



# Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci  
dra Władysława  
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr7

Rok założenia 1928

---

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

Copyright: © ALUNA Publishing.

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

## **Zasady prenumeraty miesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2018**

**Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:**

**– e-mailem: [prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl](mailto: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

- 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).
- 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.
- 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.
- 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).
- Strona tytułowa powinna zawierać:
  - tytuł w języku angielskim i polskim,
  - pełne imiona i nazwiska autorów,
  - afiliację autorów,
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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).
- 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-  
 łanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6].  
 Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
- Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
- 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.
- 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 firmę, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
- Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
- Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
- Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie [http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014\\_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf](http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf)
- 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.
- Przyjęcie pracy do druku oznacza przejęcie praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
- 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.
- Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
- Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.



## SPIS TREŚCI

### PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

- Volodymyr I. Boiko, Irina M. Nikitina, Tetyana V. Babar, Alesya V. Boiko  
THE PROBLEM OF MISCARRIAGE IN MULTIPLE PREGNANCY  
PROBLEM PORONIEŃ W CIĄŻACH MNOGICH 1195
- Robert Gałązkowski, Oryna Detsyk, Natalia Izhytska, Mieczysław Grzegocki, Marcin Podgórski, Klaudiusz Nadolny  
OCENA WYKONYWANYCH MEDYCZNYCH CZYNNOŚCI RATUNKOWYCH PRZEZ STUDENTÓW VI ROKU KIERUNKU LEKARSKIEGO NA UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM WE LWOWIE I IWANO-FRANKOWSKU U PACJENTA Z POZASZPITALNYM NAGŁYM ZATRZYMANIEM KRĄŻENIA. BADANIE SYMULACYJNE  
AN ASSESSMENT OF MEDICAL RESCUE ACTIONS PERFORMED BY THE STUDENTS IN THE SIXTH YEAR OF MEDICINE AT THE NATIONAL MEDICAL UNIVERSITIES IN LVIV AND IWANO-FRANKIVSK IN AN OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST (OHCA) PATIENT. A SIMULATION STUDY 1200
- Anzhelika V. Yakymets, Myroslava S. Drohomiretska, Olena M. Doroshenko, Sergii M. Hermanchuk, Maryna K. Bilous, Olga A. Omelianenko, Volodymyr I. Struk  
THE RESULTS OF CEPHALOMETRIC ANALYSIS IN THE DYNAMICS OF ORTHODONTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH TRANSVERSAL ANOMALIES OF OCCLUSION  
WYNIKI ANALIZY CEFALOMETRYCZNEJ W OCENIE DYNAMIKI LECZENIA CHOROBY Z ZABURZENIAMI ZGRZYU W PŁASZCZYŹNIE POPRZECZNEJ 1206
- Beata Tabuz-Roszak, Dagmara Otocka, Robert Bryk, Piotr Szczeponek, Katarzyna Tomczyk  
WIEDZA NA TEMAT CZYNNIKÓW RYZYKA CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH ORAZ OBJAWÓW UDARU MÓZGU WŚRÓD MIESZKAŃCÓW GMINY WIEJSKIEJ  
KNOWLEDGE ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND SYMPTOMS OF STROKE AMONG INHABITANTS OF RURAL COMMUNITIE 1214
- Irina B. Sorokina, Mikhail S. Miroschnichenko, Natalya V. Kapustnik, Alla B. Simachova, Alena A. Ivanova  
MORFOMETRYCZESKA OCENKA STANOWISKA POCZEK PŁODÓW I NOWORÓDZONYCH, ROZWIJAJĄCYCH SIĘ W WARUNKACH MATERINSKIEJ ANEMII ŻELAZA  
MORPHOMETRICAL EVALUATION OF FETUSES AND NEWBORNS KIDNEYS STATUS DEVELOPING UNDER MATERNAL IRON DEFICIENCY ANEMIA CONDITIONS 1222
- Yurii P. Kostilenko, Roman V. Talash, Alla P. Stepanchuk  
LATENT FORMS OF THE CARIOUS LESION OF HUMAN LOWER THIRD MOLARS  
LATENTNE FORMY ZMIAN PRÓCHNICZYCH DOLNYCH TRZECICH ZĘBÓW TRZONOWYCH U LUDZI 1231
- Natalia V. Motorna, Tatyana Yu. Kvitnitskaya-Ryzhova, Svetlana L. Rybalko, Daria B. Starosyla, Rostyslav F. Kaminsky, Serhii I. Savosko, Liudmyla M. Sokurenko, Yurii B. Chaikovskiy  
EXPERIMENTAL STUDY OF THE LIVER ULTRASTRUCTURE IN THE PRESENCE OF INFECTION WITH HERPES SIMPLEX VIRUS 1  
EKSPERYMENTALNE BADANIE ULTRASTRUKTURY WĄTROBY W TRAKCIE INFЕКCJI WIRUSEM HSV1 1235
- Lyudmyla N. Prystupa, Irina O. Moiseyenko, Victoria. Yu. Garbuzova, Vladyslava V. Kmyta, Irina A. Dudchenko  
ASSOCIATION OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS WITH THE GENOTYPES OF THE C825T POLYMORPHISM IN THE G PROTEIN B3-SUBUNIT GENE (GNB3)  
ZWIĄZEK SKŁADOWYCH ZESPOŁU METABOLICZNEGO Z GENOTYPAMI POLIMORFIZMU C825T W GENIE DLA PODJEDNOSTKI B3 BIAŁKA G (GNB3) 1242
- Liliya S. Babinets, Yuliya V. Dronyak, Nataliia A. Melnyk  
CONCOMITANT ASCARIASIS AS A FACTOR IN REDUCING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS  
WSPÓŁWYSTĘPUJĄCA GLISTNICA JAKO CZYNNIK POGORSZENIA JAKOŚCI ŻYCIA U CHOROBYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI 1250
- Larisa M. Stanislavchuk  
PROFESYJNE SZKODLIWOŚCI MATERJI W PERIOD WAPITNOŚCI TA ALERGIJA NA PERSHOMU ROČI ŽITTA JK FАKТОРИ РИЗИКУ РЕЦИДИВУВАННЯ СТЕНОЗУЮЧОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТУ У ДІТЕЙ  
MATERNAL OCCUPATIONAL HAZARDS DURING PREGNANCY AND ALLERGY IN THE FIRST YEAR OF LIFE AS RISK FACTORS OF LARYNGOTRACHEITIS RECURRENCE IN CHILDREN 1254
- Natalia M. Devyatkina  
EFFECT OF BRASSICA OLERACEA EXTRACT ON THE ERYTHRON STATE DURING CHRONIC YTTRIUM SALT INTAKE  
WPŁYW EKSTRAKTU Z KAPUSTY WARZYWNEJ NA STAN ERYTROCYTÓW PODCZAS PRZEWLEKŁEGO STOSOWANIA SOLI ITRU 1259
- Marta Sprawka, Agnieszka Staciwa, Anna Orzeł, Aleksandra Borkowska, Zuzanna Toruń, Norbert Stachowicz, Agata Smoleń  
WIEDZA SPOŁECZEŃSTWA NA TEMAT NIEPŁODNOŚCI ORAZ ASPEKTÓW PRAWNYCH DOTYCZĄCYCH JEJ LECZENIA W POLSCE  
PUBLIC KNOWLEDGE OF THE INFERTILITY AND LEGAL ASPECTS OF INFERTILITY TREATMENT IN POLAND 1263
- Serhii Omelchuk, Alina Syrota, Olena Vavrinevych, Anna Blagaia, Viktoriia Lisovska, Olena Reshavska  
EXPERIMENTAL STUDY ON THE CARCINOGENIC EFFECTS OF PESTICIDES WITH ASCERTAINED CARCINOGENIC ACTIVITY UNDER THE CONDITIONS OF ITS SIMULTANEOUS INFLUENCE ON THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS  
EKSPERYMENTALNE BADANIE KANCEROGENNEGO WPŁYWU PESTYCYDÓW NA ORGANIZM ZWIERZĄT LABORATORYJNYCH 1274
- Vasyl Kishchuk, Olexsandr Bondarchuk, Ihor Dmitrenko, Andrii Bartsihovskiy, Kateryna Lobko, Yaroslav Grytsun, Andrii Isniuk  
MORFOLOGICZNA DYNAMIKA REGENERACJI NAPRAWCZEJ TKANKI KOSTNEJ PO IMPLANTACJI BIOCZYNNEGO "SYNTEKOST" W MIEJSCE POURAZOWEGO UBYTKU GRZEBIENIA BIODROWEGO W MODELU EKSPERYMENTALNYM U KRÓLIKA 1281
- Pavel Dyachenko, Anatoly Dyachenko, Olha Smiianova, Victoria Kurhanskaya, Ruslan Efremin  
UKRAINIAN PRIORITIES FOR HERPESVIRUS INFECTIONS THAT AFFECT THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
ZASADY POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU INFЕКCJI WIRUSEM HERPES PRZEBIEGAJĄCEJ Z ZAJĘCIEM OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO OBOWIĄZUJĄCE NA UKRAINIE 1289
- Iryna A. Holovanova, Vladyslav A. Smiianov, Tatyana V. Pluzhnikova, Volodymyr I. Potseluev, Olena V. Filatova  
ANALYSIS OF KNOWLEDGE OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF POLTAVA ABOUT THE HARMFULNESS OF DRUG USE  
ANALIZA WIEDZY STUDENTÓW UCZELNI WYŻSZYCH W POLTAWIE NA TEMAT SZKODLIWOŚCI STOSOWANIA NARKOTYKÓW 1295
- Milana Petrova, Izabella Borisova, Dekabrina Vinkurova, Antonina Vinkurova, Izabella Bianki, Ulyana Lebedeva, Aitalina Borisova, Alena Dokhunaeva  
POLSKIE BADAWCY O TRADYCYJNEJ KULTURZE POKARMIANIA LUDÓW JAKUTII I JEJ TRANSFORMACJA NA SOWREMEŃNYM ETAPIE  
POLISH RESEARCHERS ON THE TRADITIONAL CULTURE OF NUTRITION OF THE PEOPLES OF YAKUTIA AND ITS TRANSFORMATION AT THE PRESENT TIME 1298
- Olga V. Sheshukova, Tatiana V. Polishchuk, Victoria G. Kostenko, Valentina P. Trufanova, Sofia S. Bauman, Vadym Yu. Davydenko  
CONSIDERATION OF CHILDHOOD PSYCHOLOGICAL FACTORS AT DENTAL APPOINTMENT  
ANALIZA CZYNNIKÓW PSYCHOLOGICZNYCH TOWARZYSZĄCYCH WIZYCIĘ U DENTYSTY W WIEKU DZIECIĘCYM 1305
- Yevhen L. Kovalenko, Lesia A. Rudenko, Oksana K. Melekhovets, Antonina D. Chepeliuk, Iurii V. Melekhovets  
EFFICIENCY OF HYPERURICEMIA CORRECTION BY LOW LEVEL LASER THERAPY IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION  
SKUTECZNOŚĆ REDUKCJI HIPERURIKEMII PRZY POMOCY NISKO DAWKOWEJ LASEROTERAPII A LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO 1310

- Andrii I. Semenenko, Galina. I. Hrebtii, Natalia A. Semenenko, Svetlana L. Malyk, Dmytro V. Dmytriiev, Roksolana Ya. Bodnar, Mykola G. Hinhuliak, Oleksandr V. Marchuk  
EVALUATION OF INFLUENCE OF INFUSION THERAPY ON THE DYNAMICS OF ACID ALKALINE BALANCE INDICES IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE  
OCENA WPŁYWU PŁYNOTERAPII NA DYNAMIKĘ WSKAŹNIKÓW WYRÓWNIANIA RÓWNOWAGI KWASOWO-ZASADOWEJ U CHOROZYCH Z OSTRYM UDAREM NIEDOKRWIENNYM 1316
- Roman N. Fedosiuk, Olena M. Kovalova  
MAJOR TRENDS OF THE LAST DECADE IN THE NUMBER OF ICU BEDS, THE NUMBER OF ICU PATIENTS, AND THE RATES OF ICU MORTALITY IN UKRAINE  
TRENDY ZMIAN W OSTATNIEJ DEKADZIE W LICZBIE ŁÓŻEK W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII, W LICZBIE PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII ORAZ W ODSETKACH ŚMIERTELNOŚCI W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII NA UKRAINIE 1320
- Валерій А. Піщиков, Ольга В. Процюк, Ніна Г. Гойда, Вікторія В. Горачук, Оксана В. Линчак  
ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ НАДАННІ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ  
OPTIMIZATION OF THE SYSTEM OF PROPHYLAXIS CONGENITAL PATHOLOGY IN PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE 1325
- Svitlana B. Semenenko, Svitlana U. Karatieieva, Oksana V. Bakun, Ksenia V. Slobodian, Alla I. Peryzhniak  
CIRCADIAN CHARACTERISTIC OF KIDNEY EXCRETORY FUNCTION INFLUENCED BY NITROGEN MONOXIDE SYNTHESIS BLOCKADE UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND NORMAL WITH PECULIARITIES OF MELATONIN EFFECT  
CHARAKTERYSTYKA OKOŁODOBOWEJ FUNKCJI WYDZIELNICZEJ NEREK W PRZYPADKU ZAHAMOWANIA SYNTEZY TLENKU AZOTU ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM WPŁYWU MELATONINY W WARUNKACH PRAWIDŁOWEJ FUNKCJI SZYSZYNKI 1331
- Олеса П. Гульчій, Ірина М. Хоменко, Надія М. Захарова, Олександра П. Івахно, Наталія В. Півень  
МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЕТЕНТІСНОЇ МОДЕЛІ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ З ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ  
METHODOLOGICAL APPROACHES TO UPGRADING PUBLIC HEALTH PROFESSIONALS TRAINING COMPETENCY-BASED MODEL IN UKRAINE 1336
- Олександр В. Мохначов, Іван П. Катеренчук  
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕДИКАТИВ МОВИ ПРИ РОБОТІ З ХВОРИМИ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ  
EFFICIENCY PREDICATE SPEECH AT WORK WITH HYPERTENSION PATIENTS IN COMBINATION WITH COMORBID DISEASES 1342
- Artur Borowicz, Klaudiusz Nadolny, Michal Kucap, Mariusz Gąsior, Bartosz Hudzik  
ROLA DYSPOZYTORA MEDYCZNEGO W POSTĘPOWANIU PRZEDSZPITALNYM U PACJENTÓW Z ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO Z UNIESIENIEM ODCINKA ST  
THE ROLE OF MEDICAL DISPATCHERS IN THE PREHOSPITAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION 1347
- Katarzyna Białoszewska, Magdalena Lazarewicz, Damian Świczekowski, Natalia Cwalina, Piotr Merks, Artur Białoszewski, Krzysztof Owczarek  
THE STATE OF THE HEALTH OF THE ORAL CAVITY AND HEALTH BEHAVIORS  
STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ A ZACHOWANIA ZDROWOTNE 1354
- PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES  
Yaroslav Y. Vodoriz, Iryna Y. Marchenko, Marina A. Shyndryk, Iryna M. Tkachenko  
REVIEW OF TREATMENT METHODS OF PATIENTS WITH UNCOMPLICATED TEETH FRACTURES  
ANALIZA OPCJI TERAPEUTYCZNYCH U CHOROZYCH Z NIEPOWIKŁANYM ZŁAMANIEM ZĘBA 1360
- Aleksandra Pietruczuk, Adriana Zysbka, Konrad Rejdak, Ewa Papuć  
PRZEGLĄD KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO  
REVIEW OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MULTIPLE SCLEROSIS 1365
- Barbara Bober, Martyna Zaleska, Maciej Kotodziej, Elżbieta Deptuła-Krawczyk, Marek Saracyn  
WSPÓŁCZESNE LECZENIE NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH  
CURRENT TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS 1372
- Світлана П. Кошова, Анатолій Г. Круть  
ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕСОУПОРНОСТІ ТА АДАПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПРИ НАВЧАННІ ЛІКАРІВ В ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ  
CHARACTERISTICS OF STRESS RESISTANCE AND ADAPTIVE POTENTIAL IN THE TRAINING OF DOCTORS IN THE SYSTEM OF POSTGRADUATE EDUCATION 1379
- Valentyn Bakhnivskiy, Filip Furman  
ПОПУТ НА УСЛУГИ МЕДИЧНЕ ПОВУДЗАНІ ПРІЗ ЛЕКАРІВ НА ПОЗІОМІЕ ПОДСТАВОВОЇ ОПІКІ ЗДРОВІТНОЇ  
PHYSICIANS INDUCED DEMAND IN THE PRIMARY HEALTH CARE LEVEL 1385
- Ярослава Ю. Марункевич  
ОСОБЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ  
PECULIARITIES OF SUICIDAL BEHAVIOR OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH VARIOUS CLINICAL SYMPTOMS 1392
- Volodymyr H. Hryn, Yuriy P. Kostylenko, Yulia P. Yushchenko, Mykola M. Ryabushko, Dmytro O. Lavrenko  
COMPARATIVE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE GASTROINTESTINAL MUCOSA IN HUMAN AND WHITE RAT: A BIBLIOGRAPHIC ANALYSIS  
PORÓWNIANIE HISTOLOGICZNEJ STRUKTURY BŁONY ŚLIZOWEJ PRZEWODU POKARMOWEGO CZŁOWIEKA I BIAŁEGO SZCZURA: ANALIZA BIBLIOGRAFICZNA 1398
- Katarzyna Pogorzalczuk, Joanna Synowec, Marlena Robakowska, Daniel Ślęzak, Piotr Holajn, Piotr Robakowski, Przemysław Żuratyński, Klaudiusz Nadolny  
PHARMACEUTICAL MARKETS REGULATION OVERVIEW OF THE SELECTED EUROPEAN UNION COUNTRIES  
PRZEGLĄD REGULACJI RYNKÓW FARMACEUTYCZNYCH WYBRANYCH KRAJÓW UNII EUROPEJSKIEJ 1404
- Iwona Paradowska-Stankiewicz  
CZY ZACHOROWANIA NA KRZTUSIEC ZALEŻĄ OD RODZAJU I LICZBY UŻYTYCH DO UODPORNIENIA SZCZEPIONEK? ANALIZA DANYCH Z NADZORU EPIDEMIOLOGICZNEGO W LATACH 2012-2016  
DOES THE MORBIDITY ON PERTUSSIS DEPEND ON THE TYPE AND NUMBER OF VACCINES USED TO IMMUNIZE? ANALYSIS OF DATA FROM EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE IN 2012-2016 1409
- OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT  
Magdalena Waclawek, Jarosław Miłośki, Andrzej Kowalski, Łukasz Kikowski, Jurek Olszewski, Hanna Zielińska-Bliźniewska  
ENDOSKOPIA Z WYKORZYSTANIEM WĄSKIEJ WIĄZKI ŚWIATŁA NBI (NARROW-BAND IMAGING) W DIAGNOZOWANIU BRODAWCZAKÓW KRTANI TYPU DOROSŁYCH – OPIS PRZYPADKÓW  
NARROW-BAND IMAGING ENDOSCOPY FOR DIAGNOSIS OF ADULT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS – CASE REPORTS 1418
- Małgorzata Hadzik-Błaszczuk, Tadeusz M. Zielonka, Renata Krupa, Tomasz Rusinowicz, Katarzyna Życińska  
GAZOWE ZAPALENIE PĘCZERZA MOCZOWEGO U CHOROJ NA CUKRZYCĘ TYPU 1 – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE  
EMPHYSEMATOUS CYSTITIS IN A PATIENT WITH TYPE-1 DIABETES MELLITUS - DIAGNOSTIC DIFFICULTIES 1424
- Włodzisław Kuliński, Mateusz Burak, Agata Michalska  
LONG-TERM FOLLOW-UP OF A SCHWARTZ-JAMPEL SYNDROME CASE  
ODLEGŁA OBSERWACJA PRZYPADKU ZESPOŁU SCHWARTZ-JAMPEL 1429
- Наталья Б. Губергриц, Елена А. Дядык, Лилия С. Бабинец, Ольга А. Бондаренко, Александр Н. Агибалов, Надежда В. Беляева, Александр А. Супрун  
АНГИОДИСПЛАЗИЯ СЛИЗИСТОЙ ТОНКОЙ КИШКИ У ПОЖИЛЫХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ  
ANGIOECTASIS OF THE DIGESTIVE TRACT IN THE ELDERLY: CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE 1433

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**THE PROBLEM OF MISCARRIAGE IN MULTIPLE PREGNANCY****PROBLEM PORONIEŃ W CIĄŻACH MNOGICH****Volodymyr I. Boiko, Irina M. Nikitina, Tetyana V. Babar, Alesya V. Boiko**

SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

**ABSTRACT**

**Introduction:** We present the results of the combined method of treatment and prevention of miscarriage in women with a multiple pregnancy and a high risk of the threat of terminating the pregnancy because of using the obstetric unloading pessaries, combined with micronized progesterone. The efficiency of this method of treatment is evidenced by the rapid elimination of clinical symptoms of threatened abortion, accelerating the regression of ultrasound markers, reducing the number of complications in of pregnant women and reducing the time of their stay in hospital.

**The aim:** To evaluate the effectiveness of the handling the obstetric pessary in combination with micronized progesterone at women with multiple pregnancies and a high risk of miscarriage.

**Materials and methods:** We analyzed 120 cases of multiple pregnancies with signs of miscarriage within the terms from 16 to 28 weeks. The first group of surveyed were 40 pregnant women with twins and signs of miscarriage, who in the scheme of treatment and prophylactic measures were proposed to use the unloading obstetric pessaries in combination with continuous therapy by natural micronized progesterone until 36 weeks of pregnancy. The second group included 40 pregnant women with twins, who were laid seam on the cervix because of cervical incompetence and were applied short-term courses of therapy by gestagens. The control group comprised 40 pregnant women with twins at the age of 16-28 weeks of pregnancy who were conducted the therapy about the threat of miscarriage according to the current clinical protocols (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 624). It was carried out the analysis of the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and the state of neonatal adaptation in the surveyed groups.

**Results:** In the first group, urgent childbirth occurred in 34 (85%) cases, in group II in 29 (72.5%) cases, in control group - 25 (62.5%) cases. Cesarean delivery was performed in 7 (17.5%) of Group I pregnant women, in 9 (22.5%) of Group II patients and in 11 (27.5%) in the pregnant group. When studying the state of neonatal adaptation of newborns in the examined groups, the following results were obtained. The average weight of the newborns in group I was  $3245 \pm 280$  g, in group II  $2865 \pm 365$  g, in the control group -  $2975 \pm 325$  g ( $p > 0.05$ ). The evaluation of the state of newborns on the Apgar scale, respectively at the 1st and 5th minutes, was respectively: in newborns of the I group,  $7.5 \pm 1.4$  and  $8.4 \pm 1.3$  points, in group II -  $7.3 \pm 1.6$  and  $8.2 \pm 1.1$  points, in the control group -  $7.2 \pm 1.6$  and  $8.6 \pm 1.2$  ( $p_{1-p 2} > 0.05$ ).

**Conclusions:** Comprehensive prophylaxis of non-pregnancy in multiple pregnancies, combining the use of a traumatic cardiac cervix with the help of unloading obstetric pessaries with progesterone preparations, allows prolonging pregnancy, preventing the development of prematurity, contributes to the improvement of perinatal indicators.

**KEY WORDS:** multiple pregnancy, miscarriage, unload obstetrical pessary

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1195-1199

**INTRODUCTION**

Non-pregnancy is the most common complication of gestational process in women with multiple pregnancies. Prematurity frequency is 54.3%, if compared with 12% at single-pregnancy. Lost pregnancies make up almost 17% of all desirable, herewith 75-80% of miscarriages occurring on the early stages, and, unfortunately, there is no tendency to decreasing these indicators [1, 2, 3]. In this regard, the maximum prolongation of multiple pregnancies is an important condition for reducing perinatal morbidity and mortality in this group of high-risk patients [4, 5].

A whole chain of pathogenetic factors takes part in realizing miscarriage in multiple pregnancies. They include placental dysfunction, isthmic-cervical insufficiency, infectious-inflammatory process, immune reactions and congenital or acquired thrombophilia, extra genital diseases, neuroendocrine disorders, most of which are accompanied by gestagens insufficiency starting at the stage of

pre-glad preparation [5, 6, 10]. No effective way is proved to prevent premature birth during multiple pregnancies. Overextension of the lower segment of the uterus and excessive pressure on the cervix often lead to the development of isthmic-cervical insufficiency (ICI) [8, 11].

It's demonstrated in a series of randomized trials that progesterone is an effective means of preventing premature birth in pregnant women in high risk group (premature births history or shortening of the cervix), the use of progesterone in the prenatal period leads to a reduction in the preterm pregnancy rate by 35%.

British experts conducted a research from the evaluation the value of progesterone in preventing of premature births with double (STOPPIT - Study of Progesterone for Preventing the Preterm Birth in Twins). It was concluded that the use of progesterone in a double does not reduce the frequency of premature birth or fetal death before 34 weeks of gestation [11]. Perhaps this is connected with insufficient dosage of

progesterone drugs. According to recent scientific data, progesterone suppresses the expression of genes responsible for the contractile activity of myometrium, is an antagonist of prostaglandin F2 $\alpha$ . It inhibits the activity of prostaglandins by inhibition of their precursor - arachidonic acid. In recent years, it's disclosed the basic (first of all, immune) mechanisms of the implementation of progesterone at prophylaxis due to the fetus. The main mechanism that contributes to the preservation of pregnancy is associated with the immunological features of pregnancy - a progesterone-induced blocking factor (PIBF). It is produced in the presence of a sufficient amount of progesterone and prevents the rejection of a fetal egg, which contains alien maternal antigens in the parent, and is perceived as an allograft [11].

It was noted that the tocolytic property is inherent to the natural metabolites of progesterone (5 $\beta$ -pregnanonone, 5 $\beta$ -pregnandiol and 5 $\beta$ -pregnandion), which is formed by the interaction of progesterone with the 5 $\beta$ -reductase enzyme and initiate a strong tocolytic effect, which is possible only with the identity of natural progesterone, and therefore synthetic analogues of progesterone do not have such properties [6, 7].

The drug of Lutein is a modern, innovative form of natural micronized progesterone for sublingual and vaginal use, which is identical to endogenous. It creates maximum concentration in plasma of blood and target organs, does not undergo primary metabolism in the liver, which allows to achieve maximum concentration in the blood at low dosages and to choose the most convenient way of input. Sublingual form is the unique form of natural micronized progesterone in the world; its advantages are rapid removal of clinical symptoms and regression of ultrasound markers of the threat of abortion, shorter period of staying in a hospital [7, 10]. The optimal combination of different forms of micronized progesterone is a combination of sublingual and vaginal form.

According to the recommendations of the European Society of Obstetricians-Gynecologists in 2011, it's recommended the appointment of a vaginal form of progesterone in the case of high risk of premature birth from the beginning of the 2nd and during the third trimester of pregnancy. Society for Maternal-Fetal Medicine in 2012 recommends the use of vaginal progesterone since the installation of diagnosis of premature birth (even asymptomatic women for uterine cervical length  $\leq 20$  mm) and before the 36th week of pregnancy. It was found that at the background of using micronized progesterone, the risk of premature birth in the term to 34 weeks of pregnancy is reduced by 42%, in addition, the incidence and mortality rate of newborns, the development of respiratory distress syndrome (RDS) are significantly reduced to 52-61%, and the need for artificial ventilation of the lungs is reduced too (R. Romero et al., 2012) [8].

However, despite the proven high effectiveness of progesterone therapy of danger of premature birth, the issue of prescribing micronized progesterone drugs, the most optimal form of drug administration and the duration of treatment remains discursive.

## THE AIM

The purpose of the research: to sum up the effectiveness of the using the unloading obstetric pessaries in combination with micronized progesterone in women with multiple pregnancy and high risk of non-compliance.

## MATERIALS AND METHODS

The research was conducted on the basis of the Sumy Regional Clinical Perinatal Center during 2012-2016. We analyzed 120 cases of multiple pregnancies with signs of miscarriage in terms of 16 - 28 weeks. The first group of the surveyed patients consisted of 40 double-pregnant women with signs of non-pregnancy, which in the scheme of treatment-prophylactic measures were suggested the use of unloading obstetric pessary in combination with continuous therapy by natural micronized progesterone for the period of 36 weeks of gestation. The second group consisted of 40 pregnant women with twins, who had a septum on the cervix in connection with isthmic-cervical insufficiency, and short-term courses of progesterone therapy. The control group consisted of 40 twin pregnancies in the period of 16 - 28 weeks of gestation which were being treated for the risk of miscarriage in accordance with the current clinical protocols. In addition to clinical examination methods and generally accepted laboratory studies, trans vaginal cervicometry was performed to assess the threat of pregnancy interruption (PI), as well as an assessment of the state of the cervix according to Stemberg, where the score of 5 and higher was indicative for the prevention and treatment of the threat of abortion.

Transvaginal cervicometry was performed with the help of the modern ultrasound apparatus "MEDISON" using transvaginal sensor of 6.5 MHz. At later dates of convective sensors 3.5 and 5 MHz in two-dimensional echo modes in accordance with terms of 10 - 13 weeks, it determined the viability, number of fetus, and the number of choriones, the thickness of the collar space, the birth defects, and the exact term of gestation. In the later period within 18-22 and 28 - 34 weeks of pregnancy, - ultrasound photometry was performed; placenta researches included measurement of its thickness and evaluation of the degree of maturity by P.Grannum et al. (1979) [9].

The main criteria for the threat of abortion were a shortening of the cervix to 2.0 cm or more, the opening of the cervical canal at 0.9 cm and above, and the ratio of the length of the cervix to its diameter at the level of internal cavity - 1.16 cm.

Pessary was carried up to a pregnant woman within 18 - 28 weeks in the outpatient conditions and in a hospital. Regular bacteriological examination of vaginal smears, transvaginal cervicometria and the control of the location of pessary every 3 to 4 weeks were performed on women after the introduction of pessary. The mechanism of action of the pessary is to reduce the burden of the intrauterine pressure of the fetal egg, the closure of the cervix through the walls of the central opening of the pessary, the formation of a shortened and partly open cervix and the reduc-



tion of pressure on it due to physiological sacralization of the cervix and a partial transfer of intrauterine pressure to the anterior wall of the uterus, the preservation of the mucous membrane. Indications for the introduction of obstetric discharge pessaries were: the risk of non-pregnancy associated with progressive changes in the cervix in patients with multiple pregnancy, including those after using ART, as well as patients with multiple pregnancies, which had a history miscarriage at a later date, premature birth, and the usual miscarriage of pregnancy. Contraindications to the introducing the obstetric pessary were also taken into account: recurrent bleeding from the genital tract in the 2nd-3rd trimester of pregnancy, expressed by the ICI with prolapse of the productive bladder and violation of its integrity. In inflammatory diseases of the vagina, cervix, external genitalia, a preliminary sanitation of the infection was carried out with subsequent bacteriological control.

In the planned order, obstetric pessary was withdrawn in 37 weeks of pregnancy or with the onset of labor. Before the introduction of the pessary, the sanitation of the genital tract was carried out with an antiseptic agent, taking into account the peculiarities of the micro biocenosis of the vagina. Along with the introduction of unloading obstetric pessaries women of 1st group were assigned natural micronized progesterone of Lutein in the form of sublingual and vaginal form. Dosage formulation and method of use: in women of the 1st group with premature birth - micronized progesterone 200 mg vaginal from 16 - 20 to 34 - 37 weeks; with a short cervix (length in the second trimester shorter than 15 mm) - lutein, micronized progesterone vaginal 200 mg from 16 - 20 to 34 - 37 weeks of gestation. Sublingual tablets were given 1 for 100 mg (2 tablets) 3 times a day, at the risk of miscarriage, premature birth, as a pregradar preparation. In addition, a pregnant with twins after IVF during 77 days after the transferring the embryos was prescribed a sublingual form of Lutein for 100 mg 3-4 times a day. The presence of sublingual and vaginal forms of micronized progesterone allows to go from one form to another if needed and simultaneously combine the use of both forms for the rapid saturation of the body with pregnant progesterone in conditions of progesterone deficiency to eliminate the symptoms of the threat of abortion. At the time of being in a hospital, in the presence of signs of the threat of abortion, a tocolytic therapy with nifedipine was

prescribed for 48 hours.

Pregnant of II group was assigned tocolytic therapy with nifedipine for 48 hours during the period of surgical cardiac surgery, during the staying in a hospital, synthetic progesterone (didrogestrone) preparation was included in short-term courses under the control of the level of progesterone in the blood of the pregnant woman. The evaluation of the effectiveness of the proposed prophylactic treatment scheme was based on clinical and laboratory monitoring of pregnancy and fetuses, as well as a comparative analysis of pregnancy outcomes in the women surveyed [12].

Statistical processing of the material was carried out using the methods of variation and paired statistics, and also using the method of difference using Student's t-criterion [13]. The obtained results were considered reliable if the coefficient of reliability  $p$ , which was found on the Student's table, was less than 0.05.

## RESULTS AND DISCUSSION

The average age of pregnant women probably did not differ. Thus, in the examined group I, it was  $28.5 \pm 1.5$  years, in the II group -  $29.0 \pm 1.4$ , in the control group -  $27.5 \pm 1.6$  ( $p > 0.05$ ). By parity, half of the women in Group I were pre-pregnant, the rest of the women had repeated pregnancies, all pregnant women had obsessive obstetric history (medical abortions, involuntary miscarriage, dead pregnancy), of which 11 women had a previous pregnancy with normal childbirth, 9 had in history spontaneous abandonment and abortion. In 17 (42.5%) patients of the group II, this pregnancy was the first, the remaining 23 women had repeated pregnancies, 18 (45%) patients had involuntary miscarriages and abortions in history. Extra genital pathology was not surveyed.

The main criteria for the threat of abortion were a shortening of the cervix to 2.0 cm or more, the opening of the cervical canal at 0.9 cm and above, and the ratio of the length of the cervix to its diameter at the level of internal cavity - 1.16 cm.

At transvaginal cervicometry, it was found that the pace of cervical shortening in multiple pregnancy significantly exceeded those with unipolar. Under the threat of premature birth, the length of the cervix was  $19 \pm 2.3$  mm, with changes in the cervix not only being shortened, but also by

**Table I.** Length of cervix in ultrasound examination

Term of pregnancy, weeks	Control group, mm	Group II, length of the cervix, mm	Group I, length of the cervix, mm
Less than 15	35.4±5.6	32.2± 5.43	35.2± 4.3
16-18	34.3±4.3	31.02± 5.12	34.0± 3.9
19-21	31.3±3.8	30.9±5.5	33.3±4.2
22-24	28.7±3.7	27.5±4.5	32.2± 4.9
25-27	26.7±3.6	27.2±3.5	31.2± 4.5
28-30	25.1±2.5	26.15±3.9	29.2± 4.1
31-33	23.8±3.2	25.3±4.2	27.2± 4.0
34-36	21.4±3.1	21.6±4.4	23.8 ±3.1

**Table II.** The reduction of clinical symptoms

Survey group	Number of women	Reducing clinical symptoms of AR, day	Regression US-markers of AR, day	PRM, number of cases,%	Duration of stay in hospital, days
Control group	40	2.0 ± 1.2*	3.5 ± 1.2*	13 (32.5%)*	18 ± 1.3*
Group II	40	3.0 ± 2.0	4.0 ± 1.0	10 (25.0%)	21 ± 1.6
Group I	40	1.5 ± 1.0	3.2 ± 0.5	7 (17.5%)	12 ± 1.2

\*- the reliability between groups

the V- or U-like opening of the internal lobe and cervical canal. In patients with double cervical length <19 mm is a risk criterion for “early” preterm labor. These pregnant women were given the prophylactic therapy of the threat of preterm labor.

By 22-24 weeks, multiple pregnancies indicated lower cervical length indices than those with single pregnancy: 27.5 ± 4.5 mm in patients of group II against 32.2 ± 4.9 mm in group I and 28.7 ± 3.7 mm - in the control group. The dynamics of cervical shortening was significantly slower in Group I patients, who had been assigned an unloading obstetric pessary and assigned a natural micronized progesterone [6].

In the introduction of obstetric pessary there was no complication in any of the pregnant women in the first group, even with prolonged use of pessary for 20 weeks, no cases of trophic complications of the vagina were noted. In 6 (12.5%) pregnant women it was necessary to treat vaginal candidiasis to remove pessary. Tokolytic therapy according to the Order of the Ministry of Health № 624 was conducted in 13 (32.5%) women in the presence of complaints of pain in the abdomen, both before and after the introduction of pessary. The analysis of clinical results of the application of the complex method of treatment and prevention of non-pregnancy in pregnant women with multiple pregnancies using unloading obstetric pessary in combination with natural micronized progesterone is presented in Table II.

Thus, the reduction of clinical symptoms of AR (abortion risk) in Group I was already observed at 1.5 ± 1.0 days, in the control group - 2.0 ± 1.2, in the group II - 3.0 ± 2.0 days, regression of ultrasound markers of AR (normalization of the thickness of the myometrium, narrowing of the lumen of the cervical canal and slowing down the dynamics of the cervix shortening) were noted for 3.2 ± 0.5 days in group I, in the control group - by 3.5 ± 1.2 days, and by 4.0 ± 1.0 days in pregnant women in group II.

In the group I, overweight occurred in 34 (85%) cases, in the group II - in 29 (72.5%) cases, and in the control group - 25 (62.5%) cases. The course of childbirth was complicated by premature rupture of the membranes (PRM) in 7 (17.5%) patients in Group I, 10 (25.0%) women in the group II and 13 (32.5%) in the control group, the anhydrous interval did not exceed 8.4 ± 1.5 hours and 12.4 ± 2.3 hours accordingly (p <0.05). The average duration of childbirth was 10.4 ± 2.3 in the group I, 8.6 ± 1.5 hours in the second group and 9.5 ± 2.6 hours in the control group. Blood loss in childbirth through natural delivery lines was on average in women of the group

I - 290 ± 25 ml, 315 ± 27 ml in the second group and 320 ± 37 ml in the control group. There was no pathological blood loss during childbirth due to natural birth lines in the groups under investigation.

Childbirth by Caesarean section was performed in 7 (17.5%) pregnant of the group I, in 9 (22.5%) patients of the II group and in 11 (27.5%) pregnant of the control groups. In the control group, premature birth occurred in 15 (37.5%) pregnant women, perinatal losses were 2.5% (one newborn). In pregnant women of the 2nd group, which was the subject of surgical treatment of the ICI, chorioamnionitis developed in one case; therefore, antibiotic therapy and circular suture were prescribed, this pregnancy occurred within a period of 28 weeks, there was a perinatal loss of one newborn, which was 2.5%.

The duration of stay in the hospital was 12 ± 1.2 days in women of Group I, 21 ± 1.6 days in the second group and 18 ± 1.3 in the control group (p <0.05).

The following results were obtained in studying the state of neonatal adaptation of newborns. The average weight of newborns of the Group I was 3245 ± 280 g, in the second group 2865 ± 365 g, in the control group 2975 ± 325 g (p > 0,05). Valuation of the state of newborns by using the Apgar scale at the 1-st and 5-th minutes was, accordingly, in the newborns of the group I: 7.5 ± 1.4 and 8.4 ± 1.3 points, in the second group - 7.3 ± 1.6 and 8.2 ± 1.1 points, in the control group - 7.2 ± 1.6 and 8.6 ± 1.2 (p1-p2 > 0.05).

It is proved that to date there is no effective way to prevent premature birth during multiple pregnancy. Overextension of the lower segment of the uterus and excessive pressure on the cervix often lead to the development of isthmic-cervical insufficiency (ICI) [7, 10].

It's demonstrated in a series of randomized trials that progesterone is an effective means of preventing premature birth in pregnant women in high risk group (preterm labor history or shortening of the cervix), the use of progesterone in the prenatal period leads to a reduction in the preterm pregnancy rate by 35% . It was found that at the background of the use of micronized progesterone, the risk of preterm labor in the term to 34 weeks of pregnancy is reduced by 42%, in addition, the incidence and mortality rate of newborns, the development of respiratory distress syndrome (RDS) are significantly reduced to 52-61%, and the need for artificial ventilation of the lungs is reduced too (R. Romero et al., 2012) [8].

Prospects for further research are to deepen the study of the problem of the use of different forms of micronized progesterone to prevent premature births. The obtained results showed the effectiveness of the application of sublingual form

of micronized progesterone in order to prevent and treat the threat of premature birth in women with multiple pregnancy, preventing the development of possible complications during pregnancy, childbirth and perinatal complications.

## CONCLUSIONS

Thus, according to the results of the study, the following conclusions can be drawn:

1. The use of unloading obstetric pessary is an effective method of prevention and treatment of pregnancy loss in pregnant women with multiple pregnancies, reducing the frequency of late abortion and preterm childbirth, perinatal loss due to total exposure, leading to closure and sacralization of the cervix, redistribution of the pressure of the fetal egg, better formation of the truncated and partially exposed cervix.
2. The method of usage unloading obstetric pessary is pathogenically reasonable in pregnant women with multiple pregnancies and allows prolonging pregnancy to terminated in 85% of women in the study group, reducing the medication burden on pregnant women and fetus.
3. The combined use of noninvasive cardiology and micronized progesterone reduces the risk of premature birth more than twice. The use of natural micronized progesterone promotes the rapid elimination of clinical symptoms and regression of ultrasound markers of the threat of abortion, shortens the term of being in hospital, and promotes 50% reduction in the number of complications compared with other gestagens.
4. In the application of non-invasive cerclage, it is more appropriate to prescribe the sublingual form of micronized progesterone, since the use of pessaries may disturb the absorption of the vaginal form of progesterone.

## REFERENCES

1. Baranov YY, Tokova ZZ, Tadevosian AA. Perinatal outcomes in multiple births. *Akusherstvo y hynekolohyya*. 2012;1:98 – 102.
2. Vdovychenko YuP. Multiple pregnancy: A manual. Part II (for the enclave). Kyiv: 2011:360.
3. Krasnopolskyi VY, Novykova SV, Kapustyna MV et al. Modern problems of multiple pregnancies. *Rosyiskiy vestnyk akushera-hynekoloha*. 2009;2:79–81.
4. Botting BJ, MacDonald-Davies I, MacFarland AJ. Recent trends in the incidence of multiple birth and associated mortality. *Arch. Dis. Child*. 2011; 62: 941-948.
5. Almonte L, Davis M, Ward C. et al. Spontaneous and non - spontaneous twins: a comparasion study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and len th of hospital stay. *Twin Research and Human Genetics*. 2012; 15:2: 170.
6. Hassan SS, Romero R. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial. *Vidyadhari et al. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011; 1:18 –31.
7. Management of preterm labor. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol*. 2012;119:1308–13.
8. Romero R, Nicolaides K, Conde Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2012; 2.124:1–19.
9. Hobbins J, Grannum P, Berkowitz RL et al. Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;134:331–345.
10. Vladyslav A. Smiianov, Liudmyla A. Vygovskaya. Intrauterine infections – challenges in the perinatal period (literature review). *Wiad Lek* 2017;70,3(I):512-515.
11. Salazar EL, Calzada L The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and nabitual abortion. *Gynecol. Endocrinol*. 2007; 23 (4): 222–225.
12. Use of progesterone to reduce preterm birth/American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 963–5.
13. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statistical methods in biomedical research using Exel. Kiev: Moryon: 2000;320.

*The work is carried out within the framework of the research work “Optimization of diagnosis and prevention of diseases of the reproductive system and development of pathogenically grounded methods for their correction” (state registration number 011U001801).*

### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

## CORRESPONDING AUTHOR

**Iryna Nikitina**

Sumy State University,  
St. Rymyskogo-Korsakova 12  
40030, Sumy, Ukraine  
tel: +380662947360  
e-mail: nikitina1med@gmail.com

**Received:** 10.08.2018

**Accepted:** 08.10.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## OCENA WYKONYWANYCH MEDYCZNYCH CZYNNOŚCI RATUNKOWYCH PRZEZ STUDENTÓW VI ROKU KIERUNKU LEKARSKIEGO NA UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM WE LWOWIE I IWANO-FRANKOWSKU U PACJENTA Z POZASZPITALNYM NAGŁYM ZATRZYMANIEM KRĄŻENIA. BADANIE SYMULACYJNE

### AN ASSESSMENT OF MEDICAL RESCUE ACTIONS PERFORMED BY THE STUDENTS IN THE SIXTH YEAR OF MEDICINE AT THE NATIONAL MEDICAL UNIVERSITIES IN LVIV AND IVANO-FRANKIVSK IN AN OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST (OHCA) PATIENT. A SIMULATION STUDY

Robert Gałązkowski<sup>1</sup>, Oryna Detsyk<sup>2</sup>, Natalia Izhytska<sup>3</sup>, Mieczysław Grzegocki<sup>4</sup>, Marcin Podgórski<sup>1</sup>, Klaudiusz Nadolny<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

<sup>2</sup>KATEDRA MEDYCYNY SPOŁECZNEJ, ORGANIZACJI OPIEKI ZDROWOTNEJ I PRAWA MEDYCZNEGO, NARODOWY UNIWERSYTET MEDYCZNY W IWANO-FRANKOWSKU, IWANO-FRANKOWSK, UKRAINA

<sup>3</sup>KATEDRA MEDYCYNY RODZINNEJ, NARODOWY UNIWERSYTET MEDYCZNY WE LWOWIE IM. DANYŁO GALYTSKY, LWÓW, UKRAINA

<sup>4</sup>NARODOWY UNIWERSYTET MEDYCZNY WE LWOWIE IM. DANYŁO GALYTSKY, LWÓW, UKRAINA

<sup>5</sup>KLINIKA MEDYCYNY RATUNKOWEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU, WOJEWÓDZKIE POGOTOWIE RATUNKOWE W KATOWICACH, POLSKA

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Nagłe zatrzymania krążenia to nagły stan, który wymaga wdrożenia zaawansowanych procedur ratowniczych. Stanowi ogromny problem medyczny, ekonomiczny i społeczny.

**Cel pracy:** Ocena wykonywanych medycznych czynności ratunkowych przez studentów VI roku medycyny Uniwersytetu Medycznego we Lwowie i Iwano-Frankowsku u pacjenta z pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniem krążenia.

**Materiał i metody:** Badania przeprowadzono wśród studentów VI roku kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Medycznym we Lwowie i Iwano-Frankowsku. Uczestnictwo w badaniu było dobrowolne. Wszyscy studenci byli pełnoletni, więc nie była wymagana pisemna zgoda rodziców. Liczba studentów biorąca udział w badaniu wyniosła 17 we Lwowie i 16 w Iwano-Frankowsku. Badanie zostało podzielone na dwa etapy. Badanie było prowadzone zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady resuscytacji z 2015 roku. Jako granicę istotności statystycznej, poniżej której wyniki uznawano jako znamienne statystycznie, przyjęto  $p < 0,05$ .

