 015U001923, термін виконання: 2015-2018 рр.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Геннадій О. Слабкий

вул. Собранецька, 148

88000, Ужгород, Україна

тел: +0380501711648

e-mail: G.Slabkiy@uzhnu.edu.ua

Надіслана: 21.06.2018

Затверджена: 03.10.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

CARDIOREHABILITATION OF HYPERTONIC DISEASE

Юліан Г. Кияк¹, Орися Ю. Молчко¹, Олег Ю. Білянський²

¹КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ФАКУЛЬТЕТУ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, ЛЬВІВ, УКРАЇНА

²КАФЕДРА ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЕРГОТЕРАПІЇ, ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ ІМ. ІВАНА БОБЕРСЬКОГО, ЛЬВІВ, УКРАЇНА

Yulian H. Kyiak¹, Orysya Y. Molchko¹, Oleh Y. Bilyanskiy²

¹CHAIR OF THE FAMILY MEDICINE, DEPARTMENT OF POSTGRADUATE EDUCATION, DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

²CHAIR OF THE PHYSICAL THERAPY AND ERGOTHERAPY, LVIV STATE UNIVERSITY OF PHYSICAL CULTURE NAMED AFTER IVAN BOBERSKY, LVIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Зважаючи на величезне медичне, суспільне та економічне значення лікування патології серцево-судинної системи, є потреба використати фізичні, а також інші засоби кардіореабілітації, які підтвердили свою ефективність і невід'ємні для застосування в комплексному відновному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу.

Мета: Проаналізувати наукову літературу щодо застосування кардіореабілітації в реабілітаційному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали і методи: Аналіз і узагальнення наукової та методичної літератури щодо сучасних напрямків застосування кардіореабілітації при гіпертонічній хворобі.

Висновки: Ефективність лікування гіпертонічної хвороби залежить від інтеграції реабілітаційних засобів, таких як фармакотерапія, фізичні вправи, фізіотерапія, ерготерапія, психотерапія та їх застосування залежно від першочергових завдань певного етапу відновлення, що дозволяє досягти оптимальної фізичної реабілітації.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, кардіологічна реабілітація

ABSTRACT

Introduction: Considering the great medical, social and economic significance of the problem of treatment of hypertension, cardiological rehabilitation is of great importance in restorative treatment of patients.

The aim: To analyze the scientific literature on the necessity of different methods of cardiorehabilitation, which proved their effectiveness and shown for use in the complex regenerative treatment of patients with hypertonic disease.

Materials and methods: Analysis and generalization of scientific and methodical literature on modern directions and methods of cardiorehabilitation at hypertonic disease.

Conclusions: The effectiveness of hypertonic disease treatment depends on the complex combination of a wide range of rehabilitation products, such as medical therapy, physical exercises, physiotherapy, ergotherapy, psychological correction; application of them depending on the current tasks of a certain restorative stage of treatment, which allows to achieve optimal physical rehabilitation.

KEY WORDS: hypertonic disease, cardiological rehabilitation

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1809-1814

ВСТУП

Захворюваність серед населення України на серцево-судинні захворювання (ССЗ) і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я [1, 2]. В Європі ССЗ зумовлюють близько 40% усіх випадків смерті осіб віком до 75 років [3, 4]. За показниками смертності від ССЗ Україна посідає одне з перших місць в Європі – 65,8% [5]. Щорічно в Україні стають інвалідами внаслідок ССЗ близько 14-15 осіб з кожних 10 тис. дорослих [6].

За даними ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в Україні питома вага ар-

теріальної гіпертензії (АГ) у структурі захворюваності на ССЗ сягає 41,2%; в країні спостерігається зростання внеску серцево-судинних і цереброваскулярних хвороб у формування показника тягаря хвороб (DALY): у чоловіків – 27%, у жінок – 33%, близько 50% тягаря цих хвороб становить підвищений артеріальний тиск (АТ), що вимагає реалізації популяційної та індивідуальної стратегій їх профілактики і лікування [7, 8].

Однак, часто не вдається досягти довготривалого позитивного ефекту через фінансові витрати, наявність побічних ефектів від прийому фармакологічних препаратів, необхідність пожиттєвої терапії. Лікування ГХ повинно бути комплексним і спрямованим на

покращення якості життя кардіологічних пацієнтів [9].

Стан проблеми вимагає багатфакторного підходу, цілого спектру лікувальних впливів. Серед них особливо актуально питання широкого використання кардіореабілітації (КР), як невід'ємної частини вторинної профілактики ГХ у поєднанні з традиційним лікуванням, і як засобу первинної профілактики. Недостатню поінформованість і застосування лікарями-кардіологами терапевтичного ефекту реабілітаційних заходів показали результати дослідження EUROASPIRE [10].

МЕТА РОБОТИ

Проаналізувати наукову літературу щодо застосування кардіореабілітації у відновному лікуванні хворих на ГХ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Аналіз та узагальнення науково-методичної літератури щодо сучасних напрямків та методик кардіореабілітації при ГХ.

ОГЛЯД ТА ОБГОВОРЕННЯ

Реабілітаційні заходи – незамінна частина стандартів лікування кардіологічних хворих [11]. Згідно визначення ВООЗ, КР – це комплекс послідовних заходів, що впливають на причини захворювань, підвищують ефективність терапії, забезпечують створення найкращих фізичних, психологічних і соціальних умов для збереження і відновлення соціального статусу пацієнта [12]. КР – міждисциплінарна галузь медицини, в якій працюють кардіологи, фізичні терапевти, сімейні лікарі, терапевти, психотерапевти, дієтологи, середні медичні працівники, які пройшли спеціальну підготовку. Мало кардіологів мають досвід проведення кардіореабілітаційних заходів, оскільки цей вид лікування недостатньо висвітлений в навчальному матеріалі у вищих медичних закладах та на курсах вузької спеціалізації.

Хворі на ГХ повинні володіти інформацією щодо лікувальних можливостей та довгострокової користі КР програм, обов'язкового їх виконання на рівні з медикаментозною терапією. Проте, пацієнти потребують не лише підтримки та керівництва лікуючого лікаря, а й доступну інфраструктуру, що сприятиме стійкості змін їх способу життя. У багатьох країнах обмежені ресурси, недостатньо розвинена мережа закладів КР. Такі об'єкти (спеціальні відділення, центри, клуби, громадські об'єднання, школи здоров'я) мають бути територіально зручно розміщені, включати в штат фізичних терапевтів, психологів, дієтологів, інших фахівців. У загальних і кардіологічних лікарнях повинні функціонувати відповідно обладнані відділення реабілітації. Статистично доведено: відчутне зниження захворюваності та смертності досягнуто поєднанням засобів КР з традиційним лікуванням на ґрунті тривалих змін способу життя хворих на ГХ [5].

До початку виконання програми КР при ГХ особливо актуальним постає проведення клінічної оцінки стану пацієнта з метою визначення вихідного рівня організму, толерантності до фізичного навантаження, прогнозування профілю ризику ССЗ, вибору методу КР, його інтенсивності й безпечності використання в кожному конкретному випадку. Початкове тестування включає медичну консультацію, загально-клінічні лабораторні аналізи, запис електрокардіограми (ЕКГ), визначення стану серця за допомогою ехокардіографії (ЕХО-КГ), пробу з фізичним навантаженням, добовий моніторинг АТ. У певних випадках необхідні додаткові тести, такі як 24-ри годинний моніторинг ЕКГ, стрес ЕХО-КГ, оцінка перфузії міокарду і/або коронарна ангіографія. Доцільним регулярно тестування стану здоров'я хворих на ГХ в процесі виконання певної програми КР, з метою моніторингу ефективності та корекції змін [7].

Методологія комплексного підходу до КР при ГХ, прийнята в цілому світі, постійно вдосконалюється й охоплює наступні фундаментальні завдання:

- навчальне консультування пацієнтів,
- усунення шкідливих звичок і корекція факторів ризику,
- медикаментозна терапія,
- використання фізичних вправ,
- дієтологія,
- психосоціальне консультування,
- ерготерапія [13].

Засоби медицини, наприклад, фармакологічні препарати, діють на одну-дві ланки патогенезу основних ССЗ, інші методики інтегрально впливають на хворого [14].

Надзвичайно важливим постає розуміння головних цілей КР у лікуванні й профілактиці ГХ та її ускладнень, серед яких слід відзначити:

- формування довгострокових змін в способі життя й поведінці хворих;
- психологічна адаптація до стану хронічної недуги;
- суттєве збільшення функціонального резерву організму;
- пристосування до повсякденного життя і праці;
- максимально довготривале підтримання здорового стилю життя;
- диспансерне спостереження над реабілітованими пацієнтами [15].

Одним з найактуальніших питань КР при ГХ є виявлення і корекція факторів ризику. А саме, боротьба з гіподинамією, відмова від куріння, оптимізація терапії ГХ, цукрового діабету і дисліпідемії, що сприяє зменшенню маси тіла, збільшує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, зменшує глікемію, знижає тиск крові (АТ) і ризик раптової смерті. Передбачається досягнення хворими певного рівня знань як основи позитивних змін в способі життя. Отже, сучасна КР повинна включати такі компоненти: оцінка стану пацієнта, консультації з фізичної активності, контролю ваги, припинення куріння, агресивне керування факторами ризику,

психосоціальне консультування, також поради щодо вживання алкоголю і володіння стресом [14].

Ефективність і успішність КР при ГХ полягає у дотриманні основних принципів:

- ранній початок реабілітації, що сприятиме швидшому відновленню функціонального стану серцево-судинної системи, попередженню ускладнень;
- безперервності та поетапності реабілітаційних заходів, для скорочення строків стаціонарного лікування, зниження неповносправності та витрат на лікування;
- комплексності реабілітації під керівництвом лікаря-кардіолога, залучення фізичного терапевта, ерготерапевта, психолога, соціального працівника та ін.;
- індивідуальності, бо КР програми складаються індивідуально для кожного хворого, залежно від загального стану, особливостей перебігу захворювання, вихідного рівня фізичного та функціонального стану, особистості хворого, віку, статі, професії;
- реабілітації в колективі морально підтримує пацієнта, дає позитивний приклад, нівелює дискомфорт через наслідки захворювання, впевнює у доброму прогнозі й швидшому одужанні;
- психосоціальної реабілітації, що включає повернення індивіда до активної праці та сімейних відносин, матеріальної незалежності, психічної стійкості [16].

У КР хворих на ГХ, згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, розрізняють два періоди лікування та післялікарняний. У кожному є визначені етапи. У лікарняному періоді: один етап, I реабілітації, стаціонарний. А у другому післялікарняному періоді розрізняють: II етап реабілітації, поліклінічний або реабілітаційний (включно з санаторним або санаторно-курортним) та III етап реабілітації – диспансерний [17].

Стаціонарний етап розпочинають в лікарні. Фізioterапевт разом з лікарем складає програму КР, що включає загальноприйнятні методи лікування і спрямована на ліквідацію чи зменшення прогресування, попередження ускладнень, розвиток компенсацій, відновлення функції органів і систем, поступову фізичну активізацію хворого. Відбувається визначення функціонального стану хворого, його резервних можливостей. Залучають вправи, лікувальний масаж, засоби фізіотерапії. Наприкінці етапу коректується і окреслюється подальша програма реабілітаційних заходів [16].

Поліклінічний або санаторний етап проводиться після виписки зі стаціонару, зі значним розширенням рухової активності. Тут домінує фізіотерапія з поступовим збільшенням фізичних навантажень, загальне тренування, підготовку до повсякденного життя і праці. Наприкінці тестують функціональний стан серцево-судинної системи [19].

Мета диспансерного етапу – нагляд над реабілітованими, психологічна підтримка, закріплення резуль-

татів, періодичні обстеження з навантажувальним тестуванням для визначення функціонального стану серця та організму загалом [15].

Знання механізмів розвитку ГХ допомагає свідоміше сприймати поради лікаря стосовно впорядкування режиму праці й відпочинку. Розвантаження нервового напруження відбувається найбільш природно в процесі підвищення фізичної активності. Тому рух (відповідно за темпом і тривалістю), а саме піші прогулянки, доступні види спорту, улюблені види фізичної праці, можуть і повинні бути застосовані. Навпаки, так званий спокій, відпочинок за книгою, перед телевізором, театр, ігри, що вимагають розумових зусиль (шахи) спричиняють повільний метаболізм пресорних агентів. Для вибору підходу до лікування ГХ, крім визначення стадії, слід враховувати супутні захворювання і ускладнення самої ГХ [7, 11].

Тому має зміст нагадати протипокази до застосування КР при ГХ: 1) значне підвищення АТ (понад 220/130 мм рт ст), стан після гіпертонічного кризу; 2) значне зниження АТ (20-30% від вихідного рівня), з раптовим погіршенням стану хворого; 3) розвиток ускладнень: гострий інфаркт міокарда чи нестабільна стенокардія, гостре чи транзиторне порушення мозкового кровообігу, порушення серцевого ритму, тромбози та тромбоемболії; 4) погіршення загального самопочуття чи небажання хворого. Це має відстрочити заняття вимагає додаткової уваги лікарів та медичного персоналу [17].

Лише лікар-кардіолог призначає хворому на ГХ вид КР, в залежності від медикаментозного і/або хірургічного лікування, загального стану й віку хворого, перебігу захворювання, наявності супутньої патології чи ускладнень, функціональних можливостей і фізичної адаптованості організму, визначає покази та протипоказання до застосування засобів фізичної реабілітації, послідовність їх використання, залучає до цього процесу відповідних фахівців, координує колективні дії. Одне з провідних місць у комплексі відновного кардіологічного лікування займає фахівець з фізичної терапії, що закінчив вищий навчальний заклад з фізичної культури і спорту. У співпраці з лікарем-кардіологом, він підбирає засоби і методику фізіотерапії, окреслює і контролює програму подальшого функціонального відновлення хворого, виявляє і розширює резерви організму, тренує і готує до активного життя в соціумі [16].

Фізична реабілітація при ГХ – невід’ємна складова медичної КР – використання з лікувальною і профілактичною метою фізичних вправ і природних факторів у комплексному процесі відновлення здоров’я, фізичного стану і працездатності хворих та інвалідів. Застосовується у всіх періодах і етапах соціальної та професійної реабілітації. Мобілізує резервні сили організму, активізує його захисно-приспосувальні механізми, попереджує ускладнення, прискорює відновлення функцій різних органів і систем, ущільнює терміни клінічного і функціонального відновлення, тренує, загартовує

організм, відновлює працездатність. Засобами фізичної реабілітації є лікувальна фізична культура, масаж, фізіотерапія, механотерапія, працетерапія [9].

Механотерапія в системі КР включається на післялікарняному періоді реабілітації в основну частину комплексу фізичних вправ для хворих на ГХ без недостатності кровообігу. Головні правила вибору варіантів механотерапії: дозованість, індивідуальність і поступове збільшення часу навантаження. Вправи на тренажерах доповнюють заняття лікувальної гімнастики для повноцінного відновлення [13].

Лікувальний масаж (ЛМ) також з успіхом застосовується як доповнення методик комплексної КР хворих на ССЗ [20]. Терапевтичний вплив досягається дозованими механічними діями на тіло хворого, які наносяться руками масажиста чи спеціальними апаратами. ЛМ викликає місцеві і загальні нейрогуморальні зрушення в організмі, інтенсифікує метаболізм, окисно-відновні процеси, прискорює виведення продуктів розпаду [20]. Також, покращує настрій і самопочуття хворого [21].

Фізіотерапія. Для КР хворих на ГХ використовують природні (сонце, повітря, клімат, вода, грязі) та перформовані (штучні, отримані за допомогою спеціальних приладів) фізичні лікувальні фактори. Механізм лікувальної дії полягає у подразненні рецепторів, зміні фізико-хімічного стану, пластичного і енергетичного обміну на клітинному рівні, що дає зміни нерво-рефлекторної і гуморальної регуляції АТ. Широко застосовуються електрофорез, ампліпульс-терапія, електросон, магнітотерапія, світлотерапія, аероіоно-терапія, гідротерапія та ін. [17, 18].

Електросон використовують у лікуванні хворих на ГХ I та II стадій, часто з супутньою ІХС. Клінічний ефект проявляється врівноваженням процесів у центральній нервовій системі, покращенням сну, зменшенням вегетативних порушень, головного болю, зниженням збудливості, серцевого викиду при гіперкінетичному типі кровообігу або периферичного судинного опору при гіпокінетичному, що знижає АТ.

У I та II стадіях ГХ широко використовують метод лікувального електрофорезу з різними медикаментозними препаратами, згідно особливостей клінічної симптоматики. При головному болю, головокружінні – розчини 5% сульфату магнію, 2% папаверину, 2% еуфіліну, 5-10% новокаїну; для зниження АТ – 2% розчин гексонію або 1,5% ганглерону; при церебральному атеросклерозі – 5% йодиду калію; для седативного ефекту – електрофорез 5-10% броміду натрію або калію; при поєднанні ГХ з астеничним синдромом призначають анодний гальванічний комірець за Щербаком [21].

Зниження АТ через вплив на ниркову гемодинаміку має діатермія, ультразвук, гальванізація, синусоїдальні модульовані струми. Додатковим регуляторним впливом на мозкову гемодинаміку володіє метод УВЧ на синокаротидну ділянку. Ці види впливу застосовуються у хворих на ГХ I та II стадій.

Методи бальнео- та гідротерапії переважно впливають на периферичну і місцеву гемодинаміку, скоротли-

ву здатність серця, нервову систему. Діють знижуючи поріг чутливості адренергічних рецепторів судин та міокарду до вазопресорних гуморальних впливів, нормалізуючи гормональну регуляцію АТ. Для лікування ГХ використовують радонові, вуглекислі, сульфідні, йодобромні, хлоридні натрієві та інші ванни, також вологі й сухі обгортання, циркулярний душ, підводний душ-масаж [22].

Дієтотерапія. Більше 50% населення у світі й Україні страждають від надлишкової маси тіла. Застосування принципів кардіопротективної дієти: зниження загальної калорійності раціону, збільшення споживання овочів і фруктів, обмеження солі й алкоголю має позитивний вплив від 10 до 40%, що співставно з ефектом медикаментозної терапії. Традиційні фактори ризику розвитку ССЗ, такі як ожиріння, дисліпідемія, підвищений АТ, цукровий діабет, добре піддаються дієтичному впливу. [5, 6]. Ефективність DASH-дієти в зниженні ваги при I стадії ГХ робить можливим нормалізацію АТ та знижає ризик інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу на 15% і 27% відповідно. Отримано дані про вплив окремих нутрієнтів на рівень АТ. Вживання ω -поліненасичених жирних кислот, зменшення солі до 3 гр/добу може дорівнювати по ефекту зниженню маси тіла, а їх поєднане застосування приводило до синергічного зниження систолічного АТ на 13 мм.рт.ст. Близькі результати отримано щодо цільнозернових продуктів, що мають високий вміст харчових волокон, продуктів з сої. Хворий на ГХ повинен отримати вичерпне консультування (за потребою, дієтолога) впродовж всієї програми КР [16].

Психологічна реабілітація. Згідно даних мета-аналізу 20 контрольованих досліджень, застосування психотерапії (індивідуальної, групової) було ефективним для позитивізації психологічного статусу і нормалізації АТ, зниження частоти серцевих скорочень і рівня холестерину [23]. Використання методик психотерапії є недостатньо за доступністю та якістю через відсутність психологів та психотерапевтів, спеціалізованих у цій галузі. Психокорекція повинна бути всебічною, включно з відновленням статевого життя, цьому якнайкраще сприяє участь в програмах фізичної терапії, які приводять до збільшення функціонального резерву серцево-судинної системи і нівелюють хвилювання, відчуття безпорадності або страху, часто пов'язані з недостатньою обізнаністю пацієнта [24]. Наприклад, аутогенне тренування зміцнює моральний дух, сприяючи досягненню стану компенсації порушених функцій [25].

Ерготерапія допомагає досягнути основної мети КР – повного відновлення здоров'я хворих на ГХ. Включає самообслуговування, повернення, при можливості, до попереднього роду занять в адекватному чи зменшеному об'ємі або зміні працевлаштування, має психотерапевтичну дію, мотивує, мобілізує резервні можливості, позитивує світосприйняття, повертає доцільність взаємодії людини і соціуму,

впевнює у власних силах, робить повноцінним членом суспільства [11, 13].

Курортотерапія поєднує природні лікувальні фактори: клімато-бальнеологічні і їх комбінації. Місцеві кліматичні курорти позитивно впливають на метеочутливих пацієнтів з ГХ. Але при III стадії ГХ санаторно-курортне лікування протипоказане [21].

ВИСНОВКИ

Фармакологічна реабілітація хворих на ГХ, яка на сучасному етапі домінує і достатньо ефективна, не вирішує проблему довгострокової, часто пожиттєвої, перспективи лікування таких пацієнтів, вимагає великих фінансових витрат.

Кардіологи недостатньо поінформовані про методики КР для лікування хворих на ГХ, які слід включати в обов'язковий матеріал на курсах підвищення кваліфікації. Доцільно впровадження спеціальності кардіо-реабітолога у номенклатуру лікарських спеціальностей з вищою медичною освітою, як це є у більшості країн Європи, США, Канаді, Австралії, де для здобуття сертифікату необхідно пройти 3-5 річне стажування «Реабілітація в кардіології» після закінчення вищого навчального закладу.

Для популяризації кардіореабілітації, посилення її ваги у комплексному лікуванні хворих на ГХ та просвіти пацієнтів можна використовувати друковані матеріали (методичні рекомендації, пам'ятки) та різні технічні засоби (аудіо-відеоматеріали, інтернет-ресурси), що дозволяють максимально зручно донести пацієнту користь і необхідність фізичних вправ, дієтотерапії, психокорекції та ін. КР програм. Слід також значно розширити мережу кардіореабілітаційних центрів.

Просування КР, збільшення її ваги в комплексному лікуванні хворих на ГХ і для освіти пацієнтів, можна використати друковані матеріали (методички, рекомендації) і технічні засоби (аудіо-відео матеріали, інтернет), що сприятиме максимальній поінформованості пацієнтів.

Ефективність лікування ГХ залежить від 1) поєднання різних реабілітаційних заходів, таких, як медикаментозна терапія, фізичні вправи, фізіотерапія, ерготерапія, психологічна корекція; 2) застосування їх в залежності від поточних завдань певного відновного етапу лікування, що дозволяє здійснити оптимальну фізичну реабілітацію. Стає очевидним, що КР – не лише одним із аспектів лікування будь-якої кардіологічної патології, а і незамінна його ланка у відновленні здоров'я хворих на ГХ.

REFERENCES

1. Drozdova I.V., Babec A.A., Stapanova L.H. et al. Zahvoriuvanist, posyrenist ta invalidnist vnaslidok gipertonichnoi hvoroby: pidhody do analizu i prognozuvannia. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2017;1:85-93.
2. Statystychna informacia derzhavnoi sluzhby statystyky Ukrainy [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
3. Evropeiska baza danykh statystychnoi informacii «Zdrovia dla vsikh» [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
4. Kovalenko V.M., Kornackyi V.M. Dynamika stanu zdrovia narodu Ukrainy ta regionalni osoblyvosti. Kyiv: NNC «Instytut kardiologii im. M.D. Stazheska»; 2012, p. 211-213.
5. Kovalenko V.M., Kornackyi V.M. Problemy zdrovia i medychnoi dopomogy ta model pokrazhchannia v suchacnyh umovah. Kyiv: Zdorovia; 2016, p. 15-21.
6. UNIAN: Suspilstvo. URL: <https://www.unian.ua/society/97834-zatrivalistyu-jittya-ukrajina-posidae-peredostanne-mistse-sered-krajinevropi.html> (data zvernennia 23:05, 20 liutogo 2008).
7. Niebauer D. Kardioreabilitacia: prakticheskoe rukovodstvo. In: Niebauer D., Pozdniakov J. eds. *Vstup do kardiologichnoi rehabilitacii*. Moskva: Logosfera; 2012, p. 3-69.
8. Clark A., Hartling L., Vandermeer B. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659-672.
9. Klinichni rekomendacii po profilakticy sercevo-sudynnuh zahvoriuvan Evropeiskogo Kardiologichnogo Tovarystva. 2012, URL: <http://www.strazhesko.org.ua/>.
10. Kovalenko V.M., Dolzhenko M.N., Nesukai E.H. Evropeiska baza danykh ZDV. Kopengagen, WHO. Regionalne viddilennia dlia Evropy, liutyi, 2010 r. Evropeiskoe issledovanie profilaktiky serdechno-sosudistykh zaboveryaniy i sacharnogo diabeta EUROASPIRE IV: rezultaty gospitalnogo etapu na Ukraini. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2014;4(add.):4-15.
11. Polok M.L. Znachennia rehabilitacii dla hvorob sercia. In: Polok M.L., Szymdt D.Ch. *Hvoroby sercia i rehabilitacia*. Kyiv: Literatura olimpiyska; 2000, p. 174-179.
12. Vovkanych A.S. Vstup u fizychnu rehabilitaciu. Materialy lekciynogo kursu. Lviv: NVF "Ukrainski tehnologii"; 2013, p. 8-56.
13. Suhan V.S., Dychka L.V., Blaga O.S. Likuvalna fizychna kultura pry zahvoriuvanniah sercevo-sudynnoi systemy. *Metodychni Rekomendacii*. Uzhhorod: 2014, p. 43-62.
14. Pur Chejdar Rudberi Anwar Morad, Manzylovski V.N. Lomakovski A.N. Osobnosti primeneniya sredstv fizicheskoy rehabilitacii v zavisimosti ot veduzhchih faktorov riska pri naruszenii koronarnogo krovoobrazhchenia. *Teoria ta metodyka fizychnogo vyhovannia i sportu*. 2015;1:56-60.
15. Sokolovski V.S., Romanova N.O., Yushkovska O.H. Likuvalna fizychna kultura: pidruchnyk. Odesa: Odeskyi Derzhavnyi Medychnyi Universytet; 2005, p. 9-23.
16. Arutiunov H.P. Kardioreabilitacia. *Reabilitacia fizychna*. M.: MEDpresinform; 2013, p.14-46.
17. Muhin V.M. Fizychna rehabilitacia. Kyiv: Olimpiyska literatura; 2005, p. 167-180.
18. Sieroń A. Pola magnetyczne i światło w medycynie i fizjoterapii. In: Cieślak G., Stanek A. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press; 2013, p. 265-372.
19. Bismak E.V. Efektivnost primeneniya sredstv fizicheskoi rehabilitacii pri gipertonicheskoi bolezni I-II stadii na poliklinicheskom etapie rehabilitacii. *Fizicheskoe vospitanie studentov tvorcheskih specialnostei*. Harkov: 2008;3:9-14.
20. Ivasyk N.O. Fizychna rehabilitacia pry porushenni diyalnosti organiv dyhannia. Lviv: 2007, p. 107-108.
21. Abramov V.V. Fizychna rehabilitacia, sportytna medycyna. In: Klapczuk W.W., Nechaniewicz O.B., et al. *Pidruchnyk dlia studentiv vyzhchych medychnyh zakladiv*. Dniepropetrovsk: Zhurfond; 2014, p. 270-294.
22. Dykyi B. Doslidzennia vplyvu holodovyh vodnyh procedur na dynamiku zhyttievych pokaznykiv u osib z pidvyzhenym arterialnym tyskom. *Teoria ta metodyka fizychnogo vyhovannia i sportu*. 2007;4:40-44.

23. Hammil B.G., Curtis L.H., Schulman K.A. et al. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121(1):63-70.
24. Douglas C., Phillips A., Der G. et al. Blood pressure reactions to acute mental stress and future blood pressure status: data from the 12-year follow-up of the west of Scotland study. *Psychosomatic medicine*. 2011;73:737-742.
25. Vigorito C., Abreu A., Ambrosetti M. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol*. 2017 Apr;24(6):577-590. doi: 10.1177/2047487316682579. Epub 2016 Dec 11.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Орися Молчко

вул. Тарнавського, 118А/30, 79017, Львів, Україна

тел: +380931027704, +380679409258

e-mail: orisja@i.ua

Надіслана: 17.07.2018

Затверджена: 23.10.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ROLA SEGREGACJI MEDYCZNEJ PODCZAS ZDARZEŃ MASOWYCH ORAZ JEJ WYKORZYSTANIE NA PRZYKŁADZIE DZIAŁAŃ RATUNKOWYCH PO KATASTROFIE BUDOWLANEJ NA TERENIE MIĘDZYNARODOWYCH TARGÓW KATOWICKICH

THE ROLE OF MEDICAL SEGREGATION DURING MASS EVENTS AND ITS USE ON THE EXAMPLE OF RESCUE OPERATIONS AFTER A CONSTRUCTION DISASTER ON THE PREMISES OF THE INTERNATIONAL KATOWICE FAIR

Przemysław Żuratyński¹, Daniel Ślęzak¹, Marlena Robakowska², Anna Tyrańska-Fobke¹, Kamil Krzyżanowski¹, Klaudiusz Nadolny³, Sylwia Jałtuszewska⁴, Wioletta Mędrzycka-Dąbrowska⁵

¹KATEDRA I KLINIKA MEDYCZYNY RATUNKOWEJ, PRACOWNIA RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU Z ODDZIAŁEM PIELĘGNIARSTWA I INSTYTUTEM MEDYCZYNY MORSKIEJ I TROPICALNEJ, GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, GDAŃSK, POLSKA

²ZAKŁAD ZDROWIA PUBLICZNEGO I MEDYCZYNY SPOŁECZNEJ, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU Z ODDZIAŁEM PIELĘGNIARSTWA I INSTYTUTEM MEDYCZYNY MORSKIEJ I TROPICALNEJ, GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, GDAŃSK, POLSKA

³WYDZIAŁ SPOŁECZNO-MEDYCZNY WYŻSZA SZKOŁA PLANOWANIA STRATEGICZNEGO W DĄBROWIE GÓRNICZEJ, DĄBROWA GÓRNICZA, POLSKA

⁴ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, KATEDRA FIZJOTERAPII I RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, AKADEMIA POMORSKA W SŁUPSKU, SŁUPSK, POLSKA

⁵ZAKŁAD PIELĘGNIARSTWA ANESTEZJOLOGICZNEGO I INTENSYWNEJ OPIEKI, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, GDAŃSK, POLSKA

STRESZCZENIE

Zasady związane z postępowaniem służb ratowniczych i medycznych podczas wystąpienia zdarzenia masowego są opisane w ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym z dnia 8 września 2006 r. oraz w obwieszczeniu wydanym przez Ministerstwo Zdrowia. Największą katastrofą w Polsce było zdarzenie z 2006 roku na terenie Międzynarodowych Targów Katowickich położonych na granicy Katowic i Chorzowa. Tragedia objęła halę o powierzchni około 1 ha, w której znajdowało się około 700 osób. Warto podkreślić, iż opisywane wydarzenie było pierwszym na taką skalę sprawdzianem dla stworzonego kilka lat wcześniej, pierwszego w Polsce Wojewódzkiego Centrum Koordynacji Ratownictwa Medycznego. Był to również główny powód prac nad kształtem ustawy o ratownictwie. Współcześnie stosowane techniki segregacji sięgają czasów napoleońskich. W latach osiemdziesiątych dwudziestego stulecia opracowano system segregacyjny *Simple Triage and Rapid Treatment (START)*, który jest powszechnie stosowany w wersji oryginalnej lub zmodyfikowanej w wielu krajach, także w Polsce. Wśród innych systemów segregacji wyróżnić można także system Triage SIEVE (popularny w Australii oraz Wielkiej Brytanii), *Triage SORT* oraz System STM. Udzielanie pomocy medycznej musi opierać się na zasadach racjonalnej i logicznej skali zniszczeń, określeniu liczby osób poszkodowanych w wypadku, a także na podstawach norm etycznych. Efektywność segregacji warunkuje wykrycie pogorszenia się stanu poszkodowanego i umożliwia przesunięcie go do wyższej grupy segregacyjnej, aby szybciej uzyskać pomoc. Podstawowym założeniem segregacji medycznej jest jednak wyłonienie spośród poszkodowanych osób w stanie bezpośredniego zagrożenia życia.