**Wyniki:** Średni wynik w procentach z pretestów wyniosła 60,27% natomiast z testów końcowych odpowiednio na pierwszym etapie 82,39% vs. 77,96% na drugim etapie. Wyższe wskaźniki odnotowano u studentów z Uniwersytetu Medycznego we Lwowie, w szczególności w testach końcowych ( $p < 0,001$ ). Najważniejszym elementem postępowania w NZK jest skuteczność uciskania klatki piersiowej (miejsce ucisku, głębokość, częstota i relaksacja). Na każdym etapie badania odnotowano wyższy wskaźnik skuteczności wykonywanego ucisku klatki piersiowej. Wyższy wskaźnik odnotowano u studentów w Iwano-Frankowsku ( $p < 0,028$ ). Drugim elementem skuteczności podjęcia czynności resuscytacyjnych jest wentylacja pacjenta. Skuteczność wentylacji (częstota oddechu, objętość i siła) odnotowano wyższą w Iwano-Frankowsku, w szczególności na pierwszym etapie po szkoleniu ( $p < 0,038$ ).

**Wnioski:** Kształcenie studentów na kierunku lekarskim na Ukrainie, w zakresie postępowania w nagłym zatrzymaniu krążenia, jest niewystarczające. Wyniki skuteczności prowadzenia resuscytacji są niezadawalające i świadczą o braku przygotowania przyszłych lekarzy do prowadzenia wysokiej jakości czynności resuscytacyjnych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nagła śmierć sercowa, zespół ratownictwa medycznego, resuscytacja, powrót spontanicznego krążenia, resuscytacja krążeniowo-oddechowa, automatyczny defibrylator zewnętrzny

#### ABSTRACT

**Introduction:** Sudden cardiac arrest is a condition that requires the implementation of advanced emergency medical procedures. It constitutes a significant medical, economic and social issue.

**The aim:** To assess the medical rescue actions performed by the students in the sixth year of medicine at the National Medical Universities in Lviv and Ivano-Frankivsk in an out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient.

**Material and methods:** The research involved students in the sixth year of medicine at the National Medical Universities in Lviv and Ivano-Frankivsk. Participation was voluntary and all students were adult. Consequently, no written parental consent was required. The number of participating students amounted to 17 in Lviv and 16 in Ivano-Frankivsk.



There were two stages of the study. The research was conducted in compliance with the 2015 guidelines formulated by the European Resuscitation Council. The adopted level of statistical significance was  $p < 0.05$ .

**Results:** The pre-test percent average amounted to 60.27% whereas the final test average values were 82.39% in the first stage and 77.96% in the second stage. Higher scores were reported in the case of Lviv students which especially refers to the final tests ( $p < 0.001$ ). The most important element influencing the effectiveness of the procedures is chest compression (compression location, depth, frequency and relaxation). A higher chest compression effectiveness was reported in each subsequent stage of the research. A higher effectiveness rate was observed in students in Ivano-Frankivsk ( $p < 0.028$ ). The other element with a significant impact on the effectiveness of procedures is ventilation. A higher rate of successful ventilation (breath frequency, volume and strength) was noted in Ivano-Frankivsk, especially as far as the first stage after training was concerned ( $p < 0.038$ ).

**Conclusion:** The education of students of medicine in Ukraine is insufficient. The results of the effectiveness of resuscitation are not satisfactory and do not prepare future doctors to perform high quality resuscitation procedures.

**KEY WORDS:** sudden cardiac death, emergency medical team, resuscitation, return of spontaneous circulation, cardiopulmonary resuscitation, automated external defibrillator

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1201-1205

## WSTĘP

Nagłe zatrzymania krążenia (NZK), pomimo ogromnego rozwoju medycyny na przestrzeni ostatnich lat, nadal stanowi duży problem medyczny, ekonomiczny i społeczny. Jest jedną z głównych przyczyn śmierci na świecie [1, 2]. NZK to stan nagły, który wymaga pilnego wdrożenia zaawansowanych procedur ratowniczych zgodnie z aktualną wiedzą medyczną [3].

Nagłe zatrzymanie krążenia w Europie rozpoznaje się u 38/100 000 mieszkańców w skali roku [4, 5], natomiast w Stanach Zjednoczonych u 76/100 000 mieszkańców rocznie [6]. Na świecie istnieje wiele rejestrów pozaszpitalnego NZK [7, 8].

Dolegliwość ta dotyczy zwłaszcza płci męskiej i jest związana najczęściej z wiekiem powyżej 65 lat [9–12]. W badaniu Mullera i wsp. średni wiek pacjentów z pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniem krążenia (OHCA) wyniósł  $68 \pm 14$  lat w przypadku płci męskiej oraz  $76 \pm 15$  w przypadku płci żeńskiej [13].

W ostatnich latach rejestry NZK wskazują na wzrost odsetka powrotów spontanicznego krążenia (ROSC) w Europie i na świecie, lecz przeżywalność pacjentów do wypisu ze szpitala dalej jest bardzo niska i wynosi tylko 10,6% [14]. Dużą rolę w przypadkach OHCA odgrywa świadek zdarzenia i dyspozytor medyczny, jeśli zostaną wprowadzone czynności resuscytacyjne na miejscu zdarzenia przed przyjazdem Zespołu Ratownictwa Medycznego to wzrasta wskaźnik uzyskania ROSC [15].

## CEL

Celem badania była ocena skuteczności postępowania w przypadku nagłego zatrzymania krążenia u studentów VI roku kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Medycznym we Lwowie i Iwano-Frankowsku.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono wśród studentów VI roku kierunku lekarskiego na Uniwersytecie Medycznym we Lwowie i Iwano-Frankowsku. Uczestnictwo w badaniu było dobrowolne. Wszyscy studenci byli pełnoletni, więc nie była wymagana pisemna zgoda rodziców. Liczba studentów biorąca udział w badaniu wyniosła 17 we Lwowie i 16 w Iwano-Frankowsku. Badanie zostało podzielone na dwa etapy. Pierwszy etap związany był z dwoma aspektami:

1. poznania wiedzy i umiejętności studenta przez badaniem. Każde badanie rozpoczęło się od testu (pretest), który składał się z 30 pytań oraz przeprowadzeniu scenariusza w warunkach symulowanych z zakresu postępowania w przypadku nagłego zatrzymania krążenia;
2. po przeprowadzeniu 16-godzinnego szkolenia z zakresu zaawansowanych procedur ratowniczych u osób dorosłych, studenci ponownie rozwiązywali test (posttest) i przeprowadzali symulacje z zakresu postępowania w nagłym zatrzymaniu krążenia.

Drugi etap badanie realizowany był po upływie 3 miesięcy od daty zakończenia pierwszego etapu. Polegał on na ponownym przeprowadzeniu testu i scenariusza w warunkach symulowanych z zakresu postępowania w nagłym zatrzymaniu krążenia.

Do badań wykorzystano fantom do nauki resuscytacji krążeniowo-oddechowej (Symulator SimMan ALS, nr katalogowy: 235-20033 i SimPad Plus, nr katalogowy: 206-30033) z funkcją monitorowania jakości uciśnięć klatki piersiowej, to jest miejsca uciskania, głębokości, częstości i relaksacji klatki piersiowej oraz jakości wentylacji. Przyjęto protokół kompresji klatki piersiowej z przerwami na wykonanie oddechów ratowniczych.

Badanie nie wymagało zgody komisji bioetycznej.

## WYTYCZNE RESUSCYTACJI (BASIC LIFE SUPPORT & ADVANCED LIFE SUPPORT)

Prowadzenie zaawansowanych czynności resuscytacyjnych (*Advanced Life Support* – ALS) jest jednym z głównych zadań, podejmowanych przez pracowników zatrudnionych w systemie ochrony zdrowia, związanych z udzielaniem pomocy pacjentom znajdującym się w stanie nagłego zagrożenia zdrowotnego. Podstawowym celem prowadzenia czynności resuscytacyjnych jest przywrócenie spontanicznego krążenia [15]. Badanie było prowadzone zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji z 2015 roku.

## METODY STATYSTYCZNE

Zbrane dane zostały poddane analizie statystycznej z wykorzystaniem oprogramowania IBM SPSS 24.0. W celu oceny zgodności rozkładów zmiennych ilościowych z rozkładem

**Tabela. I.** Wyniki testów początkowych i końcowych u studentów v roku medycyny z zakresu zaawansowanych procedur ratowniczych.

Grupa		Test 1	Test 2	Test 3
Lwów	Średnia	62,35	86,65	83,33
	Odchylenie standardowe	8,853	7,132	10,567
	Mediana	63,00	90,00	83,00
	N	17	17	15
Iwano-Frankowsk	Średnia	58,06	77,88	71,77
	Odchylenie standardowe	12,052	5,402	10,497
	Mediana	58,50	80,00	73,00
	N	16	16	13
Ogółem	Średnia	60,27	82,39	77,96
	Odchylenie standardowe	10,584	7,677	11,890
	Mediana	60,00	80,00	80,00
	N	33	33	28

Test 1 – pretest w pierwszym etapie

Test 2 – posttest w pierwszym etapie

Test 3 – posttest w drugim etapie

**Tabela. II.** Wyniki skuteczności uciskania klatki piersiowej ( wszystkie składowe).

Grupa		Okres z przepływem % 1	Okres z przepływem % 2	Okres z przepływem % 3
Lwów	Średnia	42,12	51,47	74,40
	Odchylenie standardowe	14,448	8,581	22,184
	Mediana	46,00	53,00	65,00
	N	17	17	15
Iwanofrankowsk	Średnia	35,13	58,13	83,40
	Odchylenie standardowe	17,235	7,420	20,060
	Mediana	33,00	59,50	100,00
	N	16	16	15
Ogółem	Średnia	38,73	54,70	78,90
	Odchylenie standardowe	16,006	8,604	21,279
	Mediana	40,00	56,00	79,50
	N	33	33	30

Okres z przepływem 1 – pierwszy etap, przed szkoleniem 16-godzinnym

Okres z przepływem 2 – pierwszy etap, po szkoleniu 16-godzinnym

Okres z przepływem 3 – drugi etap badania

normalnym zastosowano testy Kołmogorowa-Smirnowa. Ponieważ wykazano istotną niezgodność rozkładów większości tych zmiennych z rozkładem normalnym, wykluczono z dalszych analiz metody parametryczne i zastosowano testy nieparametryczne:

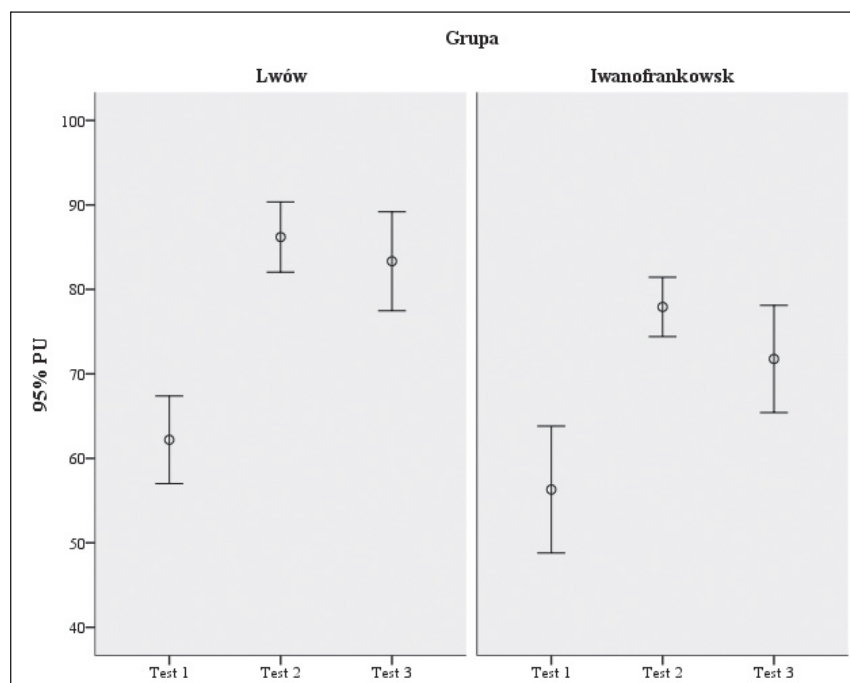
- istotność różnic między dwiema grupami zmiennych badano za pomocą testu Manna-Whitney'a dla prób niezależnych. Dodatkowo wykonywano wykres słupków błędów z oznaczoną średnią oraz 95% przedziałem ufności;
- do oceny istotności różnic między pomiarami tych samych zmiennych w czasie stosowano test Wilcoxon dla prób zależnych z podziałem na grupy.

Jako granicę istotności statystycznej, poniżej której wyniki uznawano jako znamienne statystycznie przyjęto  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Każdy etap badania rozpoczynał się od części teoretycznej (pretest i posttest). Średnia procentowa z pretestu wyniosła 60,27 % natomiast z testach końcowych odpowiednio w pierwszym etapie 82,39% vs. 77,96% na drugim etapie (Ryc. 1). Wyższe wskaźniki odnotowano u studentów medycyny Uniwersytetu Medycznego we Lwowie, w szczególności w testach końcowych ( $p < 0,001$ ) (Tab. I).

Najważniejszym elementem skuteczności uciskania klatki piersiowej w badaniu był „okres z przepływem” podawany w procentach. W jego skład wchodzi wszystkie poszczególne składowe, tj. prawidłowe miejsce uciskania klatki piersiowej, głębokość ucisku jego częstość oraz relaksacja. Na każdym etapie badania odnotowano wyższy wskaźnik skuteczności wykony-


**Ryc. 1.** Porównanie studentów z części teoretycznej.

**Tabela. III.** Wyniki skuteczności uciskania klatki piersiowej z podziałem na poszczególne składowe dla pierwszego etapu przed szkoleniem.

Etap 1 przed szkoleniem	Prawidłowe miejsce uciskania klatki piersiowej (%)	Głębokość ucisku klatki piersiowej (mm)	Częstość ucisku klatki piersiowej (ilość/min)	Uzyskanie relaksacji przy uciskaniu klatki piersiowej (%)
Lwów	47,94	37,59	132,53	94,41
Iwano-Frankowsk	16,38	35,81	114,44	94,63
p-value	0,003	0,576	0,028	0,573

**Tabela. IV.** Wyniki skuteczności uciskania klatki piersiowej z podziałem na poszczególne składowe dla pierwszego etapu po szkoleniu.

Etap 1 po przeprowadzeniu szkolenia	Prawidłowe miejsce uciskania klatki piersiowej (%)	Głębokość ucisku klatki piersiowej (mm)	Częstość ucisku klatki piersiowej (ilość/min)	Uzyskanie relaksacji przy uciskaniu klatki piersiowej (%)
Lwów	10,88	41,65	121,35	89,82
Iwano-Frankowsk	24,63	42,75	118,81	98,00
p-value	0,053	0,718	0,220	0,014

**Tabela. V.** Wyniki skuteczności uciskania klatki piersiowej z podziałem na poszczególne składowe dla pierwszego etapu po szkoleniu.

Etap 2 po 3 miesiącach	Prawidłowe miejsce uciskania klatki piersiowej (%)	Głębokość ucisku klatki piersiowej (mm)	Częstość ucisku klatki piersiowej (ilość/min)	Uzyskanie relaksacji przy uciskaniu klatki piersiowej (%)
Lwów	2,07	40,67	124,33	97,67
Iwano-Frankowsk	13,67	39,67	117,40	96,87
p-value	0,004	0,739	0,097	0,343

wanego ucisku klatki piersiowej. Wyższy wskaźnik odnotowano u studentów w Iwano-Frankowsku ( $p < 0,028$ ) (Tab. II).

Poszczególne składowe jakości uciskania klatki piersiowej przedstawia odpowiednio w tabeli III dla pierwszego etapu przed szkoleniem, tabeli IV dla pierwszego etapu po szko-

leniu oraz tabeli V, która przedstawia wyniki drugiego etapu po 3 miesiącach od ukończenia pierwszego etapu badania.

Drugim elementem wpływającym na skuteczność podjętej resuscytacji krążeniowo-oddechowej jest wentylacja pacjenta. Wyższą skuteczność wentylacji (częstość, objętość i siła

Tabela. VI. Wyniki skuteczności wentylacji pacjenta (wszystkie składowe).

	Grupa	Skuteczność wentylacji	Skuteczność wentylacji	Skuteczność wentylacji
		[%] 1	[%] 2	[%] 3
Lwów	Średnia	59,88	43,00	46,53
	Odchylenie standardowe	24,034	23,016	29,425
	Mediana	64,00	41,00	52,00
	N	17	17	15
Iwanofrankowsk	Średnia	42,38	60,88	37,53
	Odchylenie standardowe	27,667	23,076	20,938
	Mediana	47,00	68,50	43,00
	N	16	16	15
Ogółem	Średnia	51,39	51,67	42,03
	Odchylenie standardowe	26,955	24,429	25,507
	Mediana	60,00	52,00	46,00
	N	33	33	30

oddechu) odnotowano wśród studentów medycyny z Uniwersytetu Medycznego w Iwano-Frankowsku, w szczególności na pierwszym etapie po szkoleniu ( $p < 0,038$ ) (Tab. VI).

## DYSKUSJA

W badaniu wykazano, że studenci VI roku medycyny na Uniwersytecie Medycznym we Lwowie i Iwano-Frankowsku nie posiadali umiejętności do prowadzenia wysokiej jakości zaawansowanych procedur medycznych u pacjentów z nagłym zatrzymaniem krążenia, pomimo realizacji w trakcie studiów zajęć z zakresu czynności resuscytacyjnych. Po realizacji szkolenia w pełnym zakresie kursów *Advanced Life Support* wyniki skuteczności wykonywania zaawansowanych czynności resuscytacyjnych wzrosły. Jednak skuteczność tych umiejętności po upływie 3 miesięcy spadła, o czym świadczyła duża liczba popełnianych błędów, choć skuteczność była lepsza niż przed ukończeniem szkolenia. Problem stanowiło głównie prowadzenie wysokiej jakości uciśnień klatki piersiowej, tj. głębokość, częstość, miejsce ucisku, relaksacja klatki piersiowej. Prawdopodobnie taki efekt wynika z braku usystematyzowanego programu kształcenia na kierunku lekarskim na Ukrainie zgodnego z przyjętymi standardami Europejskiej Rady Resuscytacji (ERC) [16].

W części teoretycznej wynik pretestów wynosił tylko 60,27%, po odbyciu szkolenia (16-godzinne) wynik posttestu wzrósł do poziomu 82,39%, lecz po trzech miesiącach nieznacznie spadł do 77,96%. Wyniki testu teoretycznego wskazują na niedostateczną wiedzę studentów VI roku medycyny. Stałe uaktualnienie wiedzy medycznej prowadzi do wyższego poziomu teoretycznego, co jest niewątpliwie wstępem do zajęć praktycznych. Wyższy poziom wiedzy teoretycznej z zakresu wykonywania zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych odnotowano wśród studentów z Uniwersytetu Medycznego we Lwowie.

Towarzystwa naukowe (ILCOR, AHA, ERC) odpowiedzialne za promowanie i nauczanie podstawowych i zaawansowanych

czynności resuscytacyjnych jako priorytet traktują odpowiednio wczesne podjęcie czynności mające przyczynić się do powrotu spontanicznego krążenia. Elementy te stanowią o skuteczności efektu końcowego, tj. przeżyciu chorego, bez możliwych powikłań neurologicznych [17]. Właściwe szkolenie oparte na przygotowaniu praktycznym staje się kluczowe w tym zakresie. Czynniki wpływające na przeżycie poszkodowanego są między innymi: rola dyspozytora medycznego, świadka zdarzenia i pierwszego zespołu medycznego [3, 15]. Jeśli chodzi o świadka zdarzenia, badania Aaberg et al., wykazały, że 45-minutowe szkolenie wśród duńskich studentów przyniosło istotny wzrost umiejętności udzielania pierwszej pomocy [18]. Głębokość, szybkość i czas trwania przerw w uciskaniu klatki piersiowej bezpośrednio wpływają na przeżywalność chorych po zatrzymaniu krążenia, dlatego też szczególną uwagę należy zwrócić na prawidłowe nauczanie tych elementów [19, 20]. W piśmiennictwie można spotkać badania, które zalecają wykorzystywanie filmów instruktażowych, co skutkuje obniżeniem kosztów szkolenia i możliwością dotarcia do większej liczby słuchaczy [21]. Okazało się jednak, że najlepsze efekty przynosi nauczanie praktyczne, w małych grupach ćwiczeniowych umożliwiających bezpośredni kontakt wykładowca-student [22].

W badaniu Biornshave i wsp. wykazano obniżanie się jakości uciskania klatki piersiowej, szczególnie głębokości uciśnień, wraz z upływem czasu (około 3–4 minuty) [23]. Zatem, zgodnie z zaleceniami ERC, osoby wykonujące uciskanie klatki piersiowej powinny zmieniać się co około 2 minuty, właśnie ze względu na wydajność, a co za tym idzie skuteczność działań [24]. W pracy zastosowano wiążącą się z większym wysiłkiem metodę nieprzerwanego uciskania klatki piersiowej, bowiem według danych z piśmiennictwa dostarcza ona większej liczby uciśnień i powoduje głębsze uciskanie klatki piersiowej. Jednocześnie wykazano, że powoduje szybsze zmęczenie [25].

W badaniu własnym na każdym etapie odnotowane wyższy wskaźnik jakości prowadzenia ucisków klatki piersiowej i oddechów, czego wynikiem są dane w przepływu (perfuzji)



krążenia, które stanowią sumowaniem poszczególnych składowych. W części praktycznej lepsze wyniki osiągnęli studenci Uniwersytetu Medycznego z Iwano-Frankowska.

## WNIOSKI

Kształcenie studentów na kierunku lekarskim na Ukrainie jest niedostateczne. Wyniki skuteczności prowadzenia resuscytacji są niezadawalające i nie przygotowują przyszłych lekarzy od prowadzenia wysokiej jakości czynności resuscytacyjnych. Rezultat ten nie wynika z niechęci studentów, lecz przede wszystkim z ograniczenia dostępu do sprzętu szkoleniowego. Ważnym aspektem skuteczności działań jest prowadzenie resuscytacji zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. Studenci i przyszli lekarze, ratownicy medyczni, pielęgniarki powinni być szkoleni przynajmniej raz do roku z zakresu prowadzenia zaawansowanych procedur resuscytacyjnych. Cykliczne szkolenia pozwolą na utrzymanie na wysokim poziomie wiedzy i umiejętności prowadzenia RKO.

## PIŚMIENNICTWO

- McNally B, Robb R, Mehta M et al. Centers for Disease Control and Prevention. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance – Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005–December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2011;60(8):1-19.
- Blom MT. Improved Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Use of Automated External Defibrillators – Clinical Perspective. *Circulation* 2014;130(21):1868-1875.
- Nadolny K, Szarpak L, Gotlib J et al. An analysis of the relationship between the applied medical rescue actions and the return of spontaneous circulation in adults with out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Medicine* 2018;97(30):e11607.
- Grasner JT, Herlitz J, Koster RW, et al. Quality management in resuscitation-towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation* 2011;82:989-994.
- Grasner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries and revealing. *Best practice and research Clinical anaesthesiology* 2013;27:293-306.
- 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.
- Cebula GM, Osadnik S, Wysocki M, et al. Comparison of the early effects of out-of-hospital resuscitation in selected urban and rural areas in Poland. A preliminary report from the Polish Cardiac Arrest Registry by the Polish Resuscitation Council. *Pol Heart J.* 2016;74:143-148.
- Rosell Ortiz F, Mellado Vergel F, Lopez Mesa JB et al. Survival and neurologic outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Results of the andalusian out-of-hospital cardiopulmonary arrest registry. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:494-500
- Pleskot M, Babu A, Kajzr J et al. Characteristics and short-term survival of individuals with out-of-hospital cardiac arrest in the East Bohemian region. *Resuscitation* 2006;68(2):209-220.
- Franek O, Pokorna M, Sukupova P. Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic- The Utstein-style report. *Resuscitation* 2010;81(7):831-835.
- Berdowski J, Berg RA, Tijssen, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81(11):1479-1487.
- Rzońca P, Gałązkowski R, Panczyk M, Gotlib J. Polish Helicopter Emergency Medical Service (HEMS) response to out-of-hospital cardiac arrest (OHCA): A retrospective study. *Med Sci Monit.* 2018 Aug 31;24:6053-6058.
- Muller D, Agrawal R, Arntz HR. How sudden in sudden cardiac arrest death? *Circulation* 2006;114(11):1146-1150.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2013 Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES) National Summary Report. Available at: [https://mycares.net/sitepages/uploads/2013/04/CARES\\_Evaluation\\_Report\\_Final.pdf](https://mycares.net/sitepages/uploads/2013/04/CARES_Evaluation_Report_Final.pdf). Accessed October 30, 2015.
- Nadolny K, Gotlib J, Panczyk M et al. The role of the witness of the incident and the role of the emergency medical dispatcher in out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Post N Med.* 2018;31(1):6-11.
- Resuscitation Guidelines 2015. Polska Rada Resuscytacji, Kraków 2016; 136-142, 189-223.
- Karlsten R, Elowsson P. Who calls for the ambulance: implications for decision support. A descriptive study from a Swedish dispatch centre. *Eur J Emerg Med* 2004;11:125-129.
- Aaberg AM, Larsen CE, Rasmussen BS, Hansen CM, Larsen JM. Basic life support knowledge, self-reported skills and fears in Danish high school students and effect of a single 45-min training session run by junior doctors; a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:24-30.
- Gallagher EJ, Lombardi G, Gennis P. Effectiveness of bystander cardiopulmonary resuscitation and survival following out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 1995;274:1922-1925.
- Ko PC, Chen W, Lin C, Ma MH, Lin F. Evaluating the quality of prehospital cardiopulmonary resuscitation by reviewing automated external defibrillator records and survival for out-of-hospital witnessed arrests. *Resuscitation.* 2005;64:163-169.
- Isbye DL, Rasmussen LS, Ringsted C, Lippert FK. Disseminating cardiopulmonary resuscitation training by distributing 35,000 personal manikins among school children. *Circulation.* 2007;116:1380-1385.
- Todd KH, Heron SL, Thompson M, Dennis R, O'Connor J, Kellermann AL. Simple CPR: A randomized, controlled trial of video self-instructional cardiopulmonary resuscitation training in an African American church congregation. *Ann Emerg Med.* 1999;34:730-737.
- Bjørnshave K1, Krogh LQ, Hansen SB, Nebsbjerg MA, Thim T, Løfgren B. Teaching basic life support with an automated external defibrillator using the two-stage or the four-stage teaching technique. *Eur J Emerg Med.* 2018;25(1):18-24.
- Perkins GD, Handley AJ, Koster RW et al. On behalf of the Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation.
- Liu S, Vaillancourt C, Kasaboski A, Taljaard M. Bystander fatigue and CPR quality by older bystanders: a randomized crossover trial comparing continuous chest compressions and 30:2 compressions to ventilations. *CJEM.* 2016;18:461-468.

### Konflikt interesów:

Wszystcy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## AUTOR KORESPONDUJĄCY

### Klaudiusz Nadolny

Klinika Medycyny Ratunkowej  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku,  
ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok,  
tel. 513 082 398  
e-mail: knadolny@wpr.pl

**Nadesłano:** 25.09.2018

**Zaakceptowano:** 10.10.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## THE RESULTS OF CEPHALOMETRIC ANALYSIS IN THE DYNAMICS OF ORTHODONTIC TREATMENT OF PATIENTS WITH TRANSVERSAL ANOMALIES OF OCCLUSION

### WYNIKI ANALIZY CEFALOMETRYCZNEJ W OCENIE DYNAMIKI LECZENIA CHORYCH Z ZABURZENIAMI ZGRYZU W PŁASZCZYŹNIE POPRZECZNEJ

Anzhelika V. Yakymets<sup>1</sup>, Myroslava S. Drohomiretska<sup>1</sup>, Olena M. Doroshenko<sup>1</sup>, Sergii M. Hermanchuk<sup>1</sup>,  
Maryna K. Bilous<sup>1</sup>, Olga A. Omelianenko<sup>1</sup>, Volodymyr I. Struk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

<sup>2</sup>PUBLIC MEDICAL ESTABLISHMENT "MUNICIPAL STOMATOLOGICAL POLYCLINIC", CHERNIVTSI, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** This article discusses the problems of the current issue of modern orthodontics aimed at increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of transversal anomalies of occlusion in patients in periods of alternating and permanent bites by using standard orthodontic equipment in combination with orthopedic treatment by physical rehabilitation methods. In this work, the features of cephalometric indices in patients with transversal anomalies of occlusion have been studied, which make it possible to approach the choice of orthodontic treatment method in a comprehensive way.

**The aim** was to prove the efficiency of the combination of standard orthodontic equipment with orthopedic treatment by physical rehabilitation methods.

**Materials and methods:** In order to study the characteristics of cephalometric indices in 9-15 years old patients with transversal anomalies of occlusion and to determine the criteria for the treatment effectiveness. Depending on the method of treatment, the patients were further divided into 2 subgroups: A and B. The method of treatment of subgroup A consisted of orthodontic treatment, which was carried out simultaneously with osteopathic correction of postural muscle imbalance by physical rehabilitation methods. Patients of subgroup B were treated exclusively by orthodontic treatment. The analysis of telerradiograms in the frontal projection was carried out using Dolphin software.

**Results:** The effectiveness of the proposed regimens was carried out with the help of clinical and cephalometric indices which were studied before and after the orthodontic intervention. Clinical effectiveness of the performed orthodontic treatment was established in the absence of aesthetic disorders of facial features, normalisation and synchronisation of the sizes of the upper and lower dentition, physiological positioning of the mandible, restoration of nasal breathing, disappearance of difficulties while chewing.

**Conclusions:** When using proposed method (complex orthodontic treatment combined with physical rehabilitation methods) of orthodontic treatment, cephalometric analysis indices showed better dynamics, especially with unilateral cross-bite.

**KEY WORDS:** transversal anomalies, occlusion, cephalometry, osteopathy

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1206-1213

#### INTRODUCTION

Despite the rapid development of orthodontics, the problem of quality of treatment of individuals with transversal anomalies of occlusion remains unresolved [1-3]. In this pathology, there is a discrepancy in occlusal contact between pairs of teeth-antagonists in the horizontal plane. It leads to a disorder in the functioning of dentition [4-6]. In recent years the connection between the position of the lower jaw, the state of the masticatory apparatus and the functioning of the organism as a whole have been studied. New methods for examining patients are being developed, and cooperation opportunities for specialists in different fields of medicine are expanding [7-11].

In this research, the complex method of treatment of transversal anomalies of occlusion was developed. The aim

was to combine the use of standard orthodontic equipment with orthopedic treatment by physical rehabilitation methods. This allowed to significantly shorten the treatment period for patients and achieve full normalization of all clinical and functional indices immediately after the orthodontic treatment was completed.

In this work, the features of cephalometric indices in patients with transversal anomalies of occlusion have been studied, which make it possible to approach the choice of orthodontic treatment method in a comprehensive way.

A comparative assessment of the effectiveness of the use of the developed treatment methods with the conventional methods of treatment of transversal anomalies of occlusion is carried out.

From the practical point of view, it is important to clinically confirm the necessity of introducing in the

standard of medical care for patients with musculoskeletal disorders the obligatory consultation of an orthodontist in order to detect pathogenetic factors in the dento-facial system.

### THE AIM

To establish the diagnosis of transversal anomalies of the occlusion and to determine the effectiveness of the treatment performed, the need for a cephalometric study in a direct projection has been proved [12-15].

### MATERIALS AND METHODS

In order to study the characteristics of cephalometric indices in 9-15 years old patients with transversal anomalies of occlusion and to determine the criteria for the treatment effectiveness, 116 patients with transversal anomalies of occlusion aged 9 to 18 years underwent orthodontic treatment and were divided into 2 groups: I group included 236 people aged 9 to 12 years with a mixed dentition, and II group included 107 people aged 13 to 18 years with a permanent dentition. Depending on the method of treatment, the patients were further divided into 2 subgroups: A and B. The method of treatment of subgroup A consisted of orthodontic treatment, which was carried out simultaneously with osteopathic correction of postural muscle imbalance by physical rehabilitation methods. Patients of subgroup B were treated exclusively by orthodontic treatment. Standard devices with occlusal onlay were used as the orthodontic technique, and in II group they were combined with the use of fixed orthodontic appliances – the Roth system (bracket system Sprint 22 Forestadent slots).

The cephalometry of the study was conducted in a direct projection using Dolphin software. The study of lateral linear indices of the facial part of the skull was carried out with the obligatory observance of the symmetry of the location of the points on the left and on the right relatively to the anatomical landmarks.

The symmetry of the width of both sides of the upper jaw in relation to the median line was estimated by measuring the length of the perpendicular, lowered from the point J (intersection of the upper jaw and zygomatic buttress) to the MSR (mid-sagittal ridge) to the right and to the left (mm).

The symmetry indices of the width of the sides of the middle third of the face were determined according to the indices of Porion-MSR right (mm) and Porion-MSR left (mm).

The angular indices of the deviation of the lowest point of the mandibular symphysis (Me) relatively to the mid-sagittal ridge (MSR) was determined according to the index A-Me-MSR (°).

The symmetry of the width of both sides of the lower jaw in relation to the mid-sagittal ridge (MSR) was estimated on the basis of measurements of the length indices AG (antegonial notch, lateral-lower edge of the antegonion) - MSR (mm) to the right and GA-MSR (mm) to the left.

The deviation of the contact point of the upper U1 and lower L1 incisors from the mid-sagittal ridge (MSR) was

determined by the Denture midline discrepancy (mm).

The inclination of the lower molars to the base of the lower jaw on the right (Lower molar 1 to Ag-Ag right) and on the left (Lower molar 1 to Ag-Ag left) was determined from the angle by the ratio of the points L6 (point on the buccal surface of the crown of the lower first molar) in relation to the body of the mandible Ag-ag.

The rotation index of the occlusal plane was estimated according to the angle of the ratio of the occlusal plane to the mid-sagittal ridge (<OCL / MSR (°)).

### RESULTS

The effectiveness of the proposed regimens was proven with the help of clinical and cephalometric indices which were studied before and after the orthodontic intervention.

Clinical effectiveness of the performed orthodontic treatment was established in the absence of aesthetic disorders of facial features, normalization and synchronization of the sizes of the upper and lower dentition, physiological positioning of the mandible, restoration of nasal breathing, disappearance of difficulties while chewing.

Using the proposed method in the first age group, transversal anomalies of occlusion were eliminated in 71.4% of individuals in a period from 6 to 9 months; only in 7.4% of patients with anomalies in the position of individual teeth or groups of teeth it was eliminated during the period up to 6 months; and more than 9 months needed 21.2% of patients, mainly with a unilateral crossbite.

At the same time, when using the standard method, 29.2% of patients ended treatment in a period from 6 to 9 months, and 70.8% of patients - from 9 to 12 months. The longest elimination of the anomaly of bite when using both methods is determined at a unilateral cross bite. Instead, treatment of anomalies in the position of individual teeth or groups of teeth was effective in 78.6% of individuals in the period from 6 to 9 months.

In II group, the term of the bite pathology elimination in most (57.4%) patients was from 6 to 9 months. The treatment was ended within 9 months when applying the proposed methodology with anomalies in the position of individual teeth or groups of teeth. The treatment that exceeded 9 months was observed mainly (28.6%) in people with a unilateral cross bite.

The effectiveness of treatment in II group according to the standard method is determined in 87.0% in the period from 9 to 12 months.

Upon completion of orthodontic treatment, regardless of the age group and the method applied, the indices of telero-diagraphy came to normal in all patients. But it is necessary to point out that the normalization of the telero-diagraphy indices coincided with the term of elimination of the bite pathology. The longest period of treatment was needed for patients aged 13-18 years with a unilateral cross bite when using the standard technique, while the shortest period was in 9-12 years old children with bilateral transversal pathology of occlusion and anomalies of individual teeth or groups of teeth. When applying the proposed method-

**Table I.** The results of the study of telerradiography indices after the treatment of patients of I group according to the proposed method of treatment

Index	Control group (n=15)	Unilateral crossbite (n=45)				Bilateral crossbite (n=20)		Anomalies of occlusion of individual teeth or groups of teeth (n=16)	
		Right sided		Left sided		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment				
⊥J to MSR right (mm)	31,1±3	26,6±2*	30,6±2 "	30,9±2	31,2±3 "	27,9±3	29,8±3	29,6±2	31,2±2
⊥J to MSR left (mm)	31,1±3	30,8±3	30,9±2	26,9±2*	31,1±2 "	30,0±2	31,2±2	30,7±1	31,0±1
Porion-MSR right (mm)	56,1±3	51,4±2*	56,2±3 "	56±2	56,2±3	51,2±2*	56,2±2 "	56,0±3	56,1±2
Porion-MSR left (mm)	56,1±3	55,9±2	56,3±2	52,1±3*	55,4±2	52,7±3*	56,1±3 "	57,2±2	57,2±2
A-Me-MSR (°)	0±2	+3,6±0,5*	+1,2±0,3 "	-4±0,9*	-0,9±0,4 "	1,6±0,2*	1,4±1	2,0±3*	1,8±0,7
AG-MSR (mm)	39,8±3	36,9±3*	38,9±3	42,1±2*	42,0±2	36,9±1*	39,1±3 "	40,1±2	40,1±2
GA-MSR (mm)	39,8±3	42,3±2*	42,2±3	35,5±2*	41,7±3 "	37,2±2*	39,2±2 "	39,8±1,5	39,9±2
Denture midline discrepancy (mm)	0±1,5	+2,4±1,3*	+0,1±3 "	-2,2±1*	-1,1±3 "	0±2*	0±2	2,2±2*	1,5±2 "
Lower molar 1 to Ag-Ag right(mm)	12,3±2	7,0±2*	12,1±3 "	10,8±1*	12,0±3 "	9,1±2*	11,5±2 "	10,9±1*	12,0±3 "
Lower molar 1 to Ag-Ag Left(mm)	12,1±2	9,9±2*	12,3±2 "	6,3±2*	11,7±3 "	9,0±3*	11,8±3 "	10,6±1*	11,7±2 "
<OcL/MSR (°)	0 ± 2	+2,4±1,3*	+1,1±3 "	-2,3±1*	-1,2±1,3 "	0±2	0±2	1,7±1,2	0,1±2

Note: \* -  $p \leq 0.05$  is the reliability of the differences compared to the control subgroup

" -  $\leq 0,05$  is reliability of differences compared to the results before the treatment

ology, the duration of treatment was significantly shorter in both I and II study groups.

As can be seen from Table I, before the start of the treatment, in children of the I group, significant deviations in telerradiography indices were identified: a significant disorder of the symmetry of the width of both sides of the upper jaw with left-sided and right-sided unilateral cross bite ( $\perp J$  to MSR  $30.9 \pm 2$  mm and  $26.9 \pm 2$  mm, respectively) and the width of the sides of the middle third of the face (in case of left sided – decrease of Porion-MSR left up to  $52.1 \pm 3$  mm vs  $56.1 \pm 3$  mm of control) ( $p \leq 0,05$ ) with the constant value of Porion-MSR right; in case of right sided, on the contrary, there was a decrease of Porion-MSR right ( $51.4 \pm 2$  mm vs.  $56.4 \pm 2$  mm of control) ( $p \leq 0.05$ ) with constant values of Porion-MSR left). Displacement of the lower jaw is detected in all children.

After the completion of the treatment with the proposed method, the symmetry of the width of the sides of the upper jaw and the middle third of the face corresponded to the control indices ( $\perp J$  to MSR  $31.2 \pm 3$  mm and  $30.6 \pm 2$  mm in accordance with the left and right sided unilateral cross bite) vs.  $31.1 \pm 3$  mm of control indices ( $p \geq 0.05$ ). There was also a complete normalization of the position of the lower jaw in all patients with both left-sided and right-sided unilateral cross bite ( $-0.9 \pm 0.4^\circ$  and  $+1,2 \pm 0,3^\circ$  in accordance with the left sided and right sided unilateral cross bite vs.  $0 \pm 2^\circ$  indices of the control subgroup ( $p \geq 0.05$ ).

Also, with the use of complex treatment, we noted a complete absence of inclination of the lower molars to the base of the lower jaw in patients with both left sided and right sided unilateral cross bite and alignment of the occlusal plane (in case of right-side occlusion  $<OcL / MSR$  was  $+1.1 \pm 3^\circ$ ; in case of left sided occlusion  $-1,2 \pm 1,3^\circ$  vs. the indices of the control -  $0 \pm 2^\circ$  ( $p \geq 0,05$ ).

Thus, after completing the complex treatment of children of the first group with unilateral cross bite according to the proposed method, along with the normalization of the clinical picture, a complete normalization of all telerradiography indices was observed (Table I).

In patients with bilateral cross bite and anomalies of individual teeth or groups of teeth, the symmetrical width of the sides of the upper jaw and the sides of the middle third of the face was almost preserved before the start of the treatment, no displacement of the lower jaw was present, no changes were found after the end of the treatment.

Unlike children who were treated with complex treatment, using the standard method, the telerradiography indices showed a somewhat worse dynamics, especially with unilateral cross bite, but at the end of the treatment they also practically corresponded to indices of the control subgroup (Table II).

Worst of all, the telerradiography indices were normalized with unilateral cross bite, while with bilateral cross bite and



**Table II.** The results of the study of telereöntgenography indices after the treatment of patients of I group according to the standard method of treatment

Index	Control group (n=15)	Unilateral crossbite (n=45)				Bilateral crossbite (n=20)		Anomalies of occlusion of individual teeth or groups of teeth (n=16)	
		Right sided		Left sided		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment				
⊥J to MSR right (mm)	31,1±3	26,6±2*	28,8±2	30,9±2	31,0±1	27,9±3	30,4±2"	29,6±2	30,7±2
⊥J to MSR left (mm)	31,1±3	30,8±3	31,1±1	26,9±2*	30,8±2"	30,0±2	30,2±1	30,7±1	30,8±2
Porion-MSR right (mm)	56,1±3	51,4±2*	54,1±2	56±2	56,1±2	51,2±2*	54,3±2"	56,0±3	56,0±3
Porion-MSR left (mm)	56,1±3	55,9±2	56,2±2	52,1±3*	57,1±2"	52,7±3*	53,8±2	57,2±2	57,2±2
A-Me-MSR (°)	0±2	+3,6±0,5*	+2,1±1	-4±0,9*	-2,2±1,3"	1,6±0,2*	1,4±1	2,0±3*	-1,9±0,7
AG-MSR (mm)	39,8±3	36,9±3*	37,9±2	42,1±2*	42,1±3	36,9±1*	37,5±2	40,1±2	40,1±2
GA-MSR (mm)	39,8±3	42,3±2*	42,5±1	35,5±2*	37,9±1"	37,2±2*	38,1±2	39,8±1,5	39,8±2
Denture midline discrepancy (mm)	0±1,5	+2,4±1,3*	+2,0±0,7	-2,2±1*	-1,6±1	0±2*	0±2	2,2±2*	1,5±2
Lower molar 1 to Ag-Ag Right (mm)	12,3±2	7,0±2*	11,4±2"	10,8±1*	11,6±1"	9,1±2*	11,4±1"	10,9±1*	11,7±1
Lower molar 1 to Ag-Ag Left (mm)	12,1±2	9,9±2*	11,9±1"	6,3±2*	11,7±1"	9,0±3*	12,0±1"	10,6±1*	11,2±2
<Ocl/MSR (°)	0±2	+2,4±1,3*	+1,9±1"	-2,3±1*	-2,1±1	0±2	0±2	1,7±1,2	-1,5±1

Note: \* -  $p \leq 0,05$  is the reliability of the differences compared to the control subgroup  
 " -  $\leq 0,05$  is reliability of differences compared to the results before the treatment

anomalies of individual teeth or groups of teeth, telereöntgenography indices quickly returned to normal (Table II).

Similar results were observed in the patients of the II group of 13-18 years, but treatment of transversal anomalies of occlusion, by both the proposed and standard methods, was longer and more complicated according to the data of telereöntgenography indices. It should be noted that before the start of the treatment, they had worse results and differed significantly from both the indices of the control subgroup and the indices of I group (Table III, IV).

After the end of orthodontic treatment according to the proposed method, the indices of telereöntgenography came to the norm both in unilateral and bilateral cross bite and in the anomalies of the position of individual teeth or groups of teeth, despite a much more complicated picture before the treatment.

Similar characteristic was found with the use of the standard method of orthodontic treatment in patients of the second group, after the end of the treatment the telereöntgenography indices were almost normal in all patients (Table IV). However, it should be noted that the term of normalization of the telereöntgenography indices coincided with the term of orthodontic treatment. The longest period of orthodontic treatment was found in elderly patients of the second group

with unilateral cross bite using the standard method, while the shortest period for elimination of transversal anomalies of occlusion was needed for the patients of the first age group with bilateral transversal pathology of occlusion and anomalies of individual teeth or groups of teeth. It should be emphasized that when using the proposed method, the duration of treatment was significantly shorter both in the I and the II study groups.

## DISCUSSION

The results of an examination of 1835 American children [16] of an average age 8.5 showed incidence of cross bite in 10%. The same prevalence was noted by E. Bratu [17] when examining 500 Romanian children 6-8 years old.

P.V. Ishmurzin [18] during the examination of 53 patients with transversal anomalies of occlusion in 15 patients (28.3%) determined the discrepancy between the median line between antagonist incisors, and in 45 (84.9%) disorder of dental occlusion in the transversal direction in the lateral sections.

The cause of multiple anomalies of occlusion, including cross bite, is a hereditary factor. E.F. Harris, R.J. Smith [19] found that in 60% of patients the size and shape of dentitions and, as a consequence, the type of occlusion are due to the genetic factor.

**Table III.** The results of the study of telereöntgenography indices after the treatment of patients of II group according to the proposed method of treatment

Index	Control group (n=15)	Unilateral crossbite (n=28)				Bilateral crossbite (n=14)		Anomalies of occlusion of individual teeth or groups of teeth (n=19)	
		Right sided		Left sided		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment				
⊥J to MSR right (mm)	33,1±2	26,9±3*	33,1±1 "	31,3±3	31,2±2	30,3±2*	32,4±1 "	30,3±3*	31,9±3 "
⊥J to MSR left (mm)	32,9±3	32,8 ±2	33,0±2	27,0±2*	32,8±1 "	30,2±3	32,7±1	32,0±2	32,3±2
Porion-MSR right (mm)	59,3±2	53,8±3*	58,9±2 "	59,0±2	59,1±1	55,2±2*	58,4±2 "	58,3±2	58,9±1
Porion-MSR left (mm)	59,4±3	58,2±2	59,1±1	54,5±2*	58,7±2 "	55,4±3*	58,6±2 "	57,6±2	58,7±2
A-Me-MSR (°)	0±2	+3±0,9*	+1,5±1 "	-4±1,2*	-2,0±0,7 "	1,2±0,7	1,0±1	2,0±1,0*	1,7±0,5 "
AG-MSR (mm)	40,7±2	47,5±3*	40,8±3 "	36,0±2*	40,5±3	39,9±2	40,6±2	41,3±3	41,4±3
GA-MSR (mm)	40,6±3	35,7±2*	40,2±2 "	47,8±3*	41,3±3 "	40,2±2	40,7±2	40,8±2	40,7±2
Denture midline discrepancy (mm)	0±1,5	+2,9 ±0,2*	+1,1±0,4 "	-2,6±0,3*	-1,2±0,6 "	0,5±0,3	0±1	2,6±0,5*	1,2±0,3 "
Lower molar 1 to Ag-Ag right (mm)	15,3±2	10,9±1*	14,7±2 "	15,3±1	15,5±2	12,2±2*	15,1±2 "	13,2±3	14,8±1,5
Lower molar 1 to Ag-Ag Left (mm)	15,1±3	14,8±1	15,4±2 "	10,6±2*	14,8±3 "	10,8±2*	15,2±3 "	13,6±2	14,6±2
<OCL/MSR (°)	0 ±2	+4,2±2*	+2±1 "	-3,7±2*	-1,8±1 "	1±1,5*	0±1 "	2,2±1,7*	0±1,4 "

Note: \* -  $p \leq 0,05$  is the reliability of the differences compared to the control subgroup

" -  $\leq 0,05$  is reliability of differences compared to the results before the treatment

W. Schmid, F. Mongini, A. Felisio [20] observed a group of patients with gnathic forms of asymmetry without genetic or congenital factors in the etiology, traumas, tumors and infections in the anamnesis and concluded that the reason for the asymmetry was the change in the position of the mandible in lateral direction through occlusal contacts. If these patients remain untreated, changes can progress.

J. Skolnick et al. [21], when examining patients with the cross bite, identified the relationship between the radiographic indices of asymmetry of the mandible and the prepubertal trauma of the maxillofacial area in the anamnesis. Also, the authors believe that the asymmetry of the maxillofacial area is formed under the influence of genetic and muscular-functional factors.

B. Gaard et al. [22], during the examination of 3 years old Norwegian and Swedish children, determined that sucking a finger increases the likelihood of cross bite, but the leading etiological factor was sucking the nipple, which within 2 years leads to a significant narrowing of the upper dentition. Sucking nipples for 3 years significantly enlarges the lower dentition, causing cross bite in the lateral sections.

K. Lopatiene et al. [23], Antonino Marco Cucciaa; Maurizio Lottib Domenico Caradonnac studied the etiological role of nasal respiratory disorder in the pathogenesis of

dento-facial anomalies and noted that 71.43% of patients with cross bite had nasal breathing disorder. However, R.D. Sheats, J. Rebellato [24], when comparing children with physiological and cross bite, noted that nasal breathing disorder occurred in both groups – in 29% of patients with cross bite and in 25% with physiological one.

A fairly common cause of transversal anomalies of occlusion in the anterior and lateral sections is the trauma of the maxillofacial area.

Teleradiography is one of the integral parts of the diagnosis of maxillofacial anomalies in orthodontics. One of the first studies was conducted by A. Schueller in 1905[25] and later, in 1949, by V. Merrill[26]. They described the diagnosis of anomalies according to the data of the head teleradiograms in the basilar projection. In 1964[27], N. Berger's works on the study of teleradiograms were published not only in the basilar, but also in the lateral and frontal projections. The studies were conducted according to the Frankfurt plane. Subsequently, a large number of analyzes of teleradiogram were available, in which new landmarks, planes and indices were offered.

Back in 1990, only 13.3% of practicing orthodontists in the US used the frontal projection of the teleradiogram

**Table IV.** The results of the study of telerecentigraphy indices after the treatment of patients of II group according to the standard method of treatment

Index	Control group (n=15)	Bilateral crossbite (n=16)				Bilateral crossbite (n=13)		Anomalies of occlusion of individual teeth or groups of teeth (n=17)	
		Right sided		Left sided		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment
		Before the treatment	After the treatment	Before the treatment	After the treatment				
⊥J to MSR right (mm)	33,1±2	26,9±3*	31,6±2 "	31,3±3	32,7±2	30,3±2*	32,4±2	30,3±3	31,8±1
⊥J to MSR left (mm)	32,9±3	32,8 ±2	33,0±2	27,0±2*	31,4±1 "	30,2±3	32,7±2	32,0±2	32,1±1
Porion-MSR right (mm)	59,3±3	53,8±3*	57,1±2 "	59,0±2	59,5±2	55,2±2*	58,6±1,9 "	58,3±2	58,9±2
Porion-MSR left (mm)	59,4±3	58,2±2	58,8±2	54,5±2*	57,6±2 "	55,4±3*	59,0±1 "	57,6±2	58,6±1
A-Me-MSR (°)	0±2	+3±0,9	+1,8±1 "	-4±1,2*	-2±0,6 "	1,2±0,7	0,9±0,7	2,0±1,0*	2,0±0,5
AG-MSR (mm)	40,7±2	47,5±3*	42,4±3 "	36,0±2*	41,1±2 "	39,9±2	41,4±2	41,3±3	41,3±3
GA-MSR (mm)	40,6±3	35,7±2*	40,8±2 "	47,8±3*	42,3±3 "	40,2±2	42,1±2	40,8±2	41,1±2
Denture midline discrepancy (mm)	0±1,5	+2,9 ±0,2*	+1,0±0,3 "	-2,6±0,3*	-1,6±0,6 "	0,5±0,3*	0±0,5 "	2,6±0,5*	1,9±1
Lower molar 1 to Ag-Ag Right(mm)	15,3±2	10,9±1*	14,1±2 "	15,3±1	15,2±2	12,2±2*	14,7±2	13,2±3	13,9±2
Lower molar 1 to Ag-Ag Left(mm)	15,1±3	14,8±1	14,8±1	10,6±2*	13,9±3	10,8±2*	14,3±2 "	13,6±2	14,2±1,9
<Ocl/MSR (°)	0 ±2	+4,2±2	+1,8±1 "	-3,7±2*	-1,6±1 "	1±1,5*	0,4±1 "	2,2±1,7*	1,0±0,5 "

Note: \* -  $p \leq 0,05$  is the reliability of the differences compared to the control subgroup  
 " -  $\leq 0,05$  is reliability of differences compared to the results before the treatment

(Gottlieb E.L., Nelson A.N., Vogels D.S., [28]). The frontal projection of telerradiogram is irreplaceable in the case of three-dimensional head analysis, diagnosis and differential diagnosis of transversal anomalies of occlusion.

One of the founders of the description of the head telerradiogram in direct projection was R.M. Ricketts [29], who not only offered to use his own method of telerradiogram analyses, but also calculated the average values of the norm.

W. Schmid, F. Mongini, A. Felisio [20] used telerradiogram in the frontal projection to diagnose gnathic forms of asymmetry. As a mid-sagittal ridge, the line between the apex of the crista galli and the point of intersection of the bottom of the anterior cranial fossa and the ethmoid bone was used. The construction was made using a computer program.

W. Schmid, F. Mongini, A. Felisio [20] deciphered the frontal telerradiography using computer programs. Points were used: menton, gonion or antegonion, articular, the point of the frontal-zygomatic suture, the point of intersection of the perpendicular of the plate of the ethmoid bone with the bottom of the anterior cranial fossa and anterior nasal spine. The authors considered three sites which were constructed using the indicated points (mandibular, upper cranial and cranio-mandibular). The vertical axis went through the top

of the crista galli and the point of intersection of the bottom of the anterior cranial fossa and the ethmoid bone.

S.F. Snodell, R.S. Nanda, G.F. Currier [30] used computer analysis of frontal telerradiography to analyze vertical and lateral growth. The transversal group of indices included the width of the face in the region of the extreme points of the skull, zygomatic arches, upper jaw, nose, lower jaw, and also the intermolar sizes of the upper and lower dentitions. Vertical indices were defined as the general, upper and lower height of the face, the height of the mandibular branches to the right and to the left. The authors suggest using a horizontal line drawn through the points at the intersection of the small wing of the sphenoid bone with the medial edge of the orbit to determine the location of the mid-sagittal plane.

J. Skolnick, B. Iranpour, P-L. Westesson, S. Adair [21], analyzing the frontal telerradiography of the head, used the mid-sagittal ridge between the crista galli and the anterior nasal spine. Symmetry of the lower jaw was determined by the symmetry of the tangents to the edge of the lower jaw on the right and on the left. The difference in size more than 3.0 mm was interpreted as an asymmetry.

V. Trpkova, P. Major, B. Nebbe [31] in the study of the interrelationships between changes in cranio-facial struc-

tures and temporo-mandibular joints used the method of analysis of frontal telerradiography, offered by P.W. Major in 1994. The tangent to the upper edges of the orbits was used as a horizontal reference line. The vertical line was drawn as a perpendicular to the horizontal line through the middle of the segment between the points of intersection of the edges of the orbits and the protruding wing of the sphenoid bone. The deviations were determined according to the size of the perpendiculars from the bone points to the horizontal and vertical reference planes.

O.G. da Silva Filho, L.A. Montes, L.F. Torelly [32] controlled the process of rapid palatal enlargement of the frontal projection of the telerradiography. The width of the skull, face and dentition, including increasing distance between the central incisors were studied.

B. Ingervall, P. Gollner, U. Gebauer, K. Fröhlich [33] in order to control the position of molars in the treatment of cross bite by Goshgarian apparatus determined their inclination on the frontal telerradiography in relation to the line of intersection of the contour of the skull base (oblique orbital line) and the lateral contour of orbits from both sides.

S.N. Larionov [34] in the analysis of transversal anomalies of occlusion studied the degree of rotation of horizontal planes on the telerradiography in direct projection.

S.E. Bishara [35] identifies in an X-ray study of the asymmetry of telerradiography in a direct projection: they are reliable at equal distances from the radiator to the right and left sides, which makes it easy to compare the sides and determine the localization of the mid-sagittal ridge; radiograph can be made both with the closed mouth and with open, which allows to diagnose functional displacement of the mandible. Telerradiography in a direct projection is obtained with the help of: conventional radiograph, tomogram, computed tomogram, arthroscopy, video fluoroscopy, magnetic resonance tomography and radionuclide research.

M. Delamaire and D. Rollet [36] for the diagnosis of maxillofacial anomalies in the transverse direction used the frontal projection of telerradiography and its analysis according to C.F. Gugino.

## CONCLUSIONS

In the first age group, transversal anomalies of occlusion were eliminated using the proposed method (complex orthodontic treatment combined with physical rehabilitation methods), mainly in the period from 6 to 9 months (71.4%), up to 6 months - only in 7.4% of children with anomalies in the position of individual teeth or groups of teeth, and more than 9 months - in 21.2%, mainly with unilateral cross bite. The use of the standard method has shown that 29.2% of patients completed treatment within 6 to 9 months, and 70.8% of patients in the period from 9 to 12 months. The longest elimination of an anomaly of occlusion when using both methods is defined at a unilateral cross bite. Instead, with anomalies in the position of individual teeth or groups of teeth was effective in 78.6% of individuals in the period from 6 to 9 months. In the II group, in most (57.4%) patients, the term for the elimination of bite pathology was in the period from 6 to 9 months.

When using the proposed method in case of anomalies in the position of individual teeth or groups of teeth, treatment was ended within 9 months. Treatment that exceeded 9 months was observed mainly in (28.6%) patients with a unilateral cross bite. The effectiveness of the treatment in the II group according to the standard method was estimated in 87.0% of patient in the period from 9 to 12 months.

When using the standard method of orthodontic treatment, telerradiography indices showed somewhat worse dynamics, especially with unilateral cross bite, but after the end of treatment they also practically corresponded to the indices of the control subgroup. In the II group, the trends were similar, but the treatment of anomalies of occlusion, both according to the proposed and standard methods, was longer and more complicated according to the data of the telerradiography indices.

Thus, despite the age group and the method of orthodontic treatment after the end of the treatment, cephalometric indices in all patients almost matched the indices of healthy children of the corresponding age.

## REFERENCES

1. Drohomiretska M., Yakymets A., Leporsky D. Results of X-RAY examination of the tooth-jaw system for persons with congenital adentia of lateral incisors of the upper jaw. In Ramachandran Nithya, editor. ROSTranse Trade F Z C company, Scientific and Educational Consulting Group "WORLD Science". Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference "WORLD SCIENCE"; June 28, 2017; Dubai. Dubai, UAE: ROSTranse Trade F Z C company, Scientific and Educational Consulting Group "WORLD Science"; 2017. 7(23), Vol.5; p. 47.
2. Drohomirets'ka MS, Bilous MK, Voytovych OP. Vzayemoobumovlenist' anomalii zubo-shchelepnoyi systemy ta postural'noho balansu tila lyudyny. Ohlyad aktual'nykh doslidzhen' [Interdependence of abnormalities of the tooth-jaw system and postural balance of the human body. Overview of relevant research]. *Svit Ortodontiyi*. 2013;1:34-36.
3. Drohomirets'ka MS, Bilous MK, Kushpela YUI, Voytovych OA. Cranio - postural'na adaptatsiya u ortodontychnykh patsiyentiv [Cranio - postural adaptation in orthodontic patients]. *Mystetstvo likuvannya*. 2015; №3-4 (119-120): 54-60.
4. Drohomirets'ka MS, Bilous MK. Osoblyvosti klinichnykh pokaznykiv patsiyentiv z transversal'nymy anomaliiamy oklyuziyi [Peculiarities of clinical parameters of patients with transversal occlusive anomalies]. *Visnyk stomatolohiyi*. 2017; 4: 43-46.
5. Drohomirets'ka MS, Bilous MK. Doslidzhennya rezul'tativ kompleksnoho ortodont-tychnoho likuvannya transversal'nykh anomalii oklyuziyi v kombinatsiyi z ortopedychnym likuvannyam ta metodamy fizychnoyi posturolohichnoyi reabilitatsiyi [Investigation of the results of complex orthodontic treatment of transverse anomalies of occlusion in combination with orthopedic treatment and methods of physical postural rehabilitation]. *Svit ortodontiyi*. 2017; 2: 31-34.
6. Doroshenko OM, Volosovets' TM, Lykhota KM, Sirenko OF, Doroshenko MV ta in. Kliniko-laboratorne obgruntuvannya likuvannya skupchenoho polozhennya frontal'nykh zubiv z vykorystannyam standartnykh funktsional'nykh ortodontychnykh aparativ (metodychni rekomendatsiyi 37.17 / 53.17) [Clinical and laboratory substantiation of treatment of accumulated position of frontal teeth using standard functional orthodontic devices (methodical recommendations 37.17 / 53.17)]. *K*; 2017: 22s.



7. Volosovets' TM, Doroshenko OM, Doroshenko MV. Stomatolohichni aspekty u diyal'nosti simeynykh likariv [Dental aspects of the activities of family physicians]. *Visnyk sotsial'noyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya*. 2014; 1(59):74-78.
8. Doroshenko OM, Lykhota KM, Doroshenko MV, Bida OV. Doslidzhennya funktsional'noho stanu shlunkovykh m'yaziv u patsiyentiv riznykh vikovykh hrup z sahital'nymy anomaliyamy prykusy [Investigation of the functional state of masticatory muscles in patients of different age groups with sagittal bite anomalies]. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO imeni P L. Shupyka*. 2015; 24 (2): 52-58.
9. Drohomyyrets'ka MS, Bilous MK. Osoblyvosti antropometrychnykh pokaznykiv u osib z transversal'nymy anomaliyamy oklyuziyi [Features of anthropometric indices in persons with transversal anomalies of occlusion]. *Zbirnyk naukovykh prats' spivrobitnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*. 2018; 29: 157-166.
1. Drohomyyrets'ka MS, Bilous MK, Lazarev IA. Dynamika zmin stanu oporno-rukhovalo aparatu u osib z transversal'nymy anomaliyamy oklyuziyi v protsesi kompleksnoho likuvannya [Dynamics of changes in the musculoskeletal system in persons with transverse anomalies of occlusion in the process of complex treatment]. *Novyny stomatolohiyi*. 2018; 1(94): 78-81.
2. Yakymets A, Drogomyretska M, Krut A, Leporsky D. Treatment of patients with congenital adentia of upper lateral incisors. *Modern Science — Moderní věda*. 2018 ; 2: 126-132.
3. Hewit AB. A radiographic study of facial asymmetry. *Br. J. Orthod*. 1974; 2: 37-40.
4. Bishara SE. *Textbook of Orthodontix*. W. B. Saunders company. A Harcourt Health Sciences Company. 2001; 2. 259p.
5. Garca A, Menndez M, Alonso L. Diagnosis and integral treatment of facial asymmetries. *Abstract Book of 79-th Congress of the European Orthodontic Society*. 2003; 431.
6. Graber TM, Vanarsdall RL. *Orthodontics: current principles and techniques*. Mosby. 2000; 48-59.
7. Heikkien T, Gron M, Pirttiniemi P. Unilateral crossbite in functional literalities. *Abstract Book of 79-th Congress of the European Orthodontic Society*. 2003; 98.
8. Bratu E, Talpos M, Schiller E. Prevalence of malocclusion and oral habits in children from Timisoara, Romania. *Abstract Book o 79-th Congress of the European Orthodontic Society*. 2003; 410.
9. Yshmurzyn PV. Yzmenenye astetycheskykh parametrov osoby u patsiyentiv z transversal'nymy anomaliyamy okklyuziyi [Changes in aesthetic parameters of a person in patients with transversal anomalies of occlusion] [avtoref. Dyss ... k.m.n.]. Perm: Perms'kyy medychnyy instytut; 2005. 18s.
10. Harris EF, Smith RJ. A study of occlusion and arch widths in families. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1980; Aug: 155-163.
11. Schmid W, Mongini F, Felisio A. A computer-based assessment of structural and displacement asymmetries of the mandible. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1991; №7:19-34.
12. Skolnick J, Iranpour B, Westesson PL, Adair S. Prepubertal trauma and mandibular asymmetry in orthognatic surgery and orthodontic patients. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1994; 1: 73-77.
13. Gaard B, Larsson E, Lindsten R. The effect of sucking habits, cohort, sex, intercanine arch widths, and breast or bottle feeding on posterior crossbite in Norwegian and Swedish 3-year-old children. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1994; 8: 161-166.
14. Lopatien K., Idlauskas A., Smailien D. Relationship between malocclusion and respiratory pattern. *Abstract Book of 79-th Congress of the European Orthodontic Society*. 2003; 268.
15. Sheats RD, Rebellato J. Association between mouth breathing and crossbites. *Abstract Book of 79-th Congress of the European Orthodontic Society*. 2003; 344.
16. Schueller A. Die Schaedelbasis in Roentgenbid, *Fortschr. Geb. Roentgenstr*. 1905; 11: 13.
17. Merrill V. *Atlas of roentgenographic positions*. St. Louis., the C. V. Mosby Company. 1949; 34-55.
18. Berger H. Progress with basilar view cephalograms. *Trans. Eur. ORTHOD. Soc*. 1964; 40: 159-164.
19. Gottlieb E, Nelson AH, Vogels DS. JCO study of orthodontic diagnosis and treatment procedures: part 1, results and trends. *J. Clin. Orthod*. 1990; 25: 145-56.
20. Ricketts RM. *Provocations and perceptions in cranio-facial orthopedics*. Library of congress catalogue, USA. 1989; 814-815.
21. Snodell SF, Nanda RS, Currier GF. A longitudinal cephalometric study of transverse and vertical craniofacial growth. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1993; 11: 471-483.
22. Trpkova B, Major P, Nebbe B. Cranifacial asymmetry and temporomandibular joint internal derangement in female adolescents: a posterior cephalometric study. *Angle Orthod*. 2000; №70: 81-88.
23. Da Silva Filho OG, Montes LA, Torelly LF. Rapid maxillary expansion in the deciduous and mixed dentition evaluated through posteroanterior cephalometric analysis. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1995; 107(3): 268-75.
24. Ingervall B, G Liner P, Gebauer U., Fröhlich K. A clinical investigation of the correction of unilateral first molar crossbite with a transpalatal arch. *Am. J. Orth. Dentofac. Orthop*. 1995; 4: 418-425.
25. Laryonov SN. Morfofunktsional'nyye osobennosti formirovaniya zubnogo ryada v transversal'noy ploskosti [Morphofunctional features of dentition in the transversal plane] [Dyss ... k.m.n.] *Arkhanhel'sk; Arkhanhel'skaya medychna akademiya*; 1997. 154s.
26. Bishara SE. *Textbook of Orthodontix*. W. B. Saunders company. A Harcourt Health Sciences Company. 2001; 2; 259.
27. Delameire M, Rollet D. Zero Base orthodontic philosophy. *Lecture, Moscow*. 2003; 15p.

*Topic of the research: «Development and testing of basic methods of diagnostics, treatment and prevention of tooth-jaw anomalies». Beginning 01.2016 Finishing 12.2020.*

*National Medical Academy named after P.L. Shupik Institute of Dentistry, Health Ministry of Ukraine, universal decimal classification [616.314+616.716.1/.4]-007-07-08*

#### **Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship*

#### **Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

### **CORRESPONDING AUTHOR**

#### **Anjelika Yakymets**

Mezhigirska str. 26/24, flat 26, Kyiv, Ukraine  
tel: +380501321999  
e-mail: anjelika.yakymets@gmail.com

**Received:** 13.07.2018

**Accepted:** 28.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**WIEDZA NA TEMAT CZYNNIKÓW RYZYKA CHORÓB  
SERCOWO-NACZYNIOWYCH ORAZ OBJAWÓW UDARU  
MÓZGU WŚRÓD MIESZKAŃCÓW GMINY WIEJSKIEJ****KNOWLEDGE ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS  
AND SYMPTOMS OF STROKE AMONG INHABITANTS  
OF RURAL COMMUNITIE****Beata Łabuz-Roszak<sup>1</sup>, Dagmara Otocka<sup>1</sup>, Robert Bryk<sup>2</sup>, Piotr Szczeponek<sup>3</sup>, Katarzyna Tomczyk<sup>1,4</sup>**<sup>1</sup>KATEDRA I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA<sup>2</sup>NARODOWY FUNDUSZ ZDROWIA, OPOLE, POLSKA<sup>3</sup>SPZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 4 W BYTOMIU, BYTOM, POLSKA<sup>4</sup>STUDIUM DOKTORANCKIE WYDZIAŁU ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, KATEDRA I ZAKŁAD ZDROWIA ŚRODOWISKOWEGO, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA**STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności i kalectwa w krajach rozwiniętych. Szeroka znajomość czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu stanowi jeden z głównych elementów prewencji pierwotnej, natomiast znajomość objawów udaru mózgu może znacznie przyspieszyć wdrożenie skutecznego leczenia przyczynowego i ograniczyć negatywne skutki zdrowotne.

**Cel pracy:** Ocena wiedzy na temat udaru mózgu i czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu wśród mieszkańców losowo wybranej gminy wiejskiej województwa łódzkiego.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 143 mieszkańców gminy Rzęśnia. Badanie przeprowadzono przy użyciu autorskiej ankiety, przygotowanej w oparciu o dostępne piśmiennictwo.

**Wyniki:** Średnia liczba punktów uzyskanych z ankiety dotyczącej wiedzy na temat udaru mózgu wynosiła  $5,79 \pm 3,47$  (maksymalna liczba punktów to 14). Średnia liczba punktów u osób, u których w rodzinie występował udar mózgu, była istotnie statystycznie wyższa ( $7,46 \pm 3,31$ ) niż u osób, u których w rodzinie udaru nie było ( $4,20 \pm 2,98$ ) ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy pomiędzy uzyskaną średnią liczbą punktów w zależności od płci (kobiety –  $6,13 \pm 3,55$  pkt; mężczyźni –  $5,64 \pm 3,55$ ; NS). Nie wykazano też zależności pomiędzy liczbą uzyskanych punktów a wiekiem badanych ( $R = -0,1$ ; NS). Natomiast stwierdzono zależność pomiędzy wykształceniem a liczbą punktów ( $R = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) – im wyższe wykształcenie, tym większa liczba punktów.

Średnia liczba prawidłowo wymienionych czynników ryzyka wynosiła:  $0,6 \pm 1,6$ . Przynajmniej jeden czynnik ryzyka potrafiło podać zaledwie 34% respondentów. Ankietowani najczęściej wymieniali: nadmierne spożywanie alkoholu (18%), palenie papierosów (18%), nadciśnienie tętnicze (14%), miażdżycę (11%). Średnia liczba wymienionych objawów udaru mózgu wynosiła:  $1,2 \pm 1,3$ . Przynajmniej jeden objaw udaru mózgu potrafiło podać zaledwie 58% respondentów. Badani najczęściej podawali: ból głowy (29%), zaburzenia mowy (22%), zaburzenia chodu (13%), zaburzenia czucia (13%). W przypadku podejrzenia udaru większość badanych wezwałaby pogotowie ratunkowe (94%).

**Wnioski:** Wiedza mieszkańców badanej gminy wiejskiej na temat udaru mózgu nie jest zadowalająca i powinna być uzupełniona programem edukacyjnym, który miałby obejmować jak największe grono odbiorców.

**SŁOWA KLUCZOWE:** udar mózgu, wiedza, edukacja prozdrowotna**ABSTRACT**

**Introduction:** Stroke is one of the leading causes of mortality and disability in the world. A wide knowledge of risk factors for cerebrovascular diseases is one of the main elements of primary prevention, while knowledge of stroke symptoms can significantly speed up treatment and reduce negative health effects.

**The aim:** To assess the knowledge about stroke and risk factors of cerebrovascular diseases among the inhabitants of the randomly selected rural community (in Lodz Province).

**Material and methods:** The study included 143 adult residents of Rzęśnia. The research was carried out using a self-constructed questionnaire, prepared on the basis of available literature.

**Results:** The average score obtained from the knowledge survey on stroke was  $5.79 \pm 3.47$  (maximum number of points – 14). The average number of points in people with a family history of stroke was statistically significantly higher ( $7.46 \pm 3.31$ ) than in those with no stroke in the family ( $4.20 \pm 2.98$ ) ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference between the average number of points and gender (women -  $6.13 \pm 3.55$  points, men –  $5.64 \pm 3.55$ , NS) and age ( $R = -0.1$ , NS). However, the positive correlation between educational level and the score obtained in our questionnaire was found ( $R = 0.4$ ,  $p < 0.05$ ).

The average number of correctly listed risk factors was:  $0.6 \pm 1.6$ . At least one risk factor was reported by only 34% of respondents. Respondents most often mentioned: excessive alcohol consumption (18%), smoking (18%), hypertension (14%), atherosclerosis (11%). The average number of correctly listed symptoms of stroke was:  $1.2 \pm 1.3$ . At least one symptom of stroke was reported by only 58% of respondents. The respondents most often reported: headache (29%), speech disorders (22%), gait disturbances (13%), and sensory disorders (13%). If a stroke was suspected, the majority of respondents would call an ambulance (94%).

**Conclusions:** Knowledge of the residents of the chosen rural commune about the stroke is not satisfactory and should be supplemented with an educational program that would include as many people as possible.

**KEY WORDS:** stroke, knowledge, education

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1214-1221

## WSTĘP

Udar mózgu stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów w krajach wysoko rozwiniętych, w tym w Polsce. Ponadto jest główną przyczyną niesprawności osób dorosłych. Według definicji WHO, udar to zespół objawów, który charakteryzuje się nagłym pojawieniem ogniskowych albo uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, utrzymujących się dłużej niż 24 godziny i niemających innej przyczyny niż naczyniowa. Udary mózgu można podzielić na niedokrwienne i krwotoczne. Najczęściej schorzenie to dotyczy osób po 50. roku życia, jednakże chorują również osoby młodsze. Szacuje się, iż do 2020 roku choroby układu krążenia będą główną przyczyną zgonów w większości krajów na świecie, mimo ciągłych postępów w diagnostyce i leczeniu. Uważa się, że każdego roku około 17 milionów ludzi na świecie umiera z powodu chorób sercowo-naczyniowych [1–3].

W Polsce liczba zgonów z powodu udaru mózgu jest jedną z najwyższych w Europie i utrzymuje się przez ostatnich kilka lat na tym samym poziomie (ogólna śmiertelność z powodu udaru mózgu – około 18%; w udarach krwotocznych – około 40%, w udarach niedokrwiennych – około 14%), a krajach wysoko rozwiniętych odsetek ten maleje. W Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej liczba zgonów na skutek udaru mózgu jest o około połowę mniejsza niż w Polsce [4, 5].

Bardzo ważną rolę w prewencji udarów mózgu, jak i w innych chorobach sercowo-naczyniowych odgrywa profilaktyka. Prewencja polega przede wszystkim na znajomości, identyfikacji i modyfikacji czynników ryzyka (poprzez zmiany stylu życia, odpowiednią dietę i farmakoterapię).

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych dzielimy na dwie grupy – modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do pierwszej grupy zaliczamy: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, cukrzycę, miażdżycę tętnic szyjnych, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, inne używki (narkotyki), choroby serca (m.in. migotanie przedsionków, wady zastawek), brak lub małą aktywność fizyczną, niektóre leki (np. doustne środki antykoncepcyjne, hormonalną terapię zastępczą). Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka należą natomiast: wiek, płeć, rasa, czynniki genetyczne, udar przebyty w przeszłości, wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych [6–12].

Symptomatologia udaru mózgu jest bardzo bogata. Występowanie danych objawów klinicznych ogniskowego uszkodzenia mózgu wiąże się z naczyniowym uszkodzeniem odpowiednich obszarów mózgowia. Objawy globalnego niedokrwienia mózgowia to głównie zaburzenia świadomości,

zaś objawy ogniskowe udaru mózgu to przede wszystkim: osłabienie siły mięśniowej kończyn (niedowład lub porażenie) – najczęściej połowicze, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy (tzw. afazja ruchowa lub czuciowa, dyszartria), uszkodzenia nerwów czaszkowych (np. asymetria twarzy, opadanie kącika ust), zaburzenia widzenia, zawroty i bóle głowy, nudności i wymioty, zaburzenia równowagi i chodu [13–17].

Ostry udar mózgu jest stanem zagrożenia życia, przebiega gwałtownie, a objawy neurologiczne mogą się nasilać w kolejnych godzinach i dniach od rozpoczęcia choroby. Aby skutecznie pomóc osobie chorej, należy prawidłowo rozpoznać objawy udaru i szybko powiadomić pogotowie ratunkowe. Niska świadomość społeczna zagrożeń, jakie niesie udar oraz nieznanostwo objawów, decydują o opóźnionym wdrożeniu leczenia przyczynowego. Jak wynika z piśmiennictwa, wciąż zbyt wielu pacjentów ma opóźnione leczenie przyczynowe lub nie kwalifikuje się do takiego leczenia z powodu przekroczonego limitu czasu. U części nieznana jest dokładna godzina zachorowania [18].

Pacjent z podejrzeniem udaru mózgu powinien być przetransportowany na oddział udarowy, a często chorzy trafiają do szpitali pośrednich, co również przedłuża czas zdiagnozowania problemu i udzielenia właściwej pomocy. Czas „door to needle” powinien być jak najkrótszy: należy jak najszybciej przeprowadzić wywiad i zlecić odpowiednie badania, powiadomić zespół udarowy o pacjencie, wykonać i zinterpretować TK głowy, zinterpretować wyniki badań laboratoryjnych oraz – jeśli pacjent się kwalifikuje – zastosować leczenie przyczynowe, czyli podanie dożylnie rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA; tromboliza dożylna) lub wykonać trombektomię (w wybranych ośrodkach) [19–22].

Dobra znajomość czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu jest podstawowym elementem prewencji pierwotnej, zaś wiedza na temat objawów udaru może przyspieszyć hospitalizację i rozpoczęcie przyczynowego leczenia, co w konsekwencji prowadzi do ograniczenia strefy uszkodzenia mózgu i – tym samym – mniejszego kalectwa.

Edukacja społeczeństwa na temat udaru mózgu, a przede wszystkim czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i objawów udaru mózgu, powinna stanowić podstawowe działanie prewencyjne i być wdrażana już od najwcześniejszych lat życia.

Mimo rosnącej świadomości społecznej związanej z chorobami naczyniowymi mózgu, wciąż istnieją środowiska, gdzie wydaje się ona niewystarczająca. Dotyczy to głównie terenów wiejskich.

W związku z powyższym, celem niniejszej pracy była ocena stanu wiedzy na temat udaru mózgu oraz czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu wśród mieszkańców wybranej losowo gminy wiejskiej w województwie łódzkim.

## MATERIAŁ I METODY

W pracy zastosowano autorską ankietę, przygotowaną w oparciu o dostępne piśmiennictwo. Ankieta zawierała pytania dotyczące charakterystyki badanych (wiek, płeć, wykształcenie, miejsce zamieszkania, wywiad chorobowy i rodzinny) oraz pytania oceniające wiedzę na temat udaru mózgu i czynników ryzyka chorób naczyniowych mózgu. Ankieta składała się łącznie z 15 pytań, 11 zamkniętych i 4 otwartych. Pytania zamknięte były jednokrotnego wyboru, z wyjątkiem ostatniej pozycji (Załącznik).

Maksymalna liczba punktów możliwych do zdobycia w części ankiety dotyczącej oceny wiedzy wynosiła 14 (pytania 9–10, 13–14 – po 1 punkcie za prawidłową odpowiedź; pytanie 11–12 – po 1 punkcie za każdy wymieniony objaw i czynnik ryzyka, maksymalnie po 5 punktów za pytanie).

Ankieta zbierana była osobiście przez jednego z autorów pracy wśród pełnoletnich mieszkańców gminy wiejskiej Rzęśnia (województwo łódzkie, powiat pajęczański). Ocenie poddano 143 respondentów w wieku od 18 do 75 lat o różnej płci i wykształceniu (3% spośród dorosłych mieszkańców gminy – obecnie gminę zamieszkuje wg GUS 4814 osób).

Badanie przeprowadzono w okresie od grudnia 2017 do marca 2018. Wszystkie osoby, które wzięły udział w ankiecie, wyraziły pisemną zgodę. Badanie miało charakter nieinwazyjny, nie wymagało zgody komisji bioetycznej.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy pomocy programu komputerowego Excel 2007 oraz STATISTICA 9.0, Stat Soft Polska. Wynik uznano za istotny statystycznie, jeżeli uzyskany poziom istotności  $p$  był mniejszy lub równy 0,05. Dane mierzalne scharakteryzowane zostały przy użyciu średniej  $X$  i odchylenia standardowego SD. Dla danych nominalnych użyto zapisu procentowego. Weryfikacji zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym dokonano z użyciem testu Shapiro-Wilka. W zależności od typu rozkładu istotność różnic średnich sprawdzano testem  $t$ -Studenta, U Manna-Whitney'a lub Kruskala-Wallisa. Zastosowano współczynnik korelacji Spearmanna.

## WYNIKI

Średni wiek badanych wynosił  $44 \pm 14$  lat. Największy odsetek stanowiły osoby w wieku 31–50 lat (Ryc.1). W badaniu wzięło udział 77 kobiet (54%) oraz 66 mężczyzn (46%). Wykształcenie podstawowe miało 41 osób (29%), zasadnicze zawodowe – 39 badanych (27%), średnie – 43 osoby (30%) oraz wyższe – 20 respondentów (14%).

Wszyscy ankietowani byli mieszkańcami gminy wiejskiej. Żaden z nich nie przeżył udaru mózgu w przeszłości, natomiast 69 ankietowanych zadeklarowało występowanie udaru mózgu w rodzinie (48%). U 22 (15,4%) responden-

tów występowały choroby przewlekłe; choroby tarczycy – 2 osoby (1,4%), nadciśnienie – 11 osób (7,7%), cukrzyca – 5 respondentów (3,5%), migotanie przedsionków – 1 osoba (0,7%), miażdżyca – 2 osoby (1,4%), inna choroba serca – 1 osoba (1,4%), dyslipidemia – 1 osoba (1,4%).

Średnia liczba punktów dla całej badanej grupy, uzyskanych za ocenę wiedzy na temat udaru mózgu, wynosiła  $5,79 \pm 3,47$  (maksymalna liczba punktów to 14). U osób, u których w rodzinie występował udar mózgu, średnia liczba punktów była istotnie statystycznie wyższa ( $7,46 \pm 3,31$ ) niż u osób, u których w rodzinie udaru nie było ( $4,20 \pm 2,98$ ) ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią liczbą punktów a płcią ( $K - 6,13 \pm 3,55$  pkt;  $M - 5,64 \pm 3,55$ ; NS), jak również nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy wiekiem a liczbą punktów ( $R = -0,1$ ; NS). Stwierdzono natomiast zależność pomiędzy wykształceniem a liczbą punktów ( $R = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Pytania ankiety dotyczące wiedzy na temat udaru mózgu rozpoczynało pytanie „Co to jest udar mózgu?”. 104 ankietowanych (73%) wybrało właściwą odpowiedź. Spośród osób, które nie znały odpowiedzi 5 ankietowanych (3%) wybrało stwierdzenie, iż udar mózgu to zaburzenia czynności mózgu trwające mniej niż 24 godziny i ma inną przyczynę niż naczyniowa (odpowiedź B), 4 osoby (3%) opowiedziały, że jest to postępująca choroba neurodegeneracyjna (odpowiedź C), a 30 osób (21%), że jest to efekt nadmiernej ekspozycji na słońce (odpowiedź D).

Kolejne pytanie dotyczyło znajomości rodzajów udarów mózgu. 55 ankietowanych (38%) potrafiło prawidłowo wymienić podstawowe typy udaru mózgu (niedokrwienny i krwotoczny).

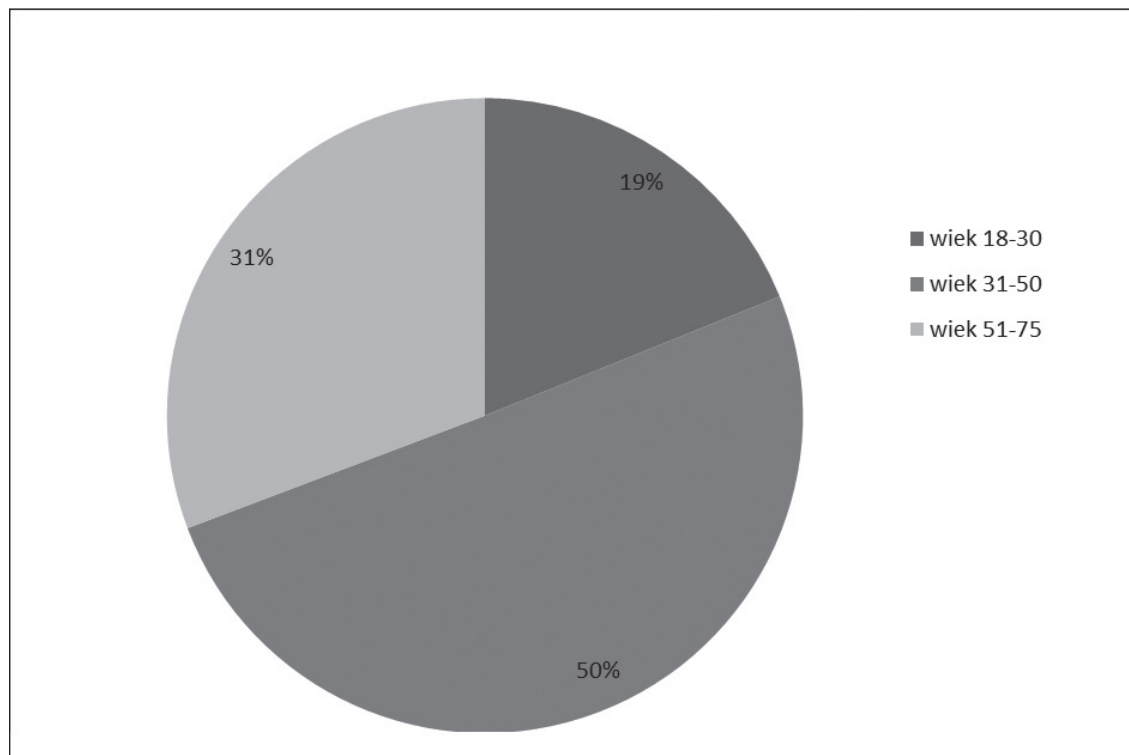
Średnia liczba prawidłowo wymienionych czynników ryzyka przez respondentów wynosiła:  $0,6 \pm 1,6$ . Przynajmniej jeden czynnik ryzyka potrafiło podać zaledwie 48 badanych (33,6%); 22 osoby (15,4%) potrafiły wymienić jeden czynnik ryzyka, 17 osób (11,9%) dwa czynniki, 6 ankietowanych (4,2%) – trzy, 2 osoby (1,4%) – cztery oraz 1 osoba (0,7%) – pięć. Ankietowani najczęściej wymieniali: nadmierne spożywanie alkoholu (18%), palenie papierosów (18%), nadciśnienie tętnicze (14%), miażdżycę (11%) (Ryc. 2).

Średnia liczba wymienionych objawów udaru mózgu wynosiła:  $1,2 \pm 1,3$ . Przynajmniej jeden objaw udaru mózgu potrafiło podać zaledwie 83 respondentów (58%); 25 badanych (17,3%) wymieniło dokładnie jeden objaw, 36 (25,1%) – dwa, 16 (11,2%) – trzy, 5 (3,4%) – cztery oraz jedna osoba (0,7%) – sześć. Badani najczęściej podawali: ból głowy (29%), zaburzenia mowy (22%), zaburzenia chodu (13%), zaburzenia czucia (13%) (Ryc. 3).

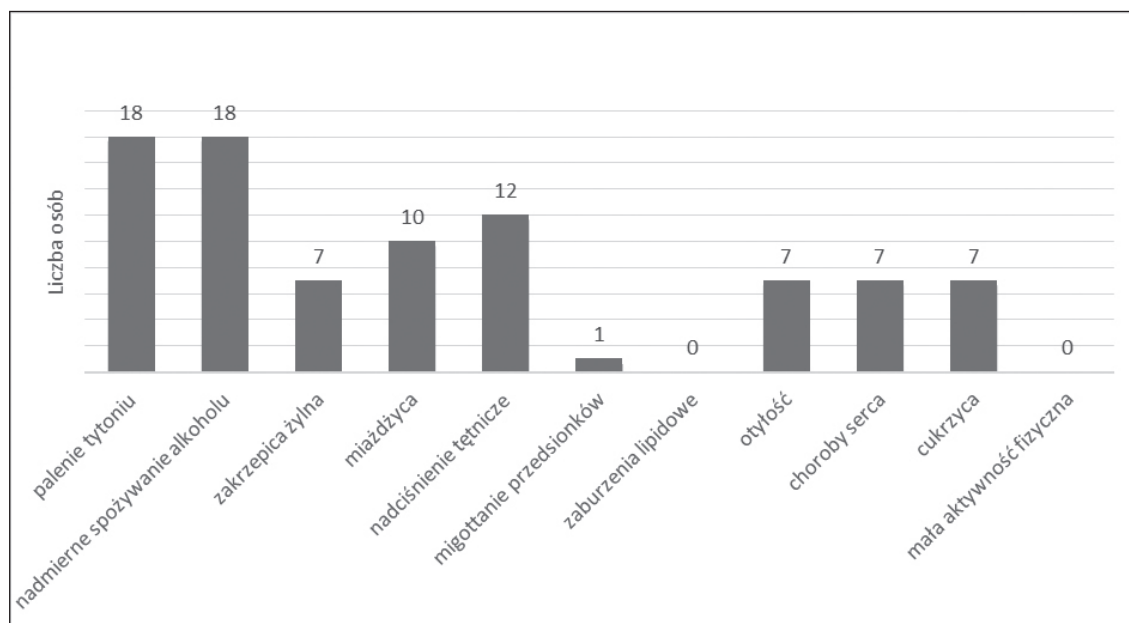
W przypadku podejrzenia udaru większość badanych wezwałaby pogotowie ratunkowe ( $n = 135$ ; 94%). Wśród osób udzielających błędnej odpowiedzi, jedna osoba powiadomiłaby rodzinę poszkodowanego (0,7%), 3 osoby skontaktowałyby się z lekarzem rodzinnym (2,1%), 4 osoby zawiozłyby poszkodowanego do szpitala (2,8%).

Kolejne pytanie dotyczyło znajomości czasu, w jakim powinno się wdrożyć leczenie przyczynowe w przypadku





Ryc. 1. Wiek respondentów z podziałem na grupy wiekowe



Ryc. 2. Czynniki ryzyka wymieniane przez respondentów.

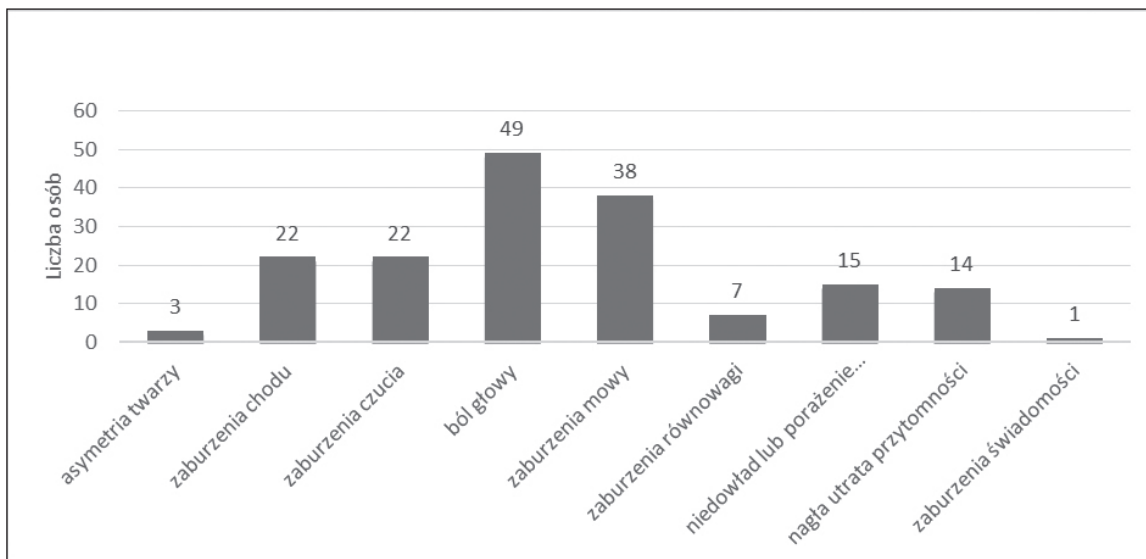
udar mózgu; 84 osoby (59%) uważały, że leczenie należy wdrożyć do 4,5 godziny (właściwa odpowiedź), 8 osób (6%) – do 8 godzin, 3 osoby (2%) – do 12 godzin, a 48 osób (33%) – do 24 godzin.

Ostatnie pytanie ankiety dotyczyło źródeł wiedzy na temat udaru mózgu. Telewizję wymieniło 58 badanych (31%), internet – 35 osób (19%), prasę – 16 badanych (9%), rodzinę lub znajomych – 61 respondentów (33%), zaś lekarza – 15 ankietowanych (8%) (Ryc. 4).