SŁOWA KLUCZOWE: katastrofa, segregacja, ratownictwo, Polska

ABSTRACT

The rules related to the conduct of emergency and medical services during the occurrence of a mass event are described in the Act on State Emergency Medical Services of 8 September 2006 and the notice issued by the Ministry of Health. The biggest disaster in Poland was the event of 2006 at the International Katowice Fair located on the border between Katowice and Chorzów. The tragedy covered a hall with an area of about 1 ha, in which there were about 700 people. It is worth noting that the described event was the first test of such scale for the first in Poland Voivodship Center for the Coordination of Medical Rescue. This was also the main reason for work on the shape of the Rescue Act. Contemporary segregation techniques date back to Napoleonic times. In the eighties of the twentieth, the Simple Triage and Rapid Treatment (START) segregation system was developed, which is widely used in the original version or modified in many countries, including Poland. Other systems of segregation include the Triage SIEVE system (popular in Australia and Great Britain), Triage SORT and the STM System. Providing medical help must be based on the principles of rational and logical scale of damage, determination of the number of people injured in an accident, as well as on the basis of ethical standards. Effectiveness of segregation determines the detection of the deterioration of the injured person's condition and allows him to be moved to a higher segregation group to get help faster. The basic assumption of medical segregation, however, is to select persons who are in immediate danger of life from those who are injured.

KEY WORDS: catastrophe, segregation, rescue, Poland

WSTĘP

Zasady związane z postępowaniem służb ratowniczych i medycznych podczas wystąpienia zdarzenia masowego są szczegółowo opisane w ustawie o Państwowym Ratownictwie Medycznym z dnia 8 września 2006 r. w rozdziale „Akcja prowadzenia medycznych czynności ratunkowych”. W art. 43 pkt 1 znajduje się wskazanie, że wszelkie zasady postępowania są ogłaszane za pomocą obwieszczenia przez ministra właściwego do spraw zdrowia [1]. Obecnie takim obwieszczeniem, które zostało wydane przez Ministerstwo Zdrowia są „Procedury postępowania na wypadek wystąpienia zdarzenia mnogiego/masowego”. Procedury w swojej pierwszej części obejmują ogólne informacje dotyczące zadań, które mają być zrealizowane podczas wystąpienia zdarzenia masowego przez każdą z wyszczególnionych jednostek. W następnej części procedur znajdują się karty, które należy wypełnić podczas tego zdarzenia. W ostatniej części są karty raportowania przeznaczone dla poszczególnych osób, które uczestniczą w takim zdarzeniu. Wspomniane procedury zostały przygotowane przez specjalny zespół powołany dnia 18 czerwca 2014 roku w Warszawie. Inicjatorem był dr n. med. Robert Gałązkowski. Poza nim w zespole znaleźli się inni specjaliści z zakresu medycyny ratunkowej oraz ratownictwa medycznego w Polsce. Efektem prac było ujednoczenie sposobu, w jaki należy postępować wówczas, gdy zaistnieje zdarzenie masowe [2, 3].

Największa i najbardziej spektakularna katastrofa budowlana w Polsce, stanowiąca zdarzenie masowe, zdarzyła się zimą 2006 roku (28.01.2006) na terenie Międzynarodowych Targów Katowickich (MTK) położonych na granicy Katowic i Chorzowa. Tragedia objęła halę o powierzchni około 1 ha, w której znajdowało się około 700 osób. Katastrofa ta położyła się cieniem nad polskim budownictwem. Jej ostrości nie może zmniejszyć fakt, że katastrofy dachów wielkopowierzchniowych zdarzyły się również w podobnym czasie w niemal całej Europie. Warto podkreślić, iż opisywane wydarzenie było pierwszym na taką skalę sprawdzianem dla stworzonego kilka lat wcześniej, pierwszego w Polsce Wojewódzkiego Centrum Koordynacji Ratownictwa Medycznego. Był to również główny powód prac nad kształtem ustawy o ratownictwie.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest analiza segregacji medycznej, która została przeprowadzona podczas katastrofy budowlanej z 2016 roku na terenie Międzynarodowych Targów Katowickich (MTK).

DZIAŁANIA RATOWNICZE

Wszelkie podejmowane działania ratunkowe, które są realizowane wówczas, gdy pojawi się zdarzenie masowe czy też katastrofa muszą być nacechowane szybkim działaniem oraz dobrą organizacją. Prowadzenie tego rodzaju działań jest trudne, bowiem odbywa się w warunkach, które są bardzo obciążające emocjonalnie dla osoby zajmującej

się wykonywaniem swoich ratowniczych zadań. Wynika to faktu, że zdarzenie takie jest wyjątkowe ze względu na liczbę ofiar czy to śmiertelnych, czy rannych, a także ze względu na to, że często pomoc wówczas udzielana jest nieadekwatna do rozmiarów zdarzenia. Specyfika ratownictwa w takich uwarunkowaniach jest również związana z pojawieniem się dodatkowych zagrożeń zewnętrznych w obrębie obszaru wykonywanych zadań, np. możliwość wybuchu gazu czy też materiałów wybuchowych umiejscowionych na tym terenie albo w niedalekiej odległości. Trzosi i Długosz prezentują w sposób graficzny organizację działań ratowniczych (Ryc.1) [4, 5].

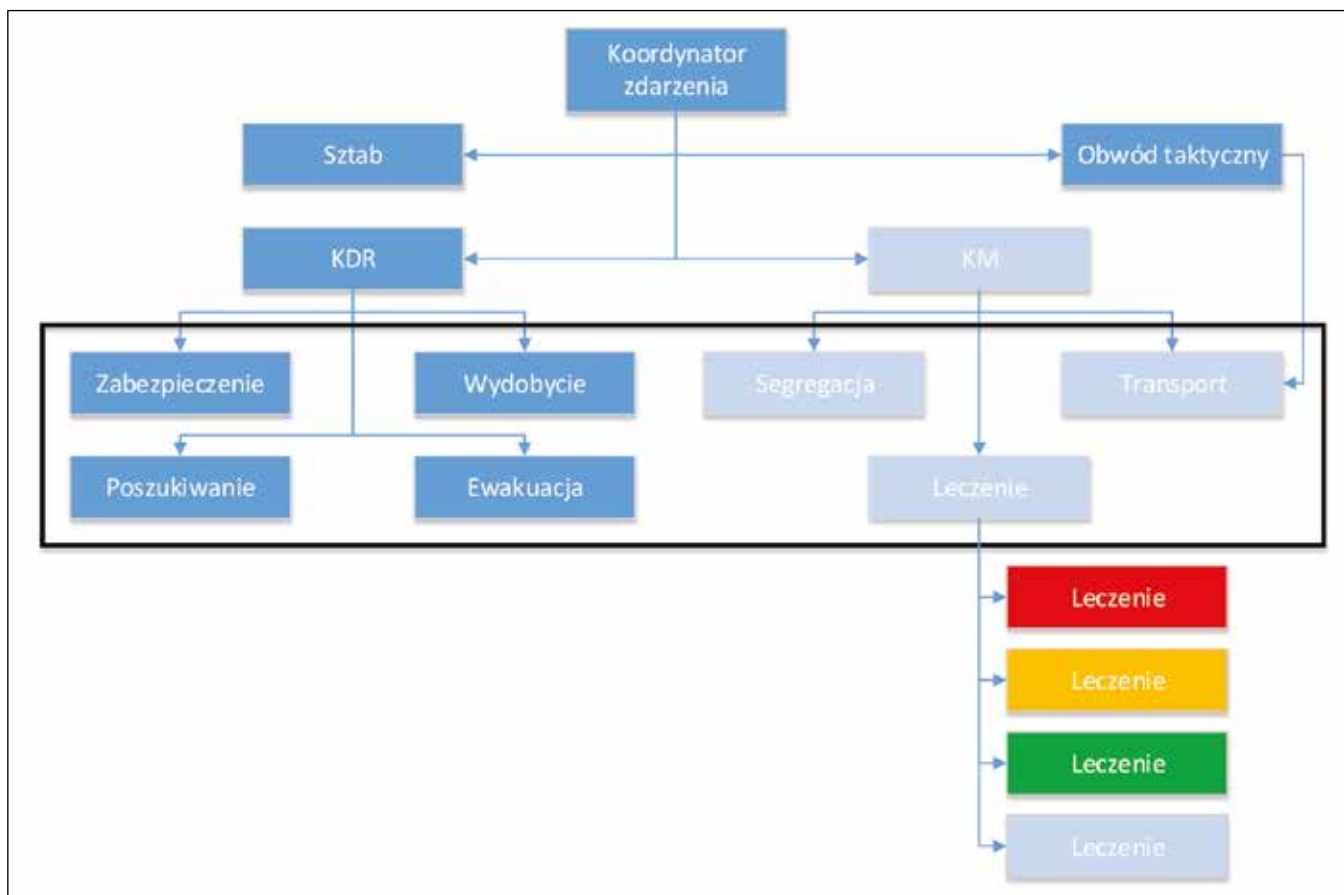
Aby skutecznie przeprowadzić działania ratownicze, muszą zostać przydzielone zadania poszczególnym osobom biorącym udział w akcji ratunkowej. Niewątpliwie zarówno zdarzenie masowe, jak i katastrofa są ściśle związane z koniecznością dokonywania segregacji medycznej osób poszkodowanych wraz z zapewnieniem im właściwej opieki zdrowotnej [7].

GENEZA SEGREGACJI MEDYCZNEJ

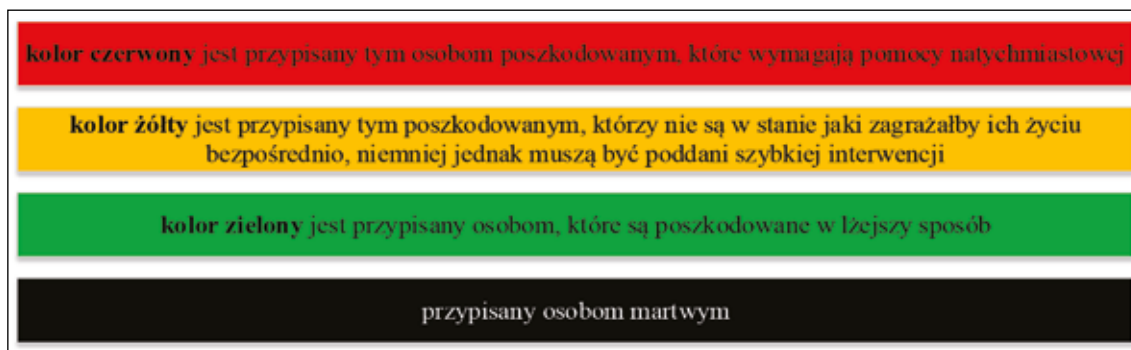
Próbując wyjaśnić pojęcie „segregacji”, należy wskazać na słownikową definicję, która podaje, że jest to „dzielenie na grupy, porządkowanie, klasyfikacja” [8]. Tak zdefiniowane krótko i zwięźle pojęcie segregacji posiada zastosowanie w kategoriach ratownictwa medycznego. W tej sferze działalności człowieka segregacja medyczna jest ujmowana jako działanie, które w swoim założeniu polega na tym, by podczas wykonywania czynności ratowniczych na miejscu zdarzenia zapewnić prawidłową akcję ratunkową w celu uniknięcia chaosu i dokonać jak największego zminimalizowania negatywnych skutków zdarzenia. W tym celu dokonywane jest szybkie ustalanie, w jakiej kolejności będą podejmowane działania ratownicze w odniesieniu do osób poszkodowanych. Dokonywanie segregacji opiera się tylko i wyłącznie na medycznych kryteriach. Zasadniczy cel stanowi czynność wytypowania poszkodowanych, którzy mają szansę na przeżycie, a jednocześnie wymagają natychmiastowej interwencji medycznej w warunkach, w jakich nastąpiło zdarzenie [9].

Podczas prowadzenia akcji ratunkowej, kiedy początkowe działania zostaną wykonane, następuje etap dokonywania medycznej segregacji. Działania w tej sferze są podejmowane zgodnie z systemem segregacyjnym START. Według tego systemu dokonywana jest ocena stanu klinicznego każdej z osób poszkodowanych. Na tej podstawie podejmują się decyzję o przyznaniu kodu danego koloru, stosownie do odniesionych obrażeń [10].

Współcześnie stosowane techniki segregacji sięgają czasów napoleońskich, kiedy to Dominik Larrey, który wtedy pełnił funkcję chirurga wojsk napoleońskich, dokonał wstępnej segregacji osób, które zostały ranne podczas bitwy. Pomysł w zmienionej konwencji wprowadzono do szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz wszędzie tam, gdzie nie było możliwości równoczesnego udzielenia pomocy wszystkim potrzebującym. W roku 1846 brytyjski chirurg John Wilson opisał zasady segregacji medycznej



Ryc. 1. Organizacja działań ratowniczych [6].



Ryc. 2. Cztery kolory kodu stosowane w segregacji [9].



Ryc. 3. Triage SIEVE [12]

w wypadkach masowych. Zdefiniował on urazy jako drobne, poważne i śmiertelne. Segregacja przyniosła pozytywne skutki podczas II wojny światowej oraz wojny koreańskiej. W latach osiemdziesiątych dwudziestego wieku zespół lekarzy ratunkowych Hoag Memorial Hospital w Kalifornii we współpracy z oddziałem straży pożarnej Newport Beach opracował system segregacyjny *Simple Triage and Rapid Treatment* (START), który jest powszechnie stosowany w wersji oryginalnej lub zmodyfikowanej w wielu krajach, także w Polsce [5, 11].

Powszechnie przyjęte systemy medycznej segregacji ujmują cztery zasadnicze priorytety dotyczące segregacji. Są one związane z przypisaniem odpowiedniego kolorowego kodu (Ryc. 2).

Same działania ratownicze, które są podejmowane na miejscu zdarzenia są prowadzone na dwóch poziomach. Pierwszy poziom wskazuje na dokonanie prawidłowej organizacji na miejscu zdarzenia, kolejno dokonanie segregacji oraz podjęcie skoordynowanych działań. Drugi poziom obejmuje medyczne czynności ratunkowe, które są prowadzone wśród osób poszkodowanych. Oczywiście, kiedy w określonym zdarzeniu jest duża liczba osób poszkodowanych, wówczas działania podejmowane na obydwu poziomach równocześnie w jednakowym stopniu dają szansę uratowania w jak najkrótszym czasie jak największej liczby osób rannych [4].

Wśród innych systemów segregacji wyróżnić można także system *Triage SIEVE*, popularny w Australii oraz Wielkiej Brytanii. Jego podstawę stanowi określenie, czy osoba poszkodowana jest zdolna do poruszania się oraz wykonywania zasadniczych życiowych funkcji. Sprawdza się w tym celu częstość oddechu, tętna oraz perfuzję obwodową. Pacjenci zostają podzieleni na kategorie oznaczone przyjętą kolorystyką oraz oznaczeniem literowo-cyfrowym (Ryc. 3).

Kolejnym rodzajem segregacji stosowanej na miejscach zdarzeń jest segregacja o nazwie *Triage SORT*. Jest to procedura czasochłonna i bardzo skomplikowana. Jej zasada polega na wyliczeniu określonych wartości tzw. T-TRS. Ocena stanu poszkodowanego jest zależna od tego, jaka wartość liczbową będzie przyporządkowana częstości jego oddechów, a także ciśnieniu krwi. W zależności od otrzymanej sumy punktów osoba będzie przydzielona do następujących kategorii:

- T1 (1-10 punktów),
- T2 (11 punktów),
- T3 (12 punktów).
- T4 (0 punktów) – osoby zmarłe.

Niestety jest to segregacja rzadko stosowana. Wymaga dłuższego czasu, a także, jak wynika z relacji osób, które miały okazję ją zastosować, często występuje niedokładne przyporządkowanie do podejmowanych działań ratowniczych [13].

Ostatni z rodzajów metod segregacji to System STM, który jest stosowany w oparciu o ocenę na podstawie trzech zasadniczych parametrów, co jest oznaczane w skrócie RPM. Wchodzą w to takie czynniki jak: częstość oddechów, tętna oraz najlepsza odpowiedź ruchowa. Każdej osobie jest przy-

znawana odpowiednia punktacja. Łączna suma uzyskanych punktów zawiera się w granicach od 0 do 12 w podziale na trzy grupy i przedstawia się w następujący sposób:

- od 0 do 4 punktów RPM oznacza osoby niewymagające natychmiastowej pomocy,
- od 5 do 8 punktów RPM oznacza osoby, które mogą być ewakuowane w drugiej kolejności,
- od 9 do 12 punktów RPM otrzymują poszkodowani wymagający natychmiastowej pomocy.

Uzyskane dane punktowe są natychmiast wprowadzane do odpowiedniego programu komputerowego, co daje szansę wyznaczenia prawdopodobieństwa przeżycia [14].

ETAPY DZIAŁAŃ RATOWNICZYCH

Udzielanie pomocy medycznej musi opierać się na zasadach racjonalnej i logicznej skali zniszczeń, określeniu liczby osób poszkodowanych w wypadku, a także na podstawach norm etycznych. Efektywność segregacji warunkuje wykrycie pogorszenia się stanu poszkodowanego i umożliwianie przesunięcia go do wyższej grupy segregacyjnej, aby szybciej uzyskać pomoc. Podstawowym założeniem segregacji medycznej jest jednak wyłonienie spośród poszkodowanych osób w stanie bezpośredniego zagrożenia życia [15].

Na początku czynności ratowniczych stosowana jest procedura tzw. *triage* przesiewowy. Zasadą jest tu wydanie jasnego i głośnego polecenia, aby osoby, które mogą się poruszać w sposób samodzielny, przeszły we wskazane przez osobę kierującą akcją, wyznaczone miejsce. Jednocześnie dzięki temu można ocenić, że osoby, które wykonają polecenie w danej chwili są wydolne pod względem wydechowym oraz krążeniowym. Ta grupa jest wstępnie zakwalifikowana do kręgu osób, które nie potrzebują pomocy w pierwszej kolejności. Osoby te znajdują się w trzeciej kategorii pilności i są oznaczone zielonym kolorem kodu. Pozostali poszkodowani, którzy nie wykonali polecenia, są oceniani na wstępie pod względem wydolności oddechowej. Jeżeli jest u nich wyczuwalny oddech, wówczas w dalszej kolejności jest dokonywana ocena tego, jak często ma on miejsce, jakiego jest rodzaju oraz jaka jest wydolność. Kiedy poszkodowany oddycha wolniej aniżeli 10 razy na minutę bądź częściej aniżeli 30 razy na minutę, wówczas oddech jest kwalifikowany jako niewydolny. Skutkuje to potrzebą udzielenia natychmiastowej pomocy i osoba poszkodowana otrzymuje kod koloru czerwonego. Jeżeli oddech osoby cechuje się częstotliwością niższą niż 10 razy na minutę, wówczas jest to bardzo niepokojący objaw, który może wskazywać na dekomensację. W sytuacji, gdy częstotliwość oddechu jest większa niż 30 razy na minutę, wówczas jest to też bardzo niebezpieczne, tym bardziej, że wykluczeniu ulega hiperwentylacja oraz objaw możliwej reakcji powstałej wskutek stresu [16].

Kiedy u osoby poszkodowanej nie odnotowuje się oddechu, wówczas natychmiast musi dojść do działań mających na celu udrożnienie dróg oddechowych. Ratownik dokonuje tego poprzez odchylenie głowy poszkodowanego do tyłu oraz podtrzymuje żuchwę. Kiedy poszkodowanych ofiar zdarzenia jest znacznie więcej, wtedy działanie tego

rodzaju jest wykonywany nawet wtedy, gdy istnieje ryzyko doznania przez poszkodowanego urazu kręgosłupa. Kiedy będzie widoczny powrót oddechu, wtedy oznacza to, że powodem jego zatrzymania była niedrożność dróg oddechowych, w celu udrożnienia wykorzystywana jest rurka ustno-gardłowa (tzw. rurka Guedela). Osoba ta kwalifikuje się do otrzymania kodu koloru czerwonego. W sytuacji, gdy oddech nie powróci, mimo manewru udrożnienia dróg oddechowych, osobie poszkodowanej jest przyznawany kod koloru czarnego. Uznaje się wtedy, że nie ma możliwości uratowania poszkodowanego, toteż ratownik przechodzi do ratowania kolejnej osoby [10, 17].

Następny etap obejmuje dokonanie oceny wydolności i stanu układu krążenia. Dokonuje się tego przez sprawdzenie tętna na tętnicy promieniowej oraz jak szybko występuje nawrót kapilarny. Oceniamy tętno pod względem częstotliwości występowania. Jeżeli częstotliwość akcji serca jest rejestrowana na poziomie wyższym aniżeli 140 uderzeń na minutę albo też mniej niż 40 uderzeń na minutę, wówczas osoba poszkodowana wymaga pomocy natychmiastowej i przyznany jest jej kod koloru czerwonego. Powrót włóścikowy, który jest dłuższy aniżeli 2 sekundy jest oznaką wystąpienia wstrząsu, czyli wystąpienia centralizacji krążenia. Ostatni etap systemu START polega na sprawdzeniu stanu świadomości osób poszkodowanych. Osoby, które są nieprzytomne, czy też nawet przytomne, ale nie do końca świadome zaistniałej sytuacji, czasu i miejsca czy też swojej osoby uzyskują kod koloru czerwonego. W ten sposób dzięki prostym działaniom polegającym na skontrolowaniu podstawowych funkcji życiowych osoby poszkodowanej zostaje dokonany podział uczestników zdarzenia, którzy odnieśli obrażenia wskutek jego wystąpienia. Poszkodowani są dzieleni na trzy głównie grupy w zależności od potrzeby szybkiej reakcji ratowniczej [17].

Kiedy wykonane są czynności *triage* przesiewowego, należy również podjąć innego rodzaju działania w zależności od zaistniałej potrzeby. Wskazane jest tu:

- podjęcie próby zatamowania krwotoku,
- odbarczenie odmy przeżnej albo założenie opatrunku Ashermana na otwartą odmě,
- udrożnienie i zabezpieczenie dróg oddechowych [2].

Poza zastosowaniem podanej powyżej procedury związanej z zastosowaniem *triage* medycznego, jest dodatkowo stosowana procedura tzw. *re'triage*. Jest ona przeprowadzana w obrębie szpitala polowego czy też w wyznaczonym punkcie medycznym. W miejscach tych lekarz zajmuje się wykonaniem badania podmiotowego i przedmiotowego. Po wykonaniu tychże badań podejmuje on ostateczną decyzję co do tego, jak szybko należy zapewnić transport oraz podjąć zabiegi ratujące życie zanim zostanie wykonany przewóz poszkodowanego do placówki szpitalnej. Poza tym, lekarz zajmuje się wykonaniem badania urazowego BTLS, a także decyduje o formie leczenia podczas transportu osoby poszkodowanej. Dokonywana jest również ocena stanu świadomości osób tych z zastosowaniem skali Glasgow czy AVPU, gdzie poszczególne litery oznaczają: A (*Alert*) – skupia uwagę i jest przytomny, V (*Verbal*) – wykazuje reakcję na polecenia głosowe, P (*Pain*) – wykazuje

reakcję na bodźce związane z bólem, U (*Unresponsive*) – brak reakcji na jakiegokolwiek bodźce [18].

Kiedy zostanie dokonana ocena funkcji życiowych poszkodowanego, a także zostanie wzięty pod uwagę mechanizm doznanego urazu, wówczas zostaje wydana decyzja ostateczna co do podejmowania kolejnego postępowania medycznego, rodzaju ewakuacji i miejsca docelowego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że podczas przeprowadzania *triage'u* może wystąpić ryzyko popełnienia dwóch zasadniczych błędów logistycznych. Jednym z nich jest podjęcie nazbyt ostrożnej oceny, co ma miejsce wówczas, gdy za duża liczba osób poszkodowanych niekoniecznie słusznie zostanie zakwalifikowana do udzielenia pomocy natychmiastowej. Jest to działanie niepotrzebne, gdyż występuje zupełnie nieuzasadnione przeciążenie pracą ratowników. Drugi z błędów jest odwróceniem powyższej sytuacji i występuje wtedy, gdy nie zostanie doceniona powaga danej sytuacji i te osoby, które potrzebują pilnej pomocy, nie zostaną zakwalifikowane do uzyskania kodu czerwonego koloru gwarantującego pilną pomoc. Wtedy osoby te dostają pomoc, która jest oznaczona kolorem żółtym, co świadczy o jej odroczeniu. Występuje wówczas ryzyko pogorszenia się ich stanu zdrowia oraz przewiezienie do placówek medycznych, które nie są odpowiednie do ich urazów. Wskazane powyżej procedury postępowania muszą być wykonane w sposób sprawny i niebudzący wątpliwości. Jedynie wówczas można będzie powiedzieć, że w obliczu zdarzeń masowych, kiedy występuje nierówność między liczbą osób poszkodowanych a liczbą ratowników udzielających pomocy, akcja ratunkowa przebiegła sprawnie i uda się uratować życie i zdrowie wielu poszkodowanych. Część lżej rannych osób może zostać opatrzona na miejscu, zaś osoby ciężko poszkodowane muszą być natychmiast przewiezione do szpitala, gdzie również obowiązują procedury stosowane podczas wystąpienia zdarzenia masowego albo katastrofy [19, 20].

Aby działania podejmowane przez służby ratunkowe były skuteczne, priorytetem powinno być zminimalizowanie czasu niesienia pomocy poszkodowanym na miejscu zdarzenia. Dlatego też, aby usprawnić działania ratownicze podczas zdarzenia masowego można wymienić trzy strefy, w obrębie których działa personel medyczny. Pierwsza – strefa bezpośredniego zagrożenia życia wyznaczana jest przez dowódcę jednostki Państwowej Straży Pożarnej, która pierwsza przybywa na miejsce zdarzenia. W tej strefie prowadzona jest wstępna segregacja medyczna. Kolejna strefa to strefa transportu, czyli obszar pomiędzy strefą bezpośredniego zagrożenia a strefą bezpieczną, gdzie wyznaczane są drogi ewakuacji poszkodowanych. Trzecią, a zarazem ostatnią, jest strefa bezpieczna, w której odbywa się wtórna segregacja medyczna i podejmowane jest wstępne leczenie poszkodowanych. Osoby zaklasyfikowane do ewakuacji są „układane” w odległości 1,5 metra od siebie by zapewnić służbom medycznym swobodny dostęp. System pracy służb medycznych oraz wzajemna współpraca jej poszczególnych elementów podczas katastrofy znacznie ułatwia sprawne prowadzenie akcji ratunkowej. Dzięki temu można zapobiec zbędnemu zamieszaniu i destabilizacji w podejmowaniu ważnych decyzji, które niejednokrotnie mają wpływ na zdrowie i życie ludzkie [2, 10].

ZASTOSOWANIE SEGREGACJI MEDYCZNEJ NA PRZYKŁADZIE KATASTROFY BUDOWLANEJ NA TERENIE MIĘDZYNARODOWYCH TARGÓW KATOWICKICH

Informacje, na których oparto pracę zostały zaczerpnięte głównie ze sprawozdań Komendy Wojewódzkiej Państwowej Straży Pożarnej we Wrocławiu.

Początek tragicznych zdarzeń zanotowano około godziny 17.15, gdy zawaliła się środkowa część dachu hali MTK. Pierwsze karetki pojawiły się na miejscu po około 10 minutach. Po przyjeździe ratownicy znaleźli wokół hali osoby, którym do czasu przyjazdu pomocy, udało się wydostać o własnych siłach z zawaliska. Duża część z tych osób była ranna, dlatego ratownicy natychmiast przystąpili do podstawowych czynności, aby określić ich stan zdrowia. Pewna część poszkodowanych próbowała ponownie dostać się do zawalonej hali w celu ratowania ofiar, bliskich, członków rodziny. Z wnętrza hali dochodziły głosy pozostałych osób przygniecionych elementami dachu, wołających o pomoc. W takiej sytuacji KDR (kierujący działaniami ratowniczymi), poprosił o zadysponowanie dodatkowych sił i środków w postaci zastępów ratownictwa technicznego, dźwigów, zespołów ratownictwa medycznego, policji, straży miejskiej. Ponadto wyznaczył koordynatora medycznych działań ratowniczych, którym został dr Andrzej Jurkiewicz, lekarz pierwszego zespołu medycznego przybyłego na miejsce zdarzenia i polecił mu organizację udzielania pomocy medycznej poszkodowanym osobom. Około godziny 17.45 kierujący medycznymi działaniami ratowniczymi zorganizował punkt segregacji rannych – namioty pneumatyczne. Poszkodowanym udzielana była pomoc medyczna, a najciężej poszkodowanych odwożono ambulansami do szpitali. Wiadomo również, że natrafiono na ofiary, które po wstępnej segregacji oznaczono kolorem czarnym, osoby bez oznak życia. Głównym problemem na początku był brak ciągłości w transporcie rannych ze względu na brak wystarczającej liczby zespołów ratownictwa medycznego. Ratownicy potrzebowali więcej sprzętu, noszy / desek ortopedycznych do transportu rannych. Podczas segregacji medycznej ratownicy zlokalizowali, gdzie znajdują się żywe osoby, które musieli bezzwłocznie uwolnić i udzielić im pomocy. O godz. 17.50 na teren akcji przybyły kolejne zastępy ratownicze, które natychmiast zostały wprowadzone na teren akcji. Działania polegały na wydobywaniu żywych ludzi spod zawaliska. W tym okresie udało się uratować około 10 osób, które zostały przekazane do miejsca segregacji rannych. Kierujący medycznymi działaniami ratowniczymi, dr Andrzej Jurkiewicz na bieżąco prowadził segregację medyczną, nadzorował udzielanie pierwszej pomocy rannym. Centrum Koordynacji Ratownictwa Medycznego na bieżąco przekazywało informacje dotyczące wolnych miejsc w śląskich szpitalach. O godz. 18:15 na teren akcji przybyły kolejne zespoły ratownictwa medycznego, które zabierały rannych do szpitali. Do KDR zgłosili się dowódcy przybyłych sił Policji i Straży Miejskiej. Mieli za zadanie transportowanie rannych osób do miejsc segregacji, a następnie do zespo-

łów ratownictwa medycznego oraz zabezpieczenie terenu przed osobami postronnymi. KDR zameldował wydobywanie przez oddziały ratownicze kolejnych osób spod zawaliska oraz znalezienie kilku osób, u których nie stwierdzono oznak życia, dlatego w danej chwili nie podejmowano prób wydobywania ciał. Problemem nadal były niewystarczające siły i środki oraz złe warunki pogodowe. Po 20 na miejsce akcji dojechały kolejne, pojedyncze samochody kwatermistrzowskie z namiotami pneumatycznymi. KDR polecił rozłożenie wszystkich namiotów, a jednocześnie wyznaczył osoby odpowiedzialne za zorganizowanie w nich miejsc na zwłoki osób, które zginęły w katastrofie i zostały oznaczone podczas segregacji kolorem czarnym. Warunki pogodowe, niestety nie sprzyjały pracy ratowników. Ze względu na niską temperaturę powietrza pod zawalony dach włączano za pomocą dmuchaw i nagrzewnic ciepłe powietrze. Dzięki temu zwiększono szanse przeżycia osób znajdujących się pod elementami zawalonej konstrukcji. O godz. 21:45 w śląskich szpitalach znajdowało się już 77 rannych osób, których personalia były na bieżąco ustalane i aktualizowane. Prowadzącym akcję udało się zlokalizować dwa miejsca, gdzie prawdopodobnie znajdowały się jeszcze żywe osoby. Dostęp do nich był utrudniony, ponieważ znajdowały się pod główną konstrukcją zawalonego dachu. Podczas trwających działań na bieżąco przekazywano informacje dotyczące liczby osób poszkodowanych oraz zabitych w katastrofie. Ratownikom udało się dotrzeć do zlokalizowanej żywej osoby i wydostać ją spod zawaliska – była to ostatnia żywa osoba uratowana z katastrofy. Ze względu na bardzo niską temperaturę KDR, zdecydował o zmianie składu personalnego ratowników, którzy od początku uczestniczyli w akcji ratowniczej, co wiązało się z silnym zmęczeniem organizmu. W tym czasie w działaniach ratowniczych zaangażowanych było:

- około 300 strażaków PSP (około 70 zastępów, w tym 13 spoza województwa śląskiego),
- 18 strażaków OSP,
- 25 ratowników GOPR,
- 60 ratowników górniczych z Centralnej i Okręgowej Stacji Ratownictwa Górniczego oraz Katowickiego Holdingu Węglowego,
- 280 policjantów,
- 40 strażników miejskich,
- 57 żołnierzy Wojska Polskiego,
- 80 żołnierzy Żandarmerii Wojskowej,
- 197 ratowników medycznych i lekarzy (67 zespołów ratownictwa medycznego),
- 17 psów poszukiwawczych.