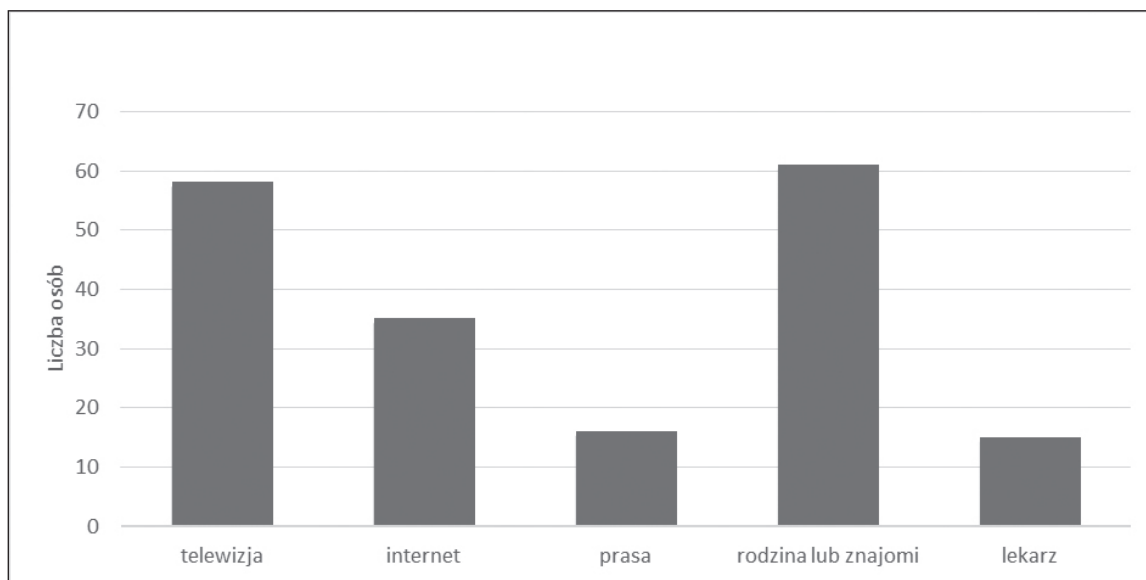
## DYSKUSJA

Badanie umożliwiło ocenę wiedzy na temat czynników ryzyka udaru mózgu oraz chorób naczyniowych mózgu, a także objawów i postępowania wśród mieszkańców gminy Rzaśnia. Było to pierwsze tego typu badanie prowadzone na terenie wyżej wspomnianej gminy.

Znajomość tematyki udarowej pośród ankietowa-



Ryc. 3. Objawy udaru mózgu wymieniane przez respondentów.



Ryc. 4. Źródła wiedzy na temat udarów mózgu.

nych na terenie gminy Rząśnia jest niedostateczna, wiedzę w zakresie czynników ryzyka oraz czasu wdrożenia leczenia posiada niewiele osób. Nieco ponad 30% ankietowanych potrafiło wymienić jedynie jeden czynnik ryzyka, niewielki odsetek więcej niż dwa. Najwięcej osób wymieniło palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu oraz nadciśnienie tętnicze.

Nieco lepiej wyglądała sytuacja ze znajomością objawów udaru mózgu, ponad połowa respondentów potrafiła wymienić przynajmniej jeden objaw udaru. Najczęściej wymienianymi objawami był ból głowy i zaburzenia mowy. Niewiele osób potrafiło powiązać występowanie zaburzeń świadomości, jak również asymetrię twarzy (wynikającą z uszkodzenia nerwu twarzowego) z udarem mózgu. Co ciekawe, jedynie niespełna 10% respondentów wymieniła osłabienie

siły mięśniowej kończyn – niedowład lub porażenie – jako objaw udaru mózgu.

Sporo respondentów (73%) wybrało prawidłową odpowiedź na pytanie „Co to jest udar mózgu?” („zaburzenia czynności mózgu, które utrzymują się dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa”). Było to jednakże pytanie jednokrotnego wyboru, prawidłowa odpowiedź mogła być u części osób przypadkowa. Natomiast zdecydowanie mniej osób – niespełna 40% – potrafiło wymienić rodzaje udarów (przynajmniej dwa najczęstsze typy udaru: niedokrwienny i krwotoczny).

Interesujące, że mimo niesatysfakcjonującej znajomości objawów udaru mózgu, w przypadku jego podejrzenia, prawie wszyscy respondenci wiedzieli, jak się zachować.

Dla największej liczby ankietowanych głównym źródłem wiedzy na temat udaru mózgu byli członkowie rodziny oraz znajomi (33%), sporo ankietowanych wymieniło telewizję (31%), jedynie 19% – internet. Wynika to prawdopodobnie z rozkładu wieku badanych – jedna trzecia to osoby powyżej 50. rż. Co niepokojące, jedynie dla 8% respondentów źródłem wiedzy na temat udaru mózgu był lekarz.

Jak pokazują wyniki, najwięcej osób posiada informacje o udarze od osób bliskich, rodziny i znajomych, dlatego tak ważne jest, aby informacje przekazywane innym były wiarygodnie – należy unikać plotek i niesprawdzonych informacji. Szczególny nacisk należy położyć, oprócz czynników ryzyka, objawów i postępowania w udarze, na znajomość czasu reakcji, ponieważ to on często decyduje o tym, czy pacjent przeżyje i jakie konsekwencje przyniesie zbyt długiego zwlekania (trwała niesprawność). Należy podkreślać, że „Czas to mózg” – czyli im szybsza reakcja w przypadku podejrzenia udaru mózgu, im szybciej chory trafi do odpowiedniego oddziału udarowego i otrzyma leczenie przyczynowe, tym mniejszy obszar mózgu ulegnie uszkodzeniu – czyli tym samym – tym mniejszy będzie zakres niesprawności (lub nie będzie jej wcale).

Porównując wyniki niniejszej pracy do badania wiedzy na temat udaru mózgu wśród studentów śląskich uczelni [22], można zauważyć, iż stan wiedzy respondentów w obu pracach nie jest zadowalający, co dotyczy zwłaszcza osób niezwiązanych ze środowiskiem medycznym. Studenci uczelni niemedycznej wymieniali podobne czynniki ryzyka i objawy udaru jak grupa ankietowanych z Rzęśni. Również podobną wiedzę obie grupy mogą się wykazać w zakresie znajomości sposobu postępowania i okna terapeutycznego w przypadku podejrzenia udaru. Podobne badania dotyczące oceny wiedzy na temat udaru mózgu zostały przeprowadzone na terenie Śląska i Podkarpacia [23], jak również wśród chorych na cukrzycę [24]. W latach 2003 i 2004 Łabuz-Roszak i wsp. ocenili 702 mieszkańców Śląska i Podkarpacia w średnim wieku  $38 \pm 15$  lat. Jedynie niespełna 60% badanych znało wówczas definicję udaru mózgu (obecnie jest to ponad 70%), natomiast liczba poprawnie wymienianych czynników ryzyka wynosiła średnio 1,4 (w niniejszym badaniu – 0,6), zaś liczba objawów udaru mózgu – 1,7 (w niniejszym badaniu – 1,2). Wówczas przynajmniej jeden czynnik ryzyka wymieniało ponad 60% badanych (obecnie jest to 34%), zaś przynajmniej jeden objaw udaru mózgu – 70% (obecnie – 58%). W badaniu sprzed 15 laty, 77% ankietowanych wiedziało, iż należy wezwać pogotowie ratunkowe (w niniejszym badaniu – 94%), a zaledwie niespełna 12% potrafiło podać czas wdrożenia skutecznego leczenia przyczynowego – wówczas okno terapeutyczne dla trombolizy wynosiło 3 h (w niniejszej pracy czas ten znało 59% – obecnie jest to 4,5 h) [23]. Wiedza na temat udaru mózgu chorych

na cukrzycę była natomiast znacznie lepsza. Średnia liczba wymienionych prawidłowo czynników ryzyka wynosiła 2,6, zaś liczba objawów udaru – 2,2. Wynika to najpewniej z faktu, iż chorzy na cukrzycę mają częstszy kontakt ze służbą zdrowia i są na ogół lepiej wyedukowani – uczestniczą w różnych spotkaniach dla pacjentów, czytają informacje na temat zdrowia, zarówno zawarte w publikowanych materiałach informacyjnych, jak i w internecie [24].

Dość dobrze wypadli uczestnicy badania przeprowadzonego w Płocku i okolicach [25]. W pracy tej badano zależność między płcią i wiekiem a znajomością czynników ryzyka. Podobnie jak i w niniejszej pracy, nie stwierdzono takich korelacji. Natomiast występowała zależność między wykształceniem a poziomem wiedzy, co również zaobserwowaliśmy.

Badania dotyczące czynników ryzyka i objawów udaru mózgu zostały również przeprowadzone wśród pacjentów nieudarowych w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Poznaniu i Szpitalu Specjalistycznym w Pile wśród pacjentów i studentów pielęgniarstwa w wieku od 18 do 81 lat [26, 27]. Badania te pokazały, iż ponad 80% ankietowanych znało czynniki ryzyka, około 60% potrafiło rozpoznać objawy udaru, a około 50% znało przyczyny udaru i postępowanie. Podobne badania zostały przeprowadzone w Zakładzie Pielęgniarstwa Klinicznego Wydziału Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Ankietowani zostali podzieleni na trzy grupy: medyczną, pielęgniarstwa i zawody niemedyczne. Wiedza grup tych nie była wystarczająca, co ciekawe – zwłaszcza tych, które reprezentowały zawody związane z ochroną zdrowia [26, 28].

Jak pokazują wyniki przeprowadzonych badań, stan wiedzy – mimo upływu lat – nie poprawił się, a nawet wydaje się gorszy, dlatego należy wzmocnić działania w celu edukacji społeczeństwa w zakresie czynników ryzyka, objawów i postępowania w przypadku udaru mózgu. Obecnie pojawiają się nowe, skuteczne metody leczenia (poza trombolizą dożylną, coraz bardziej dostępna jest trombektomia mechaniczna) – niemniej jednak czas jest najważniejszym czynnikiem decydującym o wyleczeniu chorego lub poprawie jego stanu zdrowia.

Edukacja zdrowotna powinna w szczególności dotyczyć osób, które mają zwiększone ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Pacjenci chorujący przewlekle, np. na nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, choroby serca, miażdżycę, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyli lub mało aktywni fizycznie, a także nałogowi palacze, znajdują się w wyżej wspomnianej grupie ryzyka. Prowadzenie szeroko pojętej edukacji prozdrowotnej może zmniejszyć u nich ryzyko udaru mózgu. Osoby takie powinny być pod stałą opieką lekarza rodzinnego, więc odpowiednim rozwiązaniem może być umieszczanie plakatów i broszur w przychodniach lub też bezpośrednia rozmowa z lekarzem [24].

Edukacja prozdrowotna powinna być działaniem priorytetowym w zapobieganiu chorobom naczyniowym mózgu. Szeroka znajomość objawów udaru i wiedza na temat postępowania może zwiększyć szanse przeżycia i zmniejszyć ryzyko inwalidztwa. Jak wykazują badania, nieliczne grupy znają czynniki ryzyka, objawy i postępowanie w podejrzeniu udaru mózgu, można nawet wywnioskować, iż społeczeństwo polskie posiada niską świadomość i wiedzę na temat udaru mózgu, a przekazywanie wiadomości związane z zachowaniem się w przypadku podejrzenia udaru jest niezwykle ważne i przydatne, gdyż każdy człowiek – lub jego bliski – może znaleźć się w sytuacji zagrożenia życia związanej z chorobą naczyniową mózgu [29, 30].

## WNIOSKI

1. Wiedza mieszkańców wybranej gminy wiejskiej na temat objawów udaru mózgu, czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz postępowania w udarze mózgu jest niewystarczająca.
2. Wiek i płeć badanych nie wpływały na zakres posiadanej wiedzy.
3. Istotny wpływ na wiedzę na temat udaru mózgu miało wykształcenie oraz dodatni wywiad w kierunku występowania udaru mózgu w rodzinie.
4. Istnieje potrzeba wdrożenia szeroko zakrojonego prozdrowotnego programu edukacyjnego na temat udaru mózgu, z wykorzystaniem wszystkich możliwych źródeł (telewizja, internet – media społecznościowe, prasa, broszury informacyjne). Szczególną uwagę należy zwrócić na tereny wiejskie.
5. Edukacja społeczeństwa dotycząca czynników ryzyka i objawów udaru mózgu powinna stać się priorytetem polityki prozdrowotnej państwa.

## PIŚMIENNICTWO

1. Broda G, Rywik S. Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności – projekt WOBASZ. Zdefiniowanie problemu oraz cele badania. *Kardiologia Pol.* 2010;63:1-4.
2. Sarzyńska-Długosz I, Skowrońska M, Członkowska A. Development of the stroke unit network in Poland - current status and future requirements. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41:107-112.
3. Członkowska A, Niewada M, Sarzyńska-Długosz I et al. Ten years of stroke programmes in Poland: Where did we start? Where did we get to? *Int J Stroke.* 2010;5:414-416.
4. Łabuz-Roszak B, Starostka-Tatar A, Lasek-Bal A, Gierlotka M, Gąsior M, Skrzypek M. Diagnostics, treatment and secondary prevention of ischemic stroke in the Silesian Province, Poland between 2009 and 2015. *Pol J Neurol Neurosurg.* 2018;52(2):235-242.
5. Starostka-Tatar A, Łabuz-Roszak B, Skrzypek M, Lasek-Bal A, Gąsior M, Gierlotka M. Characteristics of hospitalizations due to acute stroke in the Silesian Province, Poland, between 2009 and 2015. *Pol J Neurol Neurosurg.* 2018;52(2):252-262.
6. Szymański FM. Wtórne nadciśnienie tętnicze – przyczyny, diagnostyka i postępowanie. *Choroby Serca i Naczyń.* 2016;13(2):136-139.
7. Modrzejewski W, Musiał WJ. Stare i nowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego – jak zahamować epidemię miażdżycy? Część I. Klasyczne czynniki ryzyka. *Forum Zab Metabol.* 2010;1(2):107.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Pol.* 2016;74(11):1234-1318.
9. Gierlotka M, Łabuz-Roszak B, Wojtyniak B et al. Early and one-year outcomes of acute stroke in the industrial region of Poland during the decade 2006–2015: The Silesian Stroke Registry. *Neuroepidemiology.* 2018;50:183-194.
10. Chwojnicky K, Ryglewicz B, Wojtyniak B et al. Acute ischemic stroke hospital admissions, treatment and outcomes in Poland in 2009–2013. *Front Neurol.* 2018;9:134.
11. Polewczyk A, Dudek-Górska A, Błaszczak B, Janion M. Udar mózgu u 19-letniego mężczyzny nadużywającego alkoholu i stosującego narkotyki. *Kardiologia Pol.* 2010;68(11):1269-1271.
12. Kustra J, Kalisz MZ, Szczepańska-Szerej AM. Palenie tytoniu jako czynnik ryzyka udaru mózgu. *Med Og Nauk Zdr.* 2014;20(1):17-20.
13. Wójcik G, Piskosz J, Bulikowski W. Klinimetryczne metody oceny chorych po udarach mózgu w planowaniu rehabilitacji w populacji osób dorosłych. *Hygeia Public Health.* 2015;50(1):54-58.
14. Mazur R, Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu – pierwsze objawy. *Chor Serca Nacz.* 2005; 2(2):84-87.
15. Korzeniowska K, Wietlica I, Szałek E, Jabłeczka A. Udary mózgu – opisy przypadków. *Farm Wsp.* 2010;3:214-220.
16. Kozubski W. Choroby naczyniowe układu nerwowego. In: Kozubski W, Liberski P (eds). *Choroby układu nerwowego.* Warszawa: PZWL 2004; 101-145.
17. Prusiński A, Domżał TM, Kozubski W, Szczudlik A. *Niedokrwienne udary mózgu.* 1st edn. Bielsko-Biała: Alfa-medica Press, 1999.
18. Szczuchniak P, Sobolewski P, Kozera G. Opóźnienia przed- i wewnątrzszpitalne w udarze mózgu: przyczyny, skutki, zapobieganie. *Forum Med Rodzin.* 2016;10(3):119-128.
19. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.
20. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.
21. Tong D, Reeves MJ, Hernandez AF et al. Times from symptom onset to hospital arrival in the get with the guidelines-stroke program 2002 to 2009: temporal trends and implications. *Stroke.* 2012;43(7):1912-1917.
22. Łabuz-Roszak B, Horyniecki M, Dobrakowski P et al. Wiedza na temat udaru mózgu wśród studentów uczelni medycznej i niemedycznej – potrzeba edukacji prozdrowotnej w społeczeństwie polskim. In: Kamińska A, Oleśniewicz P (eds). *Kierunki rozwoju współczesnej edukacji.* Sosnowiec: Wyższa Szkoła Humanitas w Sosnowcu, 2017. 225-233.
23. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Porosińska A et al. Ocena wiedzy społeczeństwa polskiego na temat udaru mózgu. *Ann Acad Med Siles.* 2006;3:196-201.
24. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Zuber A et al. Ocena wiedzy na temat udaru mózgu wśród chorych na cukrzycę. *Diabetol Dośw Klin.* 2004;1:25-30.
25. Tomaszewska A. Wiedza mieszkańców Płocka i jego okolic na temat udaru mózgu. *Piel Neurol Neurochir.* 2013;2(3):109-116.
26. Marciniak M, Królikowska A, Ślusarz R, Jabłońska R, Książkiewicz B. Opieka pielęgniarska w udarach mózgu. *Prob Piel.* 2010;1(1):83-88.
27. Jaracz K, Wiszniewska M, Członkowska A, Kozubski W. Wiedza na temat udaru mózgu wśród pacjentów nieudarowych. *Udar Mózgu.* 2000;2(2):69-73.



28. Ślusarz R, Beuth W, Książkiewicz B. Stan wiedzy na temat udaru mózgu wśród studentów Wydziału Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu. *Ann UMCS Sect D* 2003;58(13):311-318.
29. Zhao J, Liu R. Calling for a rapid recognition and response program for stroke in China. *Transl Perioper Pain Med.* 2016;1(4):1-4.
30. Bek J, Brown MR, Jutley-Neilson J, Russell NC, Huber PA, Sackley CM. Conductive Education as a Method of Stroke Rehabilitation: A Single Blinded Randomised Controlled Feasibility Study. *Stroke Res Treat.* 2016;2016:539-1598.

**Konflikt interesów:**

*Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

**AUTOR KORESPONDUJĄCY**

**Beata Łabuz-Roszak**

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych,  
Wydział Zdrowia Publicznego SUM;  
ul. Piekarska 18, Bytom  
tel.: 605097110;  
e-mail: broszak@sum.edu.pl

**Nadesłano:** 05.07.2018

**Zaakceptowano:** 06.08.2018

**Załącznik: ANKIETA**

1. **Wiek:**
2. **Płeć:** M K
3. **Wykształcenie:**
  - a) podstawowe
  - b) zasadnicze zawodowe
  - c) średnie
  - d) wyższe
4. **Miejsce zamieszkania:**
  - a) miasto
  - b) wieś
5. **Czy przebył(a) Pan/Pani udar mózgu?**
  - a) tak
  - b) nie
6. **Czy w Pana/Pani rodzinie ktoś przebył na udar mózgu?**
  - a) tak
  - b) nie
  - c) nie wiem
7. **Czy choruje Pan/Pani na choroby przewlekłe?**
  - a) tak
  - b) nie
8. **Jeśli tak to na jakie choroby?**  
.....  
.....
9. **Co to jest udar mózgu?**
  - a) zaburzenia czynności mózgu, które utrzymują się dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa
  - b) zaburzenia czynności mózgu, które utrzymują się mniej niż 24 godziny i mają inną przyczynę niż naczyniowa
  - c) nieuleczalna, postępująca choroba neurodegeneracyjna.
  - d) efekt nadmiernej ekspozycji na słońce
10. **Jakie zna Pani/Pan rodzaje udaru mózgu? Proszę wymienić:**  
.....  
.....  
.....

11. **Jakie są główne czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu? Proszę wymienić:**  
.....  
.....  
.....  
.....
12. **Jakie mogą być objawy udaru mózgu? Proszę wymienić:**  
.....  
.....  
.....
13. **Co należy zrobić w przypadku podejrzenia udaru mózgu?**
  - a) powiadomić rodzinę poszkodowanego,
  - b) wezwać pogotowie,
  - c) skontaktować się z lekarzem rodzinnym,
  - d) zawieść poszkodowanego do szpitala.
14. **Jak szybko powinno się wdrożyć leczenie przyczynowe w przypadku udaru mózgu?**
  - a) do 4,5 godziny,
  - b) do 8 godzin,
  - c) do 12 godzin,
  - d) do 24 godzin.
15. **Z jakich źródeł Pan/Pani posiadają wiedzę na temat udarów mózgu?**
  - a) z telewizji,
  - b) z internetu,
  - c) z prasy,
  - d) od rodziny bądź znajomych,
  - e) od lekarza

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

### MORPHOMETRICAL EVALUATION OF FETUSES AND NEWBORNS KIDNEYS STATUS DEVELOPING UNDER MATERNAL IRON DEFICIENCY ANEMIA CONDITIONS

**Ирина В. Сорокина, Михаил С. Мирошниченко, Наталья В. Капустник, Алла В. Симачова, Алена А. Иванова**  
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ, УКРАИНА

**Iryna V. Sorokina, Mykhailo S. Myroshnychenko, Nataliia V. Kapustnyk, Alla V. Simachova, Alona A. Ivanova**  
KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступление:** Почка у плодов и новорожденных играют важную роль в регуляции гомеостаза и являются наиболее уязвимыми по отношению к действию повреждающих факторов со стороны материнского организма, поэтому важным является своевременная оценка их морфофункционального состояния.

**Цель:** Выявить морфометрические особенности почек плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести.

**Материалы и методы:** Материалом исследования была ткань почек доношенных плодов и новорожденных от матерей с физиологической беременностью (28 случаев), а также от матерей, беременность которых осложнилась железодефицитной анемией различной степени тяжести (85 случаев). Проводилось морфометрическое исследование, в ходе которого определяли толщину нефрогенной зоны, удельные объемы почечных телец, канальцев и стромы. Подсчитывали абсолютное количество почечных телец, удельные объемы незрелых и зрелых почечных телец и канальцев.

**Результаты:** Железодефицитная анемия матери легкой степени тяжести в почках потомства приводит к увеличению толщины нефрогенной зоны; не влияет на абсолютное количество почечных телец; у плодов в корковом слое не влияет на удельный объем почечных телец, в корковом и мозговом слоях уменьшает удельный объем канальцев и увеличивает удельный объем стромы, а у новорожденных в корковом слое не влияет на удельные объемы почечных телец и канальцев, увеличивает удельный объем стромы, в мозговом слое уменьшает удельный объем канальцев и увеличивает удельный объем стромы; увеличивает удельные объемы незрелых почечных телец, канальцев и уменьшает удельные объемы зрелых почечных телец, канальцев. Материнская железодефицитная анемия средней и тяжелой степеней тяжести в почках потомства приводит к увеличению толщины нефрогенной зоны; уменьшению абсолютного количества почечных телец; уменьшению удельного объема почечных телец в корковом слое, уменьшению удельного объема канальцев и увеличению удельного объема стромы в корковом и мозговом слоях; увеличению удельных объемов незрелых почечных телец, канальцев и уменьшению удельных объемов зрелых почечных телец, канальцев.

**Выводы:** Количественные изменения структурных элементов в почках плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией, характеризующиеся уменьшением паренхиматозного компонента с наличием в нем значительного количества незрелых структур и увеличением стромального компонента, приведут к дисфункции почек у таких детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** почка, железодефицитная анемия матери, морфометрия, плод, новорожденный

#### ABSTRACT

**Introduction:** Kidneys in fetuses and newborns play an important role in the homeostasis regulation and are the most vulnerable to the action of damaging factors from the mother organism, therefore it is important to timely assess their morphofunctional state.

**The aim:** The purpose of the study was to reveal the morphometrical features of fetuses and newborns kidneys from mothers, whose pregnancy was complicated by iron deficiency anemia of varying degrees of severity.

**Materials and methods:** The material of the study was the tissue of kidneys of mature fetuses and newborns from mothers with physiological pregnancy (28 cases), as well as from mothers whose pregnancy was complicated by iron deficiency anemia of varying degrees of severity (85 cases). Morphometrical examination was performed during which the nephrogenic zone thickness, the specific volumes of renal corpuscles, tubules and stroma were determined. The absolute number of renal corpuscles, the specific volumes of immature and mature renal corpuscles and tubules were counted.

**Results:** Maternal iron deficiency anemia of mild degree of severity in the offspring kidneys leads to an increase of the nephrogenic zone thickness; does not affect the absolute number of renal corpuscles; in fetuses in the cortical layer does not affect the specific volume of renal corpuscles, in the cortical and medullary layers decreases the specific volume of tubules and increases the specific volume of stroma, while in newborns in the cortical layer does not affect the specific volumes of renal corpuscles and tubules, increases the specific volume of stroma, in the medullary layer reduces the specific volume of tubules and increases the specific volume of stroma; increases the specific volumes of immature

renal corpuscles, tubules and reduces the specific volumes of mature renal corpuscles, tubules. Maternal iron deficiency anemia of moderate and severe degree of severity in the offspring kidneys leads to an increase of the nephrogenic zone thickness; reduces the absolute number of renal corpuscles; decreases the specific volume of renal corpuscles in the cortical layer, reduces the specific volume of tubules and increases the specific volume of stroma in the cortical and medullary layers; increases the specific volumes of immature renal corpuscles, tubules and decreases the specific volumes of mature renal corpuscles and tubules.

**Conclusions:** Quantitative changes of the structural elements in the fetuses and newborns kidneys from mothers with iron deficiency anemia, characterized by a decrease of the parenchymal component with the presence a significant number of immature structures in it and an increase of the stromal component, will lead to kidneys dysfunction in such children.

**KEY WORDS:** kidney, maternal iron deficiency anemia, morphometry, fetus, newborn

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1222-1230

## ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) у беременных и родильниц продолжает оставаться одной из серьезных проблем в современной медицине в различных странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота ЖДА у беременных в мире составляет 41,8 %, при этом в развивающихся странах она варьирует от 35 до 60 %, в развитых – не более 20 % [1].

Причиной развития ЖДА у беременных является не только недостаточное употребление железосодержащих продуктов, но и различные патофизиологические процессы в организме женщины [2]. ЖДА оказывает негативное влияние на функциональное состояние всех органов и систем беременной женщины, течение беременности и родов, состояние здоровья плода и новорожденного [3].

Почки у плодов и новорожденных, играющие одну из главных ролей в регуляции гомеостаза [4], наиболее уязвимы по отношению к действию различных повреждающих факторов, в том числе и со стороны материнского организма [5], поэтому важным является своевременная оценка их морфофункционального состояния.

В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные клинические исследования, показывающие, что ЖДА матери приводит у их детей к отставанию длины и ширины почек, снижению ренального кровотока [6], и отсутствуют комплексные морфологические исследования на клиническом материале по изучению влияния вышеуказанной материнской патологии на морфофункциональное состояние почек их потомства.

При проведении комплексных морфологических исследований важным является использование методов морфометрии [7], позволяющих дать количественную оценку структурных элементов органа и объективно охарактеризовать адаптационные и патологические изменения в нем при действии различных экзогенных и эндогенных факторов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель – выявить морфометрические особенности почек плодов и новорожденных от матерей, беременность которых осложнилась ЖДА различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явилась ткань почек плодов и новорожденных, полученная во время проведения вскрытий на базе Коммунального учреждения здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр». Основным критерием отбора случаев в исследование было отсутствие пороков развития органов мочевыделительной системы у плода либо новорожденного и срок гестации от 37 до 40 недель.

В исследовании было сформировано четыре группы: группа I – плоды (n=13) и новорожденные (n=15) от матерей с физиологической беременностью; группа II – плоды (n=16) и новорожденные (n=17), развивавшиеся в условиях материнской ЖДА легкой степени тяжести; группа III – плоды (n=13) и новорожденные (n=15), развивавшиеся в условиях материнской ЖДА средней степени тяжести; группа IV – плоды (n=12) и новорожденные (n=12), развивавшиеся в условиях материнской ЖДА тяжелой степени тяжести. Во всех группах плоды погибли антенатально либо интранатально в результате родовой травмы либо острого нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения, а новорожденные – в результате ишемически-гипоксического повреждения центральной нервной системы.

Во время проведения вскрытий вырезался один фрагмент ткани из каждой почки, который затем фиксировался в 10 % растворе формалина. Уплотнение ткани, фиксированной в формалине, достигалось проводкой через спирты увеличивающейся концентрации, целлоидин, хлороформ и заливкой в парафин. Из приготовленных блоков готовили серийные срезы толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м для окрашивания гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» с последующей обработкой программой «Olympus DP-soft version 3.1», с помощью которой проводилось морфометрическое исследование, в ходе которого определяли толщину нефрогенной зоны; в корковом слое почек определяли удельные объемы почечных телец, канальцев и стромы, а в мозговом слое – удельные объемы канальцев и стромы. В поле зрения микроскопа  $\times 200$  подсчитывали количество почечных телец, а при анализе гломерулярного и тубулярного отделов нефрона высчитывали в корковом слое удельные объемы нез-

**Таблица I.** Среднее значение удельных объемов (%) основных структурных компонентов почек плодов

Номер группы	Слой почки	Удельный объем		
		почечных телец	канальцев	стромы
I	Корковый	10,92±0,40 p <sub>1</sub> =0,000989	68,69±1,65 p <sub>1</sub> =0,008647	20,39±1,54 p <sub>1</sub> =0,000074
	Мозговой	–	74,92±0,92 p <sub>1</sub> =0,000046 p <sub>3</sub> =0,004795	25,08±0,92 p <sub>1</sub> =0,000046 p <sub>3</sub> =0,027446
II	Корковый	10,31±0,90 p <sub>1</sub> =0,000167 p <sub>2</sub> =0,068776	64,69±1,02 p <sub>1</sub> =0,000047 p <sub>2</sub> =0,046010	25,00±1,13 p <sub>1</sub> =0,000002 p <sub>2</sub> =0,025320
	Мозговой	–	71,88±0,97 p <sub>1</sub> =0,000069 p <sub>2</sub> =0,016850 p <sub>3</sub> =0,000076	28,12±0,97 p <sub>1</sub> =0,000069 p <sub>2</sub> =0,016850 p <sub>3</sub> =0,045770
III	Корковый	8,08±0,29 p <sub>1</sub> =0,000250 p <sub>2</sub> =0,000087 p <sub>4</sub> =0,014059	61,54±0,77 p <sub>1</sub> =0,000041 p <sub>2</sub> =0,000858 p <sub>4</sub> =0,043672	30,38±0,84 p <sub>1</sub> =0,000008 p <sub>2</sub> =0,000133 p <sub>4</sub> =0,000860
	Мозговой	–	67,38±1,47 p <sub>1</sub> =0,000839 p <sub>2</sub> =0,000181 p <sub>3</sub> =0,003466 p <sub>4</sub> =0,043672	32,62±1,47 p <sub>1</sub> =0,000839 p <sub>2</sub> =0,000181 p <sub>3</sub> =0,758317 p <sub>4</sub> =0,043672
IV	Корковый	5,92±0,23 p <sub>1</sub> =0,000989 p <sub>2</sub> =0,000022 p <sub>5</sub> =0,000126	52,67±0,63 p <sub>1</sub> =0,008647 p <sub>2</sub> =0,000022 p <sub>5</sub> =0,000022	41,41±0,51 p <sub>1</sub> =0,000074 p <sub>2</sub> =0,000022 p <sub>5</sub> =0,000022
	Мозговой	–	56,75±0,99 p <sub>1</sub> =0,000046 p <sub>2</sub> =0,000022 p <sub>3</sub> =0,004265 p <sub>5</sub> =0,000268	43,25±0,99 p <sub>1</sub> =0,000046 p <sub>2</sub> =0,000022 p <sub>3</sub> =0,126023 p <sub>5</sub> =0,000268

Примечание.

p<sub>1</sub> – по сравнению с показателем новорожденного данной группы,

p<sub>2</sub> – по сравнению с показателем группы I,

p<sub>3</sub> – по сравнению с показателем коркового слоя почки,

p<sub>4</sub> – по сравнению с показателем группы II,

p<sub>5</sub> – по сравнению с показателем группы III.

релых и зрелых почечных телец и канальцев, а в мозговом слое – удельные объемы незрелых и зрелых канальцев.

Средние значения показателей в группах сравнивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значимость различий между показателями принималась при уровне значимости p<0,05. Статистические расчеты проводили с использованием программ «StatisticSoft 6.0» и «Microsoft Office Excel 2003».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обзорной микроскопии на периферии коркового слоя почек плодов и новорожденных групп I–IV определялась в виде неравномерно выраженной, а местами выраженной полосы нефрогенная зона, которая характеризовалась наличием почечных телец, находящихся на ранних стадиях

развития, канальцев, среди которых в большинстве случаев невозможно было выявить их сегментарную принадлежность, сосудов, клеточных элементов и соединительнотканых волокон. Выявленная нами нефрогенная зона у плодов и новорожденных в сроке гестации от 37 до 40 недель противоречит данным других ученых, которые утверждают, что данная зона полностью исчезает с 36 недель гестации [8–10].

При морфометрическом исследовании в группе I среднее значение толщины нефрогенной зоны у плодов и новорожденных составило соответственно (108,92±2,01) мкм и (74,32±3,43) мкм, в группе II – (120,12±2,77) мкм и (96,20±6,26) мкм, в группе III – (129,14±2,01) мкм и (115,17±4,93) мкм, в группе IV – (137,57±1,17) мкм и (129,66±3,03) мкм.

Анализируя среднее значение толщины нефрогенной зоны в группах I–IV, было выявлено значимо (p<0,05) меньшее значение данного показателя у новорожденных



**Таблица II.** Среднее значение удельных объемов (%) основных структурных компонентов почек новорожденных

Номер группы	Слой почки	Удельный объем		
		почечных телец	канальцев	стромы
I	Корковый	14,60±0,77	74,07±0,86	11,33±0,55
	Мозговой	–	84,93±1,17 p <sub>2</sub> =0,000015	15,07±1,17 p <sub>2</sub> =0,020192
II	Корковый	14,00±0,52 p <sub>1</sub> =0,623486	72,06±0,75 p <sub>1</sub> =0,104420	13,94±0,64 p <sub>1</sub> =0,007337
	Мозговой	–	81,59±1,25 p <sub>1</sub> =0,047419 p <sub>2</sub> =0,000010	18,41±1,25 p <sub>1</sub> =0,047419 p <sub>2</sub> =0,002052
III	Корковый	11,13±0,61 p <sub>1</sub> =0,002299 p <sub>3</sub> =0,001723	69,00±0,88 p <sub>1</sub> =0,000906 p <sub>3</sub> =0,019218	19,87±0,82 p <sub>1</sub> =0,000010 p <sub>3</sub> =0,000042
	Мозговой	–	77,07±1,81 p <sub>1</sub> =0,002001 p <sub>2</sub> =0,001404 p <sub>3</sub> =0,049570	22,93±1,81 p <sub>1</sub> =0,002001 p <sub>2</sub> =0,171070 p <sub>3</sub> =0,049570
IV	Корковый	8,67±0,31 p <sub>1</sub> =0,000016 p <sub>4</sub> =0,002484	61,08±0,45 p <sub>1</sub> =0,000011 p <sub>4</sub> =0,000011	30,25±0,55 p <sub>1</sub> =0,000011 p <sub>4</sub> =0,000011
	Мозговой	–	70,17±0,56 p <sub>1</sub> =0,000011 p <sub>2</sub> =0,000032 p <sub>4</sub> =0,004311	29,83±0,56 p <sub>1</sub> =0,000011 p <sub>2</sub> =0,603332 p <sub>4</sub> =0,004311

Примечание.

p<sub>1</sub> – по сравнению с показателем группы I,

p<sub>2</sub> – по сравнению с показателем коркового слоя почки,

p<sub>3</sub> – по сравнению с показателем группы II,

p<sub>4</sub> – по сравнению с показателем группы III.

по сравнению с плодами, что обусловлено закономерным уменьшением количества незрелых структур в органе с увеличением возраста. У плодов и новорожденных в группах II-IV по сравнению с группой I показатель среднего значения толщины нефрогенной зоны был значимо (p<0,05) большим, что свидетельствовало о задержке процессов нефрогенеза, причем с увеличением степени тяжести ЖДА матери данный показатель значимо (p<0,05) увеличивался.

Микроскопически в почках плодов и новорожденных всех групп были выявлены паренхиматозный и стромальный компоненты. Паренхиматозный компонент был представлен почечными тельцами и канальцами, а стромальный – клеточными элементами, волокнами соединительной ткани, сосудами и нервными волокнами.

При подсчете абсолютного количества почечных телец в поле зрения микроскопа × 200 в группе I данный показатель у плодов составил 12,23±0,41, а у новорожденных – 15,67±0,44, в группе II соответственно 12,50±0,39 и 16,12±0,42, в группе III – 10,54±0,59 и 13,20±0,34, в группе IV – 8,75±0,43 и 11,92±0,36. Анализируя и сравнивая полученные показатели, во всех группах определялось закономерное значимое (p<0,05) возрастное увеличение абсолютного количества почечных телец у новорожденных по сравнению с плодами. В почках плодов и новорожденных в группе II по сравне-

нию с группой I показатели среднего значения количества почечных телец значимо (p>0,05) не отличались, а в группах III и IV значимо (p<0,05) уменьшались, причем с увеличением степени тяжести ЖДА матери данный показатель значимо (p<0,05) уменьшался.

Анализируя в ходе морфометрического исследования удельные объемы основных структурных компонентов коркового и мозгового слоев почек (таблицы I и II), во всех случаях было отмечено преобладание паренхиматозного компонента над стромальным.

В группах I и II у плодов и новорожденных удельные объемы канальцев и стромы были значимо (p<0,05) большими в мозговом слое по сравнению с корковым слоем. В группах III и IV удельный объем канальцев в мозговом слое также был значимо (p<0,05) большим по сравнению с корковым слоем, однако удельный объем стромы значимо (p>0,05) не отличался.

Во всех группах были выявлены возрастные изменения, характеризующиеся тем, что у новорожденных по сравнению с плодами в корковом слое значимо (p<0,05) увеличивались удельные объемы почечных телец и канальцев, в мозговом слое значимо (p<0,05) увеличивался удельный объем канальцев, а удельный объем стромы в корковом и мозговом слоях значимо (p<0,05) уменьшался.

**Таблица III.** Среднее значение удельных объемов (%) незрелых и зрелых почечных телец в почках плодов и новорожденных

Номер группы	Плод/ новорожденный	Удельный объем почечных телец	
		незрелых	зрелых
I	Плод	35,46±1,94 p <sub>1</sub> =0,000015 p <sub>2</sub> =0,008079	64,54±2,10 p <sub>2</sub> =0,009250
	Новорожденный	28,13±1,16 p <sub>1</sub> =0,000003	71,87±1,16
II	Плод	45,44±2,71 p <sub>1</sub> =0,028819 p <sub>2</sub> =0,017434 p <sub>3</sub> =0,026790	54,56±2,71 p <sub>2</sub> =0,017434 p <sub>3</sub> =0,015870
	Новорожденный	35,76±2,33 p <sub>1</sub> =0,000002 p <sub>3</sub> =0,020212	64,24±2,33 p <sub>3</sub> =0,020212
III	Плод	43,54±2,02 p <sub>1</sub> =0,001611 p <sub>2</sub> =0,030383 p <sub>3</sub> =0,037809 p <sub>4</sub> =0,775611	56,46±2,02 p <sub>2</sub> =0,030383 p <sub>3</sub> =0,021017 p <sub>4</sub> =0,775611
	Новорожденный	35,93±2,65 p <sub>1</sub> =0,000012 p <sub>3</sub> =0,031017 p <sub>4</sub> =0,954829	64,07±2,65 p <sub>3</sub> =0,031017 p <sub>4</sub> =0,954829
IV	Плод	58,17±2,49 p <sub>1</sub> =0,001106 p <sub>2</sub> =0,030384 p <sub>3</sub> =0,000022 p <sub>5</sub> =0,001331	41,83±2,49 p <sub>2</sub> =0,030384 p <sub>3</sub> =0,000040 p <sub>5</sub> =0,001331
	Новорожденный	65,58±2,74 p <sub>1</sub> =0,000053 p <sub>3</sub> =0,000011 p <sub>5</sub> =0,000027	34,42±2,74 p <sub>3</sub> =0,000011 p <sub>5</sub> =0,000027

Примечание.

p<sub>1</sub> – по сравнению с удельным объемом зрелых почечных телец,

p<sub>2</sub> – по сравнению с показателем новорожденного,

p<sub>3</sub> – по сравнению с показателем группы I,

p<sub>4</sub> – по сравнению с показателем группы II,

p<sub>5</sub> – по сравнению с показателем группы III.

В группе II по сравнению с группой I у плодов в корковом слое удельный объем почечных телец значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялся, удельный объем канальцев значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшался, а удельный объем стромы значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивался; в мозговом слое было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение удельного объема канальцев и увеличение удельного объема стромы. У новорожденных данной группы по сравнению с группой I в корковом слое удельные объемы почечных телец и канальцев значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялись, а удельный объем стромы значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивался, в мозговом слое было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение удельного объема канальцев и увеличение удельного объема стромы.

В группах III и IV по сравнению с группой I у плодов и новорожденных в корковом слое значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшались удельные объемы почечных телец и канальцев, и

увеличивался удельный объем стромы, а в мозговом слое значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшался удельный объем канальцев и увеличивался удельный объем стромы.

Интересно то, что с увеличением степени тяжести материнской ЖДА в почках плодов и новорожденных значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшался паренхиматозный компонент, т.е. удельные объемы почечных телец и канальцев, и увеличивался удельный объем стромального компонента. Данные нарушения в соотношениях паренхиматозного и стромального компонентов почек плодов и новорожденных обусловлены развитием склеротических изменений, сочетающихся со значительными нарушениями гемодинамики, что было отмечено нами в ранее опубликованных работах [5].

Известно, что в развитии склеротических процессов большое значение придается хронической внутриут-

**Таблица IV.** Среднее значение удельных объемов (%) незрелых и зрелых канальцев в почках плодов

Номер группы	Слой почки	Удельный объем канальцев	
		незрелых	зрелых
I	Корковый	32,31±5,32 p <sub>1</sub> =0,048342 p <sub>3</sub> =0,008647	67,69±5,32 p <sub>3</sub> =0,008647
	Мозговой	19,00±4,75 p <sub>1</sub> =0,048342 p <sub>2</sub> =0,048342 p <sub>3</sub> =0,002966	81,00±4,75 p <sub>2</sub> =0,048342 p <sub>3</sub> =0,002966
II	Корковый	46,69±1,25 p <sub>1</sub> =0,001650 p <sub>3</sub> =0,000001 p <sub>4</sub> =0,048453	53,31±1,25 p <sub>3</sub> =0,000001 p <sub>4</sub> =0,048453
	Мозговой	31,25±0,64 p <sub>1</sub> =0,000001 p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000001 p <sub>4</sub> =0,007473	68,75±0,64 p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000001 p <sub>4</sub> =0,007473
III	Корковый	47,85±3,96 p <sub>1</sub> =0,538301 p <sub>3</sub> =0,002026 p <sub>4</sub> =0,048342 p <sub>5</sub> =0,809407	52,15±3,96 p <sub>3</sub> =0,002026 p <sub>4</sub> =0,048342 p <sub>5</sub> =0,809407
	Мозговой	30,69±0,67 p <sub>1</sub> =0,000015 p <sub>2</sub> =0,000941 p <sub>3</sub> =0,000274 p <sub>4</sub> =0,012877 p <sub>5</sub> =0,553842	69,31±0,67 p <sub>2</sub> =0,000941 p <sub>3</sub> =0,000274 p <sub>4</sub> =0,012877 p <sub>5</sub> =0,553842
IV	Корковый	63,17±1,00 p <sub>1</sub> =0,000032 p <sub>3</sub> =0,000032 p <sub>4</sub> =0,000090 p <sub>6</sub> =0,001100	36,83±1,00 p <sub>3</sub> =0,000032 p <sub>4</sub> =0,000090 p <sub>6</sub> =0,001100
	Мозговой	42,17±0,51 p <sub>1</sub> =0,000032 p <sub>2</sub> =0,000032 p <sub>3</sub> =0,000032 p <sub>4</sub> =0,000407 p <sub>6</sub> =0,000022	57,83±0,51 p <sub>2</sub> =0,000032 p <sub>3</sub> =0,000032 p <sub>4</sub> =0,000407 p <sub>6</sub> =0,000022

Примечание.

p<sub>1</sub> – по сравнению с удельным объемом зрелых канальцев,

p<sub>2</sub> – по сравнению с показателем коркового слоя почки,

p<sub>3</sub> – по сравнению с показателем новорожденного,

p<sub>4</sub> – по сравнению с показателем группы I,

p<sub>5</sub> – по сравнению с показателем группы II,

p<sub>6</sub> – по сравнению с показателем группы III.

робной гипоксии, активизирующей процессы коллагенообразования и возникающей в связи с развитием хронической фетоплацентарной недостаточности, обусловленной наличием у матери ЖДА [11].

При исследовании микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, в почках плодов и новорожденных всех групп были выявлены незрелые и зрелые почечные тельца и канальца.

Анализируя удельные объемы зрелых и незрелых почечных телец у новорожденных по сравнению с плодами (таблица III), была выявлена возрастная особенность, характеризующаяся в группах I–III значимым (p<0,05) уменьшением удельного объема незрелых почечных телец и увеличением удельного объема зрелых почечных телец, а в группе IV значимым (p<0,05) увеличением удельного объема незрелых почечных телец и уменьшением удельного объема зрелых почечных телец.

**Таблица V.** Среднее значение удельных объемов (%) незрелых и зрелых канальцев в почках новорожденных

Номер группы	Слой почки	Удельный объем канальцев	
		незрелых	зрелых
I	Корковый	16,00±2,49 p <sub>1</sub> =0,000003	84,00±2,49
	Мозговой	4,93±0,40 p <sub>1</sub> =0,000003 p <sub>2</sub> =0,000040	95,07±0,40 p <sub>2</sub> =0,000040
II	Корковый	31,69±0,53 p <sub>1</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000077	68,31±0,53 p <sub>3</sub> =0,000077
	Мозговой	15,50±0,61 p <sub>1</sub> =0,000001 p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000002	84,50±0,61 p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000002
III	Корковый	32,27±1,73 p <sub>1</sub> =0,000004 p <sub>3</sub> =0,000136 p <sub>4</sub> =0,352932	67,73±1,73 p <sub>3</sub> =0,000136 p <sub>4</sub> =0,352932
	Мозговой	16,60±1,83 p <sub>1</sub> =0,000003 p <sub>2</sub> =0,000115 p <sub>3</sub> =0,000004 p <sub>4</sub> =0,553230	83,40±1,83 p <sub>2</sub> =0,000115 p <sub>3</sub> =0,000004 p <sub>4</sub> =0,553230
IV	Корковый	52,83±0,56 p <sub>1</sub> =0,000053 p <sub>3</sub> =0,000011 p <sub>5</sub> =0,000105	47,17±0,56 p <sub>3</sub> =0,000011 p <sub>5</sub> =0,000105
	Мозговой	30,75±0,64 p <sub>1</sub> =0,000032 p <sub>2</sub> =0,000032 p <sub>3</sub> =0,000011 p <sub>5</sub> =0,000305	69,25±0,64 p <sub>2</sub> =0,000032 p <sub>3</sub> =0,000011 p <sub>5</sub> =0,000305

Примечание.

p<sub>1</sub> – по сравнению с удельным объемом зрелых канальцев,

p<sub>2</sub> – по сравнению с показателем коркового слоя почки,

p<sub>3</sub> – по сравнению с показателем группы I,

p<sub>4</sub> – по сравнению с показателем группы II,

p<sub>5</sub> – по сравнению с показателем группы III.