Drugi etap akcji, którym dowodził nadbryg. Janusz Skulich polegał na uwolnieniu wszystkich zlokalizowanych martwych. Trwające działania ratownicze polegały na przeszukaniu zawaliska przez ratowników i psy tropiące. Lekarze i ratownicy medyczni zakończyli etap związany z udzielaniem pomocy medycznej osobom rannym. Wszyscy poszkodowani zostali przekazani zespołom ratownictwa medycznego i przetransportowani do szpitali. Spod zawalonego dachu wydobywano już tylko osoby oznaczone podczas *triag'u* kolorem czarnym, które

transportowano do wyznaczonego wcześniej miejsca. Zlokalizowano i wydobyto około 15 ofiar tragedii. O godz. 23:35 Centrum Koordynacji Ratownictwa Medycznego, poinformowało o 113 osobach znajdujących się w szpitalach. Działania ratownicze w tym okresie nie przynosiły rezultatów związanych z odnalezieniem żywych osób pod zawalonym dachem. Liczba ofiar śmiertelnych wzrosła do 20 osób. W miarę możliwości zwłoki transportowane były do kostnic na terenie Chorzowa. Akcja ratownicza polegała już tylko na odnalezieniu wszystkich poszkodowanych, którzy byli uwięzieni pod zawaliskiem. O godz. 3:00 wydano polecenie ponownego wprowadzenia sił na teren hali. Odpowiednia już wtedy liczba sił i środków pozwoliła na podzielenie terenu katastrofy na 8 odcinków, sektorów, aby dokonać systematycznego i dokładnego przeszukania zawaliska. W namiotach zorganizowano doraźne miejsca składowania zwłok, depozyt przedmiotów, ubrań. Na ówczesną chwilę zostało ustalone, że w katastrofie zginęły 33 osoby. W międzyczasie pojawiły się problemy z wydobywaniem kilku ciał, ponieważ były przywalone główną konstrukcją dachu. Po ponad 2 godzinach podano do informacji, że liczba ofiar wzrosła do 50 osób, z czego kilka osób to obcokrajowcy. Nad ranem KDR poprosił o zadysponowanie na miejsce specjalistów z zakresu budownictwa, którzy mieli za zadanie usunąć główną część konstrukcji w celu dotarcia i wydobywania osoby przysgniętej głównym elementem. Liczba ofiar śmiertelnych w tym czasie wzrosła do 57 wydobytych. Sytuacja po godz. 12:00 wyglądała następująco: 140 osób uratowanych i przewiezionych do szpitala, 57 osób martwych wydobytych oraz jedna zlokalizowana osoba, która wciąż znajdowała się pod dachem. Wydobyto ją po około dwóch godzinach. Pomimo dokładnie przeprowadzonej akcji zaginionych było jeszcze kilkadziesiąt osób. Okazało się, że 2 osoby pomimo przewiezienia do szpitala, zmarły. 31 stycznia dzięki grupie poszukiwawczej z psami udało się odnaleźć kolejne ofiary. W tym czasie liczba ofiar śmiertelnych wzrosła do 65 osób. Decyzję o zakończeniu akcji podjęto dopiero 20 lutego. O powodzeniu akcji świadczy również fakt, iż powodem śmierci żadnej z ofiar nie było wychłodzenie organizmu, pomimo 15-stopniowego mrozu. Zapewne dużą rolę odegrały w tym przypadku specjalne namioty pneumatyczne, gdzie ofiary mogły się ogrzać. Podsumowując pracę służb ratowniczych w Katowicach, można przytoczyć słowa ministra zdrowia prof. Zbigniewa Religi, który podczas konferencji powiedział: „ To co na Śląsku zrobiono w sprawie ratownictwa medycznego jest unikalną rzeczą w Polsce. Cała Polska powinna brać przykład z tego, co tu zrobiono na Śląsku” [18].

WNIOSKI

1. System *triage* START spełnia swoją rolę jako narzędzie wspomagające pracę ratowników podczas wykonywania czynności przedszpitalnych.
2. Powodzenie akcji ratowniczej zależy od sprawnej oraz zorganizowanej pracy służb ratowniczych.

3. Odpowiednie zabezpieczenie logistyczne i właściwa koordynacja, warunkują sprawny przebieg akcji, co było widoczne podczas ratowania ludzi spod gruzów hali.
4. Akcję pod kątem przeprowadzonych działań można ocenić jako kompletną i zakończoną sukcesem. Powodzenie akcji wynika nie tylko z pracy służb ratowniczych i ich doskonałej organizacji, ale także z dostępu do odpowiedniego sprzętu ratowniczego, budowlanego, hydraulicznego, szpitali postawionych w stan gotowości, odpowiedniej liczby miejsc dla poszkodowanych, a także odpowiedniego zaplecza dostawy krwi dla osób potrzebujących.

PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 8 września 2006 roku o Państwowym Ratownictwie Medycznym. Dz.U.2013; poz. 757 z późniejszymi zmianami.
2. Borowicz A, Kucap M. Analiza procedur wypadku mnogiego/masowego. *Na ratunek* 2016;2:32-35.
3. Podgórski M, Nadolny K. Procedury postępowania na wypadek wystąpienia zdarzenia masowego i mnogiego. *Na ratunek* 2016;2:25-31.
4. Guła P, Hładki W, Górski K, Popławska M. Uproszczone zasady postępowania zespołów ratownictwa medycznego w zdarzeniu masowym. *Przegl Lek.* 2008;65:1.
5. Hładki W, Traczewska H, Lorkowski J, Trybus M et al. Segregacja medyczna w zdarzeniach masowych. *Ostry Dyżur* 2010;3(1):7-11.
6. Trzosa A, Długosz K. Zarządzanie działaniami ratowniczymi w zdarzeniach masowych i katastrofach. *Na Ratunek* 2016;4:46-54.
7. Nowak A. Triage w zdarzeniach masowych. *Med Int Rat* 2004;7:3.
8. Skorupka S, Anderska H, Łempicka Z. *Mały słownik języka polskiego*. Warszawa: PWN, 1996, 267.
9. Jakubaszko J, Hodgetts T, Miles S et al. Poważne wypadki. *Wrocław: Górnicki, Wyd. Med.*, 2003, 184.
10. Ciekiewicz J. Ratownictwo medyczne w wypadkach masowych. *Medycyna katastrof w zarysie*. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne. 2005;5-34.
11. Guła P, Hładki W, Brongel L. Zdarzenia Masowe. *Przegl Lek* 2006;63(supl.5):5-8
12. Garner A, Lee A, Harrison K, Schultz CH. Comparative analysis of multiple-casualty incident triage algorithms. *Ann Emerg Med* 2001;38:541-548.
13. Castle N. Triage and transport decisions after mass casualty incidents. *Emerg Nurs* 2006;14:22-26.
14. Trzosa A. Rola zestawów segregacyjnych w zdarzeniu masowym. *OPM Ogólnopolski Przegl Med* 2003;7-8:25.
15. Dietrich A, Shaner S, Campbell J. Pediatric basic trauma life support. *Basic Trauma Life Support International, Oakbrook Terrace, IL*, 2002, 202-205.
16. Nadolny K, Kucap M, Szewczyński M. Organizacja logistyczna dużych akcji ratowniczych. *Na Ratunek* 13(5):56-61.
17. Nocera A, Gardner A. An Australian mass casualty incident triage system for the future based upon triage mistakes of the past: the Homebush triage standard. *Aust N Z J Surg* 1999;69:603-608
18. Skowronek R. Medyczo-sądowa i kryminalistyczna problematyka badania katastrof. III Dni Kryminalistyki Wydziału Prawa i Administracji Uniwersytetu Rzeszowskiego. Materiały z konferencji. Rzeszów 27-29.04.2009: 291-300.
19. Ładny JR. Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny ratunkowej dotyczące procedur postępowania na wypadek wystąpienia zdarzenia mnogiego/masowego. Warszawa 2015.

20. Nogalski A, Zuchowa B, Karski J. Strategia usprawniania ratownictwa w Polsce w aspekcie skuteczności działań ratunkowych. Med Int Rat. 2007;7:40

Konflikt interesów:

Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Przemysław Żuratyński

Katedra i Klinika Medycyny Ratunkowej,

Pracownia Ratownictwa Medycznego

Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

e-mail: przemyslaw.zuratynski@gumed.edu.pl

Nadesłano: 05.12.2018

Zaakceptowano: 28.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ДО ПРОБЛЕМИ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ В НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

ON THE PROBLEM OF SYNCOPAL CONDITIONS IN THE NEUROLOGICAL PRACTICE

Тетяна Й. Пурденко, Наталя В. Литвиненко, Людмила Й. Островська, Вікторія М. Гладка, Галина Я. Силенко, Катерина А. Таряник

УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА, УКРАЇНА

Tetiana I. Purdenko, Nataliia V. Lytvynenko, Liudmyla I. Ostrovskaya, Viktoriia M. Hladka, Halyna Ya. Sylenko, Kateryna A. Tarianyk

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Синкопальні стани на сьогоднішній день залишаються міждисциплінарною проблемою. Найбільш часто непритомність є наслідком органічного чи функціонального ураження центральної нервової системи, серцево-судинної системи, ендокринної системи.

Мета: Вивчення наукової літератури з проблеми синкопальних станів в неврологічній практиці.

Матеріали та методи: Обговорення теми синкопальних станів проведено на основі 43 джерел з даного питання, використовуючи метод контент-аналізу, порівняльний та контрастний, аналітичний та бібліосемантичний методи.

Висновки: Серед різних видів пароксизмальних станів, які зустрічаються в неврологічній практиці, синкопальні стани займають за частотою поширеності одне з перших місць. Показано, що патологія нервової системи не завжди є першопричиною розвитку обмороків. Часто вони розвиваються на тлі соматичної патології. Знання причин розвитку цих станів допомагає правильно встановити діагноз і призначити патогенетично обґрунтоване лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синкопальний стан, кардіогенний обморок, рефлекторний обморок, ортостатичний обморок

ABSTRACT

Introduction: At present, syncopal conditions remain an interdisciplinary problem. Most often, syncope is a consequence of organic or functional damage to the central nervous system, the cardiovascular system, the endocrine system. Among the various types of paroxysmal states that are observed in the neurological practice, syncopal conditions rank the first position by frequency.

The aim: The aim of the present paper is to study the scientific literature on the issue of the problem of syncopal conditions in the neurological practice.

Materials and methods: The subject under discussion was considered on the basis of 43 sources on this issue, using the method of content analysis, comparative and contrastive methods, analytical and bibliosemantic methods.

Conclusions: The article presents the analysis of the literature on the problem of syncopal conditions. It has been shown, that the pathology of the nervous system is not always the root cause of syncopes. They often develop from somatic pathology. The awareness of causes of these syncopal conditions enables the doctor to make correct diagnosis and prescribe pathogenetically substantiated treatment.

KEY WORDS: syncopal condition, reflexory syncope, cardiogenic syncope, orthostatic syncope

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1823-1828

ВСТУП

Синкопальні стани (СС) – одна з найактуальніших тем в медицині, що потребує від практикуючого лікаря об'ємних знань, клінічного мислення та правильної інтерпретації інструментальних методів діагностичного пошуку [1].

Синкопе – розповсюджена патологія: не менше 20-30% людей в загальній популяції протягом життя

переносять хоча б один синкопальний епізод, в 25% випадків синкопе повторюються [2, 3, 4]. Майже 47% всіх випадків повторних СС не мають пояснення і є загрозою серйозних ускладнень [5, 6]. Щорічно в світі реєструється близько 500 тис. нових випадків СС, з них приблизно 15% - у дітей і підлітків у віці до 18 років [3]. Близько 65% хворих вимушені відмовитись від водіння автомобіля, а 40% – змінюють вид діяльності [7].

МЕТА

Вивчення наукової літератури з проблеми синкопальних станів в неврологічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обговорення теми синкопальних станів проведено на основі 43 джерел з даного питання, використовуючи метод контент-аналізу, порівняльний та контрастний, аналітичний та бібліосемантичний методи. Робота являється фрагментом НДР кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії «Клініко-патогенетична оптимізація діагностики, прогнозування, лікування та профілактики ускладнених розладів нервової системи, а також неврологічних порушень при соматичній патології» (державний реєстраційний номер 0116 U004190).

ОГЛЯД ТА ОБГОВОРЕННЯ

Термін «синкопе» має грецьке походження («syn» – «з, разом»; «korpein» – «відрізати, обривати»), пізніше був запозичений латинською мовою, буквально перекладається як «різке обривання» [8, 9]. У російській мові цей термін є синонімом терміна «обморок», в українській – «непритомність». В екстремальних умовах, що значно перевищують поріг адаптаційних можливостей організму, втрата свідомості може виникнути у практично здорових людей [1, 10].

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ

Ясність свідомості – функція кори головного мозку (ГМ), яка має практично постійну метаболічну активність, що підтримується за рахунок аеробних процесів [8]. У клітинах ГМ людини немає значних запасів кисню та глюкози, тому навіть короткочасне зниження кровотоку у церебральних судинах супроводжується дифузною ішемією ГМ, що клінічно проявляється СС [7, 11, 12]. Безпосередньою причиною непритомності є зниження перфузії ГМ до критичного рівня, що можливо в двох випадках: при різкому зниженні артеріального тиску (АТ) (за рахунок раптового зменшення серцевого викиду або зниження загального периферичного опору судин) та підвищенні опору судин ГМ [13]. В нормі хвилинний кровоток по церебральних артеріях складає 60-100 мл/хв. Втрата свідомості виникає через 6–8 сек при зупинці мозкового кровотоку або зменшенні постачання кисню до ГМ на 20% [1, 8, 9, 14, 15].

Згідно з визначенням Європейського кардіологічного товариства (2009), синкопальний стан (непритомність, синкопе) – це мінуща втрата свідомості внаслідок загальної гіперперфузії ГМ, що характеризується швидким розвитком, короткою тривалістю і спонтанним відновленням свідомості [5, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Головними ознаками СС є: раптовість, короткочасність і зворотність [14, 19].

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА КЛІНІКА СИНКОПАЛЬНИХ СТАНІВ

В даний час відсутня єдина класифікація СС. У міжнародній класифікації хвороб Х перегляду виділяють

наступні види СС [3, 8]: R 55 – непритомність неясного генезу, колапс; R 57.0 – кардіогенний синкопе; F 48.8 – психогенний синкопе; G 90.0 – синокаротидний синкопе; T 67.1 – тепловий синкопе; I 95.1 – ортостатична гіпотензія; G 90.3 – неврогенна ортостатична гіпотензія; I 45.9 – приступ Адамса-Стокса. Згідно міжнародної класифікації хвороб Х перегляду синкопе і колапс мають однаковий шифр – R 55, але ці терміни не взаємозамінні. Невід'ємною ознакою непритомності є втрата свідомості. Колаптоїдний стан характеризується різким зниженням АТ, який може призвести до розвитку непритомності, але може пройти і без втрати свідомості [14, 16, 23, 24, 25, 26].

З практичної точки зору найбільш зручна і проста у використанні класифікація Європейського товариства кардіологів (2009) [19, 21, 22, 23, 27, 28], згідно з якою виділяють 3 типи непритомності: рефлекторна (нейрогенна); кардіогенна; ортостатична. Рефлекторна непритомність поділяється на: вазовагальну, ситуаційну, синокаротидну, атипову [1, 15, 19, 22].

Найчастіше зустрічається вазовагальна непритомність – в 18% випадків; кардіогенна: пов'язана з аритміями – 14%, з іншими захворюваннями серця (клапанні вади, кардіоміопатії, ішемічна хвороба серця та ін.) – 3%; ортостатична – 8%; ситуаційно обумовлена – 5%; синокаротидна – 1%. У 34% - 48% випадках причину синкопального епізоду встановити не вдається [2, 15, 25].

Вазовагальний синкопе спостерігається частіше у молодих людей з підвищеною емоційною лабільністю. Провокуючими факторами є: задушливі приміщення, тривале стояння, переляк, тривога, вид крові, на висоті больового синдрому, ендоскопічні маніпуляції, після фізичного навантаження [4, 10, 17, 19, 22, 29].

В основі патогенезу вазовагальних синкопе лежить надмірне депонування крові у венах нижніх кінцівок і порушення рефлекторних впливів на серце, відзначається різке зниження загального периферичного опору з дилатацією периферичних судин, що призводять до зменшення об'єму крові, що надходить до серця, зниження АТ і рефлекторної брадикардії [7, 3, 8, 13, 15, 17, 29].

Продромальні симптоми вазовагального синкопе: слабкість, відчуття дурноти, запаморочення, нудота, переймоподібні болі в животі, пітливість. Синкопе виникає у вертикальному положенні. Клінічна картина власне непритомності характеризується швидкою і короткочасною втратою свідомості, яка супроводжується падінням постурального тону, зменшенням пульсу і падінням АТ, блідістю, гіпергідрозом. У горизонтальному положенні зазначається швидке відновлення свідомості. У постсинкопальному періоді спостерігається виражена слабкість, шкіра на дотик тепла і волога [30, 31, 32, 33].

Провокуючими факторами ситуаційного синкопе є: чхання, сміх, кашель (беттолепсія), сечовипускання, дефекація, ковтання, прийом їжі, біль в животі, фізичне навантаження [2, 5, 15, 17].

Патогенетичною основою ситуаційних синкопе є підвищення внутрішньогрудного і внутрішньочеревного тиску, який зменшує приплив крові до серця, при цьому падає хвилинний об'єм серця і відзначається зрив компенсації мозкового кровообігу. Також розвиток непритомності обумовлений поєднанням рефлекторного підвищення тону блукаючого нерва і вазодепресорною реакції у відповідь на провокуючі впливи [2, 20].

Синокаротидний синкопе спостерігається частіше у людей середнього віку. Провокуючі фактори синкопе - різке закидання голови назад, здавлення шиї туго зав'язаною краваткою або коміром сорочки, наявність пухлиноподібних утворень в області шиї, які здавлюють синокаротидну область [2, 5, 26].

Патогенетичною основою синокаротидних синкопе є подразнення синокаротидного вузла і розвиток рефлекторної брадикардії, вазодилатації і зниження АТ [2, 34].

При атипичних рефлекторних синкопе тригер визначити не вдається [17, 19, 22].

Провокуючими факторами кардіогенних синкопе є: зміна положення тіла (при міксомі передсердь, кулястому тромбі в лівому передсерді), фізичне навантаження (при стенозі легеневої артерії), припинення фізичного навантаження (при гіпертрофічній кардіоміопатії) [3, 26, 31, 35, 36].

В основі патогенезу кардіогенної непритомності лежить падіння серцевого викиду нижче критичного рівня, необхідного для ефективного кровотоку в судинах ГМ, а також неадекватна рефлекторна вазодилатація і / або порушення ритму серця [5, 16, 36, 37, 38].

Продромальними симптомами кардіогенного синкопе є: відчуття «перебоїв» в області серця, прискорене серцебиття, біль в грудній клітці, відчуття нехватки повітря. Синкопе виникає в будь-якому положенні тіла пацієнта. Власне непритомність характеризується: блідістю або ціанозом шкірних покривів; мідріазом; зниженням м'язового тону; порушенням ритму серця, зниженням АТ; поверхневим диханням; можливі судоми аж до розвитку «класичного» генералізованого судомного нападу. У постсинкопальному періоді спостерігається загальна слабкість, дискомфорт в області серця [3, 5, 16, 20, 35, 39, 40, 41, 42].

Кардіогенні синкопе виникають переважно після фізичного або емоційного напруження, характеризуються швидким розвитком ознак циркуляторної недостатності і серійністю перебігу [8, 10, 16, 34, 35, 42, 43].

Ортостатичний синкопе – це короткочасна втрата свідомості, що настає при переході людини з горизонтального положення у вертикальне або під впливом тривалого перебування у вертикальному положенні [1, 8, 9, 14, 21, 23, 27, 28]. Причиною може бути первинна або вторинна вегетативна недостатність [1, 8, 28].

Класична ортостатична гіпотонія характеризується зниженням систолічного АТ ≥ 20 мм рт.ст. і діастолічного АТ ≥ 10 мм рт.ст. протягом 3 хвилин після переходу в положення стоячи.

В основі патогенезу лежить зниження АТ після прийняття вертикального положення, що відбувається внаслідок порушення вазоконстрикторної реактивності судин нижніх кінцівок, які відповідають за судинний опір і ємність [1, 21, 27].

Продромальними симптомами ортостатичного синкопе є: часто – це миттєва втрата свідомості, але можлива поява загальної слабкості, відчуття провалювання, шуму у вухах. Власне непритомність характеризується: блідістю шкіри, іноді з восковидним відтінком, зниженням АТ без зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС), відсутністю гіпергідрозу, при тривалій непритомності можливі судоми. Постсинкопальний період характеризується загальною слабкістю, пітливістю, інколи сонливістю [2, 4, 9, 21, 23, 25, 27, 28].

ДІАГНОСТИКА

В діагностиці СС особливе місце займають дані анамнезу і результати фізикального обстеження, які дозволяють виявити можливу причину непритомності у 49-85% випадків [2, 15, 20, 26].

При наявності СС основні лабораторні методи рекомендується застосовувати тільки за показаннями, які визначаються даними анамнезу або фізикального обстеження [2].

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В даний час «золотим стандартом» для діагностики вазовагальних синкопе є тілт-тест (провокація непритомності шляхом тривалого перебування пацієнта в стані пасивного ортостаза на поворотному столі). У здорових людей в нормі при проведенні проби підвищується АТ і частішає пульс. У хворих з вазовагальними СС через кілька хвилин у вертикальному положенні (головний кінець столу піднімають на 80°) відзначається різке зниження пульсу і / або зниження АТ і розвивається втрата свідомості. У горизонтальному положенні свідомість хворого відновлюється. Проведення тілт-тесту показано при повторних, ймовірно вазовагальних, синкопе або синкопе неясного генезу, особливо з травматизацією і судомами [4, 5, 13, 17, 18, 20, 25, 32, 38, 39, 43].

Для діагностики синокаротидних синкопе використовують масаж каротидного синуса, який проводиться протягом 10 сек в горизонтальному положенні пацієнта. Це дослідження рекомендовано пацієнтам у віці старше 40 років з СС невстановленої етіології. Масаж каротидного синуса не проводиться у пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою, інсультом протягом останніх 3-х місяців або у пацієнтів з шумом на сонних артеріях. При проведенні дослідження обов'язковими умовами є: моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) і вимірювання АТ [3, 5, 8, 19].

Позитивний результат теста: асистолія протягом 3 сек і більше та / або падіння систолічного АТ нижче 50 мм рт.ст. Ці симптоми свідчать про гіперчутливість каротидного синуса [19, 22, 24, 41].

Інструментальні методи обстеження.

I. ЕКГ рекомендується проводити всім хворим з непритомністю. У 2-11% пацієнтів з СС є патологічні зміни на ЕКГ, що свідчать про аритмогенний характер СС. У цих випадках високий ризик виникнення раптової коронарної смерті [5, 8, 10, 11, 20, 26, 32, 40, 41, 43]. При аритмогенних СС на ЕКГ можливі такі зміни [12, 13, 17, 18, 19, 22, 24, 36]:

1. Біфасцикулярна блокада (комбінація блокади будь-яких гілок лівої ніжки - передньоверхньої і задньонижньої гілок лівої ніжки пучка Гіса і блокада правої ніжки пучка Гіса).
2. Скорочення інтервалу PQ при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта.
3. Інші аномалії атріовентрикулярного проведення (триваліст QRS 0,12 сек і більше).
4. Атріовентрикулярні блокади (Мобітц I і інші варіанти).
5. Синоатріальна блокада.
6. Блокада правої ніжки пучка Гіса і елевация сегмента ST у відведеннях V1 - V3 (синдром Бругада).
7. Асимптоматична брадикардія з ЧСС <50.
8. Подовження інтервалу QT.

II. Холтеровське моніторування ЕКГ проводиться при синкопе неясного генезу, при захворюваннях серця, для виключення аритмогенного генезу непритомності. Приблизно у 4% пацієнтів з СС при холтеровському ЕКГ-моніторингу виявляються аритмії. Відсутність аритмії під час непритомності виключає роль аритмії в його розвитку [5, 19, 20, 24].

III. Ехокардіографія дозволяє виявити органічне ураження серця. Менш ніж у 5% пацієнтів з СС цей симптом свідчить про маніфестацію дилатаційної або гіпертрофічної кардіоміопатії, міксому передсердя, ознаки яких можна виявити на ехокардіографії. Ехокардіографія дає можливість виявити пролапс мітрального клапана, який може бути причиною непритомності в 4,6-18,5% випадків [30, 34, 35, 37].

IV. Тест з фізичним навантаженням (велоергометрія, тредміл-тест).

При проведенні тесту з фізичним навантаженням постійно фіксуються дані ЧСС, АТ і ЕКГ, діагностуються кардіогенний і рефлекторний синкопе. Синкопе, що розвивається під час навантаження, супроводжується гіпотензією без брадикардії - кардіогенний. Синкопе, що виникає відразу після фізичного навантаження, характеризується гіпотензією і брадикардією або асистолією - рефлекторний. СС, які провокуються фізичним навантаженням, виявляються в ході проведення цього тесту в 5% випадків [19, 34, 22, 38, 39].

V. Електроенцефалографія – використовується для диференціальної діагностики непритомності та епілептичних нападів [18, 19].

VI. Рентгенівська комп'ютерна томографія і магнітно-резонансна томографія ГМ застосовується для оцінки структурно-функціонального стану ГМ [17, 19, 32].

ЛІКУВАННЯ

Головна мета лікування – збільшити виживання пацієнтів, попередити фізичні травми і повторні синкопе.

Вияснення причини синкопе грає ключову роль у виборі методів лікування [14, 19, 41, 42].

Лікування всіх СС проводиться під час нападу і в міжнападний період.

У момент виникнення непритомності пацієнту потрібно надати горизонтальне положення, підняти ноги (кут 30-45°), забезпечити доступ свіжого повітря і вільне дихання: розстібнути ремінь, комір, послабити краватку. Медикаментозне лікування включає засоби, які рефлекторно діють на центри дихання і серцево-судинну регуляцію – це вдихання парів нашатирного спирту, обприскування обличчя та шиї холодною водою [2, 9].

При різкому зниженні АТ вводять п/ш 1% 1,0 розчину мезатону, 20% 1,0 розчину кофеїну, 25% 1,0-2,0 розчину кордіаміну. При брадикардії або асистолії - 0,1% 0,5-1,0 розчину атропіну сульфату, непрямий масаж серця. При порушеннях серцевого ритму застосовують антиаритмічні препарати [2, 9, 14].

В міжнападний період лікувальні заходи проводяться після комплексного обстеження пацієнта, повинні бути адекватні основному захворюванню та причині непритомності [2, 19, 22].

В міжнападний період при синкопе використовують немедикаментозну і медикаментозну терапію [2, 17, 19, 22].

Немедикаментозна терапія полягає в зміні способу життя пацієнта. Заходи немедикаментозного лікування спрямовані на усунення чинників, що провокують СС.

Медикаментозну терапію починають при повторних синкопе і неефективності немедикаментозних методів лікування [2, 22].

При нейрогенних синкопе застосовують седативні препарати (ново-пасит, препарати собачої кропиви, валеріани) або психотропні засоби (клоназепам, грандаксин) [9].

Препаратами вибору при вазовагальних синкопе є β -адреноблокатори (наприклад, атенолол – 25-100 мг/добу), флудрокортизон (мінералокортикоїд) – 0,1-0,4 мг/добу, мідодрін (α 1-адреноміметик периферичної дії) – 2,5-5 мг 2-3 рази в денний час [2].

Останніми роками при вазовагальних синкопе використовують пароксетин, який діє на серотонінові рецептори периферичних судин, що запобігає периферичній вазодилатації. Призначають по 20 мг щоденно вранці 4-8 тижнів [9].

При синокаротидній непритомності рекомендовано застосування вазоконстрикторних препаратів (наприклад, мідодрін), при неефективності - розглядають питання про імплантацію електрокардіостимулятора [2, 19, 22].

Лікування пацієнтів з кардіогенною непритомністю входить в компетенцію кардіолога і залежить від основного захворювання [2, 5, 20, 34, 35].

При ортостатичній непритомності рекомендують збільшити вживання рідини (соки, вода) до 2,5-3,0 літрів на добу, солі – до 2-4 г/добу з метою затримки рідини і нормалізації

АТ. Найбільш ефективним є флудрокортизон (0,5-1 мг/добу), при неефективності флудрокортизону призначають мідодрін (2,5-5 мг 3 рази на день) [2, 9, 21, 23, 27, 28].

З метою попередження розвитку ортостатичної гіпотензії пацієнтам рекомендують компенсаторне напруження м'язів ніг при переході у вертикальне положення [19, 22].

ВИСНОВКИ

Літературні дані дозволяють стверджувати, що непритомність – це симптом, який може спостерігатись і в здорових людей. Прогноз для хворих з синкопе практично цілком залежить від характеру основного захворювання [20]. Знання щодо різноманітних проявів СС дадуть змогу своєчасно їх розпізнавати, диференціювати та призначати адекватне лікування [9]. Природа повторних епізодів СС неуточненого генезу з відсутністю видимої органічної патології центральної нервової і серцево-судинної систем вимагає подальшого вивчення [20].

REFERENCES

- Konopl'ova L.F., Horda I.I. Synkopal'ni stany: klyuchi do diahnozu. Terapiya. Ukrayins'kyi medychnyi visnyk. №3 (35). 2009: 35-41.
- Mishchenko T.S. Synkopal'nye sostoyaniya v praktike nevrologa. Novosti meditsyny i farmatsii. № 277. 2009: 6-12.
- Nagornaya N.V., Chetverik N.A., Pshenichnaya Ye.V. Synkopal'nye sostoyaniya kak problema detskoj kardiologii. Zdorov'ye rebenka. № 5. 2008: 115-118.
- Shcherbakova A.G., Potapova M.V., Amirov N.B. Synkopal'nye sostoyaniya: uchebno-metodicheskoye posobiye dlya slushateley poslevuzovskogo i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya. Kazan; 2011: 54.
- Frolov A.I., Pelekh N.V., Mishchenko T.S. Synkopal'nye sostoyaniya v kardiologicheskoy i nevrologicheskoy praktike. Praktichna angiologiya: vidannya dlya likarya- praktika. № 3. 2008: 53-56.
- Brignole M. Management of syncope. ESC Guidelines Desk reference (Compendium of ESC Guidelines). 2007: 279-286.
- Sutton R. The economics of treating vasovagal syncope. PACE. № 20. 1997: 49-50.
- Vershin A.L., Talibov O.B., Lukashov M.I. Algoritm diagnostiki i lecheniya sinkopal'nykh sostoyaniy na dogospital'nom etape. Meditsyna neotlozhnykh sostoyaniy. №1. 2005: 85-91.
- Zozulya I.S., Zozulya A.I. Synkopal'ni stany: klinichna kartyna, diahnozyka, nevidkladna dopomoha. Medytsyna neotlozhnykh sostoyaniy. №3-4. 2015: 5-8.
- Costantino G., Perego F., Dipaola F. et al. STePS Investigators. Short^o and long^o term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short Term Prognosis of Syncope) study. J Am Coll Cardiol. Vol. 51. 2008: 276-283.
- Ponomarov V.V. Nevrologicheskiye aspekty sinkopal'nykh sostoyaniy. Meditsynskiyeh novosti. № 5. 2006: 41-45.
- Ponomarev V.V., Yevstigneyev V.V. Synkopal'nye sostoyaniya: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, lecheniye. Minsk; 2006: 34.
- Zhdan V.M., Ivanyts'kyi I.V., Babanina M.Yu. et al. Nevidkladni stany v praktitsi simeynoho likarya. Navchal'nyi posibnyk pidhotovleniy dlia likariv-interniv ta likariv-kursantiv z fakhu «Zahal'na praktyka-simeyna medytsyna», «Terapiya». Poltava; 2015: 402.
- Gorokhovskaya G.N., Nikolin O.P., Yun V.L. Obmoroki – mezhdistsiplinarnaya problema. Arkhiv vnutrenney meditsyny. №6 (14). 2013: 25-30.
- Zhuchkov N.A., Kutashov V.A. Synkopal'nye reflektornye i kardiogenne sostoyaniya. Meditsyna. T. 1. №4. 2016: 17-20.
- Zhdan V.M., Babanina M.Yu., Kitura Ye.M. Nevidkladni stany v praktitsi simeynoho likarya: metodychni rekomendatsiyi. Poltava; 2011: 41-44.
- Marushko Yu.V. Problema synkopal'nykh staniv u ditey na suchasnomu etapi. Zdorov'ya Ukrayiny. №3 (14). 2010: 33-35.
- Purdenko T.Y. Synkopal'nye neyrohennye y kardyohennye sostoyaniya. Svit medytsyny ta biolohiyi. № 2(50). 2015: 211-215.
- Rekomendatsii po dyahnozyke y lecheniyu synkopal'nykh sostoyaniy (2009). Medytsyna neotlozhnykh sostoyaniy. № 3. 2010: 108-121.
- Frolov A.Y. Synkopal'nye sostoyaniya pry narusheniyakh rytma serdtsa. Dyahnozyka y lecheniye. Materialy naukovy-praktychnoy konferentsiyi «Personifikovanyi pidkhdid do likuvannya khvorob orhaniv krovoobihu na osnovi dokazovoyi medytsyny» (Poltava, 15-16 chervnia 2017). Poltava; 2017: 91-99.
- Jones C., Loehr L., Franceschini N. et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure the atherosclerosis risk in communities study. Hypertension. Vol. 59. 2012: 913-918.
- Moya A., Sutton R., Ammirati F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. № 30. 2009: 2631-2671.
- Shibao C., Biaggioni I. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. Hypertension. Vol. 56. 2010: 1042-1044.
- Sud S., Klein G., Skanes A. et al. Predicting the cause of syncope from clinical history in patients undergoing prolonged monitoring. Heart Rhythm. Vol. 6. 2009: 238-243.
- Noskova T.Yu. Algoritm differentsial'noy diagnostiki sinkopal'nykh sostoyaniy. Nervnyie bolezni. № 4. 2007: 27-30.
- Tyurina T.V. Obmoroki kak faktor riska vnezapnoy serdechnoy smerti. Klinicheskaya praktika. № 4. 2014: 19-26.
- Fagard R., De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night time reverse dipping in elderly. Hypertension. Vol. 56. 2010: 56-61.
- Naschitz J., Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. Postgrad Med J. Vol. 83. 2007: 568-574.
- Carlos A. M. Evidence-based common sense: the role of clinical history for the diagnosis of vasovagal syncope. European Heart Journal. № 27. 2006: 253-254.
- Volosovets' O.P., Marushko Yu.V., Tyazhka O.V. Nevidkladni stany v pediatriyi: navchal'nyi posibnyk. Kharkiv; 2008: 200.
- Duplyakov D.V., Golovina G.A., Zemlyanova M.Ye. Postoyannaya kardiostimulyatsiya v lechenii vazovagal'nykh sinkopal'nykh sostoyaniy i sindroma karotidnogo sinusa. Kardiologiya. T. 51. №3. 2011: 74-80.
- Skuratova N.A. Synkopal'nyie sostoyaniya u detey. Meditsynskiyeh novosti. №2. 2010: 19-23.
- Gukov A.O., Zhdanov A.M. Problemy diagnostiki i lecheniya bol'nykh s nevrokardiogennymi sinkopal'nyimi sostoyaniyami. Kardiologiya. № 2. 2000: 92-96.
- Sychov O.S., Frolov A.I., Yepanchintseva O.A., Lizogub S.V. Synkopal'nyie sostoyaniya v kardiologicheskoy praktike. Medicus Amicus. №4. 2006: 12-13.
- Abdrakhmanov A.S. Variabel'nost' ritma serdtsa u bol'nykh s nevrokardiogennymi sinkopal'nyimi sostoyaniyami. Terapevticheskyy arkhiv. T. 81. №5. 2009: 75-77.

36. Zhdan V. M., Kitura Ye. M., Babanina M. Yu., Kitura O. Ye., Volchenko H. V., Tkachenko M. V., Shylkina L. M. Aktual'ni pytannya kardiologii v praktytsi simeynoho likarya: navch. posib. 2-e vyd., pererobl. i dop. Poltava; 2017: 248.
37. Olshansky B., Poole J., Johnson G., et al. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD^{HeFT} study. J Am Coll Cardiol. Vol. 51. 2008: 1277-1285
38. Antonios P. Provocation of Neurocardiogenic Syncope During Head-up Tilt Testing in Children: Comparison Between Isoproterenol and Nitroglycerin. Pediatrics Journal. № 119. 2007: 419-425.
39. Grubb B.P. Tilt table testing; concepts and limitation. PACE. V 20. № 1. 1997: 781-787.
40. Goldberger J., Cain M., Hohnloser S., et al. AHA/ACC Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from AHA Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. Vol. 118. 2008: 1497-1518.
41. Pierre B., Fauchier L., Breard L. et al. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. Europace. Vol. 10. 2008: 477-481.
42. Vardas P., Auricchio A., Blanc J., et al. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. Vol. 28. 2007: 256-267.
43. Pogodina A.V., Dolgikh V.V., Valyavskaya O.V. Elektrokardiologicheskaya kharakteristika TILT-indutsirovannykh kardioingibitornykh obmorokov u detey i podrostkov. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. № 2. 2012: 49-54.

Вклад авторів:

В порядку черговості авторства.

Конфлікт інтересів:

Автори не заявляють про конфлікт інтересів.

АВТОР ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Тетяна Й. Пурденко

вул. Станіславського, 10, кв.225, 36023 Полтава, Україна

тел: +380502892859

e-mail: typurdenko@gmail.com

Надіслана: 28.06.2018

Затверджена: 03.11.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

UDAR MÓZGU JAKO PIERWSZA MANIFESTACJA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

STROKE AS THE FIRST MANIFESTATION OF ATRIAL FIBRILLATION

Paweł Warmus, Monika Adamczyk-Sowa

KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI Z ODDZIAŁEM LEKARSKO- DENTYSTYCZNYM W ZABRZU, ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, ZABRZE, POLSKA

STRESZCZENIE

Migotanie przedsionków jest jedną z najczęstszych przyczyn udaru niedokrwiennego mózgu, szczególnie wśród osób starszych. Udar pochodzenia kardiogennego stanowi w zależności od badań około 15–25% udarów niedokrwiennych mózgu. Około 1/3 wszystkich udarów niedokrwiennych mózgu ma nieznaną przyczynę i szacuje się, że przyczyną kryptogennych udarów niedokrwiennych mózgu jest napadowe migotanie przedsionków. Migotanie przedsionków wykryte *de novo* stanowi ponad 20% udarów niedokrwiennych mózgu. Rozpowszechnienie migotania przedsionków wzrosło prawdopodobnie z powodu starzenia się społeczeństwa oraz dokładniejszej diagnostyki. Diagnoza migotania przedsionków ma szczególne znaczenie, ponieważ udar niedokrwienny spowodowany migotaniem przedsionków cechuje się tendencją do nawrotowości, gorszym rokowaniem, dłuższym czasem hospitalizacji oraz większą śmiertelnością. Migotanie przedsionków w znacznym odsetku nie jest zdiagnozowane. W celach diagnostycznych najczęściej wykorzystuje się badanie Holter EKG. Diagnostyka powinna również obejmować długoterminowe badanie Holter EKG, ponieważ badanie całodobowe tylko w niewielkim odsetku wykrywa migotanie przedsionków. Rozpoznanie migotania przedsionków, w szczególności *de novo*, jest bardzo ważne w celu ustalenia dalszego postępowania terapeutycznego, jakim jest wprowadzenie antykoagulantów; antagonistów witaminy K oraz NOAC.

SŁOWA KLUCZOWE: czynniki ryzyka, leczenie, rokowanie, rozpowszechnienie

ABSTRACT

Atrial fibrillation is one of the most common causes of ischaemic stroke, especially among the elderly. Cardiogenic stroke accounts for approximately 15–25% of all ischaemic strokes, depending on different studies. About 1/3 of all ischaemic strokes have an unknown cause and it is estimated that paroxysmal atrial fibrillation contributes to cryptogenic ischaemic strokes. De novo atrial fibrillation accounts for even over 20% of ischaemic strokes. The number of patients with atrial fibrillation has probably increased due to the aging of the population and more precise diagnostic procedures. Detection of atrial fibrillation is of great importance because ischaemic stroke due to atrial fibrillation is characterized by a tendency to recurrence, worse prognosis, longer hospitalization and higher mortality. Atrial fibrillation remains undiagnosed in a large percentage of cases. Holter ECG monitoring is most often used for diagnostic purposes. However, the diagnostic process should also include long-term Holter ECG monitoring because atrial fibrillation is detected only in a small percentage of cases when 24-h ECG monitoring is used. Our paper stresses the fact that the diagnosis of atrial fibrillation, particularly *de novo*, is very important for further therapeutic treatment i.e. the use of anticoagulants i.e. both the antagonists of vitamin K and NOACs.

KEY WORDS: risk factors, treatment, prognosis, prevalence

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1829-1834

WSTĘP

Migotanie przedsionków cechuje się szybką (350–750 / min), nieskoordynowaną aktywacją przedsionków, prowadzącą do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemiary rytm komór [1]. Ze względu na objawy oraz czas trwania wyróżnia się pięć typów migotania przedsionków: rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, przetrwałe długo trwające oraz utrwalone [2]. Stanowi ono niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu [3]. Migotanie przedsionków o etiologii niezastawkowej zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego pięciokrotnie i siedemnastokrotnie u osób z reumatyczną wadą zastawkową serca [4]. Najistotniejsze

znaczenie w etiologii udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków przypisuje się tworzeniu i uwalnianiu skrzepin z lewego przedsionka, powstałych w wyniku zastoju krwi w pozbawionym funkcji mechanicznej przedsionku. [4]. Przyczyną powikłań zakrzepowo-zatorowych może być spowolniały przepływ krwi w tętnicach mózgowych będący wynikiem niedomogi hemodynamicznej obserwowanej głównie w czasie arytmii z szybką czynnością komór [4]. Do głównych przyczyn sercowych migotania przedsionków zalicza się m. in. wady zastawkowe, chorobę niedokrwienną serca, niewydolność serca oraz kardiomiopatie. Ważnym czynnikiem etiologicznym migotania przedsionków jest nadczynność tarczycy. Uszkodzony ośrodkowy układ ner-

Tabela I. Porównanie doustnych leków przeciwkrzepiających niebędących antagonistami witaminy K (NOAC).

	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Mechanizm działania	Inhibitor trombiny	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa	Bezpośredni inhibitor czynnika Xa
Czas półtrwania [h]	12-17	5-13	9-14	10-14
Wydalenie	80% nerki	60% wątroba 33% nerki	27% nerki	50% nerki
Dawka	2x150 mg 2x110 mg	1x20 mg	2x5 mg	1x30 mg 1x60 mg
Skuteczność w porównaniu z warfaryną w profilaktyce udaru mózgu	2x150 mg- większa 2x110 mg-podobna	podobna	podobna	podobna
Ryzyko mózgowych powikłań krwotocznych w porównaniu do warfaryny	mniejsze	mniejsze	mniejsze	mniejsze

wowu może także mieć wpływ na aktywację autonomiczną i systemową reakcję zapalną układu nerwowego [5]. Migotanie przedsionków może być nieme i jawne klinicznie [6–8]. Objawami podmiotowymi sugerującymi możliwość jego występowania są: kołatania serca, zwroty głowy, omdlenie, duszność, niewydolność serca lub zmęczenie [6, 8]. W naszym artykule chcemy zaznaczyć, że rozpoznanie migotania przedsionków, szczególnie *de novo*, jest bardzo ważne w celu dalszego postępowania terapeutycznego oraz zwrócić uwagę na znaczenie migotania głównie wśród pacjentów z udarem mózgu.

EPIDEMIOLOGIA

Migotanie przedsionków to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa i najczęstszy czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu [9]. Łączną częstość występowania AF wśród osób w wieku ≥ 20 lat szacuje się na około 3% [2]. Jest ona większa wśród osób starszych, u kobiet oraz u pacjentów z takimi schorzeniami, jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba wieńcowa, wady zastawkowe, otyłość, cukrzyca lub przewlekła choroba nerek [2]. Udar pochodzenia kardiogenne stanowi w zależności od badań około 15–25% udarów niedokrwiennych mózgu [10]. Zachorowalność na migotanie przedsionków rośnie wśród osób starszych, ale także wśród osób młodych [11]. Engdahl i wsp. w procesie skriningowym zdiagnozowali 4,7% nowych przypadków migotania przedsionków u osób w wieku 75–76 lat w porównaniu do rozpowszechnienia migotania przedsionków do 14% w tej grupie wiekowej [12]. U około 20% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu stwierdzono wcześniej migotanie przedsionków [13]. Częstość wcześniej niezdiagnozowanego migotania przedsionków może być znacząca wśród pacjentów z ryzykiem migotania przedsionków i udaru mózgu [14]. Około 1/3 wszystkich udarów niedokrwiennych ma nieznaną przyczynę i przypuszcza się, że ich przyczyną jest nieme klinicznie napadowe migotanie przedsionków [3]. Pacjenci są także bardziej narażeni na udar niedokrwienny

mózgu w związku z brakiem leczenia antykoagulacyjnego [3]. W retrospektywnym kohortowym badaniu fińskim u 20,8% pacjentów z udarem niedokrwiennym lub TIA wykryto migotanie przedsionków *de novo* w porównaniu do grupy kontrolnej, którą stanowili pacjenci z udarem krwotocznym mózgu, u których migotanie przedsionków stwierdzono w 1,9% [3]. Wśród pacjentów poniżej 75. roku życia, bez czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, migotanie przedsionków stwierdzono aż u 37% [3]. Pacjenci z wykrytym po raz pierwszy migotaniem przedsionków byli młodszy, mieli wyższy puls, otrzymali mniej punktów w skali CHA₂DS₂-VASc niż pacjenci z wcześniej wykrytym migotaniem przedsionków, którzy częściej byli obciążeni nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, miażdżycą, niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca i zabiegiem operacyjnym w ciągu 30 dni od wystąpienia udaru [3]. Współczynnik występowania migotania przedsionków wykrytego *de novo* może być podwyższony w ciągu miesiąca po udarze mózgu w porównaniu do późniejszych obserwacji [3]. Niewada i wsp. w rejestrze szpitalnym przeprowadzonym w latach 2001–2002 wykazali, że co trzeci pacjent z udarem niedokrwiennym mózgu chorował na migotanie przedsionków [15]. Liczba incydentów naczyniowych spowodowanego migotaniem przedsionków w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła trzykrotnie [16]. Znacząca liczba pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu może mieć napadowe i nieme klinicznie migotanie przedsionków [16, 17]. Nieme klinicznie migotanie przedsionków jest znaczącym predykatorem klinicznego migotania przedsionków oraz jest związane ze wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu, ale niższego niż w klinicznym migotaniu przedsionków [18]. Rajiv i wsp. przeprowadzili metaanalizę 11 badań z bazy danych Pubmed i Embase w celu zbadania danych dotyczących niemego klinicznie migotania przedsionków u pacjentów z udarem mózgu i wszczepionymi do serca monitorującymi urządzeniami elektronicznymi [18]. Nieme klinicznie migotanie przedsionków zanotowano u 35% pacjentów z wszczepionymi do serca urządzeniami elektronicznymi w czasie obserwacji

Tabela II. Skala CHA₂DS₂-VASc

	Czynnik ryzyka	Punkty
C Congestive heart failure/LV dysfunction	Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
H Hypertension	Nadciśnienie tętnicze	1
A Age	Wiek ≥75 lat	2
D Diabetes mellitus	Cukrzyca	1
S Stroke	Przebyty udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
V Vascular Disease	Choroba naczyniowa (przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszki miażdżycowe w aorcie)	1
A Age	Wiek 65–74 lat	1
Sc Sex category	Płeć żeńska	1

trwającej od powyżej roku do 2,5 roku [18]. Natomiast u 29% pacjentów zanotowano nieme klinicznie migotanie przedsionków w czasie 30 dni poprzedzających udar niedokrwienny mózgu [18]. W badaniu EORP-AF pacjenci z jawnym klinicznie migotaniem przedsionków stanowili 40% badanych, a wśród nich ponad połowa miała łagodne objawy [3, 19]. Inne tachyarytmie nadkomorowe (np. częstoskurcz przedsionkowy, trzepotanie przedsionków) mogą być także istotnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu [16].

CZYNNIKI RYZYKA WSPÓLISTNIEJĄCE Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 to czynniki ryzyka najczęściej współistniejące z migotaniem przedsionków [10]. Choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia (w tym dysfunkcja lewej komory) oraz wady zastawek serca także przyczyniają się do migotania przedsionków [10]. U osób młodszych bez obciążeń naczyniowych i bez choroby niedokrwiennej serca, migotanie przedsionków jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu [3], dlatego zwężenie tętnic szyjnych poniżej 50% powinno ukierunkować diagnostykę w kierunku przyczyny kardiogennej.

ROKOWANIE

Udar mózgu spowodowany migotaniem przedsionków charakteryzuje się tendencją do nawrotów, większą śmiertelnością i gorszym rokowaniem [10–11, 20], także wśród pacjentów poddanych leczeniu trombolitycznemu [21]. Szacuje się, że u 20% chorych z migotaniem przedsionków po pierwszym udarze mózgu w ciągu 14 dni dochodzi do kolejnego incydentu naczyniowego, a śmiertelność w tej grupie chorych w ciągu roku od zachorowania wynosi nawet 50% [4]. We wspomnianym badaniu fińskim u pacjentów z wcześniej wykrytym migotaniem przedsionków śmiertelność 30 dniowa była wyższa niż u pacjentów z migotaniem przedsionków wykrytym *de novo* (15,1 vs. 8,%) [3]. Wcześniej wykryte migotanie przedsionków pozostało niezależnym czynnikiem 30-dniowej, śmiertelności nawet po wykluczeniu czynników zakłócających, takich jak: wiek,

płeć, dyslipidemia, choroba niedokrwienna serca *etc* [3]. Sposato i wsp. porównali ryzyko nawrotowego udaru niedokrwiennego mózgu i rozpowszechnienie choroby niedokrwiennej serca w trzech różnych grupach: pacjentów z rytmem zatokowym, pacjentów z migotaniem przedsionków zdiagnozowanym po udarze mózgu (AFDAS) i pacjentów ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków przed udarem mózgu (KAF) [22, 23]. W tym celu porównano dużą grupę badanych z bazy rejestru udarów w Ontario (23 000 pacjentów) w ciągu 10-letniej obserwacji [22, 23]. Wskaźniki nawrotowego udaru były podobne u pacjentów z rytmem zatokowym (8%) i AFDAS (7%), ale wyższe u osób z KAF (9,6%) [22, 23]. Brak różnicy w występowaniu powtórnego udaru mózgu w ciągu roku pomiędzy AFDAS i SR oraz mniejsze rozpowszechnienie choroby niedokrwiennej serca w AFDAS w porównaniu do KAF sugeruje, że patofizjologia AFDAS może różnić się od patofizjologii KAF [22, 23]. Okres hospitalizacji pacjentów z migotaniem przedsionków i udarem niedokrwiennym mózgu jest dłuższy i w konsekwencji powoduje to wzrost powikłań oraz kosztów leczenia [11]. System zdrowotny i leczenie migotania przedsionków jest odmienne w poszczególnych krajach [24]. Niestety system zdrowotny w poszczególnych państwach nie zapewnia jednakowego dostępu do diagnostyki i leczenia migotania przedsionków [24]. Przekłada się to na liczbę powikłań, w tym na zapadalność na udar niedokrwienny mózgu [24]. Rekomendacje mogą przyczynić się do polepszenia rokowania pacjentów z udarem mózgu i migotaniem przedsionków [24].

DIAGNOSTYKA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków jest często niezdiagnozowane i rozpowszechnienie tego schorzenia jest wyższe niż się notuje [10]. Dlatego powinno się wnikliwie przeprowadzić diagnostykę kardiologiczną u pacjentów podejrzanych o przyczynę sercowopochodną udaru niedokrwiennego mózgu, w tym ocenę jam serca (echokardiografia lub TEE) oraz diagnostykę w kierunku nadczynności tarczycy, która jest pozasercowym czynnikiem etiologicznym migotania przedsionków [2]. Już w trakcie pobytu pacjenta w izbie przyjęć lub na szpitalnym oddziale ratunkowym należy ocenić tętno i wykonać pierwszy zapis EKG. Z metaanalizy badań wynika, że migotanie przed-

sionków udaje się wykryć w 7,7% przypadków na izbie przyjęć, w 5,1% w trakcie hospitalizacji, w 10,7% w ambulatorium w trakcie pierwszej wizyty i w 16,9% w trakcie drugiej wizyty [18]. Ciągły zapis powinien być rozpoczęty zaraz po przyjęciu do szpitala [1]. W tym celu dysponujemy 24-godzinnym badaniem Holter EKG oraz przedłużonym badaniem Holter EKG. Całodobowe monitorowanie czynności bioelektrycznej serca jest najczęściej stosowanym narzędziem do diagnostyki migotania przedsionków, jednak u chorych z kryptogennym udarem mózgu umożliwia ono wykrycie migotania przedsionków zaledwie w 2% przypadków [4]. Długoterminowe monitorowanie zapisu EKG daje większą szansę na wykrycie migotania przedsionków [25] i powinno być zarezerwowane dla pacjentów z kryptogennym udarem mózgu oraz udarem podejrzanym o tło zatorowe [26]. Migotanie przedsionków często ma związek z udarem kryptogennym wówczas, gdy nie zarejestrowane zostało w EKG [10]. Jabaudon i wsp. w grupie 149 pacjentów po udarze mózgu i TIA w 7-dniowym monitorowaniu EKG wykazali migotanie przedsionków u 5,7% badanych, u których arytmii nie zdiagnozowano za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG i monitorowania całodobowego [27]. W badaniu przeprowadzonym przez Gladstone i wp. nowe migotanie przedsionków ujawniono wśród 16,1% pacjentów w trakcie 30-dniowego monitorowania EKG i wśród 3,2% pacjentów w trakcie 24-godzinnego monitorowania EKG [28]. Ambulatoryjne 30-dniowe monitorowanie znacząco polepszyło wykrywalność migotania przedsionków w porównaniu do krótkiego zapisu EKG [28]. W prospektywnym badaniu klinicznym obejmującym 57 ośrodków w Europie i Stanach Zjednoczonych użyto wszczepionych urządzeń monitorujących czynność serca w celu wykrycia migotania przedsionków u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ale bez wcześniejszej diagnozy migotania przedsionków [14]. Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali w skali CHADS2 co najmniej 3 punkty [14]. Około 90% pacjentów prezentowało niespecyficzne symptomy mogące sugerować migotanie przedsionków takie jak: zmęczenie, duszność i kołatanie serca [14]. Badanie trwało 30 miesięcy [14]. U 29,3% osób zanotowano epizod migotania przedsionków trwający 6 lub więcej minut w 18. miesiącu badania (pierwotny punkt końcowy) [14]. Wśród pacjentów spełniających pierwotny punkt końcowy 10,2% miało jeden lub więcej epizodów migotania przedsionków trwających 24 godziny lub dłużej [14]. Doustna terapia przeciwkrzepliwa nie była zastosowana wśród 56,3% z nich [14]. 1/3 pacjentów nie prezentuje migotania przedsionków, pomimo monitorowania EKG [14]. Migotanie przedsionków może nie zostać wykryte u pacjentów, którzy zostali poddani monitorowaniu 30-dniowemu [14]. Randomizowane badanie kontrolne CRYSTAL-AF było przeprowadzone wśród pacjentów z kryptogennym udarem mózgu i porównywało skuteczność diagnostyczną zaimplantowanych kardiomonitorów do standardowej diagnostyki migotania przedsionków, ujawniając nowe przypadki migotania przedsionków w 8,9% po 6 miesiącach i w 12,4% po 12 miesiącach obserwacji [29]. Podsumowując, ostateczny czas monitorowania EKG wydaje się być nieokreślony [25]. Dlatego dalsze badania dotyczące wartości diagnostyki w kierunku niemego klinicznie migotania przedsionków i leczenia profilaktycznego są jak najbardziej

uzasadnione. Wczesne wykrycie migotania przedsionków u starszych osób jest bardzo ważne, ponieważ migotanie przedsionków jest często bezobjawowe i jego pierwsza manifestacja może powodować udar niedokrwienny mózgu [30]. Według wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC) u chorych z migotaniem przedsionków powyżej 65. roku życia zalecono aktywne promowanie wykrywania arytmii poprzez badanie tętna i wykonanie zapisu EKG w przypadku niemierności [4]. Badanie LictoAF ocenia motywację i zdolność starszych osób do nauki kontroli pulsu oraz jego regularnego pomiaru [30]. Samokontrola jest pomocna w wykrywaniu nowego migotania przedsionków [30]. W badaniu wzięło udział 205 osób powyżej 75. roku życia [30]. Warunkiem udziału w badaniu było: uzyskanie 24 lub więcej punktów w skali MMSE, obsługa komputera w domu, niezależność w życiu codziennym oraz niskie tętno [30]. Czterech uczestników zaobserwowało już w ciągu miesiąca incydenty migotania przedsionków [30]. Badanie to sugeruje, że starsi, aktywni ludzie są zmotywowani do kontroli pulsu pod warunkiem przeprowadzenia efektywnej edukacji w celu wykrywania bezobjawowego migotania przedsionków [30]. Podwyższone wartości D-dimerów i BNP można stwierdzić w udarach o etiologii sercowopochodnej. [31]. Tło kardiogenne udaru może sugerować nagły początek, znaczny deficyt neurologiczny (powyżej 10 pkt w skali NIHSS) oraz gwałtowną poprawę stanu neurologicznego u 25% pacjentów [32]. W badaniach obrazowych (MR lub TK) występują rozsiane w czasie i przestrzeni ogniska niedokrwienne z zakresu różnych obszarów unaczynienia [32]. Typowe są również rozległe płatowe ogniska zawałowe lub zmiany ogniskowe o klinowatym kształcie, średnicy >2 cm i lokalizacji korowej oraz wczesne, wtórne ukrwotoczenie ognisk niedokrwiennych, do którego dochodzi u około 70% pacjentów [32]. Charakterystyczną lokalizacją jest kora mózgu i mózdzek [32]. Uszkodzenie kory wyspowej zwiększa prawdopodobieństwo diagnozy migotania przedsionków [23].

LECZENIE

Istotne jest szybkie zdiagnozowanie migotania przedsionków w celu włączenia leczenia zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu [14, 33]. Migotanie przedsionków często diagnozowane jest po pierwszym w życiu TIA głównie u osób w średnim wieku [3]. Według zaleceń *European Heart Rhythm Association* dotyczących diagnostyki i postępowania u chorych z niemym klinicznie migotaniem przedsionków konieczna jest poszerzona diagnostyka EKG i włączenie odpowiedniego leczenia [34]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ECS z 2016 roku, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być już włączone u mężczyzn z 1 punktem w skali CHA2DS2-VASc i u kobiet z 2 punktami w skali CHA2DS2-VASc [2] (Tab. II). Coraz częściej w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu zastosowanie mają antykoagulanty [35], ale nawet u pacjentów z wysoką punktacją w skali CHA2DS2-VASc są one nadal zbyt rzadko stosowane. Szacuje się, że roczna zapadalność na udar mózgu u chorych z migotaniem przedsionków nieleczonych antykoagulantami wynosi 4,9–5,7% [4]. Czas włączenia doustnego leczenia antykoagulacyjnego po wystąpieniu niedokrwiennego udaru

mózgu zależy przede wszystkim od ciężkości udaru mózgu oraz od kontroli nadciśnienia tętniczego [2, 6]. W TIA można włączyć leki przeciwkrzepliwie natychmiast po incydencie. W niewielkim udarze (NIHSS <8 pkt) po trzech dniach, w udarze umiarkowanym (NIHSS 8–15 pkt) po 6 dniach i w ciężkim udarze (NIHSS \geq 16 pkt) po 12 dniach od incydentu naczyniowego [2]. Przed włączeniem leczenia należy wykluczyć ukrwotocznienie [2]. U pacjentów z migotaniem przedsionków po krwotoku mózgowym należy rozpocząć leczenie przeciwkrzepliwie po 4–6 tygodniach od incydentu, pod warunkiem uzyskania kontroli przyczyny krwawienia i wykluczenia krwawienia za pomocą badań neuroobrazowych [2]. Leki przeciwkrzepliwie można podzielić na antagonistów witaminy K, do których zalicza się warfarynę i acenokumarol oraz na leki nowej generacji (NOAC – doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K), do których zalicza się: rywaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban (Tab. I) [2]. Antykoagulanty redukują ryzyko udaru mózgu o około 2/3 [2, 11, 33, 36], śmiertelność o 1/4 [2] i są skuteczniejsze niż ASA u pacjentów z migotaniem przedsionków w prewencji udaru niedokrwiennego mózgu [2, 11, 25]. Badania dowodzą, że stosowanie warfaryny może zmniejszyć ryzyko udaru mózgu [7] nawet o 68%, a śmiertelność o 25% w porównaniu do *placebo* [35]. W trakcie stosowania warfaryny w niezastawkowym migotaniu przedsionków należy utrzymywać INR w przedziale 2–3 [35]. Obecnie VKA są jedynymi lekami o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z FA i reumatyczną wadą zastawki mitralnej lub niemechaniczną protezą zastawkową serca [2]. Coraz częściej stosuje się leki przeciwkrzepliwie nowej generacji, które nie wymagają monitorowania wskaźnika INR, co z kolei jest bardzo kłopotliwe ze względu na nierzadko występujące po udarze mózgu ograniczenia ruchowe oraz intensywny proces rehabilitacyjny [4]. NOAC istotnie redukują ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu i zatoru w porównaniu do warfaryny [36]. Bardzo ważne jest oszacowanie korzyści i ryzyka płynących ze stosowania tego leczenia. Ryzyko krwawienia w przypadku stosowania antykoagulantów wynosi około 2–8% na rok oraz 0,9% w przypadku stosowania ASA [37]. NOAC istotnie zmniejszają ryzyko krwawienia do OUN w porównaniu do antagonistów witaminy K [36]. Leczenie za pomocą NOAC niesie wiele korzyści w porównaniu z lekami starszej generacji, w tym mniej interakcji z innymi lekami, przewidywalny efekt działania, mniejsze ryzyko krwotoków, szybki początek i koniec działania [2]. Nowe leki przeciwkrzepliwie zyskują coraz większe uznanie zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów, przede wszystkim ze względu na ich doustne podawanie i korzyści wynikające z wyeliminowania wymogu regularnych kontroli układu krzepnięcia krwi [2]. Zaleca się NOAC jako leczenie preferowane w stosunku do VKA lub ASA u pacjentów z FA po udarze mózgu [2]. U pacjentów, u których w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego wystąpił TIA lub udar mózgu należy ocenić przestrzeganie zaleceń przez pacjenta [2]. W przypadku świeżego udaru niedokrwiennego mózgu można zastosować leczenie trombolityczne, gdy INR <1,7 (dla VKA) lub po 48 godzinach od ostatniej dawki (dla NOAC) [2]. W przypadku stosowania dabigatranu dysponujemy monoklonalnym przeciwciałem – idarucyzumabem [2].

Alternatywą dla leczenia przeciwkrzepliwego jest zamknięcie i wyłączenie uszka lewego przedsionka u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu, szczególnie u których są przeciwwskazania do farmakoterapii [2].