У плодов и новорожденных в группах I–III значимо (p<0,05) преобладал удельный объем зрелых почечных телец над удельным объемом незрелых почечных телец, а в группе IV – удельный объем незрелых почечных телец над удельным объемом зрелых почечных телец.

По сравнению с группой I в группах II–IV у плодов и новорожденных значимо (p<0,05) увеличивался удельный объем незрелых почечных телец и уменьшался удельный объем зрелых почечных телец.

С увеличением степени тяжести ЖДА матери было отмечено, что в группе III по сравнению с группой II отсутствовали значимые (p>0,05) отличия в показателях удельных объемов зрелых и незрелых почечных телец, а в группе IV по сравнению с группой III значимо (p<0,05) увеличивался удельный объем незрелых почечных телец и уменьшался удельный объем зрелых почечных телец.

Проведенный анализ удельных объемов зрелых и незрелых почечных телец в почках плодов и новорожденных свидетельствует о том, что ЖДА матери является повреждающим фактором, который задерживает процессы развития и созревания гломерулярного аппарата, максимально выраженные при материнской ЖДА тяжелой степени тяжести и минимально выраженные при ЖДА легкой и средней степеней тяжести.

При анализе удельных объемов незрелых и зрелых канальцев (таблицы IV и V) было выявлено, что в группах I и II у плодов и новорожденных в корковом и мозговом слоях почек значимо (p<0,05) преобладал удельный объем зрелых канальцев; в группе III у плодов в корковом слое имела тенденция (p>0,05) к преобладанию удельного объема зрелых канальцев, в мозговом слое значимо (p<0,05) преобладал удельный объем зрелых

канальцев, а у новорожденных в корковом и мозговом слоях значимо ( $p < 0,05$ ) преобладал удельный объем зрелых канальцев; в группе IV у плодов и новорожденных в корковом слое значимо ( $p < 0,05$ ) преобладал удельный объем незрелых канальцев, а в мозговом слое – удельный объем зрелых канальцев.

Сравнивая удельные объемы незрелых и зрелых канальцев в корковом слое по сравнению с мозговым слоем, в группах I–IV у плодов и новорожденных в корковом слое удельный объем незрелых канальцев был значимо ( $p < 0,05$ ) большим, а удельный объем зрелых – меньшим.

Анализируя возрастные изменения удельных объемов незрелых и зрелых канальцев, во всех группах у новорожденных по сравнению с плодами в корковом и мозговом слоях почек было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение удельного объема незрелых канальцев и увеличение удельного объема зрелых канальцев.

По сравнению с группой I в группах II–IV у плодов и новорожденных в корковом и мозговом слоях почек было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение удельного объема незрелых канальцев и уменьшение удельного объема зрелых канальцев, однако с увеличением степени тяжести ЖДА матери в группе III по сравнению с группой II удельные объемы незрелых и зрелых канальцев значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялись, а в группе IV по сравнению с группой III было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение удельного объема незрелых канальцев и уменьшение удельного объема зрелых канальцев.

Проведенное измерение и последующий анализ удельных объемов незрелых и зрелых канальцев в почках плодов и новорожденных свидетельствуют о том, ЖДА матери также задерживает процессы созревания тубулярного аппарата, что было максимально выражено при ЖДА матери тяжелой степени тяжести и умеренно выражено при материнской ЖДА средней и легкой степеней тяжести.

Железо, как известно, играет роль в развитии почек у человека. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что ЖДА матери является частой причиной развития дефицита железа и ЖДА у плодов и новорожденных [12, 13].

Выявленное в ходе проведенного нами исследования в почках плодов и новорожденных от матерей с ЖДА уменьшение паренхиматозного компонента с наличием в нем значительного количества незрелых структур может быть обусловлено, с нашей точки зрения, как атрофией от давления паренхиматозного компонента в связи с развитием склероза, так и дефицитом железа в организме у детей.

Полученные нами данные совпадают с результатами экспериментальных исследований, в которых отмечено, что дефицит железа в организме у новорожденных приводит к уменьшению плотности и площади клубочков, индуцирует развитие склероза в почках [14], является причиной уменьшения количества нефронов,

что в дальнейшей жизни может проявиться повышенными цифрами артериального давления [15].

## ВЫВОДЫ

1. Железодефицитная анемия матери легкой степени тяжести в почках плодов и новорожденных приводит к увеличению толщины нефрогенной зоны; не оказывает влияния на абсолютное количество почечных телец; у плодов в корковом слое не влияет на удельный объем почечных телец, в корковом и мозговом слоях уменьшает удельный объем канальцев и увеличивает удельный объем стромы, а у новорожденных в корковом слое не влияет на удельные объемы почечных телец и канальцев, увеличивает удельный объем стромы, в мозговом слое уменьшает удельный объем канальцев и увеличивает удельный объем стромы; увеличивает удельные объемы незрелых почечных телец, канальцев и уменьшает удельные объемы зрелых почечных телец, канальцев.
2. Материнская железодефицитная анемия средней и тяжелой степеней тяжести в почках потомства приводит к увеличению толщины нефрогенной зоны; уменьшению абсолютного количества почечных телец; уменьшению удельного объема почечных телец в корковом слое, уменьшению удельного объема канальцев и увеличению удельного объема стромы в корковом и мозговом слоях; увеличению удельных объемов незрелых почечных телец, канальцев и уменьшению удельных объемов зрелых почечных телец, канальцев.
3. У новорожденных по сравнению с плодами, которые развивались в условиях материнской железодефицитной анемии различной степени тяжести, почки характеризуются следующими возрастными изменениями: уменьшением толщины нефрогенной зоны; увеличением абсолютного количества почечных телец; в корковом слое увеличением удельных объемов почечных телец и канальцев, уменьшением удельного объема стромы, а в мозговом слое увеличением удельного объема канальцев и уменьшением удельного объема стромы; при железодефицитной анемии легкой и средней степеней тяжести уменьшением удельного объема незрелых почечных телец и увеличением удельного объема зрелых почечных телец, а при железодефицитной анемии тяжелой степени тяжести увеличением удельного объема незрелых почечных телец и уменьшением удельного объема зрелых почечных телец; в корковом и мозговом слоях почек уменьшением удельного объема незрелых канальцев и увеличением удельного объема зрелых канальцев.
4. С нарастанием степени тяжести железодефицитной анемии матери в почках плодов и новорожденных увеличивается толщина нефрогенной зоны; уменьшается абсолютное количество почечных



телец; уменьшаются удельные объемы почечных телец, канальцев и увеличивается удельный объем стромы; при железодефицитной анемии средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью тяжести удельные объемы зрелых и незрелых почечных телец и канальцев не изменяются, а при железодефицитной анемии тяжелой степени тяжести увеличиваются удельные объемы незрелых почечных телец, канальцев и уменьшаются удельные объемы зрелых почечных телец, канальцев.

5. Количественные изменения структурных элементов в почках плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией, характеризующиеся уменьшением паренхиматозного компонента с наличием в нем значительного количества незрелых структур и увеличением стромального компонента, приведут к функциональным изменениям почек у таких детей.

## REFERENCES

1. Dubrovina N.V., Tutunnik V.L., Kan N.E. et al. Zhelezodeficitnaja anemija u beremennyh i rodil'nic – vybor preparatov dlja lechenija [Iron deficiency anemia in pregnant women and puerperas – the choice of drugs for treatment]. Medical council. 2016; 2: 36–40.
2. Ivanova M.A., Vorykhanov A.V. Vzaimosvjaz' mezhdz zaboлеваemost'ju anemiej beremennyh i chastotoj razvitija oslozhenij v techenie beremennosti i rodov [The relationship between the incidence of anemia in pregnant women and the incidence of pregnancy and childbirth complications]. Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia. 2016; 12 (233) (34): 111–117.
3. Vinogradova M.A., Fedorova T.A. Zhelezodeficitnaja anemija vo vremja beremennosti – profilaktika i lechenie [Iron deficiency anemia during pregnancy – prevention and treatment]. Medical council. 2015; 9: 78–82.
4. Gozhenko A.I., Kravchuk A.V., Nikitenko O.P. et al. Funkcional'nyj nyrkovyj rezerv [Functional renal reserve]. Odessa: Fenix: 2015; 182 p.
5. Myroshnychenko M.S., Markovsky V.D., Sorokina I.V. Vlijanie hronicheskoj vnutriutrobnoj gipoksii na morfofunkcional'nye osobennosti organov mochevydelitel'noj sistemy plodov i novorozhdenных [Influence of chronic intrauterine hypoxia on the morphofunctional features of the urinary system of fetuses and newborns]. Morphologia. 2013; 7 (2): 57–60.
6. Ausheva F.H., Letifov G.M. Razvitie pocheki i processy svobodnoradikal'nogo okislenija u novorozhdenных i detej rannego vozrasta, rozhdenных u materej s neblagoprijatnym techeniem beremennosti [Kidney development and free radical oxidation processes in newborns and young children born to mothers with unfavorable course of pregnancy]. Pediatra. 2007; 86 (6): 15–20.
7. Zabozaev F.G., Sorokina A.V. Morfogistometricheskie pokazateli stromal'no-parenhimatoznych vzaimootnoshenij pri starenii organizma [Morphohystometrical indicators of stromal and parenchymal relationships at organism aging]. Clinical practice. 2011; 2: 26–31.
8. Tank K.C., Saiyad S.S., Pandya A.M. et al. A study of histogenesis of human fetal kidney. International journal of biological and medical research. 2012; 3 (1): 1315–1321.
9. Hosapatna M., Bangera H., D. Souza A. et al. Histological differentiation of human fetal kidney. International archives of integrated medicine. 2015; 2 (7): 49–54.
10. Seely J.C. A brief review of kidney development, maturation, developmental abnormalities, and drug toxicity: juvenile animal relevancy. Journal of toxicologic pathology. 2017; 30: 125–133.
11. Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A., Kapitonov V.F. et al. Vlijanie anemii beremennyh na rannjuu adaptaciju novorozhdenных detej [Impact of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 61 (6): 49–53.
12. Khamadianov U.R., Tayupova I.M., Khamadianova A.U. Sovremennye aspekty jetiopatogeneza zhelezodefictnoj anemii u beremennyh i ee vlijanie na sostojanie materi, ploda i novorozhdenного [Modern aspects of etiology and pathogenesis of iron deficiency anemia in pregnant and its impact on health status of the mother, fetus and newborn]. Bashkortostan medical journal. 2008; 3 (1): 66–70.
13. Sabina S., Iftequar S., Zaheer Z. et al. An overview of anemia in pregnancy. Journal of innovations in pharmaceuticals and biological sciences. 2015; 2 (2): 144–151.
14. Drake K.A., Sauerbry M.J., Blohowiak S.E. et al. Iron deficiency and renal development in the newborn rat. Pediatric research. 2009; 66: 619–624.
15. Lisle S.J.M., Lewis R.M., Petry C.J. et al. Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. British journal of nutrition. 2003; 90: 33–39.

### Вклад авторов:

*В порядке очередности авторства*

### Конфликт интересов:

*Авторы не заявляют о конфликте интересов*

---

## АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

### Михаил Мирошниченко

Харьковский национальный медицинский университет  
ул. Светлая 27А, квартира 7, 061129, Харьков, Украина  
тел: +38-050-169-97-63  
e-mail: msmartyshnychenko@ukr.net

Прислана: 14.07.2018

Утверждена: 23.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## LATENT FORMS OF THE CARIOUS LESION OF HUMAN LOWER THIRD MOLARS

### LATENTNE FORMY ZMIAN PRÓCHNICZYCH DOLNYCH TRZECICH ZĘBÓW TRZONOWYCH U LUDZI

**Yurii P. Kostilenko, Roman V. Talash, Alla P. Stepanchuk**

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** The most pronounced thinning of the enamel is in the intercuspal fissures of the third molars, which are characterized by a wide variety of shapes and sizes up to the abnormal disruption of their development and teething, which often causes all kinds of clinical complications.

**The aim:** The purpose of the paper was to obtain the data on the structural state of the third molars and identify their most damaged areas in the latent form of dental caries.

**Materials and Methods:** 10 lower third molars with an intact crown without clear external signs of tooth decay have been examined. The teeth were embedded into epoxy resin, using the "Himkontakt-Epoxy" glue. Upon the completion of full polymerization, the resulting epoxy blocks were cut by the separation disk. Afterwards, the cross-cut ends with the naked tooth tissues were grinded and polished to obtain even unscratched slice, which was subsequently etched in Trilon-B (disodium salt EDTA) with the follow up staining in 1% borax methylene blue solution. Epoxy tooth slices were studied with the light optics in the reflected light using the MBS-9 binocular loupe, equipped with a digital camera adapter.

**Results:** The process of tooth decay is of endogenous origin. The specimen of the third lower molar shows all pathomorphological signs of the latent carious lesions. Impacted lower third molar with deep carious was detected. It is obvious that, being in the subcortical zone of the alveolar ridge of the lower jaw, this abnormally developed tooth could not be exposed to any external effects.

**Conclusions:** The microscopic study of the tooth, found in the ovarian dermoid cysts, showed that it was affected by caries that completely excludes the exogenous factors in its origination. We hypothesize that the mechanism of tooth decay directly involves the immune responses, antigens of which are (in certain circumstances) proteins of the dentin and enamel. This is the rationale for introduction into the current nosology the term "cariou disease" instead of "dental caries".

**KEY WORDS:** the third molar, dental caries, enamel, dentin

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1231-1234

#### INTRODUCTION

Currently, in practical dentistry, there is still a simplified opinion that dental caries originates from certain local exogenous factors (bacterial, physical, chemical), leading to the perforating damage of the hard tooth tissues.

However, there are also attempts to justify the countervailing opinion that the dental caries is considered as a local manifestation of certain adverse changes in the internal environment of the body, contributing to the onset of tooth dysfunctional states in the pulp that adversely affect the structure of its hard tissues [1]. This view justifies the theory of the endogenous origin of the dental caries and, thus, permits it to be classified as a carious disease [5]. Consequently, the morphological substrate of the disease is the hard tooth tissues, the damage of which is very diverse in terms of the degree of manifestation, localization and the number of teeth involved into the process.

We have been interested in the publications, reporting that rounded smooth crown surfaces, as well as thick enamel are the most resistant to caries, whereas all sorts of pits, fissures and folds are the most vulnerable zones for the carious pro-

cess [1]. It is known that molar teeth possess such anatomical features of the crown. In the meanwhile, the most pronounced thinning of the enamel is in the intercuspal fissures of the third molars, which are characterized by a wide variety of shapes and sizes up to the abnormal disruption of their development and teething, which often causes all kinds of clinical complications. In this respect, the form and incidence of the carious lesion of these teeth is of particular interest, though it is not fully elucidated in the literature to date.

#### THE AIM

The purpose of the paper was to obtain the preliminary data on the structural state of the random sampling of the third molars.

#### MATERIALS AND METHODS

10 lower third molars with the intact crown without marked external signs of tooth decay, which were extract-

ed on various clinical indications, have been studied. As they were selected, they were stored in the 10% neutral formalin solution.

After a detailed examination and imaging, the teeth specimens were washed off from formalin and desiccated in alcohol and plain acetone. Further on the teeth were sorted into separate plastic cells of the corresponding size and embedded into epoxy resin, using the "Himkontakt-Epoxy" glue [2].

Upon the completion of full polymerization, the resulting epoxy blocks were cut by the separation disk to obtain two cross-sectioned halves of the tooth. Subsequently, the cross-cut end with the naked tooth tissues was grinded and polished to obtain the even unscratched slices. Since the enamel on the slice is bounded by the dentine on the one side, and the layer of the epoxy resin on the other side, the outer one, it becomes available for the directed and controlled etching in the decalcification agent, namely, Trilon-B (disodium salt EDTA). As a result, a gradually growing lacuna, the bottom of which is the enamel layer that reflects its internal structure, is formed between the dentine and external layer of the epoxy resin [2].

A moderate etching of the enamel is needed not only to clearly identify the topography of the enamel, but also to disclose the organic structures of the dentin, which are thus easy to stain with appropriate dyes; among them, the most available and effective is 1% borax methylene blue solution. Once the epoxy tooth slices are washed off and desiccated they are ready to be studied using the light optics in the reflected light. We used the MBS-9 binocular loupe, equipped with a digital camera adapter.

## RESULTS AND DISCUSSION

As it has been already mentioned, during the preliminary inspection (prior to the embedment into the epoxy resin) none of the 10 specimens of the lower third molars had clear external signs of carious lesion. On the side of the occlusal surface the crown was of predominantly rounded square shape with 4 blunt cusps, separated normally by cross-shaped fissures, which is generally typical for the lower molars. Notwithstanding the classical shape of the intercuspals fissures in the lower third molars, the impairments in the form of grooves, pits and imperfections, various in its expressions, have been noted. However, some of these teeth were slightly defective in the form of enamel wear, mainly on the bucco-mesial cusp.

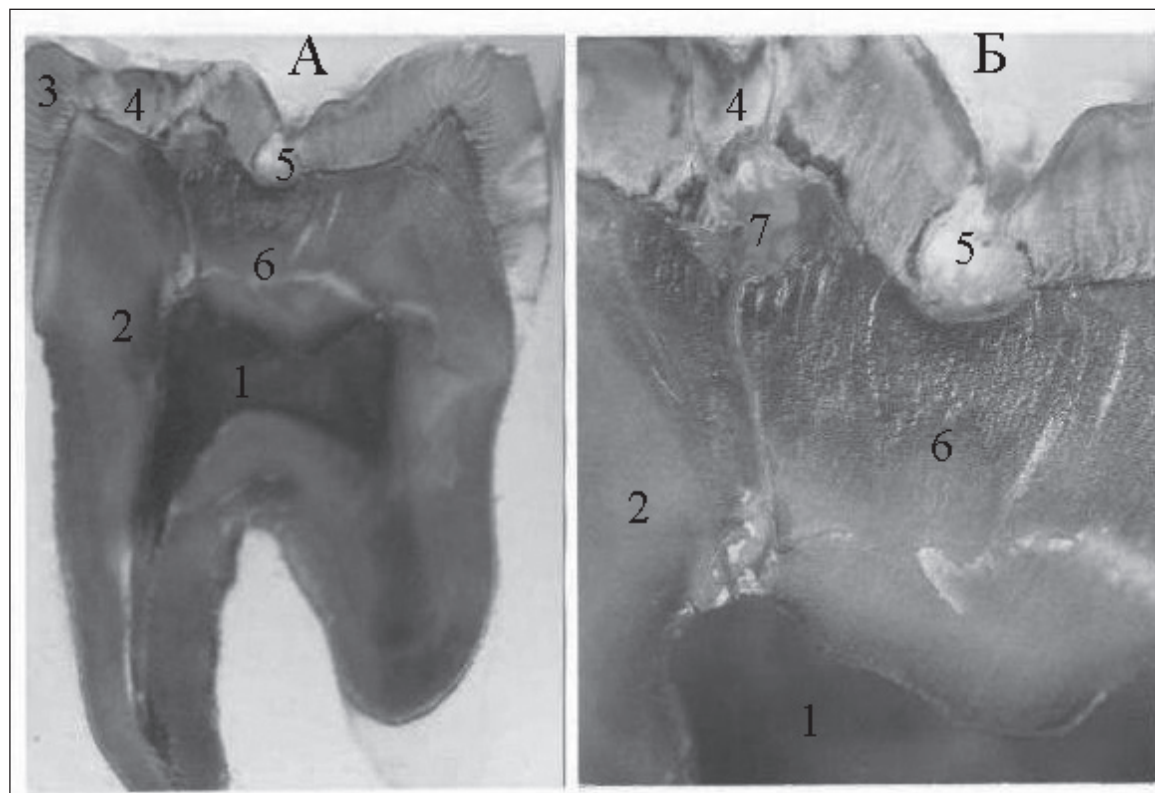
The analysis of the epoxy slices of this sample of teeth has revealed the specific configuration of the enamel on the occlusal surface of their crowns. As it turned out in the pits-and fissures area of the half of the studied teeth the enamel wears to the extent that in some places there is a limited exposure of the superficial dentin in their depth. Obviously, in such places a direct contact of dentin, as a living tooth tissue, with food debris and microorganisms is inevitable.

It was unexpected that in two of the ten teeth, which, during the external inspection, appeared to be the intact

ones, there were clear signs of carious alteration in the spots of enamel wear. The morphological signs were so specific that there was no doubt in their carious origin. This can be seen from the microimages of the cross-sectioned epoxy slice of one of these teeth (Figure 1 A and B). The first one presents the overview of the specimen that permits to assess the general structural state of the hard tooth tissue (the dentin and enamel) and their topological relationship in the area of the occlusal surface of the crown. First of all, the change of tinctorial properties during methylene blue staining revealed the various local defects in the form of light amorphous spots on the enamel, where one, the most noticeable, was in the area of intercuspals fissures and the other, somewhat blurred, were visible from the external imperfection of the chewing cusp. In a more distinct form, they are visible on the second image obtained with a larger magnification of the light microscope. The enamel defect in the intercuspals fissure is of special attention. First of all, this refers to the fact that it is tapered on the slice, the wider part of which borders directly with the surface layer of the dentin, and a narrowed part is directed into the intercuspals fissure, covered with thin layer of the superficial enamel. As a matter of fact, this is the reason for these enamel defects were invisible during the external inspection.

A thorough study of such alternative formations gives the grounds to consider that they occur as a result of disintegration of the enamel prisms, leading to the partial or complete homogenization of the Hunter-Schreger bands, which are difficult to be recognized in blurred state. This is particularly noticeable in comparison with the surrounding intact enamel, where these structures are clearly identified (Figure 1B). We hypothesize that this will be enough for a preliminary conclusion that here we have the case of a latent form of the fissure caries.

However, such arguments are not enough for the final conclusion about the nature of this damage to the enamel. The study of the structural state of the dentin in the area adjacent to the enamel defect will clarify this issue. In this regard, the microimages presented in Figure 1 are clearly illustrative. They demonstrate the pattern of dentin alteration, well-known from the description in the literature [2], which is specific to the tooth decay. Primarily, the focus of alteration is well recognized by the overall darker stain against the background of the surrounding intact dentin, which has a moderate basophile density. At the same time, the closer to the focus of the alteration, the more enhanced density is, reaching the maximum at its borders, thus fringing it in the form of a ray cone, the base of which is directed to the enamel, and the vertex to the pulp cavity. In other words, the focus of dentin alteration is similar to a radial projection directed from the pulp to the basal layer of the enamel. Radial orientation of the light fissural retracing, alternating with dark stripes enhances the marked prominence of its radiating type. The publications report that this form of dentin alteration is called the "dead tracts" [2]. Their pathogenetic nature was first found



Superficial etching in the Trilone-B; methylene blue stain. A – lens 2, B – lens 7:

1 – pulp cavity, 2 – dentin, 3 – enamel, 4 – enamel alteration in the area of chewing cusp imperfection; 5 – enamel alteration in the area of intercuspatal fissure; 6 – area of dentin alteration (“dead tracts”), 7 – detritus of the altered dentin.

**Fig. 1.** Longitudinal epoxy slice of the lower third molar.

in the work of A.I. Petrenko [6], in which the author, using the transmission electron microscopy techniques has found a complete destruction of the peritubular dentin in the area of dentin alteration in dental caries, as a result of which the dentine tubes are stripped off their walls, transforming into extended ductuli, which radially permeate into the loosen intertubular substance.

Additionally, the findings of the study show that these dystrophic processes in their development lead to a complete local destruction of the dentin, resulting in the complete homogenization. Generally, these detrital local aggregations occur in the most superficial layers of the dentin, on the border with the basal enamel, which can be viewed in the microimage (Figure 1 B) on the left from the place of enamel alteration in the area of intercuspatal fissure. Noteworthy, the widest “dead tracts” stretch towards the pulp cavity on the side of completely destroyed section of the dentin, whereas on the opposite side the dendritic fibers come out, penetrating into a partially altered enamel in the area of the imperfection of the chewing cusp. Currently, the nature of the latter formations is not known to date. However, the evaluation of this straight orientation of the formations shows a direct pathogenetic correlation between the dental pulp and decayed enamel, caused by the “dead tracts” of the dentin.

## CONCLUSIONS

The above facts confirm the presence of all pathomorphological signs, indicating about the latent form of the carious lesions of the specimen of the third lower molar. Its origination (etiopathogenesis) can be interpreted in a twofold way, i.e., either as a result of exogenous damaging factors or as a consequence of functional impairments in tooth pulp. Currently, it is difficult to solve this dilemma clearly, since it is almost impossible to trace the dynamics of the development of tooth decay, starting from its onset.

However, we possess some persuasive, albeit indirect, facts that confirm the endogenous origin of the carious process. First, we had previously reported that the X-ray of the 72-year-old woman, made at the Department of Oral Surgery of the Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava), revealed the impacted lower third molar with deep caries [3]. It is obvious that, being in the subcortical zone of the alveolar ridge of the lower jaw, this abnormally developed tooth could not be exposed to any external effects.

The second case, even more unique, refers to the teeth found in the ovarian dermoid cysts. The microscopic study has found that some of them were affected by caries [4], which completely excludes the exogenous factors in its origin.



We hypothesize that the mechanism of tooth decay directly involves the immune responses, antigens of which are (in certain circumstances) proteins of the dentin and enamel. This is the rationale for introduction into the current nosology the term “carious disease” instead of “dental caries” [5].

**Perspectives of the further research** will encompass the study of the tissues of the molar teeth found in the ovarian dermoid cysts.

## REFERENCES

1. Borovskiy E.V., Ivanov V.S., Banchenko G.V. *Terapevticheskaya stomatologiya*, Moskva: “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”, 2003:340 s.
2. Kostilenko Yu.P., Boyko I.V. *Struktura emali i problema kariеса*, Poltava: OOO NPP „Ukrpromtorgservis”, 2007:55 s.
3. Kostilenko Yu.P., Boyko I.V., Voloshina L. I. *Glubokiy karies retenirovannogo anomalno razvivshegosya zuba*, *DentArt*. 2012;4:14-16.
4. Kostilenko Yu.P., Starchenko I. I., Prilutskiy A. K. *Stroenie zubov v zreloy teratome yaichnika*, *Arhiv patologii*, 2015;22(77):28-31.
5. Okushko V.R. *Fundamentalnaya odontologiya i karioznaya bolezn*, *DentArt*, 2010;3:71-74.
6. Petrenko A.I. *Ultrastrukturnaya harakteristika alteratsii dentina zubov cheloveka pri fiziologicheskom istiranii emali i kariесе*, *Visnik problem biologiyi i meditsini*, 2010, Vyip. II:217-220.

*The research has been carried out within the research scientific work, entitled “Age-related aspects of the structural organization of the organs of the human immune system, glands of gastrointestinal and urogenital system in normal condition and pathology”; State registration number State registration number: 0106U004192, 2016-2020, Oleg O. Sherstyuk.*

## Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship*

## Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## CORRESPONDING AUTHOR

### Roman V. Talash

Ukrainian Medical Stomatological Academy  
Department of Human Anatomy  
23 Shevchenka Str, 36011, Poltava, Ukraine  
tel: +380668903438  
e-mail: roman\_talash@ukr.net

**Received:** 16.07.2018

**Accepted:** 25.09.2018



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**EXPERIMENTAL STUDY OF THE LIVER ULTRASTRUCTURE IN THE PRESENCE OF INFECTION WITH *HERPES SIMPLEX VIRUS 1*****EKSPERYMENTALNE BADANIE ULTRASTRUKTURY WĄTROBY W TRAKCIE INFEKCJI WIRUSEM HSV1****Natalia V. Motorna<sup>1</sup>, Tatyana Yu. Kvitnitskaya-Ryzhova<sup>3</sup>, Svetlana L. Rybalko<sup>2</sup>, Daria B. Starosyla<sup>2</sup>,  
Rostyslav F. Kaminsky<sup>1</sup>, Serhii I. Savosko<sup>1</sup>, Liudmyla M. Sokurenko<sup>1</sup>, Yurii B. Chaikovsky<sup>1</sup>**<sup>1</sup>DEPARTMENT OF HISTOLOGY AND EMBRYOLOGY, BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE<sup>2</sup>GROMASHEVSKY INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES, KYIV, UKRAINE<sup>3</sup>DEPARTMENT OF MORPHOLOGY AND CYTOLOGY, STATE INSTITUTION "D.F. CHEBOTAREV INSTITUTE OF GERONTOLOGY" OF NAMS OF UKRAINE, KYIV, UKRAINE**ABSTRACT****Introduction:** Understanding of HSV-1 liver infection pathogenesis is of great scientific, social and economic significance, since this is one of the main latent infections in population. However reactivation of this infection remains understudied.**The aim:** This experimental research aimed at studying the ultrastructure changes occurring in the liver in the presence of HSV-1 infection.**Materials and methods:** Experiments were conducted on 12 BALB/c line mice weighing 18-20 g. They were divided into 2 groups: experimental, and control. Experimental animals were infected with the attenuated HSV-1. On day 40 the animals were withdrawn from the experiment by decapitation. Liver fragments were excised and studied ultramicroscopically.**Results:** Liver disorders were represented by the focal damage of hepatic lobuli cells. Ultrastructure changes were found both in the microvascular endothelium and hepatocytes. The vascular disorders included swelling of endotheliocytes, their demise and desquamation into the lumen, disruption of the basal lamina integrity and diapedesis of blood cells into the subendothelial space. Finding virions in the endotheliocytes allowed to explain the possible pathway of the infection into the interstitium and hepatocytes via systemic circulation from the primary source of infection. Electron microscopy has not revealed any virions in hepatocytes, with only the following changes: significant cytosole density of the osmiophilic granules, lisosomes and lamellar bodies found. These were considered to be the consequence of the infectious process. Findings of the experimental study enable understanding of the causal relationship between the acute infection and liver damage.**Conclusions:** Ultrastructure changes in the liver of mice infected with HSV-1 were focal, and more rarely diffuse in nature. Non-specific cytopathological changes (swelling of the cytoplasm and reduction of the endoplasmic reticulum, and mitochondria) were found both in the endotheliocytes of the sinusoid capillaries and hepatocytes. Endotheliocytes of the sinusoid liver capillaries in mice infected with HSV-1 lose their barrier function, which leads to direct and indirect damage of hepatocytes and development of dystrophic changes in the liver.**KEY WORDS:** HSV-1, liver, endothelium, experiment, electron microscopy

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1235-1241

**INTRODUCTION**

*Herpes simplex virus 1* (HSV-1) is the most prevalent infection in the population [1]. HSV-1 exists in its latent form in the nervous system, however immune suppression may cause reactivation of the infection [2]. Although the specific features and consequences of the acute HSV-1 infection in the brain are more or less understandable and described in clinical studies [3, 4], the damage of other organs, which are not the primary source of the latent HSV-1 infection, liver in particular, remain poorly studied.

Assessment of the clinical studies [5] shows, that liver damage caused by HSV-1 is detected rarely and late. The authors associate acute liver insufficiency with HSV-1 only in 1-2% of cases [6, 7]. As a rule, herpetic hepatitis is diagnosed based on the autopsy results, since in the ma-

jority of cases the disease is asymptomatic. The structural underpinnings of the infection development and viral reproduction in the liver are underinvestigated. Changes in liver structure have been adequately described only based on the autopsy findings. Pathology reports only state the hepatic lobular necrosis [8]. However these changes are also found in other liver disorders. As a rule morphological changes are not specific, and confirmation of the herpetic damage requires the use of additional immunohistochemical and molecular techniques (PCR, ELISA). At the same time these methods do not enable finding of the very site of viral reproduction. Electron microscopy provides more advantages in this, allowing detection of viral particles and consequences of their reproduction in various types of cells in the liver. Analysis of the literature data, which provide a

limited description of the specific features of herpetic liver and other organs [9] damage development and methods of detecting viral infection [10, 11] leads to the conclusion that the processes of HSV-1 infection development in the liver are poorly studied.

## THE AIM

The aim of this research was to study the ultrastructure changes in the liver in the presence of HSV-1 infection.

## MATERIALS AND METHODS

Experiments were conducted on 12 BALB/c line mice weighing 18-20 g. They were divided into 2 groups: experimental (9 mice), and control (3 mice). Experimental animals were infected with the attenuated HSV-1 (the museum strain of the virus specifically adapted to studies on laboratory mice) in the amount of 4.0 lg LD<sub>50</sub>. HSV-1 was cultured on the cell lines at the Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases (Kyiv, Ukraine). Initially the virus was received from the museum of viruses of the Institute of Virology named after D.I Ivanovskii, RAMS.

The intracerebral infection of mice can cause high fatality, which limits the capability and usefulness of such experimental model, that is why the mode of infection was modified. For this purpose the mice were infected at the junction of the zygomatic and the squamous bones of the skull, which is located retroorbitally and allows injection without damaging the animals' brain. 0,01-0,02 mL of the solution corresponds to 4,0 lg LD50. This allows to reduce the mortality of animals up to 20-35% within the first 3-6 days. The virus is likely to penetrate via the vascular system. Those animals who have successfully survived after the infection have become the HSV-1 carriers, with the presence of the virus being confirmed *in vitro* on the Vero culture model. On day 40 the animals were withdrawn from the experiment by decapitation.

The animals were kept at a 12-hour light-dark cycle, at 22° C, fed with standard granulated cereal with free access to food and water.

To study the ultrastructure changes the animals' liver fragments were excised and fixed in 2,5% solution of glutaraldehyde on the phosphate buffer with postfixation in 1% solution of osmium tetroxide (on PBS, pH=7,4). Dehydration was conducted in alcohols with ascending concentration (70%, 80%, 90%, 100%) and acetone. The specimens were impregnated and embedded in the Epon-Araldite mixture. For targeted orientation the semithin sections were stained with Toluidine blue, followed with the preparation of ultrathin sections on Reihart (Austria) ultratome. Contrasting was done with 2% solution of Uranil acetate and Lead citrate. The ultrathin sections were studied and photographed under the electron microscope Tescan Mira 3 LMU (Czech Republic) with 10-80 thousand times magnification.

**Ethical consideration:** All laboratory (virology and experimental) procedures on animals were carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures)

Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and the National Institutes of Health Guide for the care and use of laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978). The research was approved by the Bioethical committee for human subjects or animal research at Bogomolets National Medical University, Minutes №12, December 30, 2015. Animal handling strictly accorded with the guidelines approved by these entities.

## RESULTS

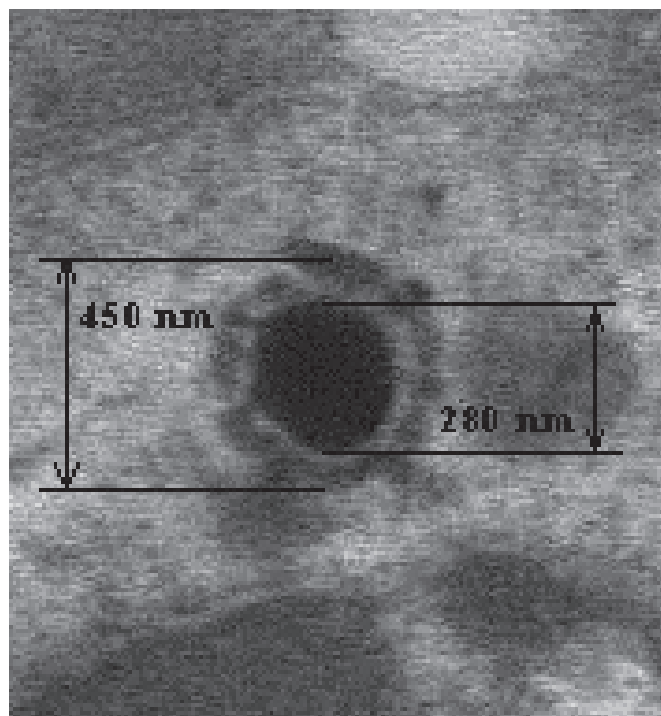
Specific features of HSV-1 replication, virions formation and their release from the cells have been so far described mostly on cell cultures (*in vitro*). It is related to the fact that the culture cell lines method allows to obtain in fact the unlimited amount of virus in the proliferating cells [12]. However, it is obvious, that several experimental findings do not adequately represent the viral infection *in vivo*. To ensure the more realistic understanding of the damage of liver ultrastructure associated with infection caused by HSV-I, we have conducted electron microscopy of the liver samples obtained from adult animals (*in vivo*).

Distorted liver ultrastructure was found in all the specimens (Fig. 2-6) from experimental group. Whereas the control demonstrated no signs of damaged cell ultrastructure: hepatic lobules were formed by plates of hepatocytes, which were separated by sinusoids and bile canaliculi. Hepatocyte microvilli were present in perisinusoidal spaces. Also found were the central veins, having in their structure the intact endothelium.

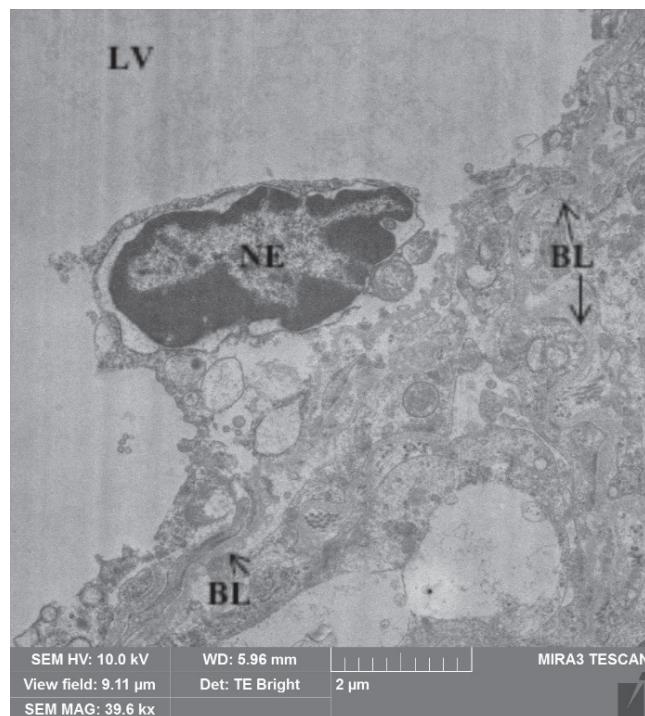
The evaluation of the ultrastructural changes in the infected animals' liver has shown the focal nature of the damage, significantly rarer the diffuse one.

Fig. 2-6 demonstrate changes found in the studied specimens, from the intact cells to dystrophy, hepatocytes and endothelium destruction. In assessing the changes special attention was paid to the hepatic vessels in order to understand the histophysiological mechanism of the damage inflicted on the organ by viral infection. Changes at the level of vascular system of the hepatic lobuli included the endothelial disruption, demise and destruction of endotheliocytes, and desquamation of cells and cell detritus into the microvascular lumen (Fig. 2, 3). In small and large vessels (the lobular veins and arteries) no signs of stasis have been found, however there was RBC stasis in hemocapillaries. Vascular damage was not limited to the endothelial disruption, with the destruction of the venous and capillary basal lamina found as well. In the subendothelial space singular neutrophils and RBCs were found which can be explained by the diapedesis of certain formed elements through the areas of focal disruption of the hemocapillaries integrity. These findings indicate the loss of endothelial barrier function in the hepatic microvessels, which can explain the penetration of infection to the organ via circulatory system.

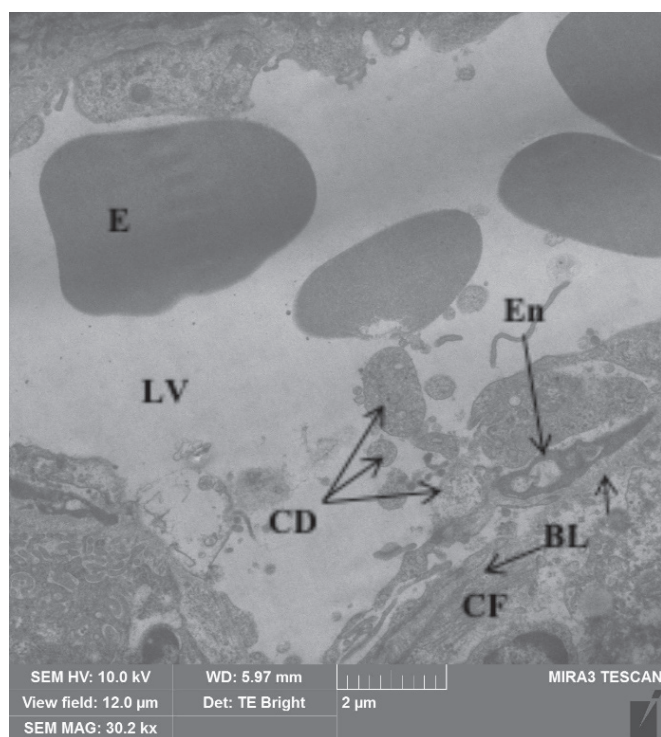
Changes in hepatocytes were quite variable. Cells without signs of ultrastructural damage and cells with different levels of organelles reduction and cytoplasm swelling were



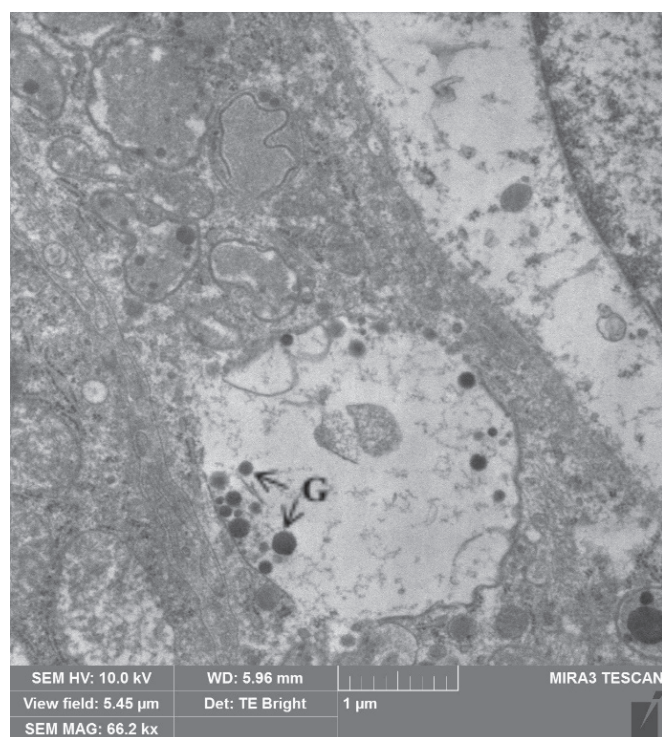
**Fig. 1.** Transmission electron microscopy of the murine liver with HSV-1: virion in the endotheliocyte with morphometric data ( $\times 38700$ );



**Fig. 2.** Desquamation of the endotheliocyte in the lumen of the central vein: LV – lumen of the central vein; NE – nucleus of endotheliocyte; BM – basal lamina;

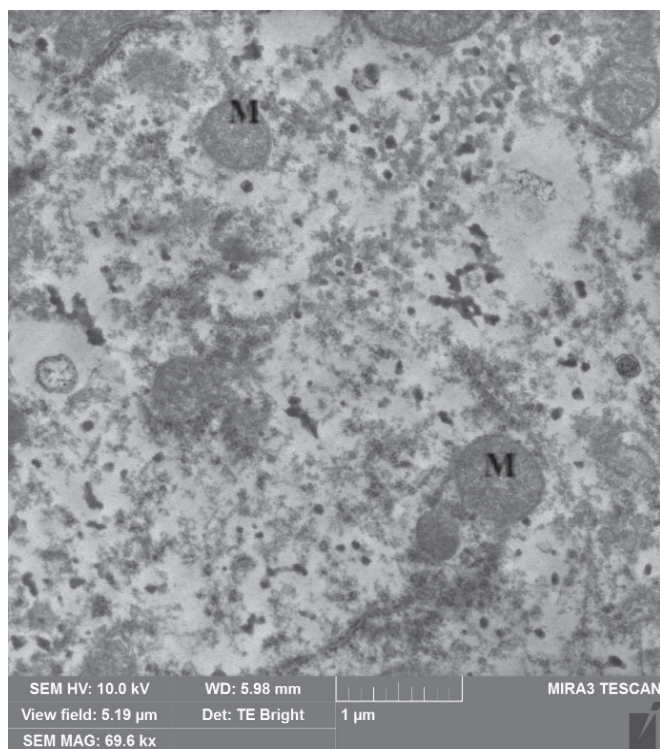


**Fig. 3.** Desquamation of cell detritus in the lumen of the central vein: LV – lumen of the central vein; BL – basal lamina; E – erythrocyte; CD – cell detritus; CF – collagen fibers; En – endotheliocyte;



**Fig. 4.** Dystrophic changes in the hepatocytes (swelling of the cytoplasm, reduction of organelles): G – granules of glycogen;



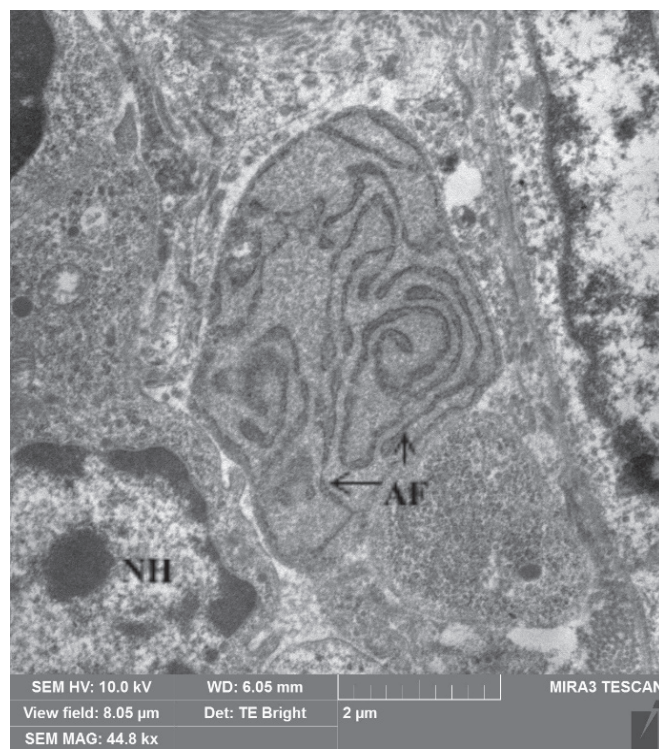


**Fig. 5.** Reduction of organelles in the cytoplasm of hepatocyte and appearance of osmiophilic granules; M – mitochondria;

found (Fig. 4, 5). Cells with swollen cytoplasm contained a large number of osmiophilic granules, lysosomes and lamellar bodies. No virions were found in any one of the specimens, and the described ultrastructural changes may be considered the consequence of the infectious process. Osmiophilic granules seem to be the residues of the unformed protein elements of the viral capsid. Accumulations of glycogen granules and lipid inclusions were found in hepatocytes more seldom. At certain parts of the hepatic lobuli signs of autophagy were noted (Fig. 6). At the same time the hepatocytes with intact structure, cells with the signs of functional rearrangements, hypertrophy of the endoplasmic reticulum in particular were found in the hepatic lobuli.