PODSUMOWANIE

Migotanie przedsionków to choroba znacznie zwiększająca ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu [4]. Jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową i występuje coraz powszechniej z powodu starzenia się społeczeństwa i dłuższego przewidywanego czasu życia [2, 9]. Bardzo często pierwszą manifestacją migotania przedsionków jest udar niedokrwienny mózgu [3, 14–18]. W zależności od badania udar spowodowany migotaniem przedsionków wykrytym *de novo* stanowi ponad 20% udarów niedokrwiennych mózgu [3]. Udary niedokrwienne mózgu o etiologii kardiogennej cechują się gorszym rokowaniem i wyższą śmiertelnością niż udary o innej etiologii [4, 10–11, 20, 21]. Nieme klinicznie migotanie przedsionków jest szczególnie groźne, ponieważ późne włączenie leczenia wiąże się z wysokim ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu i gorszym rokowaniem, dlatego szczególnie ważne jest wczesne zdiagnozowanie migotania przedsionków, które nie zawsze jest możliwe [14, 33]. Nie ustalono jak długo musi być prowadzone monitorowanie zapisu EKG, ale wyniki badań pokazują jednoznacznie, że im dłuższy czas rejestracji, tym większa szansa na wykrycie arytmii [14, 25–26, 28–29]. Obecnie, poza standardowym badaniem EKG, dysponujemy badaniem Holter EKG i dzięki temu możemy wydłużyć czas rejestracji zapisu czynności bioelektrycznej serca. W celu ciągłej rejestracji zapisu EKG zastosowanie mają wszczepialne do serca monitorujące urządzenia elektroniczne [14]. W leczeniu migotania przedsionków, oprócz starszej generacji leków (VKA), mamy do dyspozycji leki nowej generacji (NOAC), które charakteryzują się dużą skutecznością i profilem bezpieczeństwa [2]. NOAC są preferowane w stosunku do VKA u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu [2]. Alternatywą dla antykoagulantów jest zapobieganie zatorom poprzez zamknięcie uszka lewego przedsionka [2]. W dobie coraz większych możliwości leczenia migotania przedsionków bardzo ważne jest jego wczesne wykrycie, zmniejszenie ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu i w związku tym ograniczenie niepełnosprawności oraz zwiększenie czasu przeżycia społeczeństwa.

PIŚMIENNICTWO

1. Szczekliki A Gajewski P. Choroby Wewnętrzne. Kraków: Kompendium Medycyny Praktycznej; 2009, 168-169.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiologia Polska* 2016;1363-1443.
3. Jaakkola J, Mustonen P, Kiviniemi T et al. Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2016;11(12).
4. Tracz J, Gorczyca-Michta I, Jarząbek K, Kołodziejaska E, Woźniakowska-Kapłon B. Stroke — the first manifestation of atrial fibrillation: a report of two clinical cases. *Folia Cardiologica* 2015;10(2):136-141.

5. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500-1515.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-1678.
7. Barbarossa A, Guerra F, Capucci A. Silent atrial fibrillation: a critical review. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(3):1138.
8. Kirchhof P, Breithardt G, Alio Te et al. Personalized management of atrial fibrillation: proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NET work/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2013;15(11):1540-1556.
9. Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9.
10. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ormello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255-68.
11. Wen L, Wu J, Feng L, Yang L, Qian F. Comparing the economic burden of ischemic stroke patients with and without atrial fibrillation: a retrospective study in Beijing, China. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1789-1794.
12. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: Implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930-937.
13. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology* 2013; 40: 227–39.
14. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR. Incidence of Previously Undiagnosed Atrial Fibrillation Using Insertable Cardiac Monitors in a High-Risk Population: The REVEAL AF Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1120-1127.
15. Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D et al. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish national stroke prevention and treatment registry. *Stroke* 2006;37:1837-1843.
16. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495.
17. Sposato LA, Klein FR, Jauregui A et al. Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovascular Dis*. 2012;21:210-216.
18. Mahajan R, Perera T, Elliott A. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 0, 1–9 META-ANALYSIS.
19. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;128:509-518.
20. McGrath ER, Kapral MK, Fang J, Eikelboom JW, Conghaile Aó, Canavan M, O'Donnell MJ, Investigators of the Ontario Stroke Registry. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke. *Neurology* 2011;81(9):825-832.
21. Findler M, Molad J, Bornstein NM, Auriel E. Worse Outcome in Patients with Acute Stroke and Atrial Fibrillation Following Thrombolysis. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(5):293-295.
22. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE et al. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology* 2018;90:e925-e932.
23. Seiffge DJ, Tagawa M. Insights into atrial fibrillation newly diagnosed after stroke: Can the brain rule the heart? *Neurology*. 2018;90(11):493-494.
24. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and Management of Atrial Fibrillation and Stroke: Review of Data from Four European Countries. *Stroke Res Treat*. 2017:8593207
25. Pain D, Halperin JL. Stroke: finding atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Nat Rev Neurol* 2012;8:666-667.
26. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation* 2011;124:477486.
27. Jabaudon D., Sztajzel J., Sievert K. i wsp. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
28. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:3298-3304.
29. Sanna T, Diener HC, Passman RS et al. For the CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-2486.
30. Virtanen R, Kryssi V, Vasankari T, Salminen M, Kivelä SL, Airaksinen KE. Self-detection of atrial fibrillation in an aged population: the LietoAF Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(11):1437-1442.
31. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*. 2008;39(8):2280-2287.
32. Starzewski J, Pruszczyk P. Diagnostyka udaru kardiogenego. *Neurol Dypl* 2015 May.
33. Lubitz SA, Seshadri S, Benjamin EJ. Response by Lubitz et al to Letter Regarding Article, "Stroke as the Initial Manifestation of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study". *Stroke*. 2017;48(6).
34. Dobeanu D, Svendsen JH., Lewalter T et al. Current practice for diagnosis and management of silent atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:1223-1225.
35. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
36. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298-3304.
37. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.

Konflikt interesów;

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Paweł Warmus

Katedra i Klinika Neurologii.

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach .

ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze,

tel: 531-138-909;

e-mail: pawel.warmus86@gmail.com

Nadesłano: 03.09.2018

Zaakceptowano: 17.12.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

Александр Д. Гавловский, Ирина А. Голованова, Наталья В. Харченко
УКРАИНАСЬКА МЕДИЦИНСЬКА СТОМАТОЛОГІЧЕСЬКА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА, УКРАЇНА

Alexandr D. Gavlovsky, Iryna A. Holovanova, Natalia V. Kharchenko
UKRAINIAN MEDICAL DENTAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Наиболее частой формой расстройств у жертв экстремальных событий, которые трудно поддаются лечению и коррекции и проявляются психологическими, социальными и соматическими изменениями является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

Цель: Изучить опыт реабилитации участников на основе коммунального учреждения «Полтавский областной клинический госпиталь для ветеранов войны».

Материалы и методы: Использовались статистическое наблюдение, сводка и группировка материалов статистического наблюдения, метод абсолютных и относительных величин.

Обзор: В нашей стране психические расстройства при чрезвычайных обстоятельствах особенно интенсивно начали изучаться после Чернобыльской катастрофы. Этому вопросу посвящено значительное количество научных исследований. Значительное внимание уделялось анализу нервно-психических и психоневрологических расстройств и установлено, что у тех, кто находился в зоне с повышенной радиацией, психическая дезадаптация возникала через психологические травмы, а не под влиянием ионизирующего излучения.

Выводы: Популярным мероприятием для улучшения самочувствия оказалось занятия арт-терапией, где демобилизованные могли заниматься handmade, создавая собственными руками различного рода изделия. Также хорошим способом улучшения настроения для участников АТО были просмотры фильмов с определенной идеей, смыслом. Самой влиятельной терапией является релаксационные занятия, где воины могут абстрагироваться от всего и насладиться хорошей музыкой или пейзажами. Среди групповых занятий наиболее оговоренной стала тема «путь к миру», где ветераны могли пообщаться с психологом, выразить свои мысли и чувства, при необходимости посоветоваться на будущее.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттравматическое стрессовое расстройство, психологические травмы, психические нарушения, нервно-психические, психоневрологические расстройства

ABSTRACT

Introduction: The most common form of disorder in the victims of extreme events that are difficult to treat and correct and are manifested by psychological, social and somatic changes is post-traumatic stress disorder (PTSD).

The aim: To study the experience of rehabilitation of participants based on the municipal institution Poltava Regional Clinical Hospital for War Veterans.

Materials and methods: We used statistical observation, consolidation and grouping of materials of statistical observation, method of absolute and relative values.

Review: In our country, mental disorders in emergency situations began to be studied especially intensively after the Chernobyl disaster. A considerable amount of research is devoted to this issue. Neuropsychiatric and psychoneurological disorders were analyzed carefully and it was established that in those people who were in the enhanced radiation zone, mental maladaptation arose due to psychological traumas, but not because of ionizing radiation.

Conclusions: Art therapy turned out to be a popular activity for improving well-being, where the demobilized could do handmade work. Another good way to improve their mood was watching movies with a certain idea, sense. The most influential therapy is relaxation sessions, where the warriors can abstract their mind from everything and enjoy good music or landscapes. Among the group sessions, the "road to peace" theme was the most popular one, where veterans could communicate with a psychologist, express their thoughts and feelings, and, if necessary, consult for the future.

KEY WORDS: post-traumatic stress disorder, psychological traumas, mental disorders, neuropsychiatric, psychoneurological disorders

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1835-1840

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия во всем мире наблюдается рост количества различных катастроф, конфликтов в обществе и микросоциуме. Эта ситуация характе-

ризуется экстремальным воздействием на психику человека. Возникающие в дальнейшем психические расстройства иногда значительно затрудняют социально-психологическую адаптацию пострадавших

и соответственно снижают их трудовую активность.

Наиболее частой формой расстройств у жертв экстремальных событий, которые трудно поддаются лечению и коррекции и проявляются психологическими, социальными и соматическими изменениями является посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Данному вопросу в последние годы посвящается все больше научных исследований [Александровский Ю. А. 2005, Mellon SH, Gautam A, 2018]

Термин ПТСР был предложен М. J. Horowitz, который разработал диагностические критерии ПТСР, принятые за основу при составлении американской классификации болезней DSM-III (1976- 1980) [M.J. Horowitz, 1976; F.D.Jones, 1995]. Позже эти критерии претерпели некоторые изменения и в 1995 году были внесены в Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ-10) [А. В. Михальский, Ю. А. Царев, 2011]. По определению МКБ-10 ПТСР называется «отсроченная и / или затяжная реакция на стрессовое событие (кратковременную или затяжную) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которая в принципе может вызвать дистресс практически у любого человека».

Термин «расстройство» был использован осознанно, поскольку это не болезнь в полном смысле этого слова: по сути, это - нормальная реакция психики на ненормальные обстоятельства. К сожалению, эти симптомы и поведенческие признаки в большинстве случаев вызывают страдания и мешают личностному функционированию пострадавших [А. В. Михальский, Ю. А. Царев, 2011].

Начало ПТСР возникает вслед за травмой после латентного периода, который длится от нескольких недель до 6 месяцев. Течение волнообразное, иногда можно обнаружить хроническое течение на протяжении многих лет и устойчивое изменение личности после переживания катастрофы. Многие люди имеют опыт травматических событий: транспортные аварии, насилия в семье, боевые действия, стихийные бедствия, террористические акты, пожары и др.

Некоторые исследователи ПТСР считают [R. Ursano, 1994; Ю. А. Александровский, 2000], что переживания людей, подвергшихся воздействию различных катастроф, войны, если даже они не получили телесных повреждений, бесследно для них не проходят. Через несколько лет, после пережитой ситуации, у них развиваются различные невротические патохаректорологические стигмы. На их фоне часто формируются патологические состояния [Ch. R. Figley, 1978; J. Wieson, 1978]. Самые привычные формы травм, которые вызывают посттравматические нарушения - те, которые вводят индивида во внезапную, необычную фазу беспомощности и чрезвычайной опасности. ПТСР более серьезный и длится дольше, если стресс, вызванный людьми [1, pp.87-109].

В нашей стране психические расстройства при чрезвычайных состояниях особенно интенсивно начали изучаться после Чернобыльской катастрофы. Этому вопросу посвящено значительное количество научных исследований.

Значительное внимание уделялось анализу нервно-психических и психоневрологических расстройств и установлено, что у тех, кто находился в зоне повышенной радиацией, психическая дезадаптация возникала через психологические травмы, а не под влиянием ионизирующего излучения.

Изучались также вопросы клинической характеристики психических нарушений населения, проживающего в зоне радиационного загрязнения и психическим особенностям посттравматических стрессовых состояний у ликвидаторов аварии на ЧАЭС [2, С. 5-10.].

Анализ динамики психических расстройств населения Украины за 2004-2016 гг. свидетельствует о росте заболеваемости алкоголизмом, наркоманией, психосоматические расстройства, то есть тех расстройств, возникновению которых способствуют социально-экономические факторы. Контингент лиц, страдающих психическими расстройствами, в значительной степени пополняется за счет людей, пострадавших от военных действий, стихийных бедствий, аварий и катастроф [М. М. Матяш, Л. И. Худенко - Украинский журнал, 2016]. Ведущую роль среди патологического состава занимают патологии дыхательной системы. Однако вследствие неврологических заболеваний боеспособность снижается около 45% бойцов [Дарий И. В. 2016].

На постсоветском пространстве изучение механизма стресса происходило параллельно на физиологическом и психическом уровнях, иногда велись научные споры по определению механизма первичности процесса: патофизиологическая основа ПТСР или ПТСР вызывает патофизиологические изменения. Сегодня существуют сторонники обеих теорий, а также и третьей, что за холистическим принципом считает обе составляющие одним целым [3, С. 115-162.].

По вопросу, есть ли ПТСР нормальным ответом на ужасное событие, нет однозначного ответа. Долгое время ПТСР считали нормальным ответом на сильный стрессор, который действовал в течение длительного времени после исчезновения стрессора [4].

В большинстве выживших после ужасных травм, таких как война, Холокост или пытки, длительное ПТСР ни возникало [5].

В нескольких недавно проведенных исследованиях было показано, что ПТСР может развиваться и после воздействия слабых часто встречающихся стрессоров, например таких как автомобильные аварии, медицинские манипуляции или инфаркт миокарда [6].

Выделяют семь основных признаков ПТСР:

1. Травма должна содержать угрозу для жизни и индивид должен реагировать на нее интенсивным страхом, ощущением незащитности и ужасом. Индивид может или переживать лично, или быть свидетелем травмирующего события.
2. Травма переживается повторно в таких вариантах:
 - Частые навязчивые воспоминания о событии (пациент жалуется, что он не может прекратить думать о травме).

- Частые ночные кошмары, касающиеся данного события.
- 3. Индивид действует или чувствует себя так, будто событие повторяется, например флэш-бэки.
- 4. Избегает любых напоминаний о событии:
 - Избегание разговоров, мест, людей и событий, напоминающие о событии.
 - Ощущение обособленности от окружающих, эмоционального ограничения или чувство укороченного будущего.
- 5. Пациент чувствует устойчивое и интенсивное автономное возбуждение, которое содержит неадекватную настороженность и неадекватную реакцию испуга.
- 6. Симптомы должны длиться более 1 месяца.
- 7. Симптомы должны вызывать выраженный дистресс и нарушение основных сфер человеческой жизнедеятельности.

Психофизиология ПТСР заключается в том, что ПТСР является соматическим переживанием. Крайне интенсивные слуховые, зрительные, тактильные и вкусовые стимулы, действующие одновременно, в первую очередь могут вызвать нарушение способности мозга интегрировать их в содержательное переживание, то есть, построение истории травмы, которая интегрировала травму и «Я» и сочетала травму с предыдущей структурой. Обычно участвуют все слои мозга: ствол-гипоталамус, лимбическая система и неокортекс. Важно, что нейроны способны к непрерывному физическому изменению [7, С. 8-16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования изучить опыт реабилитации участников на основе коммунального учреждения «Полтавский областной клинический госпиталь для ветеранов войны».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались статистическое наблюдение, сводка и группировка материалов статистического наблюдения, метод абсолютных и относительных величин.

ОБЗОР И ОБСУЖДЕНИЕ

По материалам исследования Полтавского военного госпиталя демобилизованные мужчины были осмотрены врачами-психотерапевтами и было установлено, что из 264 человек 57 (21,6%) жалоб на психическое расстройство не указывают; 99 (37,5%) мужчин выражают жалобы на раздражительность, нарушение сна, забывчивость, бессонницу, кошмарные сновидения, истощение; 25 (9,5%) выражают на трудности в общении; 10 (3,8%) - на раздражительность, агрессию, нарушение памяти, плаксивость; 61 (23,1%) - на тревожность, апатию, снижение настроения, колебания настроения,

нарушение концентрации, внимания; в 52 (19,7%) из 264 присутствовали признаки психологических расстройств, соответственно в 212 (80,3%) человек признаков не обнаружено. Из 264 человек 92 (34,8%) поставлен диагноз здоровый; 78 (29,5%) мужчинам поставлен диагноз астено-невротическое расстройство; 21 (8,0%) мужчинам поставлен диагноз органическое астеническое расстройство; 71 (26,9%) человек присутствуют признаки психологического расстройства; 16 (6,1%) здоровые; 44 (16,7%) психотерапевтической симптоматики не выявлено; 61 (23,1%) - жалобы на умеренную раздражительность, нарушение сна, памяти, тревогу, бессонницу, апатию, замкнутость; 30 (11,4%) астено-невротическое расстройство органического происхождения; 82 (31,1%) на момент осмотра жалобы не обнаружено; 15 (5,7%) жалобы на раздражительность, агрессивность, изменения настроения; 9 (3,4%) имеют диссоциативное расстройство сна; 14 (5,3%) эмоционально уравновешены, фон настроения быстро меняется, присутствуют признаки психического расстройства; 191 (72,3%) эмоциональное состояние стабильное, фон настроения без резких изменений, жалоб нет; 25 (9,5%) эмоционально стабильны, фон настроения без резких изменений, присутствуют признаки психического расстройства; 11 (4,2%) эмоциональное состояние стабильное, фон настроения подавлен, отсутствуют признаки психического расстройства; 11 (4,2%) эмоциональное состояние нестабильно, фон настроения без резких изменений, присутствуют признаки психического расстройства.

При посттравматическом стрессовом расстройстве наблюдаются следующие клинические симптомы: немотивированная бдительность - человек внимательно следит за всем, что происходит вокруг, имеет постоянное чувство угрозы, взрыво реагирует. При любой неожиданности человек делает стремительные движения (бросается на землю при звуке низко пролетающего вертолета) притупленность эмоций - человек полностью или частично теряет эмоциональные проявления. Ему трудно устанавливать близкие и дружеские отношения с окружающими, также недоступны радость, любовь, творческий подъем, игривость и спонтанность.

В состоянии посттравматического стресса депрессия достигает самых беспросветных глубин отчаяния, человек теряет смысл существования. Возникает сильная апатия, появляется чувство вины: могут возникнуть сомнения, что он мог сделать больше, чтобы помочь близким. Человек может постоянно спрашивать себя, чем он заслужил то, что выжил, почему другие люди не были настолько счастливы. Возникают саморазрушительные мысли и поведение, вплоть до суицидальных.

Динамика переживания травматической ситуации включает четыре этапа. Первый этап - фаза отрицания или шока. На этой фазе, которая наступает сразу после воздействия травматического фактора, человек не может принять событие на эмоциональном уровне.

Психика защищается от разрушительного действия травматической ситуации. Этот этап, как правило, относительно непродолжителен. Второй этап - носит название фазы агрессии и вины. Постепенно начиная переживать случившееся, человек пытается обвинять в этом тех, кто прямо или косвенно причастен к произошедшему. Затем Человек направляет агрессию на самого себя и чувствует интенсивное чувство вины («Если бы поступил иначе, этого бы не произошло»). Третий этап - фаза депрессии. После того, как человек осознает, что обстоятельства сильнее его, наступает депрессия. Она сопровождается чувствами беспомощности, одиночества, собственной ненужности. Человек не видит выхода из сложившейся ситуации, теряет ощущение цели. Жизнь становится бессмысленным: «Что бы я ни делал, ничего не изменишь». На этой стадии очень важна ненавязчивая поддержка близких, но человек, который переживает травму, не всегда ее получает, поскольку окружающие неосознанно боятся «заразиться» ее состоянием. Кроме этого, человек в депрессивном настроении неуклонно теряет интерес к общению («Никто меня не понимает»), собеседник начинает утомлять его, общение прерывается, чувство одиночества усиливается. Четвертый этап - это фаза исцеления. Для нее характерно полное (сознательное и эмоциональное) принятие своего прошлого и приобретение нового смысла жизни: «То, что произошло, действительно было, я не могу изменить; я могу измениться сам и продлевать жизнь, несмотря на травму». Человек способен приобрести с того, что произошло полезный жизненный опыт [8, С. 542].

По данным Полтавского военного госпиталя, из 264 демобилизованных мужчин, по 2016-2017 гг. больше по численности насчитывалось мужчин в возрасте 39-48 лет (2,6% - 6,4%). Больше всего демобилизованных 116 человек обратились в неврологическое отделение (43,8%), 53 человека - в гастроэнтерологическое отделение (20%), 50 человек в кардиологическое отделение (18,9%), и 45 человек в хирургическое отделение (17%).

Из исследованных данных всего 72 человека находились в АТО один год (27,2%). Добровольцы составляют 89 (33,6%), мобилизованные 175 (66%). Военных с опытом боевых действий 3 (1,1%). Военных без опыта боевых действий 10 (3,8%). Работников полиции составляют 11 (4,2%), ГСЧС - 2 (0,8%), 39 человек (14,7%) зарегистрированы на бирже труда, 63 (23,8%) - не работают. 111 человек (41,9%) имеют одного ребенка, 212 (80%) - проживают с семьей, 161 (60,8%) - в браке.

61 человек (23%) имеют среднее образование, 115 (43,4%) имеют среднее специальное образование, 2 (0,8%) имеют не полное среднее образование, 21 (7,9%) имеют не полное высшее образование, 65 (24,5%) имеют высшее образование.

В Полтавском военном госпитале психологический тест «Что для тебя важно?» прошли 264 человека. Для 20 человек (7,5%) важен баланс в жизни, для 124 (46,8%) человек важна мама, 24 (9,1%) важна психологическая помощь, 7 (2,6%) важно признание, для

71 (26,8%) важен отец, для 31 (11,7%) важна удача, 67 (25,3%) важная работа, 139 (52,5%) важна дружба, 44 (16,6%) важен комфорт, 23 (8,7%) важно внимание, 163 (61,5%) важно здоровье, 20 (7,5%) важно обучение, 23 (8,7%) важно терпение, 9 (3,4%) важна красота, 10 (3,8%) важна музыка, 54 (20,4%) важны деньги, 8 (3,8%) важно уединение, 34 (12,8%) важна радость, 42 (15,8%) важен юмор 8 (3%) важно расслабление, 16 (6%) важно равенство в отношениях, 72 (27,2%) важно благополучие, 67 (25,3%) важна верность, 29 (10,9%) важна самостоятельность, 22 (8,3%) важно быть вместе в отношениях, 7 (2,6%) важна религия, для 5 (1,9%) важна одежда, 5 (1,9%) важно влияние на окружающих, 21 (7,9%) важно самоуважение, 2 (0,8%) важно быть в ритме жизни 3 (1,1%) важно принадлежать к обществу, 52 (19,6%) важно понимание окружающих, 5 (1,9%) важно прикладывать усилия к цели и жизни, для 31 (11,7%) важна помощь другим, 18 (6,8%) важна интуиция, для 106 (40%) важен мир, 23 (8,7%) важна поддержка, 31 (11,7%) важна вера в себя, 10 (3,8%) важна еда, 15 (5,7%) важна прямолинейность в своих взглядах, для 40 (15,1%) важны отношения, 23 (8,7%) важны животные, 33 (12,5%) важна природа, 35 (13,5%) важна ответственность, для 191 (72,1%) важна семья, 25 (9,4%) важна мудрость, 18 (6,8%) важен спорт, 7 (2,6%) важна приватность, 30 (11,3%) важна открытость, 1 (0,4%) важен вызов к окружающим, 18 (6,8%) важна близость.

Теоретическая программа по преодолению посттравматического стрессового расстройства среди военнослужащих имеет следующие этапы: подготовительный, основной, заключительный. Подготовительный этап включает ознакомление военнослужащих с основными принципами и приемами тренинга; сформировать положительное отношение к занятиям; выявить сущность посттравматического стрессового расстройства. Основной этап включает формирование у военнослужащих уверенности в успешном выполнении профессиональной деятельности, которая согласовывает смысловую перспективу, помогает позитивно мыслить, находить пути решения; ожидания и конструирования желаемого результата (интеллектуальный компонент); развивать у военнослужащих стремление к самосовершенствованию, целостность, целенаправленность в профессиональной деятельности (эмоционально-волевой компонент). Завершающий этап включает обобщение опыта, полученного военнослужащими в процессе работы тренинга.

Целью тренинга является преодоление посттравматического нарушения интеллектуальной и эмоционально-волевой сферы у военнослужащих.

К основным направлениям социально-психологической реабилитации военнослужащих относятся: психофизиологический (комплекс на психологическую диагностику, которая позволяет выявить наличие психотравмы, идентифицировать ее и провести оценку); психокоррекционный (применение психотерапевтических методов и соответствующих техник);

социально-психологический (направленный на снижение эмоционального напряжения, восстановление функционального состояния организма, обучение основным методам психической саморегуляции, повышение личностного адаптационного потенциала).

Для улучшения эмоционального состояния демобилизованные мужчины проходили:

арт-терапию: 5 (1,9%) занимались витражной росписью, изготовлением и раскраской фигур, 6 (2,3%) занимались декорированием солью, 6 (2,3%) декупажем шкафов, рисованием жидким тестом, 5 (1,9%) занимались росписью из картонных коробок, 8 (3%) занимались росписью дисков, 10 (3,8%) изготовлением елочных украшений;

кинематографию: просматривали фильм 17 человек (6,5%), фильм «Герой» пересмотрели 6 (2,3%), «Последний герой» пересмотрели 7 (2,6%), фильм «Сталкер» пересмотрели 4 (1,5%), фильм «Дорога домой» пересмотрело 4 человека (1,5%);

релаксационные занятия прошли 61 (23%) человек;

групповые занятия: мое хобби - 5 (1,9%) человек, моя семья - 4 (1,5%), рецепты от депрессии 5 (1,9%), народной медициной, занятием «стресс и путь его преодоления» занимались 5 (1,9%), занятием «воспоминания детства» занимались 4 (1,5%), больше занимались «путь к миру» - 28 человек (10,6%);

дополнительные мероприятия: экскурсия в краеведческий музей, прогулка по городу - 15 (5,6%), концерт ко дню ВСУ слушали 5 человек (1,9%), Мыс доброй надежды посетило 5 (1,9%).

ВЫВОДЫ

После прохождения вышеописанных мероприятий демобилизованные мужчины чувствовали себя лучше, по оценкам их психологическое состояние улучшилось. Популярным мероприятием для улучшения самочувствия оказалось занятие арт-терапией, где демобилизованные могли заниматься handmade, создавая собственными руками различного рода изделия. Также хорошим способом улучшения настроения для участников АТО были просмотры фильмов с определенной идеей, смыслом. Самой влиятельной терапией является релаксационные занятия, где воины могут абстрагироваться от всего и насладиться хорошей музыкой или пейзажами. Среди групповых занятий наиболее оговоренной стала тема «путь к миру», где ветераны могли пообщаться с психологом, выразить свои мысли и чувства, при необходимости посоветоваться на будущее. Таким образом, сами участники боевых действий могли оценить свое эмоциональное состояние и самостоятельно сделать вывод о пользе той или иной терапии.

Повышенное внимание к организации и совершенствования физической, медицинской, психологической реабилитации и социальной реадaptации участников АТО обусловлено требованием правительства Украины

от 12 июля 2017, утвердившего «Концепцию Государственной целевой программы физической, медицинской, психологической реабилитации и социальной реадaptации участников антитеррористической операции на период до 2022». Она ориентирует на предоставление качественных услуг более 350 тысячам человек.

Принятие указанной Концепции обеспечит:

- создание системы реабилитации участников антитеррористической операции, которая способна предоставлять услуги более 350 тысячам человек с обеспечением мониторинга их физического и психологического состояния, адаптации в общественные процессы, в том числе в форме трудоустройства и занятости, и реагирования на их потребности;

- совершенствование государственных стандартов реабилитационных и социальных, в том числе психологических, услуг с учетом ведущего мирового опыта;

- внедрение прозрачной системы учета и оценки качества предоставляемых участникам антитеррористической операции реабилитационных услуг, в частности, услуг социальной и профессиональной адаптации, как составляющей национальной системы администрирования потребностей участников антитеррористической операции, позволит осуществлять эффективное управление бюджетными средствами.

Проблема посттравматического стрессового расстройства и необходимости постоянного его преодоления стала еще более актуальной в связи с общим обострением ситуации, особенно наблюдается среди военнослужащих, подвергающихся воздействию многочисленных стрессогенных факторов, действующих в условиях войны.

Развитию психологического напряжения способствует также специфика военной деятельности, характер которой, в сочетании с личностными свойствами, сказывается на особенностях переживания критических (травматических) ситуаций.

Исследователи посттравматических стрессовых расстройств молодежи указывают на необходимость целостного, интегрированного подхода в изучении соматического и психического здоровья (С. Ліповскі, Б. Ломов), комплексного учета влияния индивидуально-психологических особенностей на возникновение и развитие психосоматических дисфункций (Ю. Губачев, Б. Карвасарський, В. Мясичев), на роль механизмов общего адаптационного синдрома в развитии невротических патологий (Р. Лазарус, Г. Селье), на интеграционные параметры личности (Г. Аммон, Дж. Мак-Дауголл) и глубинные интрапсихические конфликты (Ф. Александер, Ю. Ващенко, Е. Рысс) как общие и специфические психологические факторы посттравматических стрессовых расстройств.

REFERENCES

1. Ulric I. Über PTSD und Gruppen-psychotherapie mit Menschen, die durch Kriegstraumatisiert sind. Die kroatische Erfahrung. Trauma und Gruppe. Arbeitshefte Gruppenanalyse. Furderevere in Gruppentherapie. In: Ulric I. Munster: 2000, p. 87–109.

2. Krasnov V.N., Yurkiy M. M., Voytsekh V. F. i dr. Psikhicheskiye rasstroystva v uchastnikov likvidatsii posledstviy avarii na Chernobyl'skoy AES [Mental disorders in participants in the aftermath of the accident at the Chernobyl NPP] Social and clinical psychiatry. 1993; 1: 5-10.
3. Meyerson F. Z. Adaptatsiya, stress i profilaktika [Adaptation, stress and prevention]. Moscow. The science. 1981; 115-162.
4. Chu J. A. Rebuilding Shattered Lives: The Responsible Treatment of Complex Posttraumatic and Dissociative Disorders. New York: John Wiley&Sons. Inc.; 1998.
5. Herman J. L. Trauma and Recovery. New York: Harper – Collins; 1992.
6. Vander Kolk B. A. The body keeps score: Approaches to the psychobiology of posttraumatic stress disorder. New York: The Guilford Press; 1996.
7. Igrunova K. N. Psikhofiziologicheskiy mekhanizm stressa [Psychophysiological mechanism of stress]. Tauride Medical-Biological Herald. 2004; 8-16.
8. Kitayev-Smyk L. Psikhologiya stressa. Psikhologicheskaya antropologiya stressa. [Psychology of stress. Psychological anthropology of stress] Moscow: Academic Project. 2009; 943.

Вклад авторов:

В порядке очередности авторства

Конфликт интересов:

Авторы не заявляют о конфликте интересов

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Наталья В. Харченко

Пер. Трудовой, 15 А, Полтава, Украина

тел: +380506191187

e-mail: nvkharchenko1963@gmail.com

Прислана: 21.07.2018

Утверждена: 02.12.2018

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT**CHOROBY PRZYŻĘBIA A RYZYKO OSTEOPOROZY – OPIS PRZYPADKU****PERIODONTAL DISEASES AND RISK OF OSTEOPOROSIS – CASE REPORT****Marta Cybulska¹, Joanna Głogowska-Szeląg²**¹NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ EURO DENT, GLIWICE, POLSKA²KATEDRA PATOFIZJOLOGII I ENDOKRYNOLOGII, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, ZABRZE, POLSKA**STRESZCZENIE**

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą się zwiększonym ryzykiem złamań wynikającą ze zmniejszonej gęstości mineralnej kości. Czynniki ryzyka osteoporozy są czynniki uwarunkowane genetyczne oraz związane ze stylem życia. Osteoporoza dotyczy również kości szczęki i żuchwy, a osoby palące tytoń wykazują większe nasilenie stanu zapalnego przyzębia. Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta, u którego na przewlekły stan zapalny przyzębia istotny wpływ miała osteoporoza. Opis dotyczy mężczyzny w wieku lat 50 nałogowo palącego tytoń z osteopenią oraz postępującymi zanikami wyrostka zębodołowego żuchwy i szczęki. Konieczne jest interdyscyplinarne podejście do pacjenta, aby móc właściwie ocenić stopień zaawansowania choroby przyzębia w odniesieniu do występowania lub braku zmian osteoporotycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: osteoporoza, zanik wyrostka zębodołowego żuchwy i szczęki**ABSTRACT**

Osteoporosis is a generalized skeletal disease characterized by an increased risk of fractures resulting from decreased bone mineral density. Risk factors for osteoporosis are genetic determinants and lifestyle related. Osteoporosis also affects the jawbone and mandible and tobacco smokers show a greater degree of periodontitis. The aim of the study is to present the case of a patient with chronic osteoarthritis having a significant influence on periodontal inflammation. The description concerns a male tobacco smoker, aged 50, with osteopenia and progressive atrophy of the alveolar process of the jaw and mandible. An interdisciplinary approach to the patient is necessary to properly assess the stage of periodontal disease with respect to the occurrence or absence of osteoporotic changes in the patient.

KEY WORDS: osteoporosis, atrophy of the alveolar process of the mandible and the jaw

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1841-1843

WSTĘP

Osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą zwiększonym ryzykiem złamań wynikającym ze zmniejszonej gęstości mineralnej kości i z zaburzeń mikroarchitektury. Uważana jest obecnie za chorobę cywilizacyjną [1]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) kryterium diagnostycznym i podstawą diagnostyki jest ocena gęstości masy kostnej (BMD) w kręgosłupie lędźwiowym i szyjce kości udowej mierzona metodą densytometryczną DXA, która osiąga wartość poniżej 2,5 odchylenia standardowego (SD) w stosunku do szczytowej masy kostnej (T-score) młodych, zdrowych kobiet [2]. Badanie densytometryczne stanowi podstawę decyzji diagnostycznych i terapeutycznych, obrazuje zagrożenie złamaniem, pozwala ocenić efekty leczenia i prowadzić diagnostykę różnicową. Stale postępujący spadek gęstości mineralnej kości jest procesem skrytym, często ujawniającym się jedynie w postaci złamań kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa czy żuchwy. Pacjenci po złamaniach osteoporotycznych często wymagają długotrwałej rehabilitacji, co wiąże się z długą niezdolnością do pracy czy spadkiem jakości życia pacjentów. Wczesne rozpoznanie osteoporozy

umożliwiłoby pacjentom zabezpieczenie przed złamaniami poprzez farmakoterapię i wpłynęłoby na zmianę stylu życia. Czynniki ryzyka osteoporozy to czynniki uwarunkowane genetycznie oraz związane z trybem życia i dietą [2]. WHO zalicza m.in. do czynników ryzyka: wiek, budowę i masę ciała, osteoporozę u matki, niską masę kostną, długotrwałą kortykosteroidoterapię zaburzenia widzenia i równowagi ze skłonnością do upadków, czy choroby predysponujące do rozwoju osteoporozy wtórnej [3–5]. Ostatnio coraz częściej poruszany jest temat osteoporozy w stomatologii, bowiem choroba może również dotyczyć kości żuchwy czy szczęki, których struktura może być osłabiona również przez czynniki wpływające na ich stan. Do czynników wpływających negatywnie na stan kości należą: zapalenie przyzębia, czynniki środowiskowe oraz genetyczne. Wiadomo, że czynniki ryzyka chorób przyzębia, tj.: palenie tytoniu, zaawansowany wiek, choroby ogólnoustrojowe są również czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy. Przeprowadzone badania wykazują, że u kobiet palących tytoń występuje statystycznie wyższy stopień zaawansowania chorób przyzębia niż u osób niepalących, ponadto choroba ma bardziej nasilony charakter, co wiąże się ze

zwiększonym odkładaniem zębów nazębnych i zmianą mikroflory jamy ustnej [6]. Wykazano też, że osteoporoza w obrębie istoty gąbczastej w kości szczęki i żuchwy wyprzedza o około 10 lat tego typu procesy w istocie zbitej [7]. Zmiany te są widoczne zwłaszcza na zdjęciu pantomograficznym wykonywanym podczas diagnostyki i leczenia periodontologicznego. Podstawowym objawem osteoporozy na zdjęciu pantomograficznym jest brak zarysu kanału żuchwowego i zanik istoty zbitej warstwy korowej w obrębie żuchwy [7, 8]. Po ocenie zdjęcia pantomograficznego i na podstawie densytometrii można ocenić zaawansowanie osteoporozy [9].

Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta, u którego na przewlekły stan zapalny przyzębia istotny wpływ miała osteoporoza.

PRZYPADK KLINICZNY

W lutym 2010 roku do gabinetu zgłosił się pacjent w wieku 50 lat, bez obciążeń chorobami wtórnymi, jednak nałogowo palący tytoń. W badaniu stwierdzono u pacjenta liczne ubytki próchnicowe typu *caries media* oraz *caries profunda*, liczne ubytki klinowe, obecność zębów nazębnych naddziąsłowych i poddziąsłowych, a także recesje dziąseł. Pacjent miał wykonane zdjęcie pantomograficzne, które wykazało uogólniony poziomy zanik kości wyrostka zębodołowego żuchwy oraz szczęki, kieszenie kostne przy zębach 17, 16, 24, 25, 48. U pacjenta stwierdzono ruchomość zębów 0°–I° oraz obecność kieszonek dziąsłowych wahających się pomiędzy 3 a 7 milimetrów. Wykonano wówczas u pacjenta skaling nad- i poddziąsłowy oraz rozpoczęto leczenie zachowawcze. Niestety pacjent nie stosował się do zaleceń-wizyt kontrolnych i utracił z nim kontakt do sierpnia 2013 roku, kiedy to zgłosił się ponownie z powodu silnych dolegliwości bólowych oraz ruchomości III° zębów 28 oraz 36, które to zęby ekstrahowano. Ponownie zgłosił się w kwietniu 2014 r., jednak z powodu nasilającej się uogólnionej ruchomości zębów oraz widocznego postępującego poziomego zaniku przyzębia zdecydowano o skierowaniu na dalsze leczenie specjalistyczne periodontologiczne. Do roku 2018 mężczyzna pozostawał pod regularną kontrolą periodontologiczną. Z wywiadu wiadomo, że wykonano u niego kiretaże otwarte oraz zszynowano zęby w odcinku 13–24, w międzyczasie pacjent z powodu rozchwiania III° utracił zęby 16 oraz 25. W maju 2018 roku w porozumieniu z periodontologiem wykonano protezę szkieletową górną w celu odbudowania braków zębowych oraz stabilizacji pozostałych zębów. Wykonano również kontrolne zdjęcie pantomograficzne, które wykazało postępujący zanik kości wyrostków zębodołowych żuchwy i szczęki znacznie poniżej bifurkacji korzeni. Z powodu podejrzenia osteoporozy zdecydowano o dalszej diagnostyce i wykonano badanie densytometryczne szyjki kości udowej oraz kręgosłupa w odcinku L1-L4. Uzyskano w szyjce kości udowej BMD = 0,835 g/cm² i T-score = -1,8 a w kręgosłupie L1-L4 BMD = 0,99 g/cm² i T-score = -1,9 co zgodnie z normami WHO wskazuje na osteopenię.

OMÓWIENIE

W latach 60. ubiegłego stulecia opublikowano pierwsze doniesienia o możliwym związku pomiędzy ogólnoustrojową osteoporotyczną utratą kości a miejscową resorpcją kości szczęki [10]. Osteoporoza zaliczana jest obecnie do chorób cywilizacyjnych i dotyczy zarówno kości gąbczastej, jak i litej. Wykazano, że osteopenia/osteoporoza negatywnie może wpływać na kość wyrostka zębodołowego żuchwy i szczęki, a wynikające z tego modyfikacje widoczne podczas rutynowych badań radiologicznych mogą być przydatne w początkowej diagnostyce osteoporozy [11]. Obecnie coraz częściej podkreśla się podstawowe znaczenie lekarzy dentyków we wczesnej diagnostyce osteoporozy, ze względu na możliwość oceny szkieletu pacjenta za pomocą radiografii stomatologicznej. Ma to duże znaczenie kliniczne, zwłaszcza że stomatologiczne badania radiologiczne są wykonywane rutynowo w celu diagnozy stanu zębów i przyzębia i nie stanowią obciążenia dla organizmu pacjenta. Ostatnio sugeruje się, że hormonalna terapia zastępcza u kobiet z osteopenią oraz osteoporozą zmniejsza stan zapalny dziąseł i częstość występowania utraty przyczepu łącznotkankowego, zatem lekarz dentyista może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu takich pacjentek [6]. U opisywanego pacjenta zastosowano edukację mającą na celu zaprzestanie palenia tytoniu, ponadto zalecono dietę bogatowapniową z suplementacją witaminy D w dawce 4000 IU/d do osiągnięcia i utrzymania jej stężenia ≥ 30 ng/ml. Zalecono również dalsze kontrole i leczenie w Poradni Periodontologii oraz konsultację reumatologiczną celem leczenia osteopenii.

PODSUMOWANIE

Szczegółowy wywiad, ocena stopnia zaawansowania choroby przyzębia na podstawie badania klinicznego i badań dodatkowych może ukierunkować dalsze leczenie pacjentów stomatologicznych. Konieczna jest współpraca interdyscyplinarna pomiędzy lekarzami, by móc właściwie ocenić stopień zaawansowania choroby przyzębia w odniesieniu do występowania bądź braku zmian osteoporotycznych u pacjenta.

PIŚMIENICTWO

1. Marcinkowska-Suchowiejska E. Osteoporoza diagnostyka, profilaktyka i leczenie. Warszawa: PZWL; 1999; 20-22.
2. Marcinkowska-Suchowiejska E. Aktualny stan wiedzy o diagnostyce osteoporozy i czynnikach ryzyka złamań w przebiegu osteoporozy. Post Nauk Med. 2002;4:159-164
3. Sambrook PN. Corticosteroid Osteoporosis: Practical implications of recent trials. J Bone Min Res 2000;15:1645.
4. Szulc P, Marchand F, Duboeuf F, Detmas PD. Cross-sectional assesment of age-related bone loss in men: the MINOS study. Bone 2000;26(2):123.
5. Tannirandorn P, Epstein S. Drug induced bone loss. Osteoporosis International. 2000;8:637.
6. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on cical periodontitis in postmenopausal women. Journal of Periodontology. 1999;70(8):823-828.

7. Młosek K. Radiologia stomatologiczna i szczękowo-twarzowa. Warszawa: Meddenpress; 1994, 73-76.
8. Wyena E, Wiechowska-Dobosz M. Osteoporoza a narząd żucia w świetle współczesnych badań. Czas Stomatol. 1998;1:3-8.
9. Różyło TK, Różyło-Kalinowska I. Radiologia stomatologiczna. Lublin: PZWL; 2007, 274-276
10. Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. Journal of Periodontology. 1968;1;39(1):19-23.
11. Guiglia R, Di Fede O, Lo Russo L, Sprini D, Rini GB, Campisi G. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. Med Oral Patol Oral Chirurg Bucal; 2013;1;18(1):e93-9.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Marta Cybulska

NZOZ Eurodent

Plac Piastów 6A, 44-100 Gliwice

e-mail: marcybstom@gmail.com

tel.: 605 081 661

Nadesłano: 10.12.2018

Zaakceptowano: 28.12.2018

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT

A CASE OF CONGENITAL INFANTILE FIBROSARCOMA IN A NEWBORN

PRZYPADEK WRODZONEGO WŁÓKNIAKOMIĘSAKA U NOWORODKA

**Viktor Konoplitskyi¹, Vasyl Pogorilyi¹, Oksana Moravska¹, Dmytro Dmytriiev², Tatiana Chuhu¹,
Oleksandr Fomin¹, Bohdan Zaletskyi², Oleksandr Mazulov³**

¹DEPARTMENT OF PEDIATRIC SURGERY, VINNYTSYA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

²DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE, VINNYTSYA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

³DEPARTMENT OF PEDIATRIC №1, VINNYTSYA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

ABSTRACT

Infantile fibrosarcoma is a malignant tumor, which is most common in infants, preferentially localized in the lower limbs. An important prognostic factor of the disease is early diagnostics, both clinical and instrumental. The operative treatment of infantile fibrosarcoma is a leading treatment method. The article describes a clinical case of infantile fibrosarcoma in a newborn with fetal development of the disease.

KEY WORDS: infantile fibrosarcoma, diagnostics, newborn, tumor

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1844-1848

INTRODUCTION

Infantile fibrosarcoma is a malignant tumor that occurs in children under five, but mainly in babies and infants. This tumor is characterized by rapid growth and does not cause any pain, discomfort and signs of malignancy for a long time. Tumor node is localized rather in the lower extremities below the knee than on the trunk, neck or head. The growth is tending to invasion, recurrence and multiple metastasis (mainly in bones and lungs) [1].

The leading causes of infantile fibrosarcoma are a genetic failure in the structure of chromosomes (trisomy 11, 8, 17 and 20) and heredity.

The disease starts from occurrence of dense node in the tissue, which tends to rapid growth and gain in pain. The skin starts slow swelling and affected zone gains blue and brown colors, sometimes associated with ulceration. The disease is characterized with the following common symptoms: rapid significant weight loss, anemia, weakness and apathy, fever.

Problems of fibrosarcoma diagnostics relate to the fact that at the beginning of its development, the tumor neither manifest itself nor causes any discomfort. In addition to general examination and palpation, the diagnostics program involves USD with Doppler velocimetry, X-ray examination in perpendicular planes, spiral CT, MRI with contrast enhancement, and tumor biopsy. This diagnostic algorithm allows not only determining the size and depth of lesion in other tissues, but also conducting morphological verification of the tumor.

Microscopically, fibrosarcoma consists of bundles of spindle (spindle-cell sarcoma) or round (round-cell sarcoma) cells, divided by collagen fibers into so-called

“spruce-like” pattern, characterized by infiltrative and destructive growth. The tumor stroma may be rich in fibers and contain myxomatous transformation foci. There are well - and poorly differentiated types of fibrosarcoma. A large number of collagen fibers and spindle-like cell elements with regular arrangement of cell-fiber strands characterizes the well-differentiated fibrosarcoma. This type of fibrosarcoma is typical for varying degrees of anaplasia and cell polymorphism. Poorly differentiated fibrosarcoma is typical for predominance of cell elements over the fibrous substance, expressed cell polymorphism, cell core hyperchromatism and a large number of pathologic mitoses. Anaplastic cells contain cluster-like cores which form multinucleated giant cells as a result of merger. The structure of poorly differentiated fibrosarcoma may contain large areas consisting of polygonal cells with massive nuclei of light or polymorphic cores, often affected by necrosis aggravated with large tumor destruction foci.

Differential diagnostics of infantile fibrosarcoma is carried out against mono-phase, synovial sarcoma, malignant schwannoma, and different types of fibromatosis and dermatofibromas.

The life expectancy after sarcoma removal is 5 - 7 years. The main predictor criterion is the stage of tumor, defined by its size and a degree of invasion into other tissues. The poorly differentiated fibrosarcoma is characterized by an increased risk of recurrence and metastasis. Fibrosarcoma in babies is characterized by more favorable course, but recurrences increase the likelihood of aggressive course [2].

The operative treatment of infantile fibrosarcoma is a leading treatment method today, which has several vari-



Fig. 1. Patient P, 1-day old. General view of the tumor: A – lateral plane; B – posteroanterior plane.

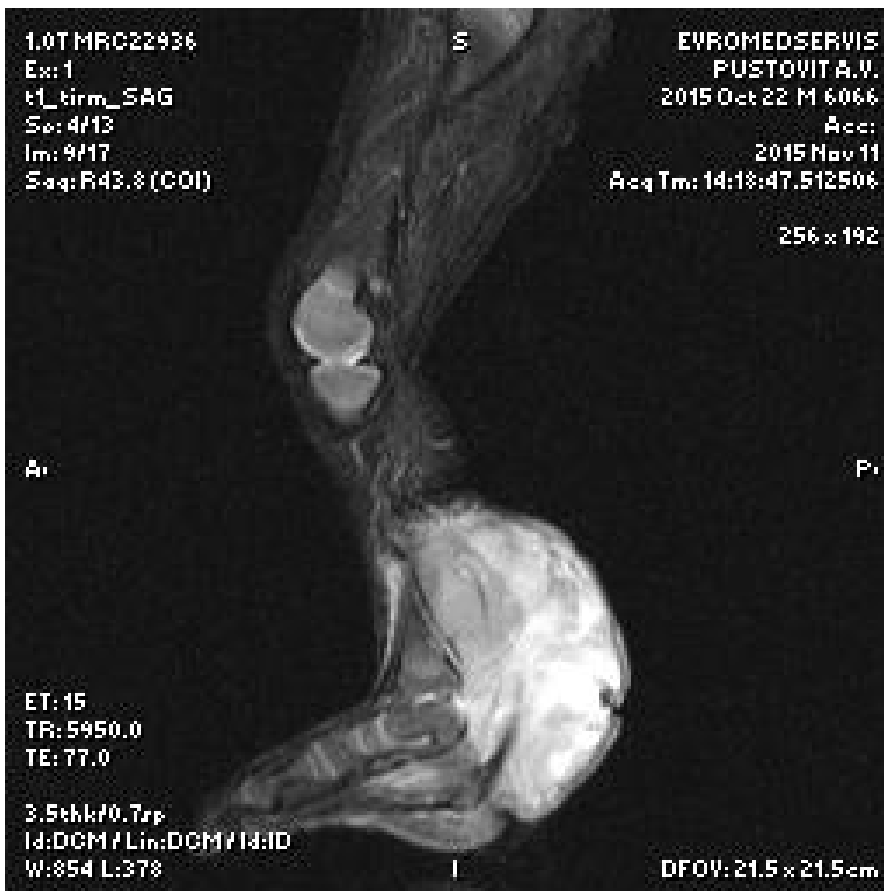


Fig. 2. Patient P, MRI of right leg with contrast amplification.

Table I. Patient P immunohistochemica study No. 2232/15

Marker	Reaction evaluation
Monoclonal Mouse Anti-Vimentin, Clone Vin 3B4 (Dako M 7020)	«+»
Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin Clone AE1/AE3 (Dako M3515)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Human CD31, Endothelial Cell Clone JC70A (Dako IS610)	«+» in the vascular wall
Monoclonal Mouse Anti-Human CD34 Class II Clone QBEnd 10 (Dako IS632)	«+» in the vascular wall
Rabbit Monoclonal Antibody to Fli-1 (DBS RMPD025)	«+» in the vascular wall
Policlonal Rabbit Anti-Human Von Willebrand Factor (Dako IS527)	«+» in the vascular wall
Monoclonal Mouse Anti-Human CD45, Leukocyte Common Antigen Clones 2B11+PD7/26 (Dako M0701)	«+» in inflammatory infiltrate
Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 Clone PG-M1 (Dako IS613)	«+» in inflammatory infiltrate
Monoclonal Mouse Anti-Human CD56 Clone 123C3 (Dako IR628)	«+»
Monoclonal Mouse Anti-Human CD99, MIC2 Gene Product Ewing's Sarcoma Marker Clone 12E7 (Dako IS057)	«+»
Monoclonal Mouse Anti-Human Neuron Specific Enolase Clone BBS/NC/VI- H14 (Dako Z0311)	«-»
Policlonal Rabbit Anti-S100 (Dako Z0311)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Myogenin Clone F5D (Dako IS067)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Human Smooth Muscle Actin Clone 1A4 (Dako IS611)	«+» in the vascular wall
Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67Antigen Clone MIB-1 (Dako IR626)	«+» 38.6%
Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein Clone DO-7 (Dako M7001)	«+» 62.1%

ants: wide excision of tumor in case of surface location; early complete excision of tumor with a wide safe edge; amputation of extremity or its segment. Fibrosarcoma in babies has less aggressive course compared to adults, therefore adjuvant therapy methods are used in the most severe cases. The chemotherapy of newborn babies has significant limitations and contraindications. There are evidences of vincristine and actinomycin D No.3 efficacy [3].

Cases of congenital infantile fibrosarcoma are poorly described in the medical literature; therefore we have devoted this article to this same medical problem.

CLINICAL CASE

Patient P, clinical medical record number 12961, 1 day-old boy, admitted to the neonatal pathology department on 23 October 2015 with a tumor-like formation of soft tissues in the right leg. According to parents, the tumor on the rear surface the lower third of the right leg tended to growing just "in their eyes" (Fig. 1).

The baby was a child born in 2 pregnancy; 2 childbirths had normal course. The child was born at 39-40 weeks of gestation, with umbilical cord entanglement, weight - 3370 g; Apgar score - 10 b at 5'. Breastfed at the time of hospitalization.

Physical examination data on admission: 25 Oct 2015; complete blood count: Hb - 203 g/l; Er - $6 \times 10^{12}/l$; L - $9,4 \times 10^9/l$; P-7, S-64, E-4, M-2, L-23, coagulation - start 3' - end 3'30", sugar - 3.9 mmol/l; total protein - 60 g/l; total bilirubin - 148 $\mu\text{mol}/l$: direct -12 $\mu\text{mol}/l$, indirect - 136 $\mu\text{mol}/l$; electrolytes: K - 4,83 $\mu\text{mol}/l$, Na - 143 $\mu\text{mol}/l$, Cl - 116,7 $\mu\text{mol}/l$.

Blood group - 0(I)Rh (+), dated 23 Oct 2015.

Examination data on 10 Nov 2015. Complete blood count: Hb - 152 g/l, Er - $4.7 \times 10^{12}/l$, L - $4.2 \times 10^9/l$; P-3, S-44, E-10, M-2, L-41. Urinalysis: color - straw yellow, transparent - complete, specific weight - 1012, leucocytes - 1-2 in the field of vision, erythrocytes - 0 in the field of vision, epithelium - 0-1 in the field of vision.

Biochemical examination. Bilirubin: Total - 148 $\mu\text{mol}/l$ (direct -12 $\mu\text{mol}/l$, indirect - 136 $\mu\text{mol}/l$). Electrolytes: K - 4.8 $\mu\text{mol}/l$, Na -143 $\mu\text{mol}/l$, Cl - 116 $\mu\text{mol}/l$.

Tumor markers: α -fetoprotein - 1130 ng/ml (norm - 0.5-13600 ng/ml); human chorionic gonadotropin - 0.59 mIU/ml.

26 Oct 2015; ECG - right ventricular hypertrophy.

26 Oct 2015; Heart USD - normal

26 Oct 2015; Abdominal organs USD - normal; 5.5 mm cystic formation in the central part of the spleen.

23 October 2015. USD of the lower third of the left leg: the muscle layer thickness along the left leg - 12 mm, the muscle structure - normal, the thickness of the muscular layer in the upper and middle third of the right leg - 21 mm; vascular dilation, diameter of veins and the artery - 1.8 mm, the vein and the artery are tortuous: Vps - 36 (cm/sec), Ved - 11 (cm/sec), disposition index - 0.69. The muscle layer thickness in the lower third of the right leg - 8 mm, heterogeneous, hypoechoic zones up to 7 mm-thick. Bloodstream on the edge of middle and lower thirds is similar to the ones in both sections, increased. Vps in the lower third - 11 (cm/sec), Ved - 7 (cm/sec), disposition index - 0.79. Left vein diameter - 0.8 mm; artery diameter - 0.9 mm; Vps - 21 (cm/sec), Ved - 5.7 (cm/sec), disposition index - 0.73.

Table II. Patient P immunohistochemica study No. 2562/15 after surgery

Marker	Reaction evaluation
Monoclonal Mouse Anti-Human CD99, MIC2 Gene Product Ewing's Sarcoma Marker Clone 12E7 (Dako IS057)	«+»
Rabbit Monoclonal Antibody to Fli-1 (DBS RMPD025)	«+»
Monoclonal Mouse Anti-Human CD34 Class II Clone QBEnd 10 (Dako IS632)	«+» in the vascular wall
Monoclonal Mouse Anti-Human CD45, Leukocyte Common Antigen Clones 2B11+PD7/26 (Dako M0701)	«+» in inflammatory infiltrate
Monoclonal Mouse Anti-Synaptophysin, Clone SY38 (Dako IR 776)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Human CD56 Clone 123C3 (Dako IR628)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Human Neuron Specific Enolase Clone BBS/NC/VI- H14 (Dako IS612)	«-»
Policlonal Rabbit Anti-S100 (Dako Z0311)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Myogenin Clone F5D (Dako IS067)	«-»
Monoclonal Mouse Anti-Human Muscle Actin Clone HHF35 (Dako IS700)	«+» in the vascular wall
Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone DO-7 (Dako IR626)	«+» 43.8%
Monoclonal Mouse Anti-Human p53 Protein Clone DO-7 (Dako M7001)	«+» 67.2%

23 Oct 2015. Radiography of the right shinbone, Report No.5841: no structural changes in bone tissue of the right leg are visualized. Volumetric soft tissue formation of spherical configuration and homogeneous density with a size of 6.3 and 4.5 cm in vertical and horizontal planes, accordingly, is visualized at the level of the lower third of the tibia and at ankle joint, mainly on the back surface.

11 Oct 20015. MRI of the right lower limb with contrast amplification. Examination report: hyperintensive signal in TYRM mode; 62 mm×46 mm×78 mm growth infiltrated in foot flexor digitorum longus, posterior tibial muscle, toe flexor longus, and gastrocnemius muscle, which rapidly accumulated contrast during intravenous amplification (Fig.2.).

26 Oct 2015. Incisional biopsy of the tumor in the lower third of the right leg. A 3-cm skin incision over the tumor on the back surface of the right leg. A sample of tumor tissue prolapsed in the cut was taken for biopsy from 2 points. Smears were taken for cytology. Haemostasis. Skin stitches, aseptic bandage.

Report on cytological smears of the tumor of 26 Oct 2015: blood elements, fibrous tissue polymorphic cells - varying degrees of maturity.

Immunohistochemical study No. 2232/15 dated 10 Nov 2015 (tab. I). Differential diagnostics between poorly differentiated neuroectodermal tumor and infantile fibrosarcoma. Given the data of morphological and immunohistochemical studies of biopsy material, the resulted immunophenotype is typical for infantile fibrosarcoma (ICD-0 code 8814/3) with proliferative activity of Ki-67 at the level of 38.6%.

13 Nov 2015 –Trepanation biopsy of iliac crests. Opinion: cell-like morrow punctate; normoblast type of blood formation.

The baby diagnosed: infantile fibrosarcoma of soft tissues along the back surface of the lower third of the right leg; 2 clinical group.

27 Nov 2015 – surgery: exarticulation of the right leg.

Opinion: The differential diagnostics was performed between poorly differentiated neuroectodermal PNET tumor and infantile fibrosarcoma.

Given the data of morphological and immunohistochemical studies of biopsy material, the resulted immunophenotype is typical for primitive neuroectodermal tumor - PNET (ICD-O code 9364/3).

The postoperative diagnosis. Principal: infantile fibrosarcoma of soft tissues along the back surface of the lower third of the right leg; 2 clinical group; the post-biopsy (26 Oct 2015) and post-exarticulation of the right leg (27 Nov 2015) status (tab. II).

Complications: postoperative inflammation of residual limb of the right leg.

Collateral: delayed gender-kinetic development with underlying orthopedic pathology.

After healing the residual limb, the baby was discharged from the hospital.

Individual patient rehabilitation plan:

- Medical withdrawal from vaccination;
- Right leg residual limb prosthesis;
- Physical exercise, rehabilitation under control of rehabilitation specialist;
- Medical examination by children's oncologist and orthopedist once in 3 months;
- Spiral CT (abdominal and chest cavity) + MRI of leg soft tissues – once in 6 months.

REFERENCES

1. Hashemi A., Tefagh S., Seifadini A, Moghimi M. Infantile Fibrosarcoma in a Child: a Case Report. - Iran. J. Ped. Hematol. Oncol. 2013;3(3):135 –137.
2. Akyüz C., Sari N., Varge I., Gedikoglu G., Haliloglu M. A newborn with infantile fibrosarcoma of foot: treatment with chemotherapy and extremity-sparing surgery. - Journal of Perinatology. 2010;30:63 – 65.

3. Loh M. L., Ahn P., Perez-Atayde A.R. Treatment of infantile fibrosarcoma with chemotherapy and surgery: results from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston. – J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002;24(9):722 – 726.

Authors' contributions:

According to the order of the Authorship.

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

CORRESPONDING AUTHOR

Bohdan Zaletskyi

National Pirogov Memorial Medical University

56, Pirogov St., 21018, Vinnytsya, Ukraine

e-mail: zaletskyi.bohdan@gmail.com

Received: 10.07.2018

Accepted: 23.11.2018

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT**USPRAWNIANIE DZIECKA Z ZESPOŁEM SOTOSA. STUDIUM PRZYPADKU****THE REHABILITATION OF A CHILD WITH A SOTOS SYNDROME.
CASE REPORT****Małgorzata Andrzejewska¹, Edyta Sutkowska², Natalia Kuciel²**¹NSZOZ MEDI-REH, KALISZ, POLSKA²KATEDRA I ZAKŁAD REHABILITACJI, UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU, WROCŁAW, POLSKA**STRESZCZENIE**

Wstęp: Zespół Sotosa to rzadka choroba genetyczna, w przebiegu której stwierdza się różnego stopnia zaburzenia rozwoju fizycznego i psychicznego. W pracy omówiono osiągnięcia rozwojowe dziecka z gigantyzmem mózgowym po 8-miesięcznym usprawnianiu według zaproponowanego schematu.

Materiał i metody: Sześciomiesięczna dziewczynka z zespołem Sotosa została skierowana na rehabilitację z powodu opóźnienia w rozwoju. Po ocenie badaniem neurokinezyologicznym rozpoczęto usprawnianie metodą Vojty, którą po 5 miesiącach uzupełniono o terapię czaszkowo-krzyżową i logopedyczno-pedagogiczną. Efekty leczenia oceniano po 5 i 8 miesiącach, wykorzystując metodę Vojty oraz 2 profile rozwojowe według Monachijskiej Funkcjonalnej Diagnostyki Rozwojowej.

Wyniki: We wstępnym badaniu neurokinezyologicznym stwierdzono: 6 nieprawidłowych prób ułożeniowych z asymetrią, motorykę spontaniczną na poziomie poniżej 3 miesiąca życia, zaburzone odruchy prymitywne. Po 8 miesiącach terapii w badaniu neurokinezyologicznym wykazano 4 próby nieprawidłowe bez asymetrii, motorykę spontaniczną na poziomie 7,5 miesiąca życia, odruchy prymitywne odpowiednie do wieku. Ponadto rozwój dziecka najwyżej został oceniony w zakresie funkcji społecznych – na 10 miesięcy życia, natomiast wiek percepcji, siadania, raczkowania, funkcja chodzenia i mowy odpowiednio na: 8, 7, 6, 5 i 4 miesiąc życia.

Wnioski: Zaproponowane postępowanie usprawniające przyczyniło się do poprawy jakości wzorców ruchowych i aktywizacji poznawczej dziecka.

SŁOWA KLUCZOWE: gigantyzm mózgowy, metoda Vojty, Monachijska Funkcjonalna Diagnostyka Rozwojowa, rehabilitacja dziecka

ABSTRACT

Introduction: Sotos syndrome is a rare genetic disease characterized by various physical and mental development disorders. The article proposes and discusses the developmental changes of a child with cerebral gigantism after 8 months improvement according to the proposed scheme.

Material and methods: A six-months-old girl with Sotos syndrome was referred for rehabilitation due to a delay in development. After the neurokinesiological examination, the physiotherapy with use of the Vojta method was started, which after 5 months was supplemented with cranio-sacral and speech therapy. The effects of treatment were evaluated after 5 and 8 months using the Vojta method and 2 developmental profiles according to the Munich Functional Developmental Diagnostics.