## DISCUSSION

HSV-1 virions were found only in the endotheliocytes, and only in 1 out of 9 mice. According to the morphometric assessment the diameter of the electron dense “core” of the virion equals to up to 280 nm, with additional electrondense envelope found around the viral particle (the diameter was 450 nm, the outer contour included) (Fig. 1). The data obtained by other researchers during autopsy give smaller dimensions of virions (100-200 nm) [13]. The difference between these data additionally confirm that specific features of HSV-1 virion formation *in situ* have been inadequately studied, and the study of structural changes in the affected organs was limited to the description of the morphological changes only.



**Fig. 6.** Autophagy (concentric cisterns of autophagosomes): NH – nucleus of hepatocyte; AF – autophagosomes.

The earlier experiments have revealed morphological changes in the HSV-1 infected animals liver. Light microscopy has demonstrated dystrophic changes in the liver, which included swelling and hypertrophy of hepatocytes, reduced cell density, infiltration of mononuclear phagocytes (macrophages) with signs of fibrosis around the interlobular arteries [14, 15]. At the same time changes in microcirculatory system, structural disintegration of the hemocapillaries walls and the central veins, local hemorrhages were found. These data are consistent with the biopsy findings of patients with herpetic hepatitis [16, 17]. Morphological disorders in the liver of the infected animals described earlier [14, 15] are often present in other liver pathologies [17, 18, 19] and brain damage [19, 20, 21, 22], which prevents complete understanding of the relation between the found changes with local reproduction of HSV-1, even when HSV-1 has been confirmed *in vitro* [23]. Molecular methods significantly broaden the perception of the changes in the organ and often are required to confirm the presence of the virus. Unfortunately the *in vitro* methods (PCR and ELISA) being the principle ones in diagnosing and confirming the infectious causative agent [24], do not allow to establish the specifics of the infectious process development at the cellular level. That is why to establish the association between the dystrophic liver changes and the presence of the infectious process we have used electron microscopy.

Finding HSV-1 virions by electron microscopy was found to be a quite challenging task. There are several

explanations of it. Firstly, classical electronograms of the virions are as a rule obtained in *in vitro* studies of the cultured cells. Secondly, as noted in [25], the liver of mice infected with HSV-1 eliminates the virus quickly and that is why only consequences of the damage can be identified at the ultrastructural level, and often they are represented by small necrotic foci. Early signs of necrotic changes are found as well along with the morphological basis of the direct cytopathic effects of HSV-I. They manifest themselves by necrosis of hepatocytes: nuclear deformation and fragmentation, chromatin margination, accumulation of internuclear viral particles, consisting of electron dense nucleus and surrounded by capsid. Sometimes small areas of steatosis can be found [26].

All changes in hepatocytes found in this study, such as cytoplasm swelling, organelle reduction, and inclusions were described in [27] in other infections, in hepatitis C virus in particular. That is why such changes cannot be considered specific. Moreover, changes in hepatocytes, which cannot be plausibly interpreted as the consequences of infectious damage, such as swelling of cytoplasm are likely to be secondary. These changes may be caused by water-electrolyte dysbalance while the lamellar bodies in the cytoplasm of hepatocytes may have resulted from the impaired bile production. Besides this, the presence of lipid inclusions, which are normally often found in hepatocytes, is not the consequence of damage but rather a sign of the preserved functional state of the cell. Small number of virions found in liver specimens, absence of signs of the viral formation machinery, complexity of identifying the capsidless virus by electron microscopy do not enable better understanding of the specificity of infectious process in the liver. New data about the ultrastructural signs of HSV-1 reproduction in the microvascular endotheliocytes of the liver obtained in the experiment give grounds for better understanding of the causal relation between the acute infection and liver damage. Supplementary methods of HSV-1 detection (immunohistochemistry, PCR, virus titration) had demonstrated correlation between the phase of the infectious process development and the degree of damage, which were valuable for the description of the pathological process and assessment of the prognosis and differential diagnosis [26]. However, molecular methods of HSV-1 detection, PCR in particular, are not always available, and their utilization is time-consuming. Moreover, the authors emphasize the potential association between the liver damage and sharp increase in the liver transaminases activity (100-1000 fold increase of AST and ALT level), with the bilirubin level remaining relatively normal or even low [28, 29, 30]. In such cases it is not possible to quickly find the cause of these disorders. That is why liver biopsy (both histological and electron microscopic study) are considered to be compulsory in diagnostic. However, it is obvious that such studies are conducted quite seldom, which is demonstrated by the scarcity of evidence, and findings of electron microscopy of the detected HSV-1 virions. Our current results have

added new data regarding HSV-1 infection and its development in the liver.

Study of the infected cells in the consecutive intervals following the infection [29] has shown that the first viral forms to emerge are capsids containing low density cores, with electron dense nuclei emerging only afterwards. At the same time non-typical viral particles, capsid-like material without the dense nucleus may occur, while the naked particles are rare. Virion with the defective capsid is unstable outside the cell. Packaging of viral particles may take place in the nuclear matrix in the immediate proximity to the nuclear surface and in the cytoplasm. Some particles had several envelopes. It is not unlikely that some envelopes are the endoplasmic reticulum derivatives, since the virions were found within the EPR canaliculi

Electron microscopy findings are of special interest illustrating as they do the process of viral release from the cell. Unfortunately, these materials were obtained on cell cultures, and we have not found any microphotographs clearly showing this phenomenon in hepatocytes in the literature. In our current research we have not found such cells either. However, the fact that virions are found in endotheliocytes is a new evidence of HSV-1 liver infection which additionally confirms that HSV-1 is polytropic. This explains the mechanism of infection and development of liver pathology given that in the experiment brain was the primary source of the virus. Penetration of the virus into blood during infection cannot be excluded, since the presence of HSV-1 in blood plasma was also confirmed *in vitro* on the Vero cell culture and by PCR. The virus was also found in the murine blood plasma as the HSV-1 titer was increasing after the simulation of intracerebral hematoma [24]. Thus, the new data provided by electron microscopy explain the mechanism of liver infection, and significantly broaden the perception of viral reproduction in the liver. These results are of great importance for the study of histophysiological underpinnings of the infectious liver damage as well as of the mechanisms responsible for combatting infection in this organ.

## CONCLUSIONS

1. Ultrastructure changes in the liver of mice infected with HSV-1 were focal, and more rarely diffuse in nature. Changes in blood vessels were represented by the distortion and dystrophy of the endothelial layer (death of endotheliocytes, destruction of the basement membrane, penetration of the dead cells derivatives into the microvessels lumen), being more prominent in the capillaries.
2. Non-specific cytopathological changes (swelling of the cytoplasm and reduction of the endoplasmic reticulum, and mitochondria) were found both in the endotheliocytes of the sinusoid capillaries and hepatocytes. The cytoplasm of hepatocytes revealed specific changes which consisted in accumulation of a significant number of osmophilic granules and lamellar bodies. Accumula-



tion of lysosomes and signs of autophagy in hepatocytes were found.

3. Endotheliocytes of the sinusoid liver capillaries in mice infected with HSV-1 lose their barrier function, which leads to direct and indirect damage of hepatocytes and development of dystrophic changes in the liver.

## REFERENCES

1. Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, Johnson RE, Lee KF, Nahmias AJ, Markowitz LE. Seroprevalence and coinfection with *herpes simplex virus* type 1 and type 2 in the United States, 1988–1994. *J Infect Dis*, 185(8) (2002), 1019–24. DOI:10.1086/340041
2. Yao HW, Ling P, Tung YY, Hsu SM, Chen SH. In vivo reactivation of latent *herpes simplex virus* 1 in mice can occur in the brain before occurring in the trigeminal ganglion. *J Virol*, 88(19) (2014), 11264–70. DOI: 10.1128/JVI.01616-14
3. Hara Y, Ishii N, Sakai K, Mochizuki H, Shiomi K, Nakazato M. *Herpes simplex encephalitis* initially presented with parietal cortex lesions mimicking acute ischemic stroke: A case report. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56(2): 104–7. DOI: 10.5692/clinicalneuro.cn-000779
4. Pires de Mello CP, Bloom DC, Paixão IC. *Herpes simplex virus* type-1: replication, latency, reactivation and its antiviral targets. *Antivir Ther*. 2016; 21(4): 277–86. DOI:10.3851/IMP3018
5. Norvell JP, Blei AT, Jovanovic BD, Levitsky J. *Herpes simplex virus hepatitis*: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl*. 2007; 13(10): 1428–34. DOI: 10.1002/lt.21250
6. Schiodt FV, Davern TJ, Shakil AO, VcGuire B, Samuel G, Lee WM. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(2): 448–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07223.x
7. Farr RW, Short S, Weissman D. Fulminant hepatitis during herpes simplex virus infection in apparently immunocompetent adults: report of two cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6): 1191–94.
8. Navaneethan U, Lancaster E, Venkatesh PG, Wang J, Neff GW. *Herpes simplex Virus hepatitis* – It's high time We Consider Empiric treatment. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011; 20(1): 93–6.
9. Motorna NV, Rybalko SL, Starosyla DB, Guzyk MM, Strokina IG, Kaminsky RF, Korsak AV, Savosko SI, Sokurenko LM, Chaikovskiy YB. The study of leukocyte phagocytic activity in the presence of herpetic infection and stroke. *Wiad Lek*, 2018; 71(1 pt 2):155–159.
10. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M, Gonzalez ME, Codés L, Azoulay D, Saliba F, Karam V, Dussaix E, Guettier C, Castaing D, Samuel D. *Herpes simplex virus-associated acute liver failure*: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl*. 2005; 11(12): 1550–5. DOI: 10.1002/lt.20545
11. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, Müller MW, Büchler P, Friess H. *Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure*. *Clin Transplant Suppl*. 2009; 23(21): 37–41. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01108.x
12. Dienes HP, Ramadori G, Falke D, Thoenes W. Electron microscopic observations on primary hepatocyte cultures infected with *herpes simplex virus* types I and II. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1984; 46(4): 321–32.
13. Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn A. *Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults*. *American Journal of Clinical Pathology*. 1986; 85(6): 694–99.
14. Gumenyuk A., Motorna N., Rybalko S., Savosko S., Sokurenko L., Starosyla D., Porva Y., Chaikovskiy Y. Development of herpetic infection associated with stroke and its correction with acyclovir. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2017; 30 (1): 20–23.
15. Motorna N, Rybalko S, Kvitnitskaya-Ryzhova T, Starosyla D, Strokina I, Kaminsky R, Savosko S, Sokurenko L, Chaikovskiy Yu. Ultrastructural changes in murine liver following HSV infection and stroke. *Ultrastructural changes in murine liver following HSV infection and stroke*. *Curr Issues Pharm Med Sci*, 2018; 31(1), 10–12.
16. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. *Herpes simplex virus hepatitis*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(3): 334–8.
17. Nisa F, Hermawan A, Murwanti R, Meiyanto E. Antiproliferative effect of *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. Leaves etanolic extract on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene induced male rat liver. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2012; 2(1): 99–106. doi: 10.5681/apb.2012.014.
18. Syed AA, Adams CD. Acute liver failure following levetiracetam therapy for seizure prophylaxis in traumatic brain injury. *Case Reports in Clinical Medicine*. 2012; 1(2): 41–4.
19. Lee H, Jeong H, Park S, Yoo W, Choi S, Choi K, Lee MG, Lee M, Cha D, Kim YS, Han J, Kim W, Park SH, Oh J. Fusion protein of retinol-binding protein and albumin domain III reduces liver fibrosis. *EMBO Molecular Medicine*. 2015; 7(6): 819–30. doi: 10.15252/emmm.201404527.
20. Kim KM, Hwang JW, Shim SG. Clinical features in liver cirrhosis patients who have experienced ischemic stroke. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25(6): 696–701. doi: 10.5152/tjg.2014.5959.
21. Meythaler JM, Hazlewood J, DeVivo MJ, Rosner M. Elevated liver enzymes after nontraumatic intracranial hemorrhages. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79(7): 766–71.
22. Villapol S. Consequences of hepatic damage after traumatic brain injury: current outlook and potential therapeutic targets. *Neural Regeneration Research*. 2016; 11(2): 226–27. doi: 10.4103/1673-5374.177720.
23. Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, Vrettou CS, Matta BF. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *Br J Anaesth*. 2014; 112(2): 298–303. doi: 10.1093/bja/aet305.
24. Gumenyuk AV, Motorna NV, Rybalko SL, Savosko SI, Sokurenko LM, Chaikovskiy YuB. Mutual influence of *herpes virus* infection activation and cerebral circulation impairment on the state of brain cells. *Biopolym Cell*. 2016; 32(2): 126–30.
25. Abbo L, Alcaide ML, Pano JR, Robinson PG, Campo RE. Fulminant hepatitis from *herpes simplex virus* type 2 in an immunocompetent adult. *Transplant Infectious Disease*. 2007; 9(4): 323–26. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2007.00207.x
26. Schirmacher P, Wörsdörfer M, Lübke K, Falke D, Thoenes W, Dienes HP. HSV hepatitis in the mouse: a light and electron microscopic study with immunohistology and in situ hybridization. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1989; 56(6): 351–61.
27. Wilder J, Chang S, Cardona D, Patel K, Brady C. Acute liver failure in the setting of *herpes simplex virus* and coexistent acute fatty liver of pregnancy. *Case Reports in Clinical Pathology*. 2015; 2(2): 89–94.
28. Falcón V, Acosta-Rivero N, China G, Gaviñondo J, de la Rosa MC, Menéndez I, Dueñas-Carrera S, Viña A, García W, Gra B, Noa M, Reytor E, Barceló MT, Alvarez F, Morales-Grillo J. Ultrastructural evidences of HCV infection in hepatocytes of chronically HCV-infected patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 305(4): 1085–90.
29. Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F, McGarrity TJ. *Herpes simplex-induced fulminant hepatitis in adults*: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci*. 2000; 45(12): 2399–404.
30. Nii S, Morgan C, Rose HM. Electron Microscopy of *Herpes Simplex Virus*: II. Sequence of Development. *Journal of Virology*. 1968; 2(5): 517–36.

**Acknowledgements**

*The authors express their gratitude to the staff of experimental chemotherapy of viral infections laboratory at Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases (Kyiv, Ukraine) and morphology and cytology laboratory of SE "Institute of gerontology named after D.F. Chebotaryov (Kyiv, Ukraine) for the technical assistance in conducting the research.*

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Liudmyla Sokurenko**

National O.O. Bogomolets Medical University;

tel: +380675010815

e-mail: l-sokurenko@i.ua

**Received:** 20.06.2018

**Accepted:** 11.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ASSOCIATION OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS WITH THE GENOTYPES OF THE C825T POLYMORPHISM IN THE G PROTEIN B3-SUBUNIT GENE (GNB3)

### ZWIĄZEK SKŁADOWYCH ZESPOŁU METABOLICZNEGO Z GENOTYPAMI POLIMORFIZMU C825T W GENIE DLA PODJEDNOSTKI B3 BIAŁKA G (GNB3)

Lyudmyla N. Prystupa, Irina O. Moiseyenko, Victoria. Yu. Garbuzova, Vladyslava V. Kmyta, Irina A. Dudchenko  
SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** All components of the metabolic syndrome (MS) are the risk factors for the cardiovascular diseases, and their combination a great deal accelerates and complicates development of the diseases. Phenotypic expression of MS depends on the interaction of genetic and environmental factors.

**The aim:** The aim is to study the association of metabolic syndrome components with the genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene, which allows predicting the risks and determining individual lifestyle and treatment program for the future.

**Materials and methods:** The patients were analyzed for anthropomorphic data and abdominal obesity. Presence of MS criteria was assessed in the patients in accordance with the consensus of International Diabetes Federation (2009). Hypertension diagnosis is based on the recommendations of adapted Clinical Practice Guidelines "Arterial Hypertension" (2012). The study of the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ 3-subunit gene was conducted at molecular-genetic research laboratory of Sumy State University with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism. The data were statistically processed using SPSS Statistics 21.0 program on PC.

**Results:** T-allele carriers had 1.6 times higher risk of obesity than C-allele homozygotes ( $p=0.034$ ). T825T genotype carriers were 2.7 times higher risk of hypertension compared the carriers of C825C genotype of the C825T polymorphism of the GNB3 gene ( $p=0.002$ ). The risk of increased LDL cholesterol level in the minor allele carriers is 3.9 times higher than that in the major allele carriers. ( $p=0.002$ ).

**Conclusions:** The results of our study concerning the association of the minor allele and T825 + C825T genotypes with the risk of components of the MS.

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, C825T polymorphism, obesity, hypertension

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1242-1249

#### INTRODUCTION

Doctors of different specialties often have to deal with various comorbid conditions. The most frequently occurring combination of disorders and conditions observed in the patients after 40 years of age is the combination of obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, and carbohydrate metabolism impairment, though this combination has recently begun to affect a younger population [1, 2]. All these states were proposed to be combined by the term (MS). Almost all components of the MS are the risk factors for the cardiovascular diseases, and their combination a great deal accelerates and complicates development of the diseases [3]. Phenotypic expression of MS depends on the interaction of genetic and environmental factors [4]. For MS identification the criteria of WHO and International Diabetes Federation are used [5]. BMI was calculated according to the Quetelet index.

Distribution analysis of C825C, C825T, and T825T genotypes showed a statistically significant difference

between the experimental group and the control group ( $p<0.001$  by  $\chi^2$  test).

The presence of MS increases the early hospital mortality rates and worsens the long-term prognosis [6, 7]. Major danger is represented by summation of different MS components, since they have a synergistic effect and form the pathogenetic circular mechanism that determines future fatal and non-fatal cardiovascular events [8].

The pathogenesis of MS is a rather complicated issue, but most researchers tend to think that it is abdominal obesity and related disorders of carbohydrate and lipid metabolism that provide the basis of MS [9].

Development of MS correlates with the genetic determination of muscle fibers composition, distribution of adipose tissue, activity and insulin sensitivity of the main enzymes of carbohydrate and fat metabolism. The development of MS is assumed to be associated with the genes encoding apolipoprotein AV (APO A<sub>5</sub>), membrane-bound fatty acid transporter CD<sub>36</sub> (FAT), intestinal-type fatty acid-binding

protein (FABP2), microsomal TG transfer protein (ATGL), adiponectin (ADIPOQ), adiponectin receptors type 2 (ADIPOR<sub>2</sub>) and G protein  $\beta$ 3-subunit (GNB<sub>3</sub>).

G-protein is attached to the inner surface of the cell membrane and specifically changes its spatial configuration when interacting with a chemical compound molecule that catalyzes the formation of cAMP from ATP, which activates intracellular enzymes, transport processes and metabolism. This, the signal is transmitted from the plasma membrane to the intracellular structures [10].

Guanine nucleotide-binding proteins (G proteins) are signal transducers that communicate signals from many hormones, neurotransmitters, chemokines, and autocrine and paracrine factors. Ligand binding to heptahelical receptors results in the dissociation of the heterotrimeric G protein into G $\alpha$ -GTP and G $\beta\gamma$  complexes, resulting in various cellular functions. Because of their crucial role in the function of many types of cells, genetic abnormalities in G protein subunits have the potential to be involved in the etiology of a wide range of clinical conditions.

The entire nucleotide-binding protein beta polypeptide 3 (GNB3) gene that is located in chromosome 12p13 spans 7.5 kb and is composed of 11 exons and 10 introns. In GNB3, polymorphism C  $\rightarrow$  T (rs5443) at nucleotide number 825 in exon 10 of the  $\beta$ 3 subunit of pertussis toxin-sensitive Gi type protein has been identified. This polymorphism induces the occurrence of a splice variant in which the nucleotides 498–620 of exon 9 are deleted. This deletion causes the loss of 41 amino acids of exon 9 along with the fourth Trp–Asp (WD) of the seven WD repeats that form a propeller structure [11, 12]. As the result, this mutation leads to synthesis of a  $\beta$ 3-subunit form which lacks 41 amino-acid residues, but is more active functionally; in its turn it causes an increase in the intracellular calcium concentration, activation of a sodium-proton pump (SPP), an increase in intracellular signaling, and, as a consequence, an enhanced cellular response to hormonal stimulation [13, 14]. Related studies explained that increased intracellular calcium concentration and SPP activation as well as subsequent more rapid intracellular response are due to genetically fixed enhanced G-protein activation [12, 15, 16, 17, 18]. Thus, G-protein is involved into signal transduction from many growth factors and hormones that have a stimulating effect on the development of hypertrophic changes in the cardiovascular system [19]. Study of the skin lymphoblastic and fibroblastic cell lines with increased signal transduction showed a greater propensity to proliferation [20].

A number of studies have shown that T-allele carriers (patients with T825T and C825T genotypes) had a tendency to the spasm of coronary arteries (due to increased concentration of Ca<sup>++</sup>) and vessels of the microcirculatory bloodstream during administration of catecholamines, endothelin and angiotensin II [21, 22, 23, 24], which is indicative of hyperreactivity of the vascular bed. In addition, increased SPP activity in the renal tubules may lead to increased reabsorption of Na<sup>+</sup> ions in the distal tubules and cause volume overload. Another possible mechanism

of the pathological process may be represented by the tendency of T-allele carriers to obesity, which is one of the important factors contributing to the development of hypertension [25, 26, 27].

This became a theoretical justification of the hypothesis about the role of G-protein structural organization in the development of MS components. According to literature data, CAD mortality among MS patients is 23 times higher than in the general population. Therefore, early diagnosis of MS is the prevention or postponing of manifestation of type 2 diabetes and atherosclerotic vascular disorders [28].

Nowadays there is no consensus as for the underlying cause of metabolic disorders in the pathogenesis of MS. Some authors suppose that this is a hereditary predisposition to insulin resistance and obesity along with low physical activity. Compensatory hyperinsulinemia at first reduces sensitivity, and then blocks insulin receptors; as a result, ingested glucose and fats are deposited by adipose tissue. This further enhances insulin resistance. On the other hand, hyperinsulinemia suppresses the breakdown of fats, which contributes to the progression of obesity [12].

## THE AIM

Aim is to study the association of metabolic syndrome components with the genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene, which allows predicting the risks and determining individual lifestyle and treatment program for the future.

## MATERIALS AND METHODS

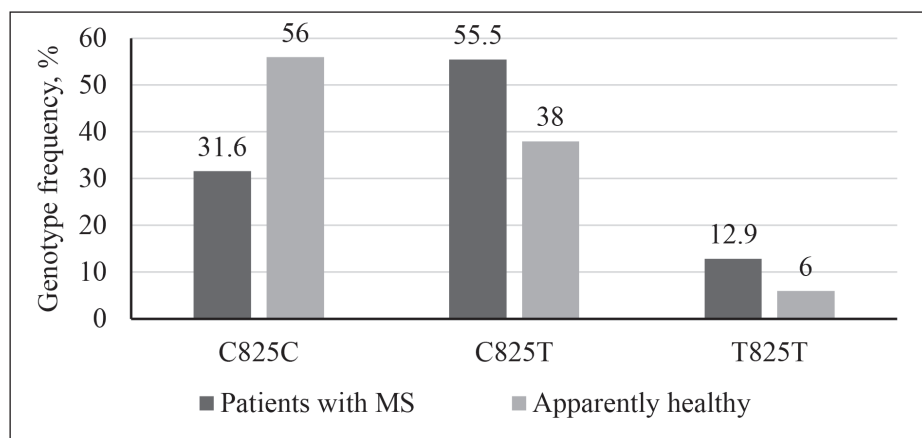
Genotyping for the C825T polymorphism in the GNB3 gene was performed in 621 subjects (Ukrainians), who were divided into 2 studied groups: 481 patients with MS signs and 140 apparently healthy individuals. Among the subjects there were 211 women (44%) and 270 men (56%) aged 38–78 years, with median age (interquartile range) – 59 (52–64) years. The control group included 140 apparently healthy individuals: 78 women (56%) and 62 men (44%) aged 30–78 years, with median age (interquartile range) – 54 (43–64) years.

The patients were analyzed for anthropomorphic data (height, weight, body mass index (BMI)) and abdominal obesity (waist circumference (WC), hip circumference (HC), and their correlation).

Presence of MS criteria was assessed in the patients in accordance with the consensus of International Diabetes Federation (2009).

Hypertension diagnosis is based on the recommendations of adapted Clinical Practice Guidelines “Arterial Hypertension” (2012) and the unified protocol of the Ministry of Health of Ukraine (2016) according to the results of detailed clinical and instrumental examination of patients [29].

Objective signs of target organs impairment were present in all patients: hypertrophy of LV (by ECG and echocardiography data) was detected in 481 patients (100%); generalized



**Figure 1.** Genotype frequency of the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ 3-subunit gene in the experimental and control groups.

**Table I.** Anthropometric characteristics of the patients with arterial hypertension with regard to the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ 3-subunit gene

Genotype	Value	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	WC, cm	HC, cm	WC/HC, relative units
C825C	29.1 (24–31.9) n = 154	100.7 (96.4–104.2)	105.4 (99.4–110.2)	0.9	
C825T	31 (25.8–33.8) n = 265	103.4 (99.6–106.6)	107 (102–111.2)	0.96	
T825T	32 (26–34) n = 62	104 (99.8–107)	111 (107.4–120.2)	0.94	
$p\chi^2$	$p = 0.047$	$p = 0.649$	$p = 0.034$	$p = 0.544$	

narrowing of the retinal arteries – in 211 patients (44 %); microalbuminuria and/or moderate increase in plasma creatinine concentration (in men > 115–133 mmol/l, in women > 107–124 mmol/l) – in 135 patients (28 %).

Among the examined patients, stage 2 hypertension was observed in 394 subjects (82 %) and stage 3 hypertension – in 87 subjects (18 %).

BMI was calculated according to the Quetelet index: body mass/ body height<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). The criteria for patient distribution with regard to BMI were consistent with the WHO recommendations: BMI = 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup> was considered normal body mass, BMI = 25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup> – overweight, BMI > 30.0 kg/m<sup>2</sup> – obesity. Waist measurement > 102 cm in men and > 88 cm in women was taken as abdominal obesity.

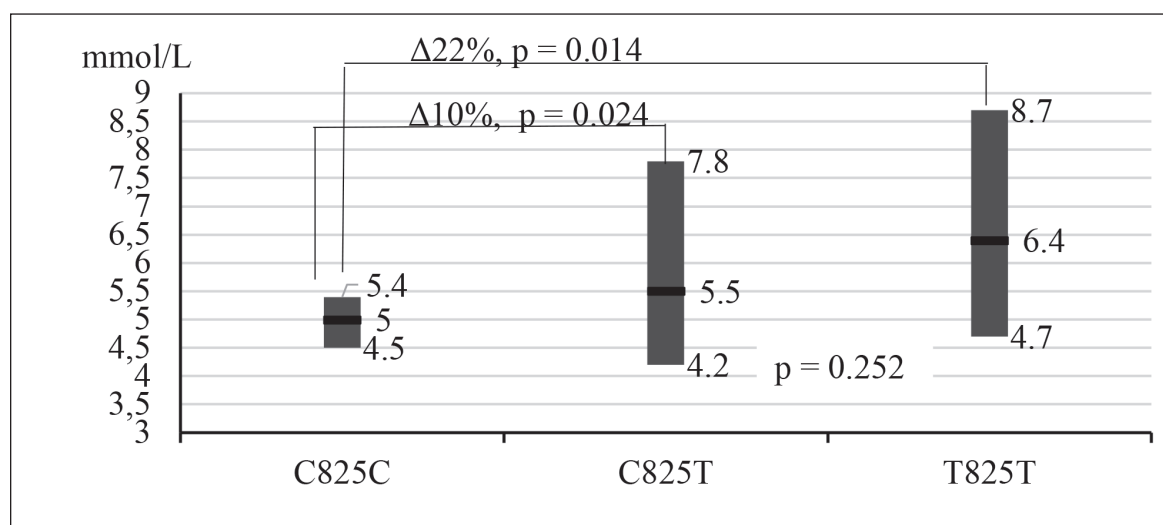
The lipid metabolism study included the measurements of total cholesterol, triglycerides, cholesterol of low-density (LDL cholesterol) and high-density lipoproteins (HDL cholesterol). Cholesterol, TG, HDL cholesterol, and creatinine were measured by means of Cobas Mira automatic biochemical analyzer (Switzerland). VLDL cholesterol concentration was calculated by the formula: VLDL cholesterol = TG/2.2. LDL cholesterol was calculated by the formula of W. T. Friedewald: LDL cholesterol = cholesterol – (VLDL cholesterol + HDL cholesterol).

To control carbohydrate metabolism, serum glucose was measured by means of a glucose oxidase method. Enzyme immunoassay was used to define the level of immunoreactive insulin in blood plasma using a kit of DRG Instruments GmbH (Germany). Insulin resistance was evaluated according to the HOMA criterion, which was calculated by the formula: insulin concentration ( $\mu$ U/ml) x fasting glucose (mmol/l) / 22.5. Insulin resistance was proved with HOMA values > 2.77.

The study of the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ 3-subunit gene was conducted at molecular-genetic research laboratory of Sumy State University (license of the Ministry of Health of Ukraine № 333438 АБ). DNA was extracted from the whole blood leukocytes using DIAtom DNA Prep 100 kit («Isogene», Russia), which was followed by polymerase chain reaction to identify the polymorphic region of GNB3 gene (rs5443) with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism.

The data were statistically processed using SPSS Statistics 21.0 program on PC. Quantitative data were analyzed using the median values with interquartile range (25-th and 75-th percentiles). Independent groups were compared for quantitative values by means of rank analysis of variance (ANOVA) and Student's test. Description of nominal values was carried out in the form of relative frequencies of study





**Figure 2.** Plasma glucose concentration with regard to the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ 3-subunit gene

**Table II.** Systolic and diastolic blood pressure levels with regard to the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ 3-subunit gene

Genotype	SAP	DAP
C825C	164 (160–170)	100 (95–100)
C825T	170 (165–175)	105 (100–105)
T825T	180 (175–185)	110 (110–115)
p	p = 0.046	p = 0.881

subjects. Groups were compared for the nominal value using  $\chi^2$  test (Pearson's test). The binary values (risk factors) were analyzed by means of the odds ratio (OR) with confidence interval (CI) and the statistical significance index ( $p < 0.05$ ).

All participants provided a written consent to take part in the study. The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki.

## RESULTS

Among the 481 patients, 154 (32%) were homozygous for the C-allele, 265 (55%) – heterozygous and 62 (13%) – homozygous for the T-allele. T-allele frequency in the experimental group was 0.4, C-allele frequency – 0.6. Among the apparently healthy individuals, 78 (56%) were homozygous for the C-allele, 53 (38%) – heterozygous and 9 (6%) – homozygous for the T-allele. T-allele and C-allele frequency constituted 0.25 and 0.75, respectively.

Genotype frequency analysis of the C825T polymorphism in the GNB3 gene demonstrated that the distribution of C825C, C825T, T825T genotypes in the control group was as follows: 56%, 38% and 6%. Genotype frequency in the MS group was: C825C – 31.6%, C825T – 55.5%, T825T – 12.9%

Genotype distribution for the C825T polymorphism in the GNB3 gene is shown in Figure 1.

Distribution analysis of C825C, C825T, and T825T

genotypes showed a statistically significant difference between the experimental group and the control group ( $p < 0.001$  by  $\chi^2$  test).

Anthropometric characteristics of the studied Ukrainians with regard to the genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene are shown in Table I

BMI values in the carriers of C825T and T825T genotypes were higher by 6% and 9% than in those with C825C genotype ( $p = 0.058$  and  $p = 0.043$  by  $\chi^2$  test). However, C825T and T825T genotype carriers had no difference in BMI values ( $p = 0.674$  by  $\chi^2$  test). On the other hand, the examined patients obviously had the signs of grade 1 obesity. According to the WC measurements, abdominal obesity signs [30] were found both by European (2012) and American criteria (2013).

T-allele carriers had 1.6 times higher risk of obesity than C-allele homozygotes (OR=1.6, 95% CI=1.2–2.0;  $p = 0.034$ ).

Further, we analyzed the correlation between SBP and DBP values and genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene.

Blood pressure levels with regard to the genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene are shown in Table II.

We found that T825T genotype carriers were 2.7 times higher risk of hypertension compared the carriers of C825C genotype of the C825T polymorphism of the GNB3 gene (OR = 2.7; CI 1.43–5.29;  $p = 0.002$ ).

**Table III.** Lipid profile values with regard to the genotypes of the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ -subunit gene

Genotype	Value	Cholesterol, mmol/L	TG, mmol/L	LDL cholesterol, mmol/L	HDL cholesterol, mmol/L
C825C		3.9 (3.2–4.6)	0.94 (0.74–1.52)	2.44 (1.56–2.76)	1.14 (0.95–1.2)
C825T		4.1 (3.5–5.1)	1.21 (0.87–1.98)	2.54 (1.87–3.52)	1.09 (0.96–1.2)
T825T		5.1 (4.3–5.9)	1.5 (1.08–2.08)	3.2 (2.59–3.81)	1.14 (1.01–1.2)
p		0.003	0.044	0.002	0.522

**Table IV.** Genotype frequency of the C825T polymorphism in the G protein  $\beta$ -subunit gene with regard to the concentration of LDL cholesterol

Genotype	Patients with MS			
	Normal LDL cholesterol, n = 346		Increased LDL cholesterol, n = 135	
	n	%	n	%
C825C	133	38.7	18	13.6
C825T	190	55	76	56.8
T825T	23	6.3	41	29.5
P	0,004		0,002	

According to the results of carbohydrate metabolism analysis (Fig. 2), it was proved that plasma glucose concentration in patients with different genotypes was significantly different ( $p = 0.038$  by  $\chi^2$  test).

Thus, glucose concentration in T825T genotype carriers was higher by 22% than in C825C genotype carriers ( $p = 0.014$  by  $\chi^2$  test). The difference between glucose values in C825T and C825C genotype carriers equaled 10% ( $p = 0.024$  by  $\chi^2$  test). In addition, there was a tendency in the T-allele homozygotes towards the maximum increase of hyperinsulinemia in the fasted state; however, the difference was not significant ( $p = 0.252$  by  $\chi^2$  test).

Increased HOMA index in the T-allele carriers as compared with C-allele homozygotes confirms insulin resistance ( $p < 0.01$  by  $\chi^2$  test).

It was proved that the risk of carbohydrate metabolism disorder in the minor allele homozygotes was 3.7 times higher than that in the C-allele homozygotes (OR = 3.7, CI 1.701–8.294;  $p = 0.001$ ).

Levels of cholesterol, TG, LDL cholesterol, HDL cholesterol with regard to the genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene are shown in Table III.

As is shown in Table III cholesterol concentration in the carriers of T825T genotype was higher by 24% and 20% than in those with C825T and C825C genotypes ( $p = 0.001$  and  $p = 0.019$  Student's test). The difference between cholesterol concentrations in C825C and C825T genotype carriers was not significant ( $p = 0.082$  Student's test). TG concentration in T825T genotype carriers was higher by 37% than in C825C genotype carriers ( $p = 0.028$  Student's test). There was no observed difference in TG concentrations in C825T carriers as compared to T825T and C825C genotype carriers

( $p = 0.184$  and  $p = 0.074$  Student's test). LDL cholesterol concentration in T825T genotype carriers was higher by 24% and 21% as compared to C825T and C825C genotype carriers ( $p = 0.001$  and  $p = 0.020$  Student's test). C825T genotype carriers showed a tendency towards significantly higher LDL cholesterol concentrations as compared to C825C genotype carriers ( $p = 0.056$  Student's test).

Considering that LDL cholesterol is the most atherogenic fraction of lipids, we analyzed the distribution of genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with regard to this parameter in patients with MS (Table IV).

As is shown in Table IV, there were 25.1% more C825C genotype carriers among the patients with normal LDL cholesterol level than among those with increased LDL cholesterol level ( $p = 0.032$  Student's test); among the latter, T825T genotype was observed 2 times more often than C825C genotype.

The risk of increased LDL cholesterol level in the minor allele carriers is 3.9 times higher than that in the major allele carriers. (OR = 3.9, CI 1.56–10.27;  $p = 0.002$ ).

## DISCUSSION

Obesity worsens the course of hypertension, increases the risk of early target organ complication that becomes the main cause of disability and mortality in this category of patients [31]. More than half of patients with hypertension have dyslipidemia, and only 10% of them reach normal parameters of lipid profile. The evidence base for genetically determined mechanisms of such MS components as hypertension, obesity, dyslipidemia, and carbohydrate metabolism disorders is increasing.

In this study, we demonstrated the difference in genotype distribution for the C825T polymorphism in the GNB3 gene in the patients with MS. In addition, the obtained data show the association between the genotypes of the studied polymorphism and the components of MS.

The study of frequency of genotypes and alleles for the C825T polymorphism in the GNB3 gene in the group of apparently healthy individuals and in patients with MS is controversial. The results obtained in this study are consistent with the conclusions of Ye. V. Velitchenko et al. [32], A. V. Polonnikova et al. [33] and A. V. Benjafeld et al. [34]. The researchers have demonstrated a higher T-allele frequency in healthy individuals and among patients with hypertension, which equaled 0.43 and 0.52 [23]. The results of our study concerning the association of the minor allele and T825 + C825T genotypes with the risk of hypertension are confirmed by the results of many researchers [35–41]. Our results contradict the study data of G. A. Kamiduliyeva et al., who establish the association of C-allele with hypertension [42]. No difference in the distribution of allelic variants, as well as no correlation between hypertension and the C825T polymorphism in the GNB3 gene were observed by I. A. Kabadou et al. (2013) and in the studies of 2013–2015 [40, 43, 44]. Genotyping performed in the residents of Chongqing (China) showed a significant difference in the frequency of genotypes for the C825T polymorphism in the GNB3 gene [45]. Other researchers studying the association of this polymorphism with hypertension in patients with rheumatoid arthritis could not prove it in T-allele carriers (OR = 0.92, CI 0.49–1.76;  $p = 0.813$ ) [46].

The data obtained in the study of association between the C825T polymorphism in the GNB3 gene and body mass were consistent with the results of J. Y. Lee [47], Ch. Maniotis [48], but contradicted the data of G. Andersen [49], T. J. Hsiao [50], and G. A. Khamidullayeva [42]. BMI values in the carriers of C825T and T825T genotypes were higher than in those with C825C genotype ( $p = 0.058$ ,  $p = 0.043$ ).

Studies of the association between obesity risks and the C825T polymorphism in the GNB3 gene are controversial, but the results of our study are consistent with the conclusions of A. Lyer et al. [51], A. Nejatizadeh et al. [52], N. Stefan et al. [53] and M. Yamamoto et al. [36]. We proved that the carriers of T-allele of the C825T polymorphism in the GNB3 gene had 1.6 times higher risk of obesity than C-allele homozygotes (OR = 1.6, CI 0.810–3.164;  $p = 0.034$ ), which was also demonstrated by the results of above-mentioned researches in population studies [36, 51–53]. European scientists studying the genetic factors of obesity in children and their parents conducted a concurrent experimental molecular genetic study and identified the role of the C825T polymorphism in the GNB3 gene in the molecular mechanisms of this pathology in children [54]. However, the results of other scientists' studies did not confirm the dependence of obesity on alleles and genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene [49, 50, 53, 55].

Considering the effect of overweight and obesity on the development of hypertension, we found that the risk of hypertension in overweight and obese subjects with

C825T and T825T genotypes was 2.2 times higher than that in C825C genotype carriers (OR = 2.22 CI 1.02–4.83;  $p = 0.04$ ). Similar results were obtained by M. L. Grove et al. [26], who proved that the risk of hypertension in overweight and obese subjects with C825T and T825T genotypes of the C825T polymorphism in the GNB3 gene was 2.7 times higher than that in C825C genotype carriers (OR = 2.71 CI 1.19–6.17;  $p = 0.02$ ), as well as by E. Alioglu et al. [35] – (OR = 1.815, CI 1.565–2.106;  $p = 0.0001$ ).

Since the action of insulin on cells is carried out using G protein-associated mechanism, a hypothesis has appeared stating possible influence of the investigated polymorphism on the development of diabetes. The cascade of intracellular reactions initiated by the increased activity of G protein, with the inclusion of adenylate-cyclase, protein kinase and glycogen phosphorylase mechanisms, leads to insulin resistance and increased liver glucose synthesis. Increased activity of G protein stimulates opening of calcium channels that in its turn affects insulin secretion [57, 58].

The results of our study demonstrated that glucose concentration in T825T genotype carriers was higher than in C825C genotype carriers.

J. Kiani et al. [59] in their study demonstrated a significant association of T-allele with diabetes, whereas T825T genotype carriers had the highest risk of carbohydrate metabolism disorder as compared to carriers of C825T and C825C genotypes. Greek researches obtained similar results [48]. In the study conducted by M. Yamamoto et al. [36], T-allele carriers did not have significant association with the development of diabetes. The results of analysis of 10 candidate genes did not demonstrate any association between the C825T polymorphism in the GNB3 gene and the development of diabetes [60]. The studies conducted by researchers in 2010–2011 revealed no association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with blood glucose or insulin [61, 62].

According to O. M. Pionova et al. [63], O. I. Mitchenko [64], O. M. Prystupyuk [65], patients with hypertension and high BMI have all atherogenic fractions of plasma lipids increased and HDL cholesterol concentrations decreased. This was confirmed by our study results, too. Thus, obese and overweight patients with hypertension had higher values of cholesterol and TG than patients with normal body mass ( $p = 0.001$  and  $p = 0.026$ ). Moreover, obese and overweight patients demonstrated higher values of LDL cholesterol ( $p = 0.002$  and  $p = 0.001$ ) and lower values of HDL cholesterol than patients with normal body mass ( $p = 0.001$  and  $p = 0.022$ ).

Analysis of correlation between lipid profile parameters and the C825T polymorphism in the GNB3 gene showed that T825T genotype carriers had higher cholesterol concentration as compared to C825T and C825C genotype carriers ( $p = 0.001$  and  $p = 0.019$ ), higher TG level as compared to C825C genotype carriers ( $p = 0.0828$ ), higher LDL cholesterol level as compared to C825C and C825T genotype carriers ( $p = 0.001$  and  $p = 0.020$ ). Similar data were obtained in the studies of Y. B. Kang et al. [66], X. Wang et al. [67], B. Saller et al. [68], but were not confirmed by the studies of Y. Suwazono et al. [69] and M. Choi et al. [70].

## CONCLUSIONS

Thus, this study has proved the association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene, namely T-allele in the genotype, with the risk of developing MS, namely its components: hypertension, obesity, carbohydrate and lipid metabolism disorders.

## REFERENCES

- Bokova T.A. Sovremennyy vzglyad na etyopatogenez metabolicheskogo sindroma u detej. [Modern view on the etiopathogenesis of metabolic syndrome in children]. *Treating physician*. 2013; 2:74–77.
- Myloslavska Yu.O. Vplyv bioximichnykh markeriv na perebig hipertenzivnoy khvoroby II stadiyi u poyednanni z metabolichnym syndromom. [Influence of biochemical markers on the course of hypertension II stage in conjunction with metabolic syndrome]. *Ukrainian medical journal*. 2012;5 (91):129–133.
- Mitchenko O.I., Romanov V.Yu., Yanovska K.O. ta in. Adypokiny ta yix spivvidnoshennya u khvorykh z metabolichnym syndromom. [Adipokines and their relationship in patients with metabolic syndrome]. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2011;6:71–78.
- Kryvenko V.I., Fedorova O.P., Paxomova S.P. ta in. Osnovni syndromy, pov'yazani z metabolichnyimi porushennyami, u praktychik lykary zagal'noyi praktyky. [The main syndromes associated with metabolic disorders are in the practice of a general practitioner]. *Zaporizhzhya*. 2016, p.98.
- Oshakbaev K.P. Metabolichesky syndrom: etyologiya, patogenez, dyagnostyka, klynycheskyj menedzhment y prognoz. *Metabolic syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical management and prognosis*. Avtoref. dy's. d-ra med. nauk 14.00.05 «Vnutren'ye bolezny», Almaty, 2010
- Telkova Y.L. Gypery nsuly nemya y ee vklad v klynycheskoe techenye y y'shody y nfarkta myokarda. Dannyye 5-letnego prospekty vnogo nablyudeny ya. Insulinproducing function and clinical features in patients with hyperinsulinemia in a distant (>=5 years) period of myocardial infarction. *Terapevtycheskyj arxy v*. 2002; 9:20–25.
- P. Nilsson, J.A. Nilsson, B. Hedblad et al. Hyperinsulinaemia as long-term predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men. *J. Intern. Med*. 2003;253:136–145.
- Netyazhenko V.Z. Paciyent vy sokogo kardiovaskulyarnogo ry'zy'ku: yak pokrashhyty prognoz. *Vnutrishnya medy'cy'na*. 2008;5–6:145–167.
- V.I. Tkachenko, T.O. Bagro, N.V. Vy doborecz` Metabolichnyj syndrom: diagnostyka ta profilaktyka v praktychisimejnogo lykary. 2016;1–2;43–46.
- Barynov E.F. [i dr.]. *Gystologiya, cytologiya i embryologiya: Ucheb. posoby'e v 3-x kn. – Kn. 1: Cytologiya i obshhaya embryologiya.. Utverzhdeno MON / K.*, 2010. 224 s.
- R. B. Devereux, J. H. Laragh, D. D. Savage [et al.], Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann. Intern. Med*. 1991; 114:345–352.
- Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension. *Cur. Hypertens. Rep*. 2003; 5:47–53.
- W. Siffert, D. Roskopf, G. Siffert [et al.], Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension *Nature Genet*. 1998;18(1):P. 45–48.
- Siffert W. Molecular genetics of G-proteins and atherosclerosis risk. *Basic Research in Cardiology*. 2001;96. (6):606–611.
- D. Roskopf, S. Bush, I. Manthey [et al.], G-protein beta3 gene: structure, promoter, and additional polymorphisms. *Hypertension*. 2000;36(1):33–41.
- D. Roskopf, S. Bush, I. Manthey [et al.], Identification and characterization of G beta 3s2, a novel splice variant of the G protein beta 3 subunit. *Biochem. J*;2002: 11: 4–18.
- Siffert W. G protein beta3 s2000. *15. (9) 1298–1306*.
- Siffert W. Genetic polymorphism of the G protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension *Herz*. 2000;25:26–33.
- F. Pietruck, A. Moritz, M. Montemurro [et al.], Selectively enhanced cellular signaling by Gi proteins in essential hypertension. G alpha i2, G alpha i3, G beta 1, G beta 2 are not mutated. *Circ. Res*. 1996;79:974–983.
- Enhanced G-protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension. *J. Clin Invest*. 1995;96:759–766.
- Bristow M. R. Polymorphic variation in the G-protein beta-3 subunit gene and response to beta-blockade in A-HeFTBasis for a N° 2 (6):558–560.
- R. R. Wenzel, W. Siffert, H. Bruck [et al.]. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. *Pharmacogenetics*. 2002;(6):489–495.
- Roskopf D. Pharmacogenomics of G protein-coupled receptor ligands in cardiovascular medicine *Pharmacological Reviews*. 2008; 60.(4):513–535.
- A. Meirhaeghe, C. Banters, N. Helbecque [et al.] The human G-protein beta3 subunit C825T polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. *Eur. Heart J*. 2001;22:845–848.
- Associations between the GNB3 C825T polymorphism and obesity-related metabolic risk factors in Korean obese women. *J. Endocrinol. Invest*. 2014;37(11):1117–1120.
- M. L. Grove, A. Morrison, A. R. Folsom [et al.] Gene–environment interaction and the GNB3 gene in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Int. J. Obes*. 2007;3: 919–926.
- Siffert W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes *Ann. Rev. Med*. 2005;56:17–28.
- Nakaz MOZ Ukrayiny` 384 vid 24.05. 2012 roku «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhenya medy'kotekhnologichnykh dokumentiv zi standarty' zacyiy medy'chnoyi dopomogy` pry` arterial'nij hipertenziyi».
- Netyazhenko V.Z. Paciyent vy sokogo kardiovaskulyarnogo ry'zy'ku: yak pokrashhyty prognoz. *Vnutrishnya medy'cy'na*. 2008;5–6:145–167.
- Golyachenko O. M. Demografichni procesy v Ukraini v roky nezalezhnosti. *Visnyk naukovykh doslidzhen` (Ternopil's'ka derzhavna medy'chna akademiya im. I. Ya. Gorbachevs'kogo)*. 2011;4:38–41.
- A. F. Bobkov, A. G. Avtandylov, E. V. Velytchenko [i dr.]. Osobennosty sutochnogo ry'tma artery al'nogo davleniya u molodykh rasuyentov v zavy'sy'mosty ot poly'morfy' zma gena beta 3 subedy'ny' zsy' G protey'na. *Kardyovaskulyarnaya terapiya y` profylaktyka*. 2005;3 (2): 24–26.
- A. V. Polonnykov, M. A. Solodylova, V. P. Yvanov [i dr.]. Zashhytnyj effekt poly'morfy' zma Gly272Ser gena GNB3 v razvy'ty' y` gy'pertonicheskoy bolezny' y` ego vzay'mosvyaz' so sredovymy faktoramy ry'ska razvy'ty'ya zabolevany'ya, *Ter. arxy v*. 201; 4:55–60.
- A. V. Benjajield, C. L. Jeyasingam, D. R. Nyholt [et al.] G-protein beta3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension *Hypertension*. 1998;32: 1094–1097.
- E. Alioglu, E. Ercan, I. Tengiz [et al.] G-protein beta3 subunit gene polymorphism in Turkish hypertensives. *Anadolu Kardiyol. Derg*. 2008;8:331–335.
- Association of GNB3 gene with pulse pressure and clustering of risk factors for cardiovascular disease in Japanese. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;316(3):744–748.