Results: At the beginning of the therapy, in the neurokinesiological examination was found: 6 abnormal postural positions with asymmetry, spontaneous motor activity at the level below 3 months of age, abnormal primitive reflexes. After 8 months of therapy, 4 abnormal postural positions without asymmetry, spontaneous motor activity at the level of 7.5 months of age, primitive reflexes appropriate to age were found in a neurokinesiological examination. In addition, the child's development was rated the highest in terms of social functions - at 10 months of age, while the age of perception, sitting, crawling, walking and speech function respectively on: 8,7,6,5 and 4 months of age.

Conclusions: The proposed improvement procedure has contributed to the improvement of the quality of motor patterns and cognitive activation of the child.

KEY WORDS: Cerebral gigantism, Vojta method, Munich Functional Developmental Diagnostics, child rehabilitation

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1849-1853

WSTĘP

Zespół Sotosa, zwany również gigantyzmem mózgowym jest rzadką chorobą genetyczną, występującą z częstością 1/15 000 żywych urodzeń. Charakteryzuje się on między innymi nadmiernym wzrostem, makrocefalią, zaawansowanym wiekiem kostnym, dysmorficzną twarzą, obecnym: wysokim, szerokim czołem; hiperteloryzmem, opadającymi szparami powiekowymi, zaczerwienionymi policzkami, dużymi uszami, cofniętą linią włosów i zaostrozonym podbródkiem sprawiającym, że twarz przybiera kształt odwróconej gruszki. Zmianom anatomicznym towarzyszy opóźnienie umysłowe

[1–4]. Często występuje żółtaczka noworodkowa oraz niechęć do ssania będąca następstwem hipotonii mięśniowej, która wpływa także na zaburzenia rozwoju motorycznego dziecka. Inne możliwe zaburzenia to: drgawki, wady serca oraz układu: moczowo-płciowego, kostnego, przewodu pokarmowego narządu słuchu czy nowotwory [2–4]. W Europie najczęściej spotyka się mutacje wewnątrzgenowe odpowiadające za obraz kliniczny, podczas gdy mikrodelecje dotyczą około 10% chorych [3–5]. Ponieważ w podobnym odsetku przypadków nie stwierdza się nieprawidłowości genomu, ocena kliniczna, nie tylko badanie genetyczne, jest istotnym elementem procesu

Tabela I. Cele terapii ustalone w kolejnych badaniach.

Wizyta/badanie	I badanie (metoda Vojty)	II badanie (metoda Vojty, MFDR, pierwsze badanie kontrolne)	III badanie (metoda Vojty, MFDR, drugie badanie kontrolne)
Wiek dziecka (WS)	6 m. ż., (5 miesięcy)	10 m. ż. (9 miesięcy)	13 m. ż. (12 miesięcy)
Cel terapii	1. poprawa ustawienia barków, 2. aktywne wyprowadzanie kkg do podporu i chwytu, 3. poprawa w zakresie kontaktu wzrokowego.	1. dążenie do symetrii, 2. poprawa koordynacji ruchu gałek ocznych, 3. wyższy podpór, 4. pozycje skośne, 5. stymulacja poznawcza.	1. dążenie do symetrycznych wzorców ruchowych, 2. wyższy podpór, 3. aktywizacja poznawcza, 4. gryzienie i żucie pokarmów

Objaśnienia: kkg – kończyny górne, m. ż. – miesiąc życia, WS – wiek skorygowany

diagnostycznego [3–4]. Ze względu na schorzenia narządu ruchu (hipotonia mięśniowa, skoliozy) oraz opóźnienie rozwoju psychicznego mali pacjenci z zespołem Sotosa wymagają stymulacji ruchowej, opieki psychologicznej oraz często pomocy logopedycznej już w wieku niemowlęcym [3, 4, 6, 7]. Brak programów terapeutycznych, również rehabilitacyjnych, czyni postępowanie z chorym dzieckiem trudnym i wymaga daleko idącej indywidualizacji z częstą oceną postępów terapii i ewentualną modyfikacją działań. Zaproponowany w pracy schemat postępowania u dziecka z zespołem Sotosa oparty został, po analizie rozwoju psychomotorycznego dziecka i wytyczeniu celów leczenia, na uznanych i powszechnie stosowanych metodach. Według doniesień naukowych najbardziej uniwersalną metodą w usprawnianiu dzieci z zaburzeniami ruchowymi jest metoda Vojty [8–14]. Oprócz dużych sekwencji ruchowych, które aktywuje ta terapia (wpływa na równowagę ciała podczas ruchu, wyprost ciała przeciwko sile ciężkości czy celowych ruchach chwytania i kroczenia), możemy wpływać na ruchomość gałek ocznych (okulomotorykę) czy mięśni obszaru ustno-twarzowego oraz funkcje wegetatywne (opróżnianie pęcherza moczowego, perystaltykę jelit, ssanie, połykanie i oddychanie). Takie przygotowanie stanowi podstawę do dalszej pracy z wykorzystaniem terapii logopedyczno-pedagogicznej. Pacjent bezpośrednio po terapii prezentuje lepszą postawę ciała, a efekty aktywacji utrzymujące się po zakończeniu sesji terapeutycznej korzystnie wpływają na spontaniczne ruchy dziecka [10–13]. Terapia czaszkowo-krzyżowa, dołączana niekiedy do schematu postępowania, sprzyja normalizacji rytmów fizjologicznych: bicia serca, oddychania i tętnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, które mogą być zaburzone w wyniku nieprawidłowo przebiegającego porodu oraz obecnej asymetrii ciała i czaszki [15–17].

MATERIAŁ I METODY

Sześciomiesięczna dziewczynka, wiek skorygowany (WS): 5 miesięcy, urodzona w wyniku cięcia cesarskiego w 35. tygodniu piątej ciąży (I i II – ciąży donoszone, III i IV poronienie) została skierowana na usprawnianie do ośrodka NSZOZ Medi-Reh w Kaliszu. Wcześniej, na podstawie badania przedmiotowego i genetycznego z zastosowaniem mikromacierzy klinicznych, u dziecka

postawiono rozpoznanie gigantyzmu mózgowego (zespół Sotosa) – postać mikrodelecyjna. W chwili urodzenia dziewczynki matka miała 39, a ojciec 40 lat. Dziewczynka po urodzeniu uzyskała 8-9-9-9 pkt w skali Apgar, ważyła 2360 g, długość ciała wynosiła 50 cm, obwód głowy 34,5 cm, klatki piersiowej 28 cm. Ze względu na hiperbilirubinemię stosowano u dziecka fototerapię, a ze względu na hipoglikemię przez 5 dni wlewy glukozy. Z powodu dysproporcji obwodu głowy dziecka do obwodu klatki piersiowej, oraz zagłębienia w okolicy kości guzicznej, częściowy palczostrost palców II i III obu stóp, w kolejnych dniach wykonano badania dodatkowe, ujawniając dalsze nieprawidłowości: drożny przetrwały otwór owalny w badaniu echokardiograficznym oraz poszerzenie prawej komory bocznej mózgu w ultrasonograficznym badaniu przeciemieniowym, ocenione jako znaczne. Poza wspomnianymi anomaliami nie wykazano innych, istotnych odchyśleń od normy. Dziewczynka została wypisana w 9. dobie do domu z zaleceniem dalszej obserwacji neurorozwojowej. Lekarz pediatra dziecka zlecił szereg konsultacji specjalistycznych (w tym badanie genetyczne), w efekcie których dziewczynka została skierowana na usprawnianie z powodu opóźnienia rozwoju motorycznego.

BADANIA WSTĘPNE I KONTROLNE ORAZ CELE TERAPII

U dziewczynki przeprowadzono 3 badania – jedno przed usprawnieniem i dwa kolejne w trakcie usprawniania. W chwili przyjęcia do ośrodka przeprowadzono pierwsze badanie neurokinezyologiczne wg Vojty (I badanie), na które składała się ocena motoryki spontanicznej, 7 prób (reakcji) ułożeniowych oraz ocena odruchów prymitywnych. Dziecko zakwalifikowano do usprawniania metodą Vojty. Pierwsza ocena skuteczności postępowania (badanie II) miała miejsce w 10. miesiącu życia (WS: 9). Ponownie wykonano badanie neurokinezyologiczne wg Vojty oraz dodatkowo profil rozwojowy wg Monachijskiej Funkcjonalnej Diagnostyki Rozwojowej (MFDR) – systemu wczesnej diagnostyki rozwojowej, na który składa się kompleksowa ocena rozwoju dziecka w zakresie percepcji, rozwoju mowy, kontaktów społecznych oraz funkcji ru-

chowych.. Wynik badania był podstawą do rozszerzenia działań terapeutycznych z powodu wykrytych zaburzeń. Po ukończeniu 13. m.ż. (WS:12) odbyła się kolejna wizyta kontrolna (badanie III) z badaniem neurokinezyologicznym wg. Vojty oraz oceną profilu rozwojowego wg MFDR. Po każdym badaniu wyznaczano cele terapii (Tab. I) w oparciu o stwierdzone deficyty rozwoju pacjentki.

ZALECONY SCHEMAT POSTĘPOWANIA

Przebieg terapii między badaniem I i II: Przez 5 pierwszych miesięcy usprawniania, ćwiczenia metodą Vojty były wykonywane przez matkę w domu, po przeszkoleniu przez fizjoterapeutę. Rodzice brali udział w cotygodniowych spotkaniach szkoleniowych, podczas których korygowano błędy w terapii oraz ustalano kolejne wytyczne do pracy w domu. Początkowo zalecono wykonywanie ćwiczeń przez matkę 2 x dziennie, po 4 minuty i obserwację wpływu takiej dawki terapii na zachowanie niemowlęcia. Ponieważ rodzice deklarowali ograniczoną tolerancję ćwiczeń, wyrażoną znacznym wydłużeniem snu przez dziecko w porównaniu do okresu sprzed usprawniania, tak krótki czas trwania sesji pozostawiono na okres 2 pierwszych tygodni. Podczas terapii domowej matka ćwiczyła I fazę odruchowego obrotu. Po wspomnianym okresie wydolność dziecka pozwoliła na zwiększenie ćwiczeń do 3 sesji dziennie po 4 minuty. Po pierwszym miesiącu usprawniania do każdej sesji dołączono ćwiczenie odruchowego pełzania i ustalono czas jej trwania na 6 minut. Po drugim miesiącu terapii, aż do czasu II badania, wydłużono czas jednej sesji ćwiczeń do 8 minut oraz dołączono ćwiczenia II fazy odruchowego obrotu. W tym okresie mama ćwiczyła systematycznie 3 – 4 razy dziennie. Na koniec każdej sesji oraz podczas codziennych zabiegów pielęgnacyjnych mama miała zalecenie nawiązywać kontakt wzrokowy z dzieckiem i motywować je do reakcji poprzez ekspresyjną mimikę swojej twarzy. Sporadyczne przerwy w terapii spowodowane były infekcjami dziecka .

PRZEBIEG TERAPII MIĘDZY BADANIEM II I III

W oparciu o wyniki II badania zalecono, aby w domu kontynuować terapię metodą Vojty wg ostatniego schematu. Ponadto 1 x w tygodniu rodzice uczestniczyli z dziewczynką w terapiach wspomagających: logopedycznej, pedagogicznej i czaszkowo-krzyżowej. W tym trzymiesięcznym okresie usprawniania czas trwania jednej sesji ćwiczeń metodą Vojty wydłużono do 10 minut, i zalecono wykonywać je 3–4 x dziennie. W każdej sesji obligatoryjnie matka miała zalecone wykonywanie ćwiczeń odruchowego pełzania i I fazy odruchowego obrotu oraz do wyboru ćwiczeń odruchowego obrotu: II lub IV fazy. Nie zaproponowano ćwiczeń III fazy obrotu ze względu na asymetrię tułowia, która utrudniała prawidłowe wykonanie zadania oraz trudności w prawidłowym jego wykonaniu przez matkę, co mogło skutkować pogłębieniem nieprawidłowych wzorców. Na

zajęciach pedagogicznych stymulowano funkcje poznawcze. W celu poprawy napięcie mięśniowego (szczególnie wpływającego w tym okresie na funkcje orofacialne), poprawy sprawności motorycznej narządów mowy oraz nadwrażliwość dotykową w obrębie twarzy w ramach zajęć logopedycznych prowadzono masaże logopedyczne, trening zbierania z łyżeczki, jedzenia pokarmów grudkowych i miękkich pokarmów stałych. Podczas terapii czaszkowo-krzyżowej pracowano nad regulacją funkcji wpływających na przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego.

Po III badaniu rodzice dziecka otrzymali zalecenia kontynuacji powyższych terapii.

WYNIKI

Przy przyjęciu (I badanie) w badaniu neurokinezyologicznym wg Vojty stwierdzono: 6 (na 7 badanych) nieprawidłowych prób ułożeniowych z asymetrią, zaburzone wygaszanie odruchów prymitywnych, motorykę spontaniczną poniżej 3. m.ż. Dziewczynka w pozycji supinacyjnej nie wyprowadzała kończyn górnych do przodu, ręce ustawione miała na wysokości barków (duża protrakcja barków i retrakcja ramion), obecna była asymetria ułożenia głowy (skręcona w prawo, w skłonie w lewo) z brakiem możliwości jej obrotu w lewą stronę. W pozycji pronacyjnej dziewczynka leżała niestabilnie, z widoczną asymetrią ułożeniową tułowia (wygięcie w prawo, skrót lewej strony). W badaniu ręce otwierające się zadaniowo, koordynacja stopa-stopa możliwa tylko przy kończynach górnych opartych o podłoże. Dziecko wyraźnie unikało kontaktu wzrokowego.

Podczas badania kontrolnego (II badanie) po 5 miesiącach terapii, w badaniu neurokinezyologicznym wg Vojty stwierdzono nadal 6 nieprawidłowych prób ułożeniowych z asymetrią oraz zaburzone wygaszanie odruchów prymitywnych. Motorykę spontaniczną oceniono na poziom 6 miesięcy – dziewczynka obracała się z leżenia na plecach do leżenia na brzuchu, pełzała bokiem, w pozycji supinacyjnej unosiła tułów na poziomie okolicy dolnej mostka. Nastąpiła duża poprawa w zakresie kontaktu wzrokowego z otoczeniem. Dziecko fiksowało wzrok na osobie i reagowało na głos. W dalszym ciągu odnotowano asymetrię ułożenia tułowia i głowy, pochylenie głowy w kierunku lewego barku. W profilu rozwojowym wg MDRE, wykonanym przez pedagoga, najwyżej u dziewczynki zostały ocenione funkcje społeczne (7 m.ż.), następnie wiek percepcji i chwytania (6 m.ż.), wiek siadania i raczkowania (5 m.ż.). W zakresie funkcji chodzenia dziecko oceniono na 4 m.ż, a funkcję mowy – na 3. m.ż. Po 8 miesiącach terapii (III badanie) w badaniu neurokinezyologicznym wykazano: 4 próby ułożeniowe nieprawidłowe bez asymetrii oraz odruchy prymitywne odpowiednie do wieku. Motorykę spontaniczną oceniono na poziom odpowiadający 7,5 m.ż. (siad skośny podparty na łokciu przez kilkanaście sekund, próby naprzemiennego pełzania). Dziewczynka częściej ustawiała głowę w osi ciała, mimo nadal niestałej symetrii grzbietu. Odnotowano poprawę

w kontakcie wzrokowym. W przeprowadzonym badaniu MFDR rozwój dziecka najwyższej został oceniony w zakresie funkcji społecznych – na 10, wiek percepcji na 8, wiek siadania na 7, wiek raczkowania na 6, funkcje chodzenia na 5 i funkcje mowy na 4 m. ż.

WNIOSKI/DYSKUSJA

Zaburzenia genetyczne dają bardzo różnoraki obraz kliniczny, utrudniający a czasami wręcz uniemożliwiający ujednolicenie zasad postępowania z takimi pacjentami. Obecnie wady postawy, np. skoliozy u małych dzieci, są coraz częściej postrzegane jako zaburzenia o podłożu neurorozwojowym, nie jedynie ortopedycznym. Stwierdzone u opisanej pacjentki dysproporcje między obwodem głowy i tułowia oraz ich asymetria stwarzają zagrożenie wystąpienia czy pogłębiania różnych patologii, w tym także skoliozy. Wielu autorów [18–22] zwraca uwagę na konieczność wczesnej fizjoterapii w takich sytuacjach, ze względu na niekorzystne następstwa, jak nieprawidłowa postawa czy zaburzony schemat poruszania się w przyszłości. Według doniesień znaczące efekty w zakresie stabilizacji tułowia i poprawy symetrii ciała uzyskać można stosując usprawnianie neurofizjologiczną metodę Vojty [10–13], zwaną inaczej odruchową lokomocją aktywowaną na drodze „refleksogennej” (odruchowej). Na każdą ze składowych łuku odruchowego (receptor-neuron czuciowy-ośrodkowy układ nerwowy <OUN> – neuron ruchowy-efektor) mogą cały czas wpływać czynniki zewnętrzne. Źródłem obserwowanych u pacjenta zaburzeń może być nie tylko OUN, ale również informacje pochodzące z obwodu. Według profesora Vojty w wyniku wielokrotnego wyzwalania „odruchowych” reakcji za pomocą stymulacji ściśle określonych stref na ciele dziecka w odpowiednich pozycjach aktywacyjnych, dochodzi do odblokowania (przetorowywania) zablokowanych funkcjonalnie dróg nerwowych między mózgiem i rdzeniem kręgowym [9, 12, 23]. Systematyczne prowadzenie terapii metodą Vojty skutkuje „torowaniem” wzorców częściowych w OUN. Stan aktywacji utrzymuje się po zakończeniu sesji terapeutycznej i korzystnie wpływa na spontaniczne ruchy dziecka. Terapeutyczne zastosowanie odruchowej lokomocji u pacjentów z uszkodzeniami w OUN i aparatu ruchu może spowodować, w pełni lub częściowo (zależnie od nasilenia schorzenia), przywrócenie dostępu do podstawowych wzorców ruchowych. Podczas terapii Vojty zapobiega się utrwalaniu nieprawidłowych wzorców i zastępuje je, regularnie ćwicząc, prawidłowymi wzorcami ruchowymi [23, 24]. Ze względu na całokształt obrazu klinicznego, poza usprawnianiem metodą Vojty, u przedstawionego dziecka zaproponowano także terapię logopedyczno-pedagogiczną oraz czaszkowo-krzyżową. Doniesienia autorów potwierdzają potrzebę wsparcia usprawniania ruchowego w przypadku dzieci z zespołem Sotosa metodami, które wpływają na rozwój poznawczy dziecka [3, 4, 6, 7]. W związku z zagrożeniem upośledzenia umysłowego u takich pacjentów

terapia czaszkowo-krzyżowa może również odgrywać korzystną rolę poprzez usprawnianie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego [15–17]. Zaproponowane, kompleksowe postępowanie usprawniające u dziecka z zespołem Sotosa przyczyniło się do poprawy jakości wzorców ruchowych i aktywizacji poznawczej dziecka. Aby utrzymać korzystny efekt usprawniania i dalszą poprawę rozwoju dziewczynki oraz ocenić długofalowy wpływ opisanych zajęć na stan dziecka, niezbędna jest kontynuacja terapii i obserwacja jego osiągnięć w sferze motorycznej i psychicznej [4, 6, 24, 25].

Do końca tego roku ma powstać w Polsce Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Projekt ten ma służyć zarówno podjęciu próby klasyfikacji chorób rzadkich czy sprecyzowania zasad ich diagnostyki, jak i poprawie organizacji opieki zdrowotnej pacjentów, w tym zwiększeniu dostępności do wysoko specjalistycznej opieki medycznej, także rehabilitacji, zintegrowanej pomocy socjalnej dla pacjentów i ich rodzin oraz lepszej dostępności do edukacji [26–28].

PIŚMIENICTWO

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D et al. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *N Eng J Med*. 1964; 271:109-116.
2. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet*. 1994;31:20-32.
3. Lane C, Milne E, Freeth M. Cognition and Behaviour in Sotos Syndrome: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;1(2).
4. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:36.
5. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet*. 2002; 30:365-366.
6. Sarimski K. Charakterystyka behawioralna i emocjonalna u dzieci z zespołem Sotosa i trudnościami w uczeniu się. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:172-178.
7. de Boer L, Roder I, Wit JM. Psychosocial, cognitive, and motor functioning in patients with suspected Sotos syndrome: a comparison between patients with and without NSD1 gene alterations. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(7):582-588.
8. Banaszak G. Metoda Vojty jako wczesna diagnoza i koncepcja terapii neurorozwojowej. *Przegl Lek*. 2010; 67(1):67-76.
9. Sanz-Esteban I, Calvo-Lobo C, Rios-Lago M et al. Mapping the human brain during a specific Vojta's tactile input: the ipsilateral putamen's role. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(13).
10. Imamura S, Sakuma K, Takahashi T. Follow-up study of children with cerebral coordination disturbance (CCD, Vojta). *Brain Dev*. 1983;5(3):311-314.
11. Jung MW, Landenberger M, Jung T et al. Vojta therapy and neurodevelopmental treatment in children with infantile postural asymmetry: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(2): 301-306.
12. Schulze F, Kowacikova V. Terapia Vojty stosowana w innych schorzeniach niż mózgowe porażenie. Materiały z międzynarodowej konferencji naukowo-szkoleniowej z dnia 23-24 XI 2001 we Wrocławiu pt: Kompleksowa opieka medyczna nad niemowlętami i dziećmi z deficytami rozwojowymi.
13. Sun-Young H, Yun-Hee S. Effects of Vojta method on trunk stability in healthy individuals. *J Exerc Rehabil*. 2016; 12(6): 542-547.

14. Pyzio-Kowalik M, Wójtowicz D, Skrzek A. Ocena asymetrii posturalnej z podoskopem u niemowląt z zaburzeniami koordynacji centralnej. *Badania nad niepełnosprawnością rozwojową*. 2013; 34(5):1832-1842.
15. Peirsmann NE: *Terapia czaszkowo-krzyżowa u dzieci i niemowląt*. Wyd. Virgo, Warszawa 2011.
16. Lessard S, Gagnon I, Trottier N. Exploring the impact of osteopathic treatment on cranial asymmetries associated with nonsynostotic plagiocephaly in infants. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;17(4):193-198.
17. Strojek K, Weber-Rajek M, Radzimińska A. Terapia czaszkowo-krzyżowa formą wyciszenia w nadreaktywności dziecka z zaburzeniem integracji sensorycznej-opis przypadku. *Pediatr Med Rodz*. 2017;13(2):271-278.
18. Stellwagen L, Hubbard E, Chambers C et al. Torticollis, facial asymmetry and plagiocephaly in normal new borns. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):827-831.
19. Olszewska A, Hagner W. Asymetria ułożenia głowy u niemowląt-wpływ na globalny rozwój ruchowy. *Przegląd Pediatryczny* 2009; 39(2):122-125
20. Konishi Y, Kuriyama M, Mikawa H et al. Effect of body position on later postural and functional lateralities of preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29(6):751-7
21. Michalska A, Szukocki M, Szwilling Z et al. Diagnostyka różnicowa asymetrii niemowląt. *Dev Period Med*. 2016;20(4):335-341.
22. Wójtowicz D, Dołyk B, Wrzosek Z et al. Asymetryczne zaburzenia motoryki niemowląt a skoliozy i wady postawy dzieci. *Med Manual*. 2007;10(2):3-7
23. Gehrke M. *Metoda Vojty podstawy diagnostyki i terapii*, Materiały z Międzynarodowej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej z dnia 23-24 XI 2001 we Wrocławiu pt: Kompleksowa opieka medyczna nad niemowlętami i dziećmi z deficytami rozwojowymi.
24. Vojta V, Peters A. *Metoda Vojty*. Fundacja Promyk Słońca; Warszawa 2006
25. Hellbrugge T, Lajosi F, Menera D et al. *Monachijska Funkcjonalna Diagnostyka Rozwojowa*. Kraków: Fundacja Promyk Słońca, 1994
26. Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady UE z 16 grudnia 1999r.
27. Decyzja Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 1350/2007/WE
28. Zalecenie Rady UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02)

Konflikt interesów:

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Małgorzata Andrzejewska

NSZOZ MEDI-REH w KALISZU

ul. Podkowińskiego 2, 62-800 Kalisz

tel. 602 65 14 68

e-mail: malgorzataandrzejewska20@wp.pl

Nadesłano: 08.12.2018

Zaakceptowano: 28.12.2018

VARIA

TRAGEDIA W DOLINIE JAWOROWEJ: NIEPRAWDOPODOBNY ZBIEG OKOLICZNOŚCI CZY ZABÓJSTWO DOSKONAŁE?

TRAGEDY IN THE VALLEY JAWOROWA: INCREDIBLE COINCIDENCE OR PERFECT MURDER?

Piotr T. Arkuszewski¹, Karol Kłosiński¹, Ewa Meissner², Jakub Kowalczyk³, Joanna Zielińska⁴, Marcin Jeleniewski⁴, Małgorzata Zielińska⁵

¹ZAKŁAD CHIRURGII DOŚWIADCZALNEJ UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

²ZAKŁAD MEDYCYNY SĄDOWEJ UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

³WYDZIAŁ DOCHODZENIOWO-ŚLEDWCZY KOMENDY MIEJSKIEJ POLICJI W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

⁴WYDZIAŁ WOJSKOWO-LEKARSKI UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

⁵KLINIKA NEUROLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek niewyjaśnionej i najbardziej tajemniczej śmierci w dziejach polskiej turystyki tatrzańskiej. Dotyczy on trzech osób w różnym wieku i wydarzył się w dniu 03.08.1925 r. w Dolinie Jaworowej. Kazimierz Kasznica, jego syn Waclaw Kasznica i poznany niedawno taternik Ryszard Wasserberger zmarli nagle z niewiadomych powodów w ciągu 15 minut podczas górskiej wędrownki. Historia ta jest interesująca ze względu na zagadkową, równoczesną śmierć trzech osób w różnym wieku i z uwagi na to, że wędrownkę przeżyła żona Kazimierza, a matka Waclawa Kasznicy – Waleria.

SŁOWA KLUCZOWE: zgon, Tatry, wędrownka

ABSTRACT

The paper presents the case of an unexplained and the most mysterious death in the history of Polish Tatra tourism. It concerns three people of different ages and occurred on August 3, 1925 in the Valley of Jaworowa. Kazimierz Kasznica, his son Waclaw Kasznica and a newly discovered mountaineer Ryszard Wasserberger died suddenly for unknown reasons in 15 minutes during a mountain trek. This story is interesting due to the mysterious, simultaneous death of three people of different ages and due to the fact that Waleria Kasznica - the wife of Kazimierz and the mother of Waclaw Kasznica survived the journey.

KEY WORDS: death, the Tatra Mountains, hike

Wiad Lek 2018, 71, 9, 1854-1859

WSTĘP

Śmierć turystów podczas uprawiania turystyki w Tatrach nie jest zdarzeniem ani wyjątkowo rzadko spotykanym, ani bardzo zaskakującym. O tego typu przypadkach można co pewien czas przeczytać chociażby w cotygodniowej kronice na oficjalnej stronie internetowej Tatrzańskiego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego (www.topr.pl), na której można zresztą zapoznać się z innymi sytuacjami, które na szczęście nie kończą się tragicznie, za to stanowią przykład wyjątkowej lekkomyślności turystów. Najtragiczniejsza pod względem liczby ofiar tragedia w polskiej części Tatr wydarzyła się 28.01.2003 r., kiedy to w wyniku zejścia lawiny śnieżnej z Rysów śmierć poniosło osiem osób [1]. W historii polskiej turystyki tatrzańskiej wyjątkowe miejsce zajmuje natomiast tajemnicza, licząca już prawie 100 lat historia równoczesnej śmierci z niewyjaśnionych do dziś przyczyn trzech osób: Kazimierza Kasznicy, Waclawa Kasznicy i Ryszarda Wasserberga [2–7].

OPIS PRZYPADKU

W dniu 03.08.1925 r. trzyosobowa rodzina Kaszniców: małżeństwo Waleria i Kazimierz Kasznicowie (46 lat, Prokurator Sądu Najwyższego) oraz ich syn Waclaw (12 lat), po 4 dniach spędzonych na górskiej wędrownce, wyruszywszy tego dnia rano ze Starego Smokowca (około 990 m. n. p. m.), planowała wrócić przez Dolinę Pięciu Stawów Spiskich, Lodową Przełęcz (2372 m. n. p. m.), Dolinę Jaworową, Jaworzynę i Łysą Polanę do Zakopanego. Po drodze, w Schronisku Téry'ego (2015 m. n. p. m.) znajdującym się w Dolinie Pięciu Stawów Spiskich, rodzina Kaszniców – będąca zwykłymi turystami – spotkała czteroosobową grupę taterników przebywających na górskiej wyprawie od 10 dni i znacznie lepiej przygotowanych do chodzenia po górach. W skład grupy tej wchodził: Jan Alfred Szczepański, jego brat Alfred Szczepański, Stanisław Zaremba i 21-letni Ryszard Wasserberger, student Uniwersytetu Jagiellońskiego

i działacz Polskiej Partii Socjalistycznej (PPS). Ponieważ obie grupy miały do przebycia tą samą drogę, a Kazimierz Kasznica wypytywał o trasę i poprosił o pomoc w przejściu jej oraz odbycie podróży wspólnie, Ryszard Wasserberger zgodził się na taką propozycję. Około godz. 11:30 – dość późno, przy wilgotnej, zimnej i wietrznej pogodzie oraz przy padającym silnym deszczu, a wcześniej śniegu, obie grupy wyruszyły ze schroniska. Podczas marszu w górę, przy pogarszającej się pogodzie, szybko dały o sobie znać różnice w przygotowaniu do turystyki górskiej pomiędzy obiema grupami. O ile Waleria i Waław Kasznicowie mieli dotrzymać kroku taternikom, o tyle krótkowidz Kazimierz Kasznica skarżył się na zalewający mu okulary deszcz, często zatrzymywał się w celu wytarcia ich, a przez to wszyscy poruszali się bardzo wolno, znacznie poniżej możliwości czterech taterników. W efekcie Kasznicowie pozostawali z tyłu, a towarzyszył im wykazujący się troską o nich Wasserberger. Pod Lodową Przełęczą, powyżej Lodowego Stawku, bracia Szczepańscy i Stanisław Zaremba, zdenerwowani wyziębianiem się przy powtarzających się postojach, uznali, że do opieki nad Kasznicami wystarczy jedna osoba i zaproponowali wylosowanie taternika, który zostanie z mało zaawansowanymi turystami. Ryszard Wasserberger podzielił to stanowisko. Bez konieczności przeprowadzenia losowania, jako że już wcześniej wykazywał się troską o poznanych turystów, zdecydował, że zostanie z rodziną. Początkowo po rozdzieleniu grup Kasznicowie mieli poruszać się nieco szybciej, jednak ostatecznie na Lodową Przełęcz dotarli po godz. 15. Wejście trwało ponad 3 godziny – około dwa razy dłużej niż podają przewodniki. Na Lodowej Przełęczy czwórkę osób zastały grad i wichur, a Ryszard Wasserberger zachęcał do szybkiego marszu w dół, gdzie siła wiatru powinna być mniejsza. W trakcie schodzenia z Lodowej Przełęczy Kazimierz Kasznica nadal miał problemy z okularami, a w pewnym momencie Waław Kasznica zaczął skarżyć się na trudności w oddychaniu mówiąc, że „traci oddech”. Matka wzięła jego plecak, a Wasserberger pomagał mu w marszu. W ten sposób około godziny 16 wszyscy dotarli w okolice Żabiego Stawu Jaworowego (1900 m. n. p. m.). Wówczas Kazimierz Kasznica usiadł na dużym kamieniu i wypowiedział słowa: „Jestem bardzo zmęczony... Dalej iść nie mogę...”. Natomiast poproszony o pomoc przez Walerię Kasznicę Ryszard Wasserberger miał powiedzieć: „Czuję się także bardzo słaby. Z całego serca pomógłbym pani, ale doprawdy nie mogę”. Wtedy kobieta zaprowadziła Wasserbergera i syna za głaz w celu osłonięcia ich przed wiatrem oraz podała im koniak oraz czekoladę. Po chwili podeszła do męża, ale nie była w stanie doprowadzić go do głazu i wlała mu do ust trochę koniaku. Następnie stwierdziła, że jej mąż, syn oraz Wasserberger nie żyją. Ten ostatni umierając miał majaczyć – prosić o rewolwer i wspominać matkę, przejść kilka metrów, a potem przewrócić się i zranić w rękę oraz w głowę. Cała trójka miała umrzeć w ciągu 15 minut około godziny 16–17. Kolejne 37 godzin (półtora dnia i dwie noce) kobieta przesiedziała przy zwłokach towarzyszy wędrowni. Nie miała już jedzenia, a ze względu na to, że było zimno ogrzewała się maszynką spirytusową i kocem znalezionymi w plecaku Wasserbergera.