37. A. Semplicini, T. Grandi, C. Sandonà [et al.], G-Protein  $\beta$ 3-subunit gene C825T polymorphism and cardiovascular risk: an updated review. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2015;22(3):225–232.
38. G. Dzida, P. Golon-Siekierska, A. Puźniak [et al.], G-protein  $\beta$ 3 subunit gene C825T polymorphism is associated with arterial hypertension in Polish patients with type 2 diabetes. *Med. Sci. Monit.* 2002;(8):597–602.
39. Cabadak, O. Orun, Y. Dogan [et al.], Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in essential hypertension in Koreans. *J. Hum. Hypertens.* 2007;21(2): 159–166.
40. The C825T polymorphism of the G-protein  $\beta$ 3 subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(6):658–663.
41. H. Cabadak, O. Orun, Y. Dogan [et al.], The role of G protein  $\beta$ 3 subunit polymorphisms C825T, C1429T, and G5177A in Turkish subjects with essential hypertension, *Clin. Exp. Hypertens.* 2011;33(3):202–208.
42. G. A. Khamidullaeva, M. R. Eliseyeva, A. V. Nagay [et al.], C825T polymorphism of the G-protein  $\beta$ 3 subunit and its association with essential hypertension in Uzbek males, *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2011;39(3):198–204.
43. M. Nijjati, A. Saidaming, J. Qiao [et al.], GNB3, eNOS, and mitochondrial DNA polymorphisms correlate to natural longevity in a Xinjiang Uygur population, *PLoS One*. 2013;8(12):818–926.
44. G-protein  $\beta$ 3 subunit polymorphisms and essential hypertension: a case-control association study in northern Han Chinese. *J. Geriatr. Cardiol.* 2015;12(2):127–134.
45. J. C. Tan, Z. M. Zhu, S. J. Zhu [et al.], The relationship between G2protein  $\beta$ 3 subunit gene C825T polymorphism and the pathogenesis of essential hypertension, *Acta Acad. Med. Mil. Tertiae.* 2003;25:1381–1384.
46. V. F. Panoulas, J. P. Smith, A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.], Lack of an association of GNB3 C825T polymorphism and blood pressure in patients with rheumatoid arthritis, *Clin. Exp. Hypertens.* 2009;31(5):428–439.
47. J. Y. Lee, S. U. Kim, J. K. Cho [et al.], GNB3 C825T polymorphism and elevated blood pressure, *Int. J. Sports Med.* 2009;30(12):892–897.
48. C. Maniotis, K. Chantziara, P. Kokkoris [et al.], The AGT and the GNB3 polymorphisms and insulin resistance in prehypertension, *Hormones.* 2014;13(1):79–86.
49. G. Andersen, J. Overgaard, A. Albrechtsen [et al.], Studies of the association of the GNB3 825C>T polymorphism with components of the metabolic syndrome in white Danes, *Diabetologia.* 2006; 49(1):75–82.
50. T. J. Hsiao, Y. Hwang, C. H. Liu [et al.], Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population, *Genes Nutr.* 2013;8(1):137–144.
51. A. Iyer, S. Yaghoor, M. Hagrais [et al.], Association of GNB3 C825T polymorphism with obesity in Saudi population, *Life Science Journal.* 2014;11(6):680–684.
52. A. Nejatizadeh, R. Kumar, T. Stobdanand [et al.], Association of GNB3 C825T polymorphism with plasma electrolyte balance and susceptibility to hypertension, *Genet. Mol. Biol.* 2011;34(4):138–145.
53. T. Hayakawa, T. Takamura, Sh. Abe [et al.], Association of the C825T polymorphism of the G-protein  $\beta$ 3 subunit gene with hypertension, obesity, hyperlipidemia, insulin resistance, diabetes, diabetic complications, and diabetic therapies among Japanese, *Metabol. Clin. and experiment.* 2007;56(1):44–48.
54. S. Goldlust, E. Karen, M. Lisa [et al.], Mouse model implicates GNB3 duplication in a childhood obesity syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(37):14990–14994.
55. E. Casiglia, V. Tikhonoff, S. Caffi [et al.], Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study, *J Hypertens.* 2008;26(2):238–243.
56. M. L. Grove, A. Morrison, A. R. Folsom [et al.], Gene–environment interaction and the GNB3 gene in the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Int. J. Obes.* 2007;31:919–926.
57. A. N. Kucher, S. V. Bujky`n, N. P. Babushky`na [i dr.], Analýz assocý`acy`j poly`morfny`kh vary`antov genov modý`fy`kacy`y` artery`al`nogo davlený`ya y` genov regulýacy`y` y`mmunnogo otveta sy`shemy`cheskoj bolezni`yu serdca, *Molekulyarnaya medý`cy`na.* 2015;4:47–54.
58. R. S. Karpov, K. V. Puzyrev, O. A. Koshel'skaia [I dr.], Polymorphic markers of GNB3 (C825T), AGTR1 (A1166C) and ACE (A2350G and I/D) genes in patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus type 2, *Ter Arkh.* 2004;76(6):30–35.
59. J. G. Kiani, M. Saeed, S. H. Parvez [et al.], Association of G-protein  $\beta$ 3 subunit gene (GNB3) T825 allele with Type II diabetes, *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005;26(2):87–88.
60. L. Tang, L. Wang, Q. Liao [et al.], Genetic associations with diabetes: meta-analyses of 10 candidate polymorphisms, *PLoS One.* 2013;8(7):70301.
61. L. Lazúrová, H. Wagnerová, I. Dravecká [et al.], Clinically silent adrenal adenomas – their relation to the metabolic syndrome and to GNB3 C825T gene polymorphism, *Wien. Klin. Wochenschr.* 2011;123(19–20):618–622.
62. M. S. Mahmood, Z. S. Zian, A. Afzal [et al.], G-protein  $\beta$ 3 subunit gene 825C>T dimorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension, *Med. Sci. Monit.* 2005;11(1):6–9.
63. Y. B. Kang, Y. C. Kang, O. K. Lee, Human G protein  $\beta$ 3 subunit C825T polymorphism is associated with serum total cholesterol and LDL cholesterol levels in Koreans, *Integr. Biosci.* 2005;9(2):95–100.
64. X. Wang, H. Bai, P. Fan [et al.], Analysis of the GNB3 gene 825C/T polymorphism in non-obese and obese Chinese, *Chin. J. Med. Gen* 2008;25(6):670–674.
65. B. Saller, P. Nemesszeghy, K. Mann [et al.], Glucose and lipid metabolism in young lean normotensive males with the G protein  $\beta$ 3 825T-allele, *Eur. J. Med. Res.* 2003; 3- 8: 91–97.
66. Y. Suwazono, E. Kobayashi, M. Uetani [et al.], G-protein  $\beta$ 3 subunit gene variant (C825T) is unlikely to have a significant influence on serum total cholesterol level in Japanese workers, *Clin. and Exper. Hypert.* 2006;28(1):47–56.
67. M. Choi, J. Lee, K. Lee [et al.], Prospective evaluation of the G-protein  $\beta$ 3 subunit (GNB3) gene 825T polymorphism is associated with cerebral infarction in Korean population. *J. Oriental physiol. and pathol.* 2003;17(3):719–727.

*This work was carried out in the framework of the research work «The role of allelic polymorphism of genes in the development of pathological processes and diseases» (registration number №0110U005038).*

#### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship*

#### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

#### CORRESPONDING AUTHOR

**Irina O. Moiseyenko**

Sumy, Charkovskaya 23/21

tel: +38050231271

e-mail: irina.olegovna85@gmail.com

**Received:** 01.07.2018

**Accepted:** 17.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**CONCOMITANT ASCARIASIS AS A FACTOR IN REDUCING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS****WSPÓŁWYSTĘPUJĄCA GLISTNICA JAKO CZYNNIK POGORSZENIA JAKOŚCI ŻYCIA U CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM TRZUSTKI****Liliya S. Babinets, Yuliya V. Dronyak, Nataliia A. Melnyk**STATE HIGHER EDUCATION INSTITUTION "TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY BY I. HORBACHEVSKY OF MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE",  
TERNOPIL, UKRAINE**ABSTRACT****Introduction:** The urgency of the problem of chronic pancreatitis is increasing due to the fact that in 70.0% - 90.0% of cases of diseases of the digestive system are accompanied by pathology of other organs and systems, also including helminthiasis, especially ascariasis.**The aim:** to study and compare the quality of life of patients with chronic pancreatitis in regarding to patients with comorbidity of chronic pancreatitis and ascariasis.**Materials and methods:** the study included 53 patients with chronic pancreatitis with ascariasis and 30 patients with isolated chronic pancreatitis. The quality of life of all patients were evaluated by using a common medical questionnaire – the Medical Outcomes Study 36-Item, and a specialized gastroenterological questionnaire the Gastrointestinal Symptom Rating Scale.**Results:** during the study, in patients with comorbidity of chronic pancreatitis with ascariasis a lower quality of life was established. The quality of life in patients with chronic pancreatitis and ascariasis was significantly reduced by both the general questionnaire SF-36 and the specific questionnaire GSRS in comparison with patients with isolated chronic pancreatitis.**Conclusions:** patients with chronic pancreatitis concomitant with ascariasis had a significantly lower level of quality of life scores on all scales as by a questionnaire Medical Outcomes Study 36-Item and by gastroenterological questionnaire the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in regarding to the group of patients with chronic pancreatitis.**KEY WORDS:** chronic pancreatitis; ascariasis; quality of life; questionnaires SF-36 and GSRS

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1250-1253

**INTRODUCTION**

Chronic pancreatitis (CP) is a fairly common disease of the digestive system, which often leads to permanent or temporary loss of ability to work, indicating its not only medical but also social importance. CP is one of the most complex polyethiological diseases in the clinic of internal diseases [1]. Over the past 10 years, the incidence of CP in the population of young people has increased almost 4 times, and the average age since the diagnosis decreased from 50 to 39 years. It have increased the part of women among the patients with CP for 30 % [2, 3]. The wide spread of CP among the working population and the constantly progressing course with steady increase in functional pancreatic insufficiency and the development of trophological insufficiency, pain syndrome that is difficult to cure, necessity for constant compliance with the diet, often lifelong enzyme therapy, makes the CP one of the most important socio-economic problems of modern medicine [4, 5].

The urgency of the problem of CP is increasing due to the fact that in 70.0% - 90.0% of cases of diseases of the digestive system are accompanied by pathology of other organs and systems, also including helminthiasis. Ascari-

asis is one of the most common helminthiasis in the world and is second only to parasitic invasions after enterobiasis. Annually, about 65,000 patients are registered ascariasis. The source of the invasion of *Ascaris lumbricoides* is a sick person [6, 7]. Conditions for the spread of A in the cities are minimal, but the proportion of townspeople among registered patients is 2/3. This situation is associated with massive contamination of urban residents with unwashed products purchased at markets and in stores [8, 9].

In recent years, studying the quality of life (QL) around the world is one of the topical issues in medicine. The concept of «quality of life» is the basis of a new paradigm of understanding the disease and determining the effectiveness of treatment methods. In accordance with the new concept of clinical medicine, the QL of a patient is either a primary or ancillary or sole purpose of treatment. Assessment of QL is especially important in chronic diseases requiring long-term treatment [10]. Increasing attention is paid to the study of the combination of gastroenterological diseases with helminthiasis [11]. The high medical and social significance of both CP and ascariasis is determined by their significant contribution to the pathology of people of social active age, high costs of

diagnosis and treatment, decreased QL and disability. That is why the study of QL in patients with comorbid course of CP and ascariasis is relevant [12, 13].

### THE AIM

To study and compare the quality of life of patients with chronic pancreatitis in regarding to patients with comorbidity of chronic pancreatitis and ascariasis.

### MATERIALS AND METHODS

To achieve this goal, 83 patients were screened for CP. The patients were divided into two groups: I group included 53 patients with CP in combination with ascariasis; II group included 30 patients with CP. They were comparable to the etiological factor, socio-economic conditions and nutrition. Also, the influence of the alcohol factor was excluded. Among patients, there were 43 (51.8 %) male age (48.9±7.6) years and 40 female (48.2 %) age (51.51±6.4) years. The average duration of CP was (13.4±5.3) years. Patient examination was carried out with their consent. The study did not include patients with moderate to severe diabetes mellitus requiring insulin, severe arterial hypertension, cancer and somatic illness in the stage of decompensation. The studies meet the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles for medical research involving human subjects as the object of study» opinion of the Committee on bioethics SHEI «Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky of MPH of Ukraine» № 24/2017.

The diagnosis of CP was verified on the basis of the generally accepted classification in Ukraine proposed by the Scientific Research Institute of Medical Sciences of Ukraine, which corresponds to the Marseilles-Roman classification according to the «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with chronic pancreatitis» approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine № 638 dated 10.09.2014.

To evaluate the QL standardized international general and specific questionnaires were used. General questionnaires are used at any pathological condition and allow to compare the QL in various diseases, but do not evaluate the specific aspects of a particular pathology. Specific questionnaires are quite subjective in assessing the impact of concomitant pathology. Therefore, for the reliability of the results, we used simultaneously both specific and non-specific questionnaires.

Patients were evaluated by using a common medical questionnaire – the Medical Outcomes Study 36-Item (Mos SF-36), in which 36 points were grouped into 8 scales. Indicators for each scale range from 0 to 100 points, where 100 points are full health. All scales form two indicators: mental and physical components. The following indicators were quantified:

1) PF (physical functioning) – the scale that evaluates how physical condition restricts physical activity (walking, climbing stairs);

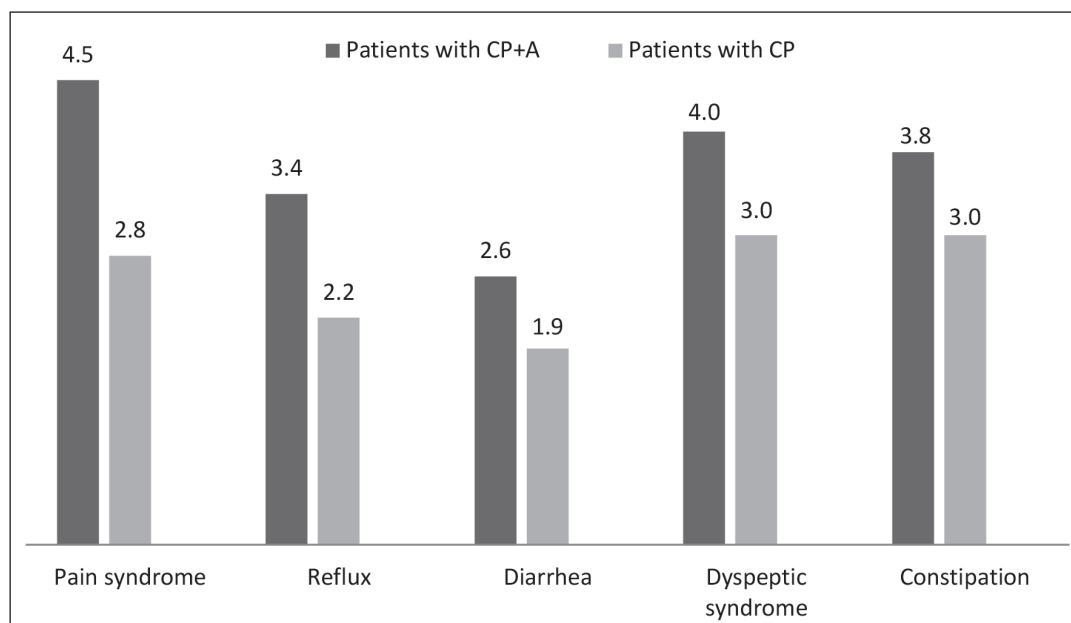
- 2) RF (role physical) – the influence of physical condition on everyday activities (work, daily duties);
- 3) BP (body pain) – the scale of pain intensity;
- 4) GH (general health) – assessment of the patient's state of health at the moment and the prospects for treatment;
- 5) VT (vitality) – viability scale;
- 6) SF (social functioning) – the scale of social functioning;
- 7) RE (role emotional) – the scale that shows emotional state; the scale provides an opportunity to assess how emotional state have the interfere with the performance of work or other daily activities;
- 8) MH (mental health) – a scale that characterizes the mood, the presence of depression, anxiety, a general indicator of positive emotions.

The physical component of health reflects on the scale from 1 to 4, and the psychological component – from 5 to 8. For assess the severity of gastroenterological symptoms and QL, an adapted version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) questionnaire was used. It contains 15 questions that grouped into 5 scales: abdominal pain, reflux syndrome, constipation, diarrhea, dyspepsia. The scale varies from 1 to 7, higher values correspond to more pronounced symptoms and lower QL.

Statistical processing of the received data was performed on a personal computer using standard software packages of Microsoft Excel and with help of the computer program Statistica for Windows version 6.0 (Stat Soft inc., USA).

### RESULTS AND DISCUSSION

The evaluation of the results of the study showed that patients with CP+ascariasis compared with CP were statistically significantly lower than the scales that assessed the psychological and physical components of health ( $p < 0.05$ ). According to table 1, the presence of concomitant ascariasis significantly deteriorated QL the patients with CP on all scales reflecting the physical condition of the patient, namely – physical functioning, role physical, the intensity of pain, general health, life activity. Total QL in patients with CP in combination with ascariasis was (39.3±0.9) points, and patients with isolated CP – (58.0±0.8) points, which is by 32.2 % more compared with the group patients with concomitant ascariasis. Among patients with CP+ascariasis, low rates on the scale of psychological health were noted, indicating that the daily activities of the patient are not limited to the clinical manifestations of ascariasis, but also accompanied by a negative emotional color, a sharp decline in strength and energy, lack of motivation and sufficient physical the potential for doing adequate day-to-day work, due to the presence of two simultaneously diseases. QL at CP+ascariasis is decreased both due to the frequency and severity of symptoms, and due to the negative emotional background they cause, which is confirmed by a low score on the scale (table I). In particular, QL in patients with CP in combination with ascariasis totaled (36.9±0.7) points, and in patients with isolated CP – (59.3±0.6) points. It is by 38.21 % more



**Figure 1.** Comparative analysis of quality of life on scales of questionnaire GRS (in points)

**Table I.** Comparative analysis of quality of life on scales of questionnaire SF-36 (in points)

Scale of questionnaire SF-36	Comparison group	
	CP (n=30)	CP+A, (n=53)
Physical functioning	71,6±0,9	52,8±0,9*
Role physical	44,1±0,9	26,6±0,7*
Body pain	70,0±0,8	43,3±1,0*
General health	46,4±0,7	34,4±0,7*
Vitality	47,4±0,7	25,5±0,7*
Social functioning	73,1±0,9	45,2±1,0*
Role emotional	63,5±0,8	33,2±0,7*
Mental health	54,3±0,7	44,0±0,8*

Note: \*the significance of the difference in CP+A regarding to the groups of CP (p<0.05).

compared with a group of patients with the presence of ascariasis.

Analyzing the data of the testing of patients with CP+ascariasis by specialized gastroenterological questionnaire GRS, the leading place in the clinic of the disease is pain, reflux, and dyspeptic syndromes was found ( $p>0.05$ ). In particular, the scale of pain in patients with concomitant ascariasis was by 37.8 % statistically significantly higher compared with the group of patients and isolated CP, reflux syndrome – by 35.3 %, and the scale of the dyspeptic syndrome – by 25.0 %. The above syndromes should be considered as the main factor that reduces QL in patients with combined course CP and ascariasis. The increasing of indicators for diarrhea and constipation was less significant in the CP+ascariasis group. Diarrheal syndrome in the group of patients with CP in combination with ascariasis was by 26.9 % statistically significantly high-

er in comparison with the group of patients with isolated CP. The total score of the GRS questionnaire (arithmetic mean of the scores of all scales) were ( $3.6\pm0.2$ ) points and ( $2.5\pm0.1$ ) points in patients with CP+ascariasis and in patients with CP respectively (figure 1).

## CONCLUSIONS

Patients with chronic pancreatitis with concomitant ascariasis had a significantly lower level of quality of life scores on all scales as by non-specific questionnaire SF-36 and by specific for pathology of the gastrointestinal tract of the GRS questionnaire (total score – ( $3.67\pm0.04$ ) points and ( $2.57\pm0.03$ ) points, respectively;  $p<0.05$ ) in regard to the group of patients with chronic pancreatitis. It has been shown an objective aggravating role of the accompanying ascariasis in the course of the chronic pancreatitis.



## REFERENCES

1. Babinets L.S., Patohenetychni aspekty khronichnoho pankreatytu biliarnoho henezu pislia kholetsystektomii. Vestnyk kluba pankreatolohov. 2014. № 3 (24). 4–8.
3. Forsmark C.E., Management of chronic pancreatitis. J. Gastroenterology. 2013. Vol. 144. 1282-1291.
3. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V., The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 42. 101-119.
4. Beger H.G., Poch B. Chronic pancreatitis: outcome after medical and surgical treatment. The Pancreas. Blackwell Publishing. 2008. 561-565.
5. Babinets L.S., Melnyk N.A., Shevchenko N.O. [et al], Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. J. Wiadomosci lekarskie. 2018. Vol. 2. 337-340.
6. Babinets L.S., Dronyak Yu.V., Askarydoz i khronichni pankreatyt: spilni etiopatohetychni aspekty, optymizatsiia likuvannia v praktysi simeinoho likaria. J. Simeina medytsyna. 2014. Vol. 2. 101-104.
7. Babinets L.S. Efektyvnist etiologichnoi korektsii suputnoho askarydozu v kompleksnomu likuvanni khronichnoho pankreatytu. J. Likarska sprava. 2014. Vol. 11. 116-118.
8. Fitzsimmons D., Kahl S., Butturini G., van Wyk M. [et al.], Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQC30 and QLQPAN26. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 100. 18–26.
9. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic Pancreatitis. Am Fam Physician. 2009. Vol. 76. 1679–1688.
10. Kirk G.R., White J.S., McKie L. [et al.], Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. J. Gastrointest Surg. 2012. Vol. 10. 499-503.
6. Pezzilli R., Fantini L., Calulli L., The quality of life in chronic pancreatitis: the clinical point of view. J. Pancreas. 2011. Vol. 7. 113-116.
11. Czako L., Takacs T., Hegyi P. [et al.], Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 17. 597-603.
12. Babinets L.S., Nazaruk N.V., Porivnialnyi analiz yakosti zhyttia khvorykh na khronichni biliarni pankreatyt pislia kholetsystektomii. J. Hastroenterolohiia. 2015. Vol. 4 (58). 79-82.
13. Meier R., Ockeng J., Pertkiewicz M. [et al], ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. Clin. Nutr. 2013. 25 (2). 275-284.

*The study is a fragment of the planned research work of the Department of Primary health care and general practice – family medicine of the State Higher Educational Institution «Ternopil State Medical University by I. Horbachevsky of Ministry of Healthcare of Ukraine» – «Comorbid conditions in the clinic of internal diseases and family physician practice: predictors of development, early diagnosis, prevention and treatment» (UDC 616.1/4-036-07/-08 state registration number 0106U003338).*

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Nataliia A. Melnyk**

st. S. Bandery, 92/72, 46013, Ternopil, Ukraine

tel: +38(097)185-82-04

e-mail: medicus.nata@gmail.com

**Received:** 12.06.2018

**Accepted:** 01.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ПРОФЕСІЙНІ ШКІДЛИВОСТІ МАТЕРІ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ ТА АЛЕРГІЯ НА ПЕРШОМУ РОЦІ ЖИТТЯ ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ РЕЦИДИВУВАННЯ СТЕНОЗУЮЧОГО ЛАРИНГОТРАХЕЇТУ У ДІТЕЙ

### MATERNAL OCCUPATIONAL HAZARDS DURING PREGNANCY AND ALLERGY IN THE FIRST YEAR OF LIFE AS RISK FACTORS OF LARYNGOTRACHEITIS RECURRENCE IN CHILDREN

**Лариса М. Станіславчук**

КАФЕДРА ДІТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ, ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА, ВІННИЦЯ, УКРАЇНА

**Larysa M. Stanislavchuk**

DEPARTMENT OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES, NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** Результати деяких досліджень свідчать про зв'язок між професійними шкідливостями матерів під час вагітності і алергічними захворюваннями у дітей. Роль алергії та професійних шкідливостей матері в розвитку стенозуючого ларинготрахеїту (СЛТ) потребує уточнення.

**Мета дослідження:** Оцінити наявність зв'язку між професійними шкідливостями матерів в період вагітності і алергією на першому році життя у дітей зі СЛТ і рецидивуючим стенозуючим ларинготрахеїтом (РСЛТ) та вікові аспекти дебюту СЛТ і РСЛТ залежно від алергії.

**Матеріали та методи:** За допомогою опитувальника вивчено анамнез життя 405 дітей віком 6-14 років: 133 дітей зі СЛТ (1-3 епізоди СЛТ), 74 дітей з РСЛТ (4 і більше епізодів СЛТ) і 198 репрезентативних за віком дітей контрольної групи.

**Результати:** Частка дітей з алергією у випадку РСЛТ становила 48,6% і перевищувала відповідну частку дітей у випадку СЛТ та в контрольній групі в 1,7 та в 2,1 рази, відповідно ( $p < 0,01$ ). Була виявлена тенденція ( $p = 0,06$ ) до збільшення питомої ваги дітей з алергією серед дітей з РСЛТ в разі професійних шкідливостей у матерів. Серед дітей з РСЛТ частка тих, хто мав алергію і дебют захворювання на першому році життя в 3 рази перевищувала відповідну частку у дітей зі СЛТ. Не було різниці у віці дебюту СЛТ і РСЛТ між дітьми з алергією і без.

**Висновки:** Професійні шкідливості матері в період вагітності і алергію на першому році життя можна розглядати як фактори ризику РСЛТ у дітей.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** Стенозуючий ларинготрахеїт, алергія, професійні шкідливості матері

#### ABSTRACT

**Introduction:** Some studies have found associations between maternal occupational hazards during pregnancy and allergy in children. The role of allergy and maternal occupational hazards in predisposition to laryngotracheitis (LT) needs to be clarified.

**The aim:** Objective of the research was to evaluate the possibility of relationship between maternal occupational hazards during pregnancy and allergy in the first year of life in children with LT and recurrent laryngotracheitis (RLT), as well as the debut timing of LT and RLT depending on allergy.

**Materials and methods:** A questionnaire was used to obtain life history of 405 children aged 6-14 years: 133 children with LT (1-3 episodes of LT), 74 children with RLT (4 or more episodes of LT) and 198 age matched children of control group.

**Results:** The percentage of children with allergy in case of RLT was 48,6% and exceeded the percentage of children with allergy in case of LT and control group in 1,7 and 2,1 times, correspondingly ( $p < 0,01$ ). The tendency ( $p = 0,06$ ) towards increase of the percentage of children with allergy among children with RLT in case of maternal occupational health hazards has been revealed. Among children with RLT percentage of those who had allergy and the debut timing in the first year of life exceeded 3 times the corresponding percentage in children with LT ( $p < 0,01$ ). There was no difference in the debut timing of LT and RLT between children with and without allergy.

**Conclusions:** Maternal occupational health hazards during pregnancy and allergy in the first year of life may be considered as risk factors of RLT in children.

**KEY WORDS:** laryngotracheitis, allergy, maternal occupational health hazards

**ВСТУП**

Один з найпоширеніших синдромів у дітей дошкільного віку - СЛТ [1,2] у 5 – 61% випадків набуває рецидивуючого характеру [3,4]. Відомо, що поява того чи іншого захворювання у дитини, його перебіг залежать від ендогенних і екзогенних факторів. Деякі автори розглядають РСЛТ як неспецифічний прояв атопії [5]. Існує припущення щодо зв'язку між СЛТ у дітей, алергією і бронхіальною астмою [3,6,7]. Підтвердженням цього є повідомлення про підвищення вмісту в крові хворих зі СЛТ IgE і IL-4 [8,9], однак, єдиної точки зору стосовно ролі алергії в генезі СЛТ на сьогодні немає [5,10]. Щодо середовищних факторів ризику СЛТ, то є лише поодинокі повідомлення про вплив окремих чинників довкілля на розвиток СЛТ у дітей [4,11]. Відповідь на дію окремого стрес-фактора значною мірою визначається впливом інших чинників довкілля, залежить від періоду розвитку дитини і може бути відстрочена в часі [12]. Результати багаторічного моніторингу динаміки здоров'я дітей в режимі реального часу свідчать, що найбільший вплив на здоров'я в ранньому дитинстві мають біологічні фактори і спосіб життя матері. Повідомляється зокрема про негативні наслідки для здоров'я дитини професійних шкідливостей матері (забруднення повітря твердими частинками, підвищена температура повітря, психічне навантаження, праця в нічний час) [13]. Численними дослідженнями доведено, що антропогенні забруднювачі повітря збільшують ризик передчасних пологів [14], мертвонародження [15], затримки внутрішньоутробного розвитку плода, низької ваги при народженні [16]. Праця вагітних в умовах психічного навантаження загрожує перериванням вагітності, народженням дітей з вродженими вадами розвитку [17], формуванням в подальшому у дітей атопії [18,19], однак, результати цих досліджень є неоднозначними і потребують підтвердження з використанням уніфікованих протоколів для проведення такого роду досліджень. В останні роки серед факторів екологічного стресу все частіше згадують електромагнітні поля (ЕМП). Занепокоєння викликає той факт, що бездротові технології та програми були впроваджені при відсутності доказової бази даних щодо їх безпечності для здоров'я людини. Дослідження біологічних ефектів ЕМП в основному проводились *in vitro* на моделях клітини тварин та *in vivo* на тваринах. Відомості про вплив ЕМП на здоров'я людини базуються на епідеміологічному аналізі, не підтверджені експериментально і дотепер є суперечливими щодо небезпечного, нейтрального та корисного ефекту електромагнітного випромінювання [20,21]. Серед повідомлень стосовно захворювань людини, які ймовірно пов'язані з впливом ЕМП, є повідомлення про зв'язок між ЕМП, створеним монітором комп'ютера та частотою невиношування вагітності і вроджених вад [22,23]. Ми не знайшли повідомлень щодо впливу професійних шкідливостей матері та алергії на першому році життя на перебіг СЛТ у дітей.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ**

Оцінити наявність зв'язку між професійними шкідливостями матерів в період вагітності і алергією на першому році життя у дітей зі СЛТ і РСЛТ та вікові аспекти дебюту СЛТ і РСЛТ залежно від алергії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

За допомогою опитувальника вивчено анамнез життя 405 дітей віком 6-14 років: 133 дітей зі СЛТ (1-3 епізоди СЛТ), 74 дітей з РСЛТ (4 і більше епізодів СЛТ) і 198 репрезентативних за віком дітей контрольної групи. Аналізували випадки алергії у дітей на першому році життя і випадки професійних шкідливостей матерів (забруднення виробничих приміщень антропогенними аерополітантами, робота за комп'ютером не менше 50 % часу впродовж робочої зміни). Досліджували вік дітей на момент дебюту СЛТ і РСЛТ залежно від наявності алергії на першому році життя. Статистичний аналіз даних дослідження виконано з використанням непараметричного тесту Манна-Уїтні і точного критерію Фішера. Відмінність вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ**

За даними аналізу випадків алергії у дітей протягом першого року життя значущої різниці між значеннями показників групи СЛТ і контрольної групи не спостерігалось (табл.І). Водночас, алергія на першому році життя спостерігалась майже у половини дітей з РСЛТ, що перевищило відповідну частку серед дітей зі СЛТ в 1,7 раза, серед дітей контрольної групи – в 2,1 раза.

При вивченні частоти випадків професійних шкідливостей у матерів встановлено, що найбільш часто випадки професійних шкідливостей зустрічались у матерів дітей з РСЛТ: в 1,5 раза частіше, ніж у матерів дітей зі СЛТ, і в 1,7 раза частіше, ніж в контролі, однак, різниця виявилась статистично незначущою. В кожній групі ми дослідили питому вагу дітей з алергією на першому році життя залежно від наявності професійних шкідливостей у матерів під час вагітності. З'ясувалось, що частота випадків алергії в разі професійних шкідливостей у матерів зростає в усіх групах: в контролі в 1,2 раза, в групі СЛТ в 1,3 раза і в групі РСЛТ в 1,7 раза. При цьому, лише в групі РСЛТ, на відміну від групи СЛТ і контрольної групи, прослідковується тенденція до збільшення частки дітей з алергією на першому році життя в разі професійних шкідливостей у матерів.

На наступному етапі дослідження ми порівняли вік дітей на момент дебюту СЛТ та РСЛТ залежно від наявності алергії на першому році життя (табл.ІІ).

Встановлено, що в разі наявності алергії дебют захворювання відбувається раніше при РСЛТ, ніж при СЛТ. Зокрема, частка дітей з алергією і дебютом захворювання на першому році життя в групі РСЛТ

**Таблиця I.** Випадки професійних шкідливостей матерів і алергії на першому році життя у дітей зі СЛТ і з РСЛТ

Групи дітей	Вік (місяці)	Випадки алергії у дітей на першому році життя, n/%	Кількість матерів з професійними шкідливостями, n/%	Випадки алергії у дітей при наявності професійних шкідливостей у матерів, n/%	Випадки алергії у дітей при відсутності професійних шкідливостей у матерів, n/%	P
Контроль, n=198	121,38±31,48	47/23,7	14/7,1	4/28,6	43/23,4	0,4346
СЛТ, n=133	124,68± 33,80	37/27,8	11/8,3	4/36,4	33/27,0	0,3641
РСЛТ, n=74	129,99±32,51	36/48,6	9/12,2	7/77,8	29/44,6	0,0644
Рівень статистичної значущості розбіжностей						
Контроль vs СЛТ	0,4065	0,2389	0,4192	0,5042	0,2752	
Контроль vs РСЛТ	0,0551	0,0001	0,1369	0,0291	0,0012	
СЛТ vs РСЛТ	0,2873	0,0023	0,2507	0,0799	0,0122	

Примітки: n – кількість дітей,

P – статистична значущість розбіжностей

**Таблиця II.** Вік дітей на момент дебюту СЛТ в порівнянні з віком дітей на момент дебюту РСЛТ залежно від наявності алергії на першому році життя

Розподіл дітей з алергією на першому році життя															
Випадки дебюту СЛТ(РСЛТ) у дітей відповідної вікової групи, (n/%)															
Групи дітей	≤ 6 міс.		≤ 12 міс		≤ 36 міс		≤ 72 міс		>72 міс		P	P	P <sup>3</sup>	P <sup>4</sup>	P <sup>5</sup>
	n/%	n/%	приріст, n/%	n/%	приріст, n/%	n/%	приріст, n/%	n/%	приріст, n/%						
СЛТ, n=37	0/0,0	4/10,8	4/10,8	22/59,5	18/48,6	29/78,4	7/18,9	37/100,0	8/21,6	0,0445	0,0011	0,0002	0,0005	0,1068	
РСЛТ, n=36	3/8,3	12/33,3	9/25,0	30/83,3	18/50,0	35/97,2	5/13,9	36/100,0	1/2,8						
Розподіл дітей без алергії на першому році життя															
СЛТ, n=96	5/5,2	14/14,6	9/9,4	54/56,3	40/41,7	77/80,2	23/24,0	96/100,0	19/19,8	0,5216	0,3337	0,4857	0,2229	0,0001	
РСЛТ, n= 38	2/5,3	10/26,3	8/21,1	31/81,6	21/55,3	38/100,0	7/18,4	38/100,0	0/0,0						

Примітки: n – кількість дітей,

статистична значущість розбіжностей між випадками дебюту СЛТ і РСЛТ:

P<sup>1</sup> – у віковій групі ≤ 6 міс.P<sup>2</sup> – у віковій групі ≤ 12 місP<sup>3</sup> – у віковій групі ≤ 36 місP<sup>4</sup> – у віковій групі ≤ 72 місP<sup>5</sup> – у віковій групі >72 міс

перевищила відповідну частку дітей в групі СЛТ в 3 рази. У вікових категоріях ≤ 36 місяців і ≤ 72 місяці ця частка також була значно більшою в групі РСЛТ і перевищувала відповідну частку в групі СЛТ в 1,4 рази і в 1,2 рази. Водночас, у дітей старше 72 місяців питома вага випадків дебюту РСЛТ була в 7,7 рази меншою, ніж питома вага випадків дебюту СЛТ. При цьому рівень статистичної значущості розбіжностей склав лише 0,1. Стосовно приросту випадків дебюту (%), то

відмінності в значеннях цього показника між групами порівняння були істотними у віковій категорії 6-12 місяців: приріст випадків дебюту РСЛТ перевищив приріст випадків дебюту СЛТ в 2,3 рази. Водночас, приріст випадків дебюту у віковій категорії 12 - 36 місяців в групах порівняння був майже однаковим (50,0% при РСЛТ і 48,6% при СЛТ), а у віковій категорії 36 - 72 місяці приріст випадків дебюту в групі СЛТ перевищив приріст в групі РСЛТ (18,9% проти



Таблиця III. Вік дітей на момент дебюту СЛТ і РСЛТ залежно від наявності алергії на першому році життя

Групи дітей	Випадки дебюту СЛТ (n=37) і РСЛТ (n=36) у дітей відповідної вікової категорії з алергією на першому році життя					Випадки дебюту СЛТ (n=96) і РСЛТ (n=38) у дітей відповідної вікової категорії без алергії на першому році життя					P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>
	≤6 міс.	≤12 міс	≤36 міс	≤72 міс	>72 міс	≤6 міс	≤12 міс	≤36 міс	≤72 міс	>72 міс					
СЛТ, n/%	0	4/10,8	22/59,5	29/78,4	37/100,0	5/5,2	14/14,6	54/56,3	77/80,2	96/100,0	0,1902	0,5140	0,2964	0,3541	0,4935
РСЛТ, n/%	3/8,3	12/33,3	30/83,3	35/97,2	36/100,0	2/5,3	10/26,3	31/81,6	38/100,0	38/100,0	0,4740	0,4491	0,4129	0,4168	0,4865

Примітки. n – кількість дітей,

статистична значущість розбіжностей між випадками дебюту СЛТ і РСЛТ у відповідній віковій групі залежно від наявності алергії:

P<sub>1</sub> – у віковій групі ≤ 6 міс.

P<sub>2</sub> – у віковій групі ≤ 12 міс

P<sub>3</sub> – у віковій групі ≤ 36 міс

P<sub>4</sub> – у віковій групі ≤ 72 міс

P<sub>5</sub> – у віковій групі >72 міс

13,9%, відповідно). Отже, найбільш суттєві відмінності між групами порівняння стосовно питомої ваги випадків дебюту і приросту випадків дебюту у дітей з алергією на першому році життя спостерігались у віковій категорії 6-12 місяців. На противагу цьому у дітей без алергії на першому році життя суттєвих відмінностей у віці на момент дебюту СЛТ і РСЛТ у вікових категоріях до 72 місяців не виявлено. Різниця була суттєвою у віковій категорії >72 місяців і зумовлена істотною часткою дітей з дебютом захворювання після 72 місяців в групі СЛТ.

Щодо аналізу випадків дебюту в групі СЛТ і в групі РСЛТ залежно від наявності алергії на першому році життя, то не виявлено значущої різниці між питомою вагою випадків в усіх вікових категоріях груп порівняння (табл. III).

## ОБГОВОРЕННЯ

За результатами нашого дослідження алергія на першому році життя сприяє рецидивуванню СЛТ. Наші результати узгоджуються з результатами Arslan Z et al. стосовно впливу алергії на розвиток РСЛТ, який автори вважають неспецифічним проявом атопії [5]. Крім того, нами виявлена тенденція до збільшення випадків алергії на першому році життя у дітей з РСЛТ, на противагу дітям контрольної групи і дітям зі СЛТ, у разі наявності

професійних шкідливостей у матерів в період вагітності. Подібні результати отримали Christensen VH et al. щодо збільшення ризику астми у дітей в разі контакту матері в період вагітності з алергенами низької молекулярної маси [18]. Отже, наявність професійних шкідливостей у матері в період вагітності збільшує ризик розвитку у дитини захворювань, пов'язаних з алергізацією організму. Про більш суттєву роль алергії в генезі РСЛТ у порівнянні зі СЛТ свідчить також той факт, що при наявності алергії частота дебюту на першому році життя у дітей з РСЛТ перевищує таку у дітей зі СЛТ. Наші результати підтверджують результати досліджень Zach M et al. стосовно того, що дебют РСЛТ відбувається в більш ранньому віці, ніж дебют СЛТ [24]. Водночас, ми не виявили значущої різниці у віці дебюту залежно від алергії на першому році життя ні в групі дітей зі СЛТ, ні в групі дітей з РСЛТ. Це вказує на наявність більш потужних чинників, як то респіраторна інфекція, що спричиняють розвиток СЛТ і РСЛТ [25]. Рецидивуючий перебіг захворювання може бути пов'язаний також з вродженими аномаліями гортані [26] чи гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою [5]. Отже, результати нашого дослідження щодо частоти алергії на першому році життя у дітей зі СЛТ і РСЛТ і її зв'язку з професійними шкідливостями у матерів свідчать про певні відмінності в генезі цих захворювань. Очевидно, професійні шкідливості у матерів в період

вагітності сприяють ранній алергізації організму дитини, що призводить до рецидивуючого перебігу СЛТ. Отже, професійні шкідливості у матері в період вагітності і алергію на першому році життя ймовірно можна розглядати як фактори ризику РСЛТ у дітей.

## ВИСНОВКИ

1. Випадки алергії на першому році життя у дітей з РСЛТ спостерігаються частіше ніж у дітей зі СЛТ і дітей контрольної групи.
2. Виявлена тенденція до збільшення випадків алергії на першому році життя у дітей з РСЛТ в разі наявності професійних шкідливостей у матері в період вагітності.
3. При наявності алергії частота дебюту на першому році життя у дітей з РСЛТ перевищує таку у дітей зі СЛТ.
4. Професійні шкідливості у матері в період вагітності і алергія на першому році життя ймовірно є факторами ризику рецидивування СЛТ у дітей.