W dniu 05.08.1925 r. w godzinach rannych, będąc u kresu sił, zeszła przez Jaworzynę na Łysą Polanę, gdzie spotkała generała Mariusza Zaruskiego – ówczesnego Naczelnika Tatrzańskiego Pogotowia Ratunkowego, który wysłał na miejsce zdarzenia ekipę Straży Ratunkowej Tatrzańskiego Ochotniczego Pogotowia Ratunkowego. Zwłoki wszystkich trzech osób zostały znalezione na pierwszej buli poniżej Żabiego Stawu Jaworowego i przez Mariusza Zaruskiego zostały one określone jako „zastygłe”, zaś głowa Ryszarda Wasserbergera miała być zabrudzona krwią, a prawa ręka złamana. W dniu 06.08.1925 r. zwłoki zostały zniesione na Łysą Polanę, a stąd przetransportowane samochodem do kostnicy cmentarza w Zakopanem [2–7].

Prokuratura w Nowym Sączu zarządziła przeprowadzenie sekcji zwłok, które wykonał krakowski lekarz sądowy Marian Ciećkiewicz – były asystent Zakładu Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, a ich wyniki przedstawił w kolejnym roku [3].

W trakcie sekcji zwłok Kazimierza Kasznicy stwierdzono: „skórę praczek” w obrębie rąk; otarcia naskórka na głowie, rękach i podudziach; zwyrodnienie włókniste opon mózgowych; niewielki obrzęk w przestrzeni podoponowej mózgu; początkową miażdżycę tętnic mózgowych; niewielkie zrosty opłucnowe, powiększenie serca (12 x 9 cm); przerost i zwyrodnienie włókniste mięśnia lewej komory serca (grubość 2 cm); rozstrzeń lewego przedsionka i prawej komory serca; miażdżycę aorty; kamicę układu żółciowego i zrosty wokół pęcherzyka żółciowego, przetrwała grasica z cechami przeobrażenia tłuszczowego [4].

Secja zwłok Waława Kasznicy wykazała: otarcia naskórka na głowie, rękach i podudziach; dwa zwapniałe ogniska gruźlicze w płucach; powiększenie serca (10 x 9 cm); powiększenie migdałów z czopami ropnymi; powiększenie gruczołów krezkowych i pozaotrzewnowych [4].

Podczas sekcji zwłok Ryszarda Wasserbergera stwierdzono: „skórę praczek” w obrębie rąk i stóp; szereg niecharakterystycznych otarć naskórka na głowie, rękach i podudziach; powiększenie serca (12 x 11 cm); nieznaczny przerost mięśnia lewej komory serca (grubość 1,3 cm); rozstrzeń lewego przedsionka serca; zwężenie aorty; przerost gruczołów limfatycznych, zwłaszcza w łuku gardłowym; niedorozwój nadnerczy, zwłaszcza rdzenia [3].

We wspomnianym artykule znalazły się również następujące zdania: „Badanie chemiczne treści wziętych ze zwłok, wykonane przez prof. Marchlewskiego i dr. Robla, dało wynik zupełnie ujemny”; „Śmierć tych trojga osób nie była następstwem działania gwałtownego osób trzecich, w szczególności nie była wynikiem otrucia.” oraz „Przyczyną śmierci tych osób stało się niewątpliwie porażenie serca wskutek wyczerpania trudami marszu w bardzo niekorzystnych warunkach atmosferycznych, tem bardziej, że serca ich wykazywały powyżej podane zmiany anatomiczne.” Lekarz zaznaczył także, że porażenie mięśnia sercowego było skutkiem niemal równoczesnego wyczerpania (znużenia) tego mięśnia oraz mięśni ruchowych, które z kolei było rezultatem wycieczki górskiej w bardzo niekorzystnych warunkach atmosferycznych – podczas deszczu i huraganu [3].

WNIOSKI

Przyczyna śmierci Kazimierza i Waława Kaszniców oraz Ryszarda Wasserbergera do dziś pozostaje nieustalona, nie została bowiem wskazana bezsporna przyczyna zgonu wszystkich ww. osób. W zakresie niektórych, niezwykle ważnych wątków, istnieje brak spójności bądź wręcz istotna rozbieżność pomiędzy poszczególnymi przekazami i dokumentami opisującymi przedmiotowe zdarzenie. Przykładowo nie ma zgodności co do tego, czym dokładnie – tylko czekoladą, tylko koniakiem, czy też czekoladą i koniakiem jednocześnie – Waleria Kasznica miała poczęstować swojego syna i Ryszarda Wasserbergera wtedy, gdy poczuli się oni źle. Pewne przekazy informują o tym, że obu podała koniak, a synowi czekoladę [4, 5], zaś inne o tym, że czekoladą poczęstowała obie osoby [6, 7]. Nie wiadomo również, jakie ustalenia zostały dokonane w kwestii koniaku, który mieli spożyć przed śmiercią zmarli. Podawane są bowiem informacje zarówno o tym, że resztką koniaku została poddana analizie [5], jak i o tym, że Waleria Kasznica wypła ją [4, 6], a butelkę wyrzuciła i nie znaleźli jej przybyli później na miejsce ratownicy [6]. Powyższe nieścisłości obrazują wartość, jaką niosłoby ze sobą zapoznanie się z aktami postępowania karnego, które na pewno zostało wszczęte, o czym świadczy fakt zlecenia sekcji zwłok przez ówczesną Prokuraturę w Nowym Sączu [3]. Pomimo skontaktowania się z wieloma instytucjami (TOPR, Muzeum Tatrzańskie, Miejska Biblioteka Publiczna w Zakopanem, Urząd Miasta Zakopane, Prokuratura Rejonowa w Zakopanem, Sąd Rejonowy w Zakopanem, Prokuratura Rejonowa w Nowym Targu, Prokuratura Okręgowa w Nowym Sączu, Archiwum Narodowe w Krakowie) podjęte działania przyniosły jedynie częściowy sukces. Żadna z nich nie posiada w swoich zasobach tych dokumentów, udało się jednak pozyskać inne, bardzo cenne materiały zawierające niezwykle przydatne informacje [2, 4]. Brak dostępu do akt postępowania karnego, a w szczególności do protokołów sekcji zwłok, uniemożliwia wyjaśnienie wątpliwości, które pojawiają się po zapoznaniu z treścią artykułu, w którym przedstawione zostały wyniki sekcji zwłok Kazimierza i Waława Kaszniców oraz Ryszarda Wasserbergera. W związku z tym pojawiają się następujące pytania:

1. W co były ubrane poszczególne osoby?
2. Czy podczas sekcji zwłok zostały otwarte przewody pokarmowe?
3. Ile ważyły mięśnie sercowe i mózgi?
4. Jaki był zakres wykonanych badań toksykologicznych?
5. Jaki był kolor plam opadowych w zwłokach i czy mógł on świadczyć o działaniu trucizny na organizm lub o śmierci z wychłodzenia?
6. Czy we krwi zmarłych wykryty został alkohol etylowy, a jeśli tak to w jakim stężeniu?

Odpowiedzi na pierwszych pięć pytań powinny znajdować się w protokołach sekcji zwłok. Najprawdopodobniej obducent w artykule przedstawił ustalenia w zwięzły sposób, w jaki formułuje się końcowe wnioski protokołu sekcyjnego, bez podawania np. wagi narządów ani zakresu wykonanych czynności. Zwraca natomiast uwagę to, że w artykule zostały jednak podane wymiary serca i grubość

lewej komory. Z kolei zakres badań toksykologicznych z całą pewnością był znacznie węższy niż przy wykonywanych aktualnie tego typu analizach, co wydaje się oczywiste w kontekście postępu jaki dokonał się w toksykologii sądowo-lekarskiej na przestrzeni prawie 100 lat. Natomiast nad odpowiedzią na ostatnie pytanie nie wolno zastanawiać się z punktu widzenia współczesnej medycyny sądowej, lecz trzeba mieć na uwadze możliwości i ograniczenia ówczesnej, szeroko rozumianej diagnostyki pośmiertnej w Polsce. Przykładowo w Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie – z którego wywodził się dr Marian Ciećkiewicz – pierwsze praktyczne badanie poziomu alkoholu we krwi pobranej ze zwłok przeprowadzone zostało dopiero w 1941 r. [8].

Wskazana przez obducenta w artykule naukowym przyczyna zgonów Kazimierza i Waława Kaszniców oraz Ryszarda Wasserbergera – „porażenie serca” – dziś brzmi już oczywiście archaicznie. Należy jednak podkreślić, że w Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie przez wiele lat we wszystkich przypadkach, w których nie stwierdzano jednoznacznej przyczyny zgonu, stosowano rozpoznanie „porażenie serca” (*paralysis cordis*) [8]. Z upływem czasu rozpoznanie porażenia serca zostało tam zawężone do zakresu zbliżonego do dzisiejszego pojęcia nagłej śmierci sercowej, przy czym porażeniem serca tłumaczono tylko te zgony, w których sekcja zwłok pomimo stwierdzenia pewnych schorzeń serca, nie wykazała zmian jednoznacznie tłumaczących zejście śmiertelne [8]. Natomiast w przypadkach nagłej śmierci sercowej, w których stwierdzone sekcyjnie zmiany jednoznacznie świadczyły o zgonie (np. pęknięcie ściany serca albo tętniaka aorty), nigdy nie stosowano rozpoznania porażenia serca, gdyż przyczyna zgonu była w nich oczywista [8].

W niniejszym przypadku nie sposób ustalić przyczyny śmierci wszystkich trzech osób, ani też wykluczyć pewne hipotezy dotyczące tej kwestii. Warto jednak przeanalizować i omówić teorie dotyczące przebiegu wydarzeń oraz przyczyn zgonów.

I. OTRUCIE W SCHRONISKU TÉRY’EGO

Najbardziej realnym przebiegiem wydarzeń, przy założeniu takiej przyczyny śmierci, byłoby zbrodnicze działanie ukierunkowane na jedną osobą (Kazimierza Kasznicę – Prokuratora albo Ryszarda Wasserbergera – działacza PPS), gdy wobec braku możliwości podania trucizny tylko jednej osobie, przy konieczności zrealizowania zbrodniczego celu, dodatkowymi ofiarami stały się dwie kolejne osoby, które zamówiły to samo do jedzenia albo picia. Gdyby bowiem spośród całego grona osób tylko Kazimierz i Waław Kasznicowie oraz Ryszard Wasserberger zamówili np. herbatę, to do wszystkich trzech jej porcji mogła zostać dodana trucizna po to, by mieć pewność, że osoba będąca celem ataku na pewno spożyje herbatę zawierającą truciznę. Wszelkie inne scenariusze przebiegu wydarzeń związane z otruciem w schronisku wydają się nieprawdopodobne – tym bardziej, że wszyscy wyszli stamtąd z zamiarem wspólnego przejścia dalszej trasy.

II. OTRUCIE PODCZAS MARSZU NA ODCINKU ZE SCHRONISKA TÉRY'EGO DO ŻABIEGO STAWU JAWOROWEGO

Jest to bardzo popularna hipoteza przebiegu wydarzeń [5–7]. Trudno zresztą dziwić się temu, ponieważ równoczesna śmierć kilku osób z przyczyn innych niż uraz mechaniczny nakazuje wziąć pod uwagę możliwość otrucia. Oczywistym jest więc, że w przedmiotowym przypadku oskarżenia były kierowane w kierunku jedynej ocalałej osoby, czyli Walerii Kasznicy. Dziś nie sposób udowodnić, że doszło do otrucia trójki maszerujących, warto jednak zwrócić uwagę na kilka szczegółów. Jedynek świadkiem wydarzeń była Waleria Kasznica i w związku z tym brak jest możliwości weryfikacji podanej przez nią wersji. Nie wiadomo też czy zmarli pili przed śmiercią inny napój, np. herbatę. Wydaje się to jednak prawdopodobne, gdyż trudno przypuszczać, by w trakcie męczącej i wyczerpującej górskiej wędrówki uczucie pragnienia gasić tylko alkoholem. Warto dodać, że Jan Alfred Szczepański podał, iż Ryszard Wasserberger nigdy nie spożywał alkoholu podczas wypraw górskich [4].

Gdyby rzeczywiście doszło do otrucia na szlaku, to teoretycznie jedna osoba mogła nieświadomie poczęstować dwie inne np. swoją herbatą zawierającą truciznę, dodaną tam jednak niekoniecznie przez Walerię Kasznicę. Należy też podkreślić, że gdyby sprawcą otrucia była właśnie ona, to w ciągu około 37 godzin jakie spędziła przy zwłokach miałaby wystarczająco dużo czasu na pozbycie się resztek trucizny i pojemnika, w którym mogła być przechowywana. Ponadto, zgodnie z tym co już zasygnalizowano, istnieją sprzeczne relacje co do tego, czy znalezione zostały resztki koniaku i czy Waleria Kasznica spożyła go po śmierci towarzyszących jej osób [4–6]. Natomiast przeciwko teorii o otruciu w trakcie marszu przemawiałaby relacja Walerii Kasznicy, według której jej mąż i Ryszard Wasserberger mieli poczuć się źle jeszcze przed spożyciem koniaku. Trzeba również zaznaczyć, że już w najstarszych protokołach sekcji zwłok wykonanych w Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie opisywane były objawy działania większości stosowanych wówczas trucizn – np. zabarwienie płam opadowych, wygląd płam opadowych albo charakterystyczna woń wyczuwalna ze zwłok [8]. W artykule na temat śmierci trójki osób nie są wymienione takie objawy [3].

III. OBRAŻENIA CIAŁA BĘDĄCE SKUTKIEM URAZU MECHANICZNEGO

W wyniku sekcji zwłok nie stwierdzono obrażeń, które tłumaczyłyby przyczynę zgonów. Stwierdzone obrażenia były stosunkowo niewielkie i w ogólności niecharakterystyczne, mogłyby wskazywać co najwyżej na walkę stoczoną z drugą osobą. Ciekawostką jest natomiast to, że dr Marian Ciećkiewicz w opublikowanym przez siebie artykule nie wspominał o złamaniu prawej ręki u Ryszarda Wasserbergera [3], które miało być obecne zdaniem Mariusza Zaruskiego i zostało opisane w Księdze wypraw TOPR [2]. Trudno jednak przypuszczać, by lekarz podczas sekcji zwłok nie zauważył takiego obrażenia.

IV. ZGON CZYNNOŚCIOWY W PRZEBIEGU URAZU MECHANICZNEGO

W analizowanym przypadku warto wziąć pod uwagę możliwość zabójstwa np. poprzez ucisk na tętnicę szyjną i wywołanie odruchu z jej baroreceptorów, skutkującego zwolnieniem i zatrzymaniem akcji serca, gdyż tego typu uraz prowadzący do zgonu mógłby nie pozostawić żadnych uchwytnych śladów i wykładników anatomicznych. Taki mechanizm zgonu nie był jednak jeszcze znany w momencie zdarzenia [9]. Ponadto zgodnie z realną oceną sytuacji trudno podejrzewać, by jedna kobieta była w stanie zabić w ten sposób dwóch dorosłych mężczyzn i nastolatka, o ile nie byli oni osłabieni działaniem określonej substancji.

V. SZKODLIWY WPŁYW CZYNNIKÓW ATMOSFERYCZNYCH I GEOGRAFICZNYCH

Jest to również popularna hipoteza [4–7]. Warunki naturalne (przyrodnicze) stanowią zresztą istotną przyczynę wypadków w polskich Tatrach [10]. Teoria ta traci jednak przynajmniej częściowo uzasadnienie wobec tego, że warunki zewnętrzne były jednakowe dla wszystkich, a przeżyła słabo przygotowana do górskiej wędrówki Waleria Kasznica, zaś wśród zmarłych znalazł się najlepiej przystosowany do tego rodzaju aktywności Ryszard Wasserberger. Wśród zjawisk przyrodniczych, które miałyby spowodować śmierć trójki maszerujących, wymienia się tzw. próżnię [5–7]. Zjawisko to polega na tym, że przy silnym wietrze powietrze zostaje „wysane” zza przeszkody i w efekcie trudno jest tam oddychać [7]. Jan Alfred Szczepański zdecydowanie odrzucił tę teorię twierdząc, że próżni w górach nie było i nie będzie [4]. Wątpił on też w śmierć Wasserbergera z powodu „niepogody” oraz podkreślał, że jego przyjaciel przetrwał już nie raz takie warunki i był tatarnikiem zdrowym, niezwykle wytrzymałym na zmiany warunków atmosferycznych. Ponadto przejście przez Lodową Przełęcz nie powinno stanowić dla niego żadnego problemu. Zdaniem Szczepańskiego wichura miała nasilenie nie większe od nieco silniejszego wiatru halnego, a na grani temperatura wynosiła powyżej 0°C, gdyż śnieg topniał. Można jednak spotkać się także z informacjami, według których podczas rozgrywania się dramatu warunki pogodowe były skrajnie niekorzystne i ekstremalne, a pod tym względem był to najgorszy dzień tego lata [7]. Doktor Marian Ciećkiewicz stwierdził, że objawy poprzedzające śmierć wszystkich trzech osób przypominały objawy znamienne dla choroby górskiej, która pojawia się u turystów, którzy osiągnęli wysokość 2000 m. n. p. m. – zwłaszcza ze znacznym wysiłkiem (im większy wysiłek, tym szybciej i łatwiej występują objawy). [3]. Jan Alfred Szczepański zwrócił uwagę na to, że tragedia miała miejsce nie na grani, ale 500 metrów niżej – już w Dolinie Jaworowej, w pobliżu Żabiego Stawu Jaworowego, na wysokości ok. 1900 m. n. p. m. To ważne spostrzeżenie, ponieważ Kazimierz Kasznica i Ryszard Wasserberger mieli poczuć się gorzej podczas schodzenia, a więc w warunkach teoretycznie korzystniejszych niż na Lodowej Przełęczy – przynajmniej biorąc pod uwagę spadek wysokości. Tymczasem w przypadku pojawienia się objawów choroby wysokogórskiej jedną z zalecanych czynności jest właśnie schodzenie w dół [11]. Ponadto w chorobie

wysokogórskiej pogorszenie stanu ogólnego jest procesem rozwijającym się stopniowo i rozłożonym w czasie [12].

W Zakładzie Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w okresie do drugiej wojny światowej rozpoznanie śmierci z oziębienia spotykane było z częstością średnio jednego przypadku rocznie, przy czym wyniki sekcji zwłok były zazwyczaj ujemne, podkreślano jedynie czerwone zabarwienie płam opadowych [8]. W diagnostyce śmierci z oziębienia najważniejsze i znane od dawna cechy tej śmierci – plamy Wischniewskiego i ubytek glikogenu z wątroby, przez kilkadziesiąt lat uchodziły za bezużyteczne, a w tym okresie przypadki śmierci z oziębienia były zaliczane do „porażenia serca” [8]. Pierwszy w analizowanym zbiorze krakowskiego Zakładu Medycyny Sądowej opis płam Wischniewskiego znajduje się w protokole sekcji zwłok z 1888 roku [8]. W artykule dr Mariana Ciećkiewicza nie znajdują się informacje o stwierdzeniu podczas sekcji zwłok nie tylko nadżerek błony śluzowej żołądka, ale także innych objawów spotykanych w przypadkach podejrzanych o to, że przyczyną zgonu było wychłodzenie organizmu, takich jak np. fioletowe „łaty” w obrębie skóry nad stawami łokciowymi i kolanowymi albo wylewy krwawe w trzustce [13]. Takie objawy również nie są wymienione w artykule na temat śmierci trójki osób [3].

VI. NADMIERNY WYSIŁEK FIZYCZNY PRZY WSPÓLISTNIEJĄCYCH ZMIANACH CHOROBYCH I HIPOTERMII

Jest to teoria również popularna [3, 5, 6]. I ona traci jednak na znaczeniu w obliczu tego, że przeżyła osoba, która należała do słabo przygotowanych do turystyki górskiej, a wśród zmarłych znalazł się doświadczony taternik. Przytoczonym już czynnikiem, który także podważa i tę hipotezę, jest jednakowy dystans do przebycia dla wszystkich czterech osób, podobnie jak identyczne dla całej czwórki były warunki otoczenia [5, 6]. Owszem, w układach krążenia przynajmniej Kazimierza Kasznicy i Ryszarda Wasserbergera stwierdzone zostały patologiczne zmiany, a u Wacława Kasznicy rozpoznano zmiany mogące świadczyć o anginie, jednak na pewno nie mogą one bezspornie zostać uznane za przyczynę zgonu ww. osób.

VII. REAKCJA ANAFILAKTYCZNA

Hipoteza taka byłaby całkiem prawdopodobna, a wzięcie jej pod uwagę uzasadnione, gdyby wziąć pod uwagę śmierć tylko ojca i syna, a to ze względu na możliwość dziedziczenia tej samej nadwrażliwości skutkującej uczuleniem na ten sam alergen. Byłby to bardzo prosty i skuteczny sposób spowodowania zgonu, oczywiście gdyby sprawca wiedział o nadwrażliwości ofiary [14]. W takim przypadku istniałaby możliwość podania alergenu chociażby w czekoladzie. W kontekście śmierci ojca i syna oraz niespokrewnionego z nimi mężczyzny teoria ta traci jednak na znaczeniu i staje się wysoce nieprawdopodobna.

Obecnie możliwości wyjaśnienia opisaney historii byłyby nieporównywalnie większe – zarówno z punktu widzenia organów ścigania, jak i medycyny z sądowej. Poniżej podane są działania, jakie należałoby przeprowadzić w ramach czynności procesowych:

1. Szczegółowe oględziny miejsca ujawnienia zwłok, zwłaszcza Ryszarda Wasserbergera (obrażenia głowy i prawej ręki – krew), poszukiwanie butelki po koniaku.
 2. Oględziny zwłok w miejscu ich ujawnienia z udziałem lekarza specjalisty medycyny sądowej.
 3. Badania kryminalistyczne butelki po koniaku – badanie genetyczne materiału biologicznego z butelki oraz badanie daktyloskopijne.
 4. Kompleksowe badanie toksykologiczne zawartości butelki.
 5. Dokładne sprawdzenie osób przebywających w Schronisku Téry’ego i wszystkich zdarzeń, które miały tam miejsce, odtworzenie ostatnich minut przed opuszczeniem schroniska, ustalenie z jakim wyposażeniem wyszli w góry, w co byli ubrani, co zamówili oraz co zabrali ze sobą do picia i do jedzenia.
 6. Oględziny ciała Walerii Kasznicy z udziałem lekarza specjalisty medycyny sądowej.
 7. Przesłuchanie najbliższej rodziny denatów oraz osób ze środowiska zmarłych (zwłaszcza dorosłych) w celu ustalenia motywów zabójstwa i typowania sprawców [w przypadku Kazimierza Kasznicy: motyw zawodowy – ustalenie spraw, w których brał udział jako Prokurator (zemsta?), motyw osobisty (żona lub inna osoba?) – kryzys małżeński albo spadek; w przypadku Ryszarda Wasserbergera: motyw polityczny (członek PPS) bądź osobisty].
 8. Ustalenie stanu zdrowia Kazimierza i Wacława Kasznicy oraz Ryszarda Wasserbergera przed przedmiotowym zdarzeniem, zabezpieczenie dokumentacji medycznej z placówek, w których korzystali oni ze świadczeń zdrowotnych.
 9. Zabezpieczenie odzieży uczestników wyprawy do badań kryminalistycznych.
 10. Powołanie biegłych z zakresu różnych specjalności, np. z zakresu mechanizmu powstawania śladów, psychiatrii (zachowanie Walerii Kasznicy), meteorologii, taternictwa – w celu weryfikacji przyjętych wersji kryminalistycznych.
 11. Badania poligraficzne (wariograf) Walerii Kasznicy oraz trzech taterników, którzy byli towarzyszami Ryszarda Wasserbergera.
 12. Przesłuchanie osób prowadzących akcję ratunkową na okoliczność ujawnienia zwłok i zachowania Walerii Kasznicy.
 13. Pozyskanie szeroko rozumianych danych teleinformatycznych (np. z używanych dziś, także podczas wycieczek w góry, telefonów komórkowych albo smartfonów).
- W ramach medycyny sądowej zasadnym byłoby wykonanie następujących czynności:
1. Kompleksowe badanie toksykologiczne materiału biologicznego pobranego ze zwłok.
 2. Poszerzona diagnostyka sekcyjna i laboratoryjna w kierunku zgonów z wychłodzenia – np. nacięcie stawów kolanowych i badania histopatologiczne błony maziowej, a także oznaczenie ciał ketonowych oraz izopropanolu we krwi, adrenaliny w moczu, jak również kortyzolu w surowicy i moczu [15, 16].

3. Badanie histopatologiczne wycinków z narządów.
4. Diagnostyka laboratoryjna w kierunku reakcji anafilaktycznej i anafilaktoidalnej – oznaczenie stężenia tryptazy i IgE we krwi [14].

Ostatecznie nie doszło do procesu Walerii Kaszniczy, a kilka lat później zmarła ona pogrążona w smutku i w obliczu pomówień o dokonanie zabójstwa [7].

W opisaney historii lista wątpliwości i pytań bez odpowiedzi jest dłuższa. Zastanawiającym jest chociażby rzeczywisty powód zostania Walerii Kaszniczy na miejscu tragedii przy zwłokach przez około 37 godzin oraz to dlaczego jej stan nie uległ wówczas pogorszeniu z powodu nadal niekorzystnych warunków atmosferycznych, chociaż spędziła tam dwie noce. Ponadto trzeba zaznaczyć, że próby rekonstrukcji zdarzenia i ustalenia przyczyn śmierci Kazimierza i Wacława Kaszniców oraz Ryszarda Wasserbergera nie powinny być bezkrytycznie oparte na relacji Walerii Kaszniczy ze względu na brak innego świadka. W związku z tym nie ma pewności np. co do tego, kiedy poszczególne osoby poczuły się źle, jakie wystąpiły u nich objawy, kto i czy w ogóle spożył koniak lub czekoladę oraz kiedy doszło do śmierci. Warto podkreślić też, że wyniki sekcji zwłok w korelacji z okolicznościami śmierci, przy całkowicie ujemnych wynikach badań toksykologicznych przeprowadzonych w szerokim zakresie i zgodnie ze współczesnymi możliwościami oraz wykluczeniu innych przyczyn śmierci i abstrahując od przeżycia Walerii Kaszniczy, pozwalałyby na sformułowanie stwierdzenia: „Całość ustaleń nie sprzeciwia się przyjęciu, że przyczyną zgonów Kazimierza Kaszniczy, Wacława Kaszniczy oraz Ryszarda Wasserbergera była ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa spowodowana znacznym wysiłkiem fizycznym, zmianami chorobowymi (zwłaszcza układów krążenia) i niekorzystnym wpływem czynników środowiska”.

Ponadto zakładając, że przyczyną śmierci było otrucie, a motywem szeroko rozumiana działalność lub aktywność ofiary, należy pamiętać, iż celem ataku mógł być nie Prokurator Kazimierz Kasznica, lecz Ryszard Wasserberger – działacz PPS. Trzeba też wziąć pod uwagę, że mogło dojść do sytuacji w której jedna osoba nieświadomie poczęstowała dwie inne np. herbatą zawierającą truciznę.

Opisany przypadek ilustruje rolę, jaką pełni w diagnostyce pośmiertnej kompleksowe badanie toksykologiczne materiału biologicznego pobranego ze zwłok oraz demonstruje wartość ustaleń dokonanych tuż po przedmiotowym zdarzeniu w kontekście prób wyjaśnienia sprawy w przyszłości. W opisywanej sytuacji dzisiejsze próby rekonstrukcji wydarzeń mogą być oparte na przekazach książkowych oraz różnego rodzaju artykułach [3–7] i są wyjściowo utrudnione ze względu na brak pewności co do kluczowych kwestii, dotyczących np. tego kto z uczestników wędrowki spożył koniak i czy jego resztki zostały zabezpieczone oraz poddane analizie chemicznej. Z kolei kompleksowe badanie toksykologiczne mogłoby pomóc w ustaleniu przyczyny zgonu albo wykluczeniu pewnych hipotez istotnych z punktu widzenia organów ścigania. Gdyby w analizowanej sytuacji badanie to zostało wykonane i jego wynik byłby ujemny, to przyczyna zgonu mogłaby nadal pozostać nieustalona, ale pewne teorie mogłyby zostać wyeliminowane z grona potencjalnych przyczyn śmierci.

PIŚMIENNICTWO

1. Kobek M, Skowronek S, Jabłoński C et al. Zmiany histopatologiczne w płucach u ofiar lawiny śnieżnej w górach i ich przydatność w ustaleniu przyczyny i mechanizmu śmierci. *Arch Med Sąd Kryminol* 2016;66(1): 23-31.
2. Archiwum TOPR – księga wypraw za lata 1909-1936, 56.
3. Ciekiewicz M. O śmierci nagłej trzech osób w Tatrach. *Nowiny Lekarskie* 1926; 38 (10): 410-412.
4. Szczepański J A. Szlakiem burz i śmierci. Wierchy. *Rocznik poświęcony górcom i góralszczyźnie*. Lwów: Księgarnia Wydawnicza R. Altenberga. 1926; Rok czwarty: 53-58.
5. Żuławski W. Trylogia Tatrzańska (Sygnały ze skalnych ścian, Tragedie Tatrzańskie, Skalne lato). Warszawa: Wydawnictwo Sklepu Podróżnika. Wydanie IV, 2017: 169-176.
6. Zieliński S. W stronę Pysznaj. Młodzieżowa Agencja Wydawnicza. Warszawa 1987: 235-242.
7. Kwaśniewski M. Śmierć na Lodowej. *Tygodnik Powszechny* 2015;3452(36): 47-51.
8. Konopka T. Rozwój tanatologii sądowej w świetle analizy protokołów sekcyjnych Zakładu Medycyny Sądowej Uniwersytetu Jagiellońskiego. *Arch Med Sąd Kryminol* 2011;61(3):209-300.
9. De Castro F. Towards the sensory nature of the carotid body: Hering, De Castro and Heymans. *Front Neuroanat* 2009;3:23.
10. Krąż E, Balon J. Wpływ warunków naturalnych na występowanie wypadków w Polskich Tatrach. *Prace Geograficzne* 2012;128:97-107.
11. Canoui-Poitrine F, Veerabudun K, Larmignat P et al. Risk Prediction Score for Severe High Altitude Illness: A Cohort Study. *PLoS ONE* 9 (7): e100642. doi:10.1371/journal.pone.0100642.
12. Anderson PJ, Miller AD, O'Malley KA et al. Incidence and Symptoms of High Altitude Illness in South Pole Workers: Antarctic Study of Altitude Physiology (ASAP). *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2011;5:27-35.
13. Hirvonen J. Necropsy findings in fatal hypothermia cases. *Forensic Sci* 1976;8(2):155-164.
14. Kobek M, Jankowski Z, Chowaniec Cz et al. Możliwości diagnostyki pośmiertnej, w tym immunologicznej, w przypadkach nagłych zgonów wskutek reakcji anafilaktycznej i anafilaktoidalnej. *Arch Med Sąd Kryminol* 2014;64(2):102-111.
15. Hejna P, Zátokková L, Tsokos M. The diagnostic value of synovial membrane hemorrhage and bloody discoloration of synovial fluid ("inner knee sign") in autopsy cases of fatal hypothermia. *Int J Legal Med* 2012;126:415-419.
16. Palmiere C, Bardy D, Letovanec I et al. Biochemical markers of fatal hypothermia. *Forensic Sci Int* 2013; 226(1-3):54-61.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Karol Kłosiński

Zakład Chirurgii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
tel. +48 601 370 510
e-mail: karol.klosinski@umed.lodz.pl

Nadesłano: 19.11.2018

Zaakceptowano: 13.12.2018