## REFERENCES

1. Johnson DW. Croup. *BMJ Clin Evid.* 2014; 2014: 0321.
2. Stanislavchuk LM. Prevalence of laryngotracheitis in children of Vinnytsya city, age and gender structure. The medical and ecological problems. 2014;18(3-4):44–46.
3. Van Bever HP, Wieringa MH, Weyler JJ et al. Croup and recurrent croup: their association with asthma and allergy. An epidemiological study on 5-8-year-old children. *Eur J Pediatr.* 1999;158(3):253-257.
4. Pruikkonen H, Dunder T, Renko M et al. Risk factors for croup in children with recurrent respiratory infections: a case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(2):153-159.
5. Arslan Z, Cipe FE, Ozmen S et al. Evaluation of allergic sensitization and gastroesophageal reflux disease in children with recurrent croup. *Pediatr Int.* 2009;51(5):661-665.
6. Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A et al. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005;116(2):255-262.
7. Bener A, Ehlayel M, Sabbah A. The pattern and genetics of pediatric extrinsic asthma risk factors in polluted environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007;39(2):58-63.
8. Cetinkaya F, Cakir M. Serum ECP and total IgE levels in children with acute laryngotracheobronchitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(4):493-496.
9. Stanislavchuk LM. A role of allergy in genesis of laryngotracheitis and recurrent laryngotracheitis in children. *Infektsiyini khvoroby.* 2016;1:41-43.
10. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Relation of two different subtypes of croup before age three to wheezing, atopy, and pulmonary function during childhood: a prospective study. *Pediatrics.* 2001;107(3):512-518.
11. Marbury MC, Maldonado G, Waller L. The indoor air and children's health study: methods and incidence rates. *Epidemiology.* 1996;7(2):166–174.
12. Rutter M. Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1094:1-12.
13. Shabunova AA. Twenty years of children's health monitoring: organization, results, conclusions. Economic and social changes: facts, trends, forecast. 2015;2(38):116-128.
14. Qian Z, Liang S, Yang S et al. Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health.* 2016;219(2):195-203.
15. Siddika N, Balogun HA, Amegah AK et al. Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *Occup Environ Med.* 2016; 73(9):573-581.
16. Stieb DM, Chen L, Beckerman BS et al. Associations of pregnancy outcomes and PM2.5 in a national Canadian study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(2):243-249.
17. Golovaneva G. V., Sivochalova O. V., Fesenko M. A. et al. The risk of developing disease in female workers involved in modern sector employment and the health of their children. *Gigiena i Sanitariya.* 2015; 94(5): 80-86.
18. Christensen BH, Thulstrup AM, Hougaard KS et al. Maternal occupational exposure to asthrogens during pregnancy and risk of asthma in 7-year-old children: a cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3(4):002401. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002401.
19. Larsen AD. The effect of maternal exposure to psychosocial job strain on pregnancy outcomes and child development. *Dan Med J.* 2015;62(2):B5015.
20. Gye MC, Park CJ. Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. *Clin Exp Reprod Med.* 2012;39(1):1-9.
21. Belyaev I, Dean A, Eger H et al. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health.* 2016;31(3):363-397.
22. Goldhaber MK, Polen MR, Hiatt RA. The risk of miscarriage and birth defects among women who use visual display terminals during pregnancy. *Am J Ind Med.* 1988;13:695–706.
23. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B et al. Work with visual display units in pregnancy. *Br J Ind Med.* 1988;45(8):509-515.
24. Zach M, Erben A, Olinsky A. Croup, recurrent croup, allergy, and airways hyper-reactivity. *Arch Dis Child.* 1981;56(5):336-341.
25. Wall S.R., Wat D., Spiller O.B. et al. The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child.* 2009;94(5):359-360.
26. Hodnett BL, Simons JP, Riera KM et al. Objective endoscopic findings in patients with recurrent croup: 10-year retrospective analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2343-2347.

## Конфлікт інтересів:

*Автор не заявляє про конфлікт інтересів*

## АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

**Лариса Станіславчук**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова  
вул. Пирогова, 56, 21018 Вінниця, Україна  
тел: (0432) 670-734, факс: (80432) 670-203  
e-mail: larysa1226@gmail.com

**Надіслана:** 25.06.2018

**Затверджена:** 20.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**EFFECT OF BRASSICA OLERACEA EXTRACT ON THE ERYTHRON STATE DURING CHRONIC YTTRIUM SALT INTAKE****WPŁYW EKSTRAKTU Z KAPUSTY WARZYWNEJ NA STAN ERYTROCYTÓW PODCZAS PRZEWLEKŁEGO STOSOWANIA SOLI ITRU****Natalia M. Devyatkina**

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

**ABSTRACT**

**Introduction:** Yttrium compounds are known to be able to produce toxic effects on the body. This fact brings up the question of the development of preventive healthcare measures for those who can be exposed to the chemical element.

**The aim:** The purpose of this work is to study the effect of broccoli extract on the state of erythron in animals exposed to chronic intake of a water-soluble yttrium compound.

**Materials and methods:** The series of experiments involved 16 white male rats, divided into 3 groups: intact rats; animals, which were administered yttrium acetate in a daily dose of 175 mg / kg body weight for 10 days; animals, which were given yttrium salt and dry extract of broccoli (*Brassica oleracea* L. var *Italica* Plenck) in a dose of 25 mg / kg body weight with food for 10 days.

**Results:** Blood samples obtained were studied to evaluate red blood cells (RBC) count, hematocrit, total hemoglobin, RBC indices and reticulocyte content (Rt). The total number of karyocytes in the bone marrow of the femoral bone of the rats and their myelogram were investigated. The administration of yttrium acetate to the animals did not cause significant changes in "red" blood, but resulted in decreased Rt content compared with the intact control. There was a decrease in the karyocyte count in the bone marrow, the count of normoblasts and the total count of all erythroid cells. The use of the broccoli extract resulted in an increase in the blood Rt content in 1.4 times compared with the same level of yttrium loading without pharmacological correction. In the bone marrow of the animals of this group, the number of erythroid cells increased as well as the number of pro-normoblasts.

**Conclusions:** The broccoli extract is able to reduce the negative effects produced by excess yttrium on erythropoiesis, contributing to the restoration of normal formation of reticulocytes and their release into the blood.

**KEY WORDS:** salt of yttrium, extract of broccoli, erythropoiesis, red blood cells

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1259-1252

**INTRODUCTION**

The compounds of yttrium, a rare-earth element, are widely used in modern technological processes, e.g. in manufacturing cathode tubes, luminophors and lasers; they are used as catalysts and components of alloys for atomic reactors, aerospace engineering and automobile industry, ceramics for heating elements, glass for special purposes, thermoelectric elements, superconductors [1]. Compounds of radioactive yttrium are applied in medicine for treating cancer and for radionuclide synovectomy indicated in cases of joint inflammation [2, 3]. Although the biological role of yttrium is negligible, and the reports on its toxicity are controversial [4], it is considered that the long-term exposure to yttrium compounds can lead to pulmonary affection in humans, cause hypochromic anaemia and enhance carcinogenesis in experimental animals [4, 5]. Chronic uptake of yttrium can cause morph-functional disorders in the mucous membrane of the stomach and upper segments of the small intestine, and is characterized by hepatotoxicity and nephrotoxicity [6]. With regard to

mentioned above, it is important to bring up the question of the development of preventive healthcare measures for people who have to be exposed to yttrium compounds in their professional activity. The search for such measures should cover primarily natural substances. For instance, a complex of biologically active substances of broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *Italica* Plenck), a well known nutraceutical, possesses all the necessary qualities [7]. Food items and in particular food supplements made of this plant are rich in glycosides, polyphenols (quercetin, campferol and others), sulforaphane, vitamins and minerals [8] providing antioxidant, detoxification, anticancer, anti-inflammatory, hepatoprotective and cardioprotective properties [9]. In our previous work, we have shown that a dry extract from the ground part of broccoli, obtained by national scientists, is able to reduce the manifestations of oxidative stress in test animals caused by excessive yttrium intake [10], however, its effect on erythropoiesis under the load of yttrium is still remaining unclear.

**Table I.** Hematologic indices under chronic yttrium salt intake of and pharmacological correction with broccoli extract ( $M \pm m$ ).

Animal groups	RBC, $\times 10^{12}/l$	Hct, un.	Hb, g/l	MCH, pg	MCHC, g/dl	MCV, $\text{mkm}^3$	RDW, %	Rt, ‰
Intact (n=5)	8,75 $\pm$ 0,11	0,48 $\pm$ 0,01	177,3 $\pm$ 5,4	20, 2 $\pm$ 0,5	373 $\pm$ 11	54,4 $\pm$ 0,5	9,66 $\pm$ 0,16	51,2 $\pm$ 3,9
Yttrium acetate (n=5)	8,47 $\pm$ 0,12	0,46 $\pm$ 0,01	170,6 $\pm$ 4,3	20,1 $\pm$ 0,7	383 $\pm$ 10	54,2 $\pm$ 0,4	9,84 $\pm$ 0,16	30,8 $\pm$ 3,5*
Yttrium acetate + broccoli extract (n=6)	8,66 $\pm$ 0,12	0,47 $\pm$ 0,01	180,0 $\pm$ 2,3	19,2 $\pm$ 1,0	401 $\pm$ 14	55,4 $\pm$ 0,4	9,76 $\pm$ 0,18	44,4 $\pm$ 3,5**

Notes:

- \* -  $p < 0,05$  in comparison with intact animals (control).
- \*\* -  $p < 0,05$  in comparison with administration of yttrium salt without pharmacological correction (control pathology).
- n - number of animals in the group.

**Table II.** Effect of broccoli extract on karyocyte count and cellular composition of femoral bone marrow in rats during chronic administration of yttrium salt ( $M \pm m$ ).

The character of influence	Number of karyocytes, $10^6$ cells					
	myelokaryocytes (total)	erythroblasts	pronormoblasts	normoblasts	erythroid cells (together)	other cells
Intact (n=5)	162,9 $\pm$ 2,4	0,7 $\pm$ 0,05	4,0 $\pm$ 0,2	51,4 $\pm$ 2,3	55,1 $\pm$ 2,5	107,7 $\pm$ 1,4
Yttrium acetate (n=5)	153,1 $\pm$ 1,5*	0,6 $\pm$ 0,05	3,2 $\pm$ 0,3	40,6 $\pm$ 2,2*	44,4 $\pm$ 2,3*	108,8 $\pm$ 3,8
Yttrium acetate + broccoli extract (n=6)	158,6 $\pm$ 2,0	0,5 $\pm$ 0,10	4,4 $\pm$ 0,3**	45,2 $\pm$ 1,9	51,2 $\pm$ 2,2**	107,4 $\pm$ 4,3

Notes:

- \* -  $p < 0,05$  in comparison with intact animals (control).
- \*\* -  $p < 0,05$  in comparison with administration of yttrium salts without pharmacological correction (control pathology).
- n - number of animals in the group.

## THE AIM

The purpose of this research is to study the effect of dry broccoli extract on the state of erythron in animals during chronic intake of water soluble yttrium compound.

## MATERIALS AND METHODS

The series of experiments involved 16 white mature male rats kept under standard vivarium conditions during the research. This study was approved by the Bioethics Commission of The Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". The animals were divided into 3 groups: intact rats ( $n = 5$ ), animals, which were administered yttrium acetate in a dose of 175 mg / kg body weight for 10 days (control pathology,  $n=6$ ); animals ( $n=5$ ), which were given yttrium salt and dry broccoli extract (*Brassica oleracea* L. var *Italica* Plenck) in a dose of 25 mg / kg body weight with food for 10 days. Yttrium acetate was administered to white rats with food for 10 days at a dose of 175 mg / kg (0.25 LD<sub>100</sub>) [11]. For the purpose of pharmacological correction, the animals were subjected to simultaneous administration of yttrium and a dry extract from the ground part of the broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *Italica* Plenck) obtained at the Department of Chemistry of Natural Compounds, Kharkiv National Pharmaceutical University [12]. The

extract was given with food in a daily dose of 25 mg / kg per body weight for 10 days. *Blood* was *withdrawn* from the heart of the animals under urethane narcosis until the heart stopped.

The blood samples were studied to evaluate the indices of the peripheral levels of erythron: red blood cell (RBC) count, hematocrit (Hct), total haemoglobin (Hb), mean corpuscular erythrocyte volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration in erythrocyte (MCHC), mean count of haemoglobin in erythrocyte (MCH) and red cell distribution curve width (RDW) using the MicroCC-20Plus Vet automatic hematologic analyzer (High Technology Inc., USA) [13]. The content of reticulocytes (Rt) was studied by supravital staining with methylene blue followed by microscopy of stained smears with an  $\times 100$  magnification lens on an AmScope T490B-10MT microscope (United Scope LLC, USA) [14]. Karyocyte count (cytosis) in the bone marrow of the femur of the rats was investigated by the method of P. D. Horizontov et al. (1983) using the whole organ homogenized in 5% acetic acid solution [15]. Bone marrow cytosis was calculated according to the formula:  $N_2 = (N_1 \times 50) \times V$ , where  $N_2$  is cytosis (106 cells);  $N_1$  is the number of cells in five large square fields of the Goryaev chamber;  $V$  is the volume of the suspension ( $\mu\text{l}$ ). Bone marrow smears were fixed with methanol and stained by Pappenheim [14]. The smears were used to study myelogram by counting the erythroid



cells and other cellular elements, identifying them by their morphological signs with the AmScope T490B-10MT microscope [16]. The digital data obtained were statistically processed using standard computer software packages of Statistica for Windows 8.0, calculating the mean  $M$ , its error  $m$ , and the probability of difference between groups using a single-factor ANOVA dispersion analysis with Fisher's LSD a posteriori test.

## RESULTS AND DISCUSSION

Administration of yttrium acetate to animals for 10 days did not cause significant changes in RBC, Hb, Hct and erythrocyte indices, but lowered the blood Rt content compared with the intact control ( $p < 0.005$ ) (Table I). At the same time, the suppressive effect of excess yttrium on medullary erythropoiesis was recorded. It consisted in the fact that the karyocyte count in the bone marrow of the femur of the rats decreased ( $p < 0.05$ ) and the number of all erythroid cells ( $p < 0.02$ ) decreased as well compared to those in the intact group of animals (Table II). The reduction of erythroid elements occurred mainly due to normoblasts, the number of which decreased ( $p < 0.01$ ) under the unchanged number of erythroblasts and under the tendency to decrease in the pro-normoblasts ( $p < 0.1$ ).

Thus, the loading with yttrium in the conditions of this experiment was characterized by signs of inhibition of the late stages of erythropoiesis and did not affect the basic indices of "red" blood. The indices, apparently, remained stable that can be explained by the fact that during the 10-day duration of the experiment there was the prevalence of erythrocytes released into the bloodstream prior to the development of the toxic effects of yttrium cations, because the life span of these cells in Wistar rats is 59.8 days on average [17]. The decrease in the blood Rt content and in erythroid cells in the bone marrow in response to the yttrium salts administration, obviously, can be considered as a prerequisite for anaemic condition, which is described by the more prolonged loading of the organism with yttrium [5].

The therapeutic and prophylactic application of the dry extract of the ground part of broccoli during the excessive yttrium intake resulted in a tendency to increased Hb ( $p < 0.1$ ) in the absence of changes in RBC and Hct compared with control pathology (see Table 1). Erythrocyte indices did not undergo significant changes under the influence of the broccoli extract as well. There was only a tendency to increase MCV ( $p < 0.1$ ). At the same time, the complex of biologically active substances of broccoli contributed to an increase in the blood Rt content in 1.4 times ( $p < 0.05$ ) compared with the same indices for yttrium load without pharmacological correction. In the bone marrow of animals of this group, the total number of erythroid cells ( $p < 0.05$ ) was significantly increased, among which the number of pro-normoblasts increased ( $p < 0.02$ ) compared with the control pathology (see Table 2). Such shifts in myelogram occurred along with the tendency to increase in the count of myelocaryocytes ( $p < 0.1$ ).

The results obtained allowed us to conclude that broccoli extract is able to reduce the negative influence of excess yttrium on the erythropoiesis in the test animals, contributing to the increase in erythroid cells of the bone marrow and to the restoration of normal formation of reticulocytes and their release into the blood. Since it has been known that flavonoids can form chelate compounds and thus regulate iron homeostasis depending on the structure and dose [18, 19], it should be assumed that together with vitamins (ascorbic acid, folate) and trace elements in the composition of the broccoli extract used they play a direct role of a positive regulator of erythropoiesis in the conditions of this experiment. The stimulation of erythropoiesis by the extract of broccoli in the animals subjected to the yttrium loading is likely mediated by the antioxidant action of the biologically active substances of broccoli [20] and by the elimination of the oxidative stress caused by yttrium cations [10]. However, regardless the mechanism of action, it can be argued that indications to use a dry extract of the ground part of broccoli cabbage are very promising in the treatment and prevention of toxic effects of yttrium compounds.

## CONCLUSIONS

1. Per oral 10-day administration of yttrium acetate to white rats in a daily dose of 175 mg / kg causes inhibition of medullary erythropoiesis, reduces blood Rt content and does not affect RBC, Hb, Hct and erythrocytic indices.
2. The use of dry extract of broccoli (*Brassica oleracea* L. var. *Italica* Plenck) in a daily dose of 25 mg / kg per body weight per orally for 10 days during loading of animals yttrium increases the number of erythroid cells, and in particular pro-normoblasts in the bone marrow and elevates the blood Rt content compared with the control pathology.

## REFERENCES

1. Jha A.R. Rare Earth Materials: Properties and Applications. Boca Raton, London, New York: CRC Press, 2014. p.371.
2. R. Salem, R.J. Lewandowski, Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma, *Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 2013. Vol. 11, 6:604-611.
3. M. Fischer, G. Modder, Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. *Nucl. Med. Commun.* 2002. Vol.23, 9:829-831.
4. Yttrium: Compounds, Production and Applications Bradley D. Volkerts Editors: Bradley D. Volkerts Nova Science Publishers, 2010:278.
5. Harmful chemicals. Inorganic compounds of elements of Groups I-IV. Reference book. Ed. V. A. Filova. - L.: Chemistry, 1988.p.512.
6. Zhalsaraeva D.M Side effect of yttrium sulfate: dis. ... cand. honey. : 14.00.25, Ulan-Ude, 2002.p.106.
7. K.P. Latté, K.E. Appel, A. Lampen, Health benefits and possible risks of broccoli - an overview, *Food. Chem. Toxicol.* 2011. Vol. 49, 12:3287-3309.
8. A.M. Ares, M.J. Nozal, J. Bernal Extraction, chemical characterization and biological activity determination of broccoli health promotion compounds, *J. Chromatogr. A.* 2013. Vol. 1313: 78-95.
9. J.-H. Hwang, S.-B. Lim, Antioxidant and anticancer activities of broccoli by-products from different cultivars and maturity stages at harvest, *Prev. Nutr. Food Sci.* 2015. Vol.20, 1: 8-14.

10. Devyatkina T.P. Protective action of Brassica oleracea extract in the case of yttrium loading of the organism, 2017. Vip. 3,1 (137):125-128.
11. O.I. Tsebrzhinsky, I.O. Velika, A.S. Gavrik, Cation influence on the prooxidant-antioxidant system in experiment. Naukovy Visnik of the Mykolayiv State University to the University of Vologda. Sukhomlinsky. 2014. Vip. 6,2 (107):85-88.
12. V.S. Kislichenko, I.M. Vladimirova, V.B. Demiokhin. Obtaining and standardization of the dry broccoli extract. Zaporizhia medicine journal. 007.3:95-98.
13. V.S. Antonov, N.V. Bogomolov, A.S. Volkov Automation of hematological analysis [Electronic resource]. Handbook of the head of clinical diagnostic laboratory. 2010.1. - Access mode: <http://www.mcf.ru/journals/41/256/17837/21349>.
14. V. S. Kamyshnikov. Methods of clinical laboratory research. In: V.S. Kamyshnikov, O. A. Volotovskaya, A. B. Hodyukova et al. Moscow: MEDPRESS-INFORM, 2013.p.736.
15. Horizontov PD Stress and blood system. Horizontov, O.I. Belousova, M.I. Fedotov. - Moscow: Medicine, 1983.p.240.
16. Gavrilov, O.K. Cells of bone marrow and peripheral blood. In: O.K. Gavrilov, G.I. Kozinets, N.B. Chernyak. Moscow: Medicine, 1985.p.286.
17. Derelanko M.J. Determination of the erythrocyte life span in F-344, Wistar, and Sprague-Dawley rats using [3H] diisopropylfluorophosphate ([3H] DFP) method. Fundam. Appl. Toxicol. 1987. Vol. 9,2:271-276.
18. M. Symonowicz, M. Kolanek. Flavonoids and their properties to form chelate complexes. J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci. 2012. Vol. 76:35-41.
19. A.A. Jaccob, S.A. Hussain, S.A. Hussain. Effects of long-term use of flavonoids on the absorption and tissue distribution of orally administered doses of trace elements in rats. Pharmacol. Pharm. 2012. Vol. 3: 474-480.
20. P. Soengas; M. Cartea; M. Francisco [et al.]. New insights into antioxidant activity of Brassica crops. Food. Chem. 2012. Vol. 134:725-733.

Drugs and substances:

yttrium acetate - yttrium acetate  
broccoli extract - broccoli extract

Abbreviation:

Rt – reticulocytes

*The work is carried out within the framework of the planned initiative research work "Finding the means and biologically active substances from the number of derivatives of 2-oxindole and 3-hydroxypyridine for the pharmaco-correction of adaptive processes in violation of homeostasis of different etiologies" (state registration number 0111U004879).*

**Conflict of interest:**

*The Author declare no conflict of interest*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Natalia Devyatkina**

Ukrainian Medical Stomatological Academy  
23 Shevchenko st., 36000, Poltava, Ukraine  
tel: +38(095)8451811  
e-mail: devyatkinanata87@gmail.com

**Received:** 02.06.2018

**Accepted:** 10.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**WIEDZA SPOŁECZEŃSTWA NA TEMAT NIEPŁODNOŚCI  
ORAZ ASPEKTÓW PRAWNYCH DOTYCZĄCYCH JEJ LECZENIA  
W POLSCE****PUBLIC KNOWLEDGE OF THE INFERTILITY AND LEGAL  
ASPECTS OF INFERTILITY TREATMENT IN POLAND****Marta Sprawka<sup>1</sup>, Agnieszka Staciwa<sup>1</sup>, Anna Orzeł<sup>1</sup>, Aleksandra Borkowska<sup>1</sup>, Zuzanna Toruń<sup>1</sup>, Norbert Stachowicz<sup>2</sup>,  
Agata Smoleń<sup>2</sup>**<sup>1</sup>STUDENCKIE KOŁO NAUKOWE PRZY KATEDRZE I ZAKŁADZIE EPIDEMIOLOGII I METODOLOGII BADAŃ KLINICZNYCH, UNIwersYTET MEDYCZNY  
W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA<sup>2</sup>KATEDRA I ZAKŁAD EPIDEMIOLOGII I METODOLOGII BADAŃ KLINICZNYCH, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA**STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Wiedza społeczeństwa w Polsce na temat niepłodności jest ograniczona, pomimo faktu, że problem ten dotyka aż miliona par w naszym kraju. Wiele z nich decyduje się poddać specjalistycznemu leczeniu niepłodności. Kwestie dotyczące technik wspomaganego rozrodu są ściśle regulowane przez polskie prawo.

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono wśród mieszkańców Lublina w okresie od 1 października 2017 roku do 1 maja 2018 roku. Narzędziem badawczym był autorski, anonimowy kwestionariusz zawierający 24 pytania. Grupę badaną stanowiło 164 osoby. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono z użyciem testu nieparametrycznego dla zmiennych niezależnych t-studenta.

**Wyniki:** Większość grupy badanej stanowiły osoby, które wykonywały zawód medyczny (71%). Istotny jest fakt, że aż 79,3% respondentów są to osoby wierzące. Tylko 8,5% ankietowanych wie, że polskie prawo dotyczące leczenia niepłodności uregulowane jest w ustawie o leczeniu niepłodności z dnia 25 czerwca 2015 r. Prawie połowa zapytanych (44,2%) odpowiedziała poprawnie na pytanie, co obejmuje leczenie niepłodności według obowiązującej ustawy. Jedynie 28,5% badanych była w stanie podać definicję zarodka ujętą w ustawie. Niestety prawie wszyscy badani (92,1%) nie spotkali się nigdy z wykładami na temat aspektów prawnych w leczeniu niepłodności. Połowa ankietowanych (47,3%) poprawnie wskazała najczęstszą przyczynę niepłodności kobiet, natomiast przyczynę niepłodności u mężczyzn poprawnie wskazało aż 65,5% badanych.

**Wnioski:** Wiedza respondentów dotycząca niepłodności jest większa niż ich wiedza na temat uregulowań prawnych jej leczenia. Ankietowani pytani o regulacje zawarte w ustawie o leczeniu niepłodności z dnia 25 czerwca 2015 r. w większości nie odpowiadali na pytania lub udzielali błędnych odpowiedzi. Badani, których kierunek studiów związany był z medycyną udzielili więcej poprawnych odpowiedzi w porównaniu do osób, które studiują kierunki niezwiązane z zawodem medycznym. Osoby wierzące oraz praktykujące (45%) częściej odpowiadały błędnie na pytania zawarte w kwestionariuszu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** niepłodność, leczenie niepłodności, legislacja leczenia niepłodności

**ABSTRACT**

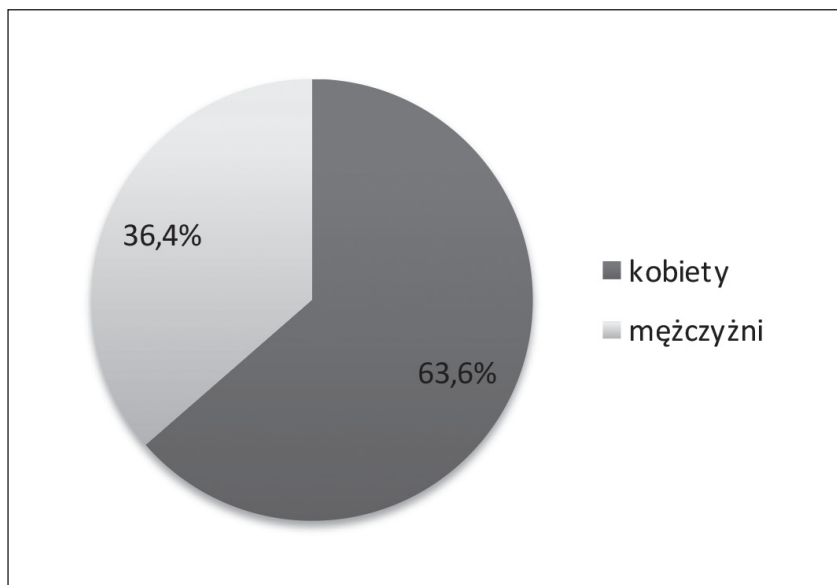
**Introduction:** The awareness of infertility is limited in Polish society despite the fact that this problem affects around one million couples in our country. Some of them decide to undergo specialistic treatment. Issues pertaining techniques of contributed reproduction are strictly regulated by Polish law.

**Material and methods:** The study was conducted among the residents of Lublin in the period from October 1, 2017 to May 1, 2018. The research tool was an original, anonymous questionnaire containing 24 questions. The study group consisted of 164 people. Statistical analysis was performed using T-student test for non-parametric variables.

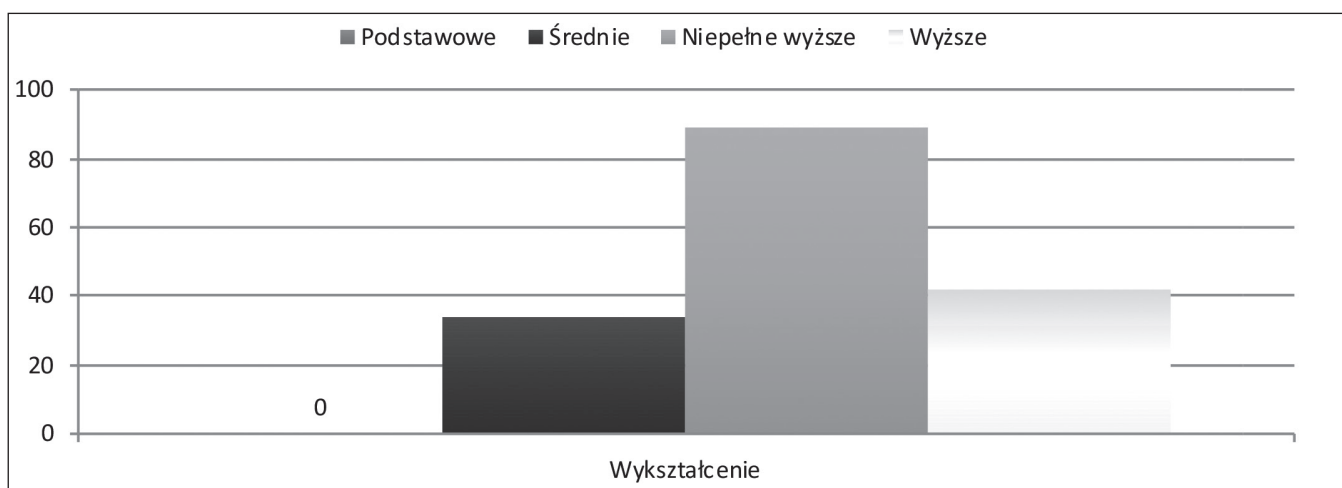
**Results:** The majority of the examined group were people who worked the medical profession (71%). It is significant that as much as 79.3% of respondents are religious. Only 8.5% of respondents know that the Polish law on infertility treatment is regulated in Act on the treatment of infertility of 25 June 2015. Almost half of the respondents (44.2%) answered correctly to the question regarding the treatment of infertility according to the binding Act. Only 28.5% of respondents were able to give the definition of embryo included in the Act. Moreover, almost all respondents (92.1%) never met with lectures about legal aspects in the treatment of infertility. Half of the respondents (47.3%) correctly indicated the most common cause of female infertility, the reason of men infertility was correctly indicated more respondents (65.5%).

**Conclusions:** The respondents knowledge of infertility is more extensive than their knowledge of the legal regulations about infertility treatment. Respondents asked about regulations included in the Act on the treatment of infertility of June 25, 2015 mostly did not answer questions or gave wrong answers. The respondents whose field of study was related to medicine gave more correct answers compared to people who study non-medical fields. Practicing Catholic (45%) more often gave wrong answers.

**KEY WORDS:** infertility, infertility treatment, legal aspects of infertility treatment



Ryc. 1. Podział badanych na płeć



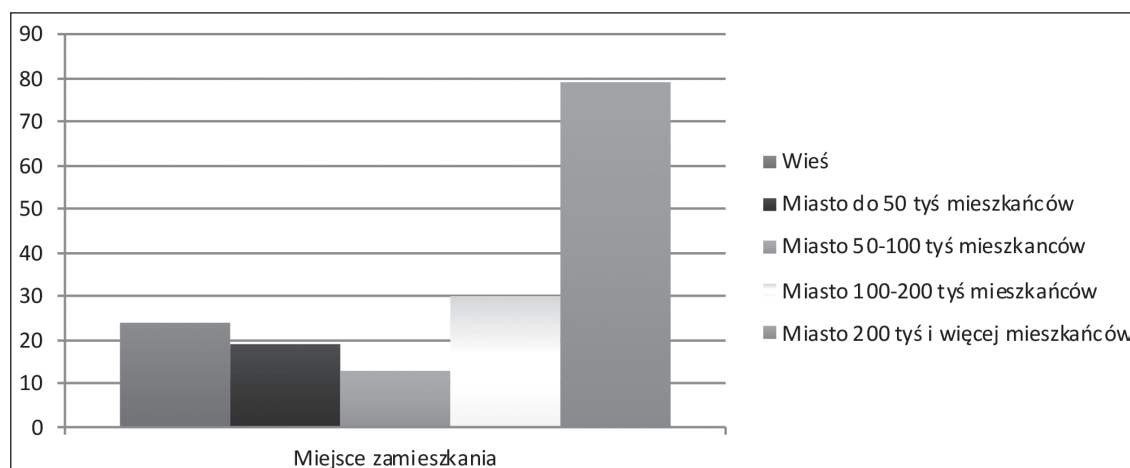
Ryc. 2. Podział badanych ze względu na posiadane wykształcenie

## WSTĘP

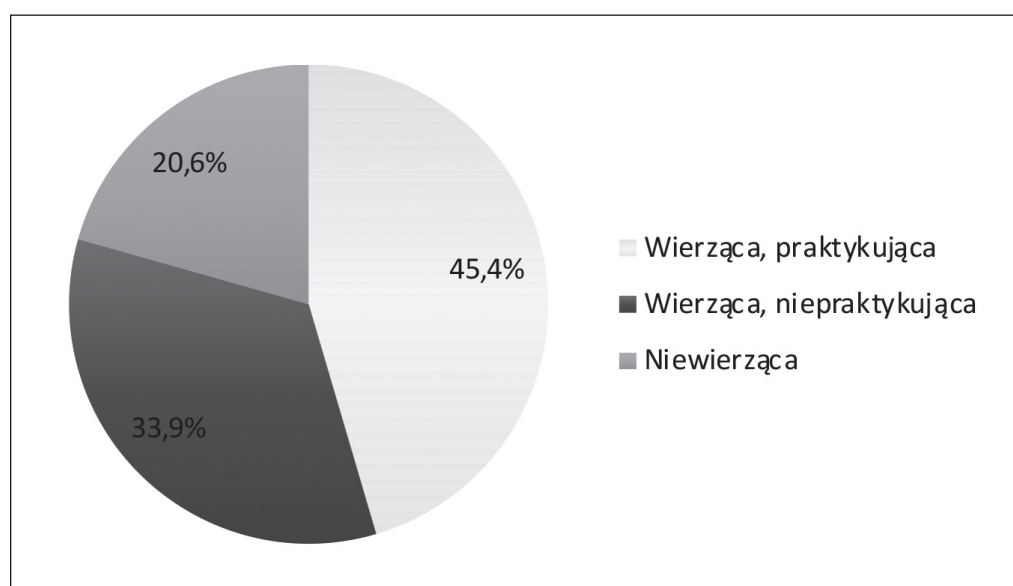
Niepłodność jest problemem, który dotyka coraz większą liczbę osób na całym świecie. Już kilka lat temu zauważono, że zaczął on przybierać skalę globalną. Według definicji niepłodność to stan, w którym zachodzi niemożność zajścia w ciążę, pomimo rocznego (12 miesięcy) współżycia seksualnego z przeciętną częstotliwością 3–4 stosunków tygodniowo, bez stosowania jakichkolwiek środków antykoncepcyjnych [1]. Problem ten dotyka aż 10–15% par w wieku reprodukcyjnym. Statystycznie w 35% przyczyna niepłodności będzie leżała po stronie kobiecej, w 35% po stronie męskiej. W 10% za niemożność zajścia w ciążę przez kobietę będą odpowiadać obydwój partnerów. W pozostałych 20% mamy do czynienia z tzw. niepłodnością idiopatyczną, czyli nie jesteśmy w stanie ustalić jej przyczyny [1]. Kwestie dotyczące leczenia niepłodności oraz funkcjonowania ośrodków wspomaganego rozrodu reguluje w Polsce ustawa z dnia 25 czerwca 2015, która

weszła w życie z dniem 1 listopada 2015 roku [2]. Opisuje ona zasady kwalifikacji pacjentów i prowadzenia leczenia metodami wspomaganego rozrodu – inseminacji, zapłodnienia pozaustrojowego, zabezpieczenie płodności na przyszłość. Największa zmiana w stosunku do uprzednio obowiązującej ustawy to ustalenie nowej liczby zarodków, które będą mogły powstać w procedurze *in vitro*. W poprzedniej ustawie było to 8 zarodków. W uzasadnieniu do najnowszej wersji projektu napisano, że “zapłodnienie maksymalnie takiej liczby (6) komórek rozrodczych (oocytów), pozwala, zgodnie z aktualną wiedzą i praktyką medyczną, uzyskać taką liczbę zarodków, która pozwala na skuteczne przeprowadzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego, przy jednoczesnym minimalizowaniu wpływu na zdrowie kobiety”[2]. Ponadto według nowo obowiązującego prawa, kliniki stosujące tę metodę muszą uzyskać akceptację „programu dostosowawczego”. Oznacza to, że ośrodek leczenia niepłodności, aby dokonywać





Ryc. 3. Podział badanych ze względu na miejsce zamieszkania



Ryc. 4. Podział badanych ze względu na stosunek do religii

zabiegów, tworzyć i implementować zarodki, musi wpiery otrzymać zezwolenie od Ministerstwa Zdrowia. Na mocy ustawy z roku 2015 powstał Rejestr Dawców Komórek Rozrodczych i Zarodków, który składa się z trzech części: zbioru danych dawców zarodków oraz zbioru dawców komórek rozrodczych i biorczyń komórek oraz zarodków przekazanych w celu dawstwa innego niż partnerskie. Wpis w rejestrze nie może być usunięty, a dostęp do niego mają mieć jedynie osoby uprawnione [2].

W poniższym badaniu postanowiono sprawdzić wiedzę osób w wieku reprodukcyjnym na temat niepłodności oraz regulacji prawnych dotyczących jej leczenia. Kwestionariusz, został skierowany do osób, których może dotyczyć problem niepłodności. Celem badania było ustalenie, czy wiedza respondentów na temat niepłodności oraz aspektów prawnych dotyczących jej leczenia w Polsce jest wystarczająca.

Analiza otrzymanych wyników pozwoli na określenie poziomu wiedzy respondentów z zakresu technik wspoma-

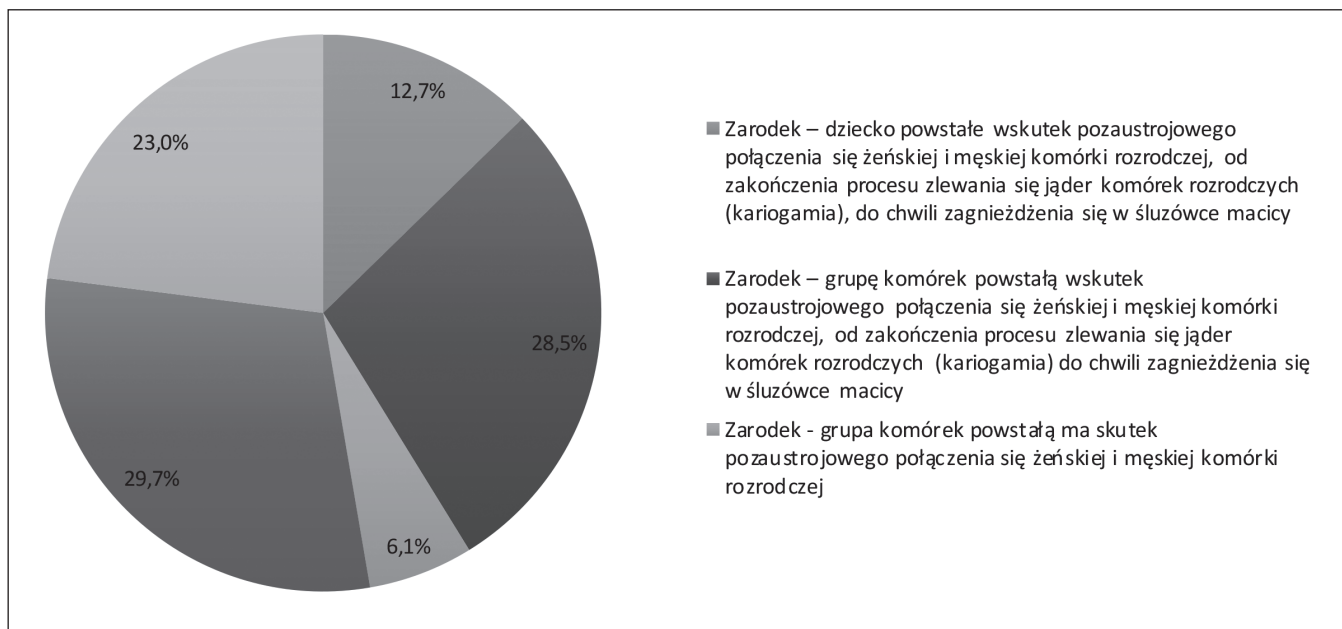
ganego rozrodu oraz wykreowanie możliwości zwiększania świadomości osób w wieku reprodukcyjnym na tematy związane z niepłodnością.

## MATERIAŁ I METODY

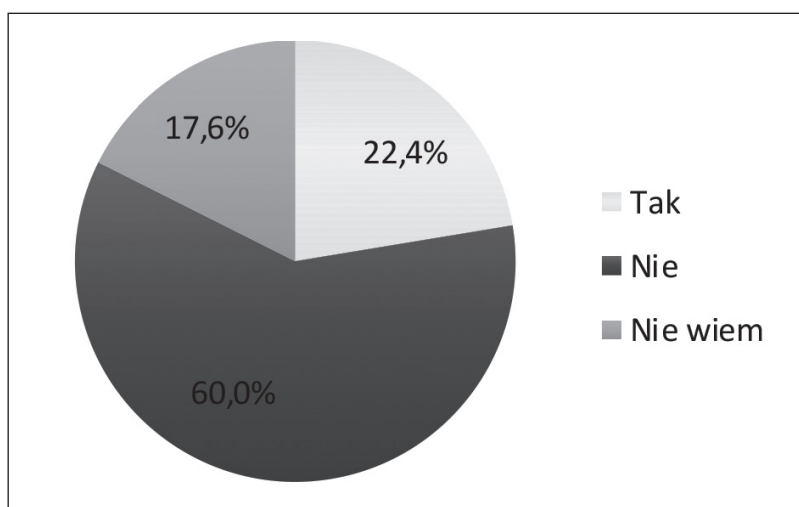
Badanie przeprowadzono wśród mieszkańców Lublina w okresie od 1 października 2017 roku do 1 maja 2018 roku. Narzędziem badawczym był autorski, anonimowy kwestionariusz zawierający 24 pytania. Grupę badaną stanowiło 164 osoby. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono z użyciem testu nieparametrycznego dla zmiennych niezależnych t-studenta. Wśród ankietowanych większą część stanowiły kobiety (Ryc. 1).

Największą grupę wiekową reprezentują badani w wieku 21–24 lata. Są to osoby będące w szczycie okresu reprodukcyjnego.

Większość ankietowanych odpowiedziała, że jest jeszcze w trakcie studiów (Ryc. 2). Niespełna połowa badanych



Ryc. 5. Odpowiedzi na pytanie „Czym jest zarodek według obowiązującego prawa?”



Ryc. 6. Odpowiedzi na pytanie „Czy niedopuszczalne jest ograniczenie możliwości rozrodu ze względu na nosicielstwo chorób genetycznych?”

mieszka w mieście zawierającym powyżej 200 tysięcy mieszkańców (Ryc. 3)

Znacząca większość respondentów należy do grupy, której zawód (lub kierunek studiów) związany jest z medycyną (71,5%).

Większość ankietowanych (79,4%) to osoby wierzące. Wśród tej grupy możemy wyróżnić osoby wierzące i praktykujące (45,5%) oraz osoby wierzące lecz nie praktykujące (33,9%) (Ryc. 4).

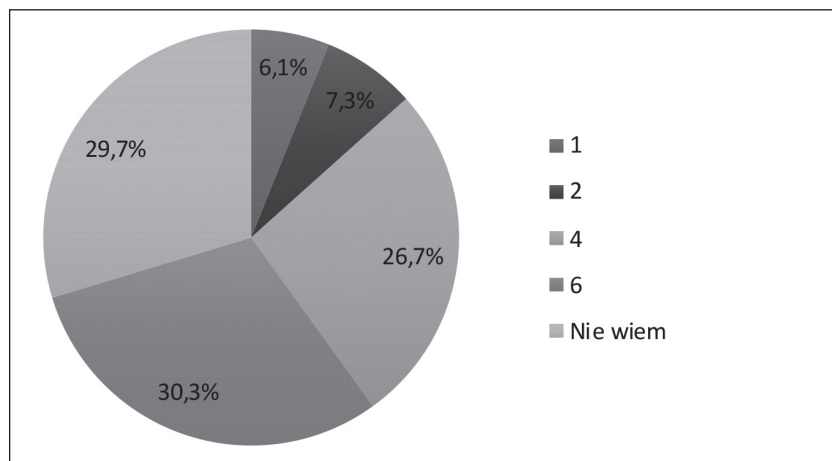
## WYNIKI

Kwestionariusz został podzielony na dwie części. Pierwsza z nich dotyczyła regulacji prawnych leczenia niepłodności w Polsce. W drugiej części ankiety zawarto pytania dotyczące wiedzy respondentów na temat niepłodności i jej przyczyn.

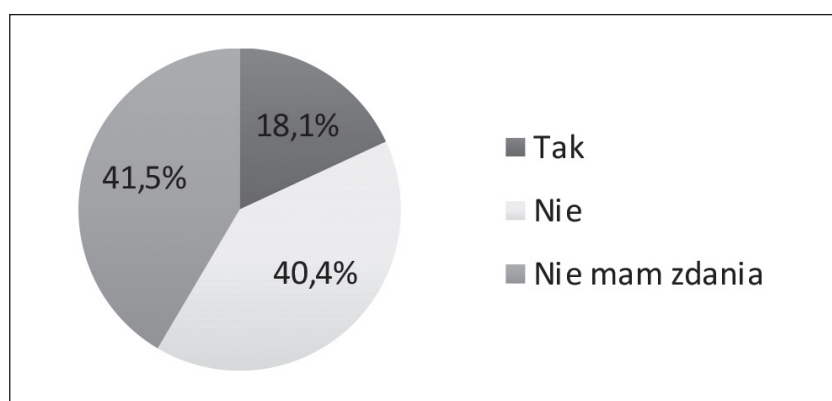
Niestety, aż 91,5% ankietowanych nie wiedziało lub udzieliło złej odpowiedzi na pytanie o ustawę, która ustala

kwestie dotyczące leczenia niepłodności oraz funkcjonowania ośrodków wspomaganego rozrodu w Polsce. Prawie połowa badanych (44,2) była w stanie wskazać, jakie aspekty leczenia obejmuje obowiązująca ustawa. Odpowiedzieli oni, że traktuje ona zarówno o aspektach prawnych dotyczących procedur medycznie wspomaganego prokreacji, w tym o zapłodnieniu pozaustrojowym prowadzonym w ośrodku medycznie wspomaganego prokreacji (metoda *in vitro*), jak również o poradnictwie medycznym oraz zachowawczym leczeniu farmakologicznym; diagnozowaniu przyczyn niepłodności; leczeniu chirurgicznym oraz zabezpieczeniu płodności na przyszłość.

Niespełna 1/3 ankietowanych wybrała odpowiedź, w której była zawarta poprawna definicja zarodka według obowiązującego prawa. Najczęściej wskazywaną przez respondentów definicją zarodka była odpowiedź, w której zarodek określono jako “istota ludzka we wczesnym etapie rozwoju zwanym okresem zarodkowym”. We



**Ryc. 7.** Odpowiedzi na pytanie „Ile komórek jajowych standardowo zapładnianych jest w ramach programu *in vitro*?”



**Ryc. 8.** Odpowiedzi na pytanie „Czy zmiany zawarte w projekcie poselskim ustawy O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych *in vitro* są zmianami dobrymi?”

wnioskowaniu statystycznym zauważono, że odpowiedź ta była w większości wskazywana przez osoby wierzące oraz praktykujące (Ryc. 5).

Większość badanych (60%) ma świadomość, że niedopuszczalne jest ograniczanie możliwości rozrodu ze względu na nosicielstwo chorób uwarunkowanych genetycznie. Niepokojący jest fakt, że prawie 1/4 ankietowanych odpowiedziała, że taka procedura jest dopuszczalna (Ryc. 6).

31,5% respondentów wiedziało, że aby wdrożyć leczenie niepłodności na drodze procedury zapłodnienia pozaustrojowego para musi leczyć niepłodność innymi sposobami przez okres minimum 12 miesięcy. Tylko 32,7% ankietowanych wie, że niedopuszczalne jest zastosowanie w procedurze *in vitro* komórek rozrodczych pobranych od dawcy, jeżeli dawca, od którego pobrano komórki rozrodcze w celu dawstwa partnerskiego, zmarł. Prawie połowa badanych (44,8%) wie, że niedopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze *in vitro*, nieprzeniesionych do organizmu biornych.

1/3 pytaných (30,3%) poprawnie wskazała liczbę 6 jako liczbę komórek jajowych standardowo zapłodnionych w ramach programu *in vitro* (Ryc. 7).

Zdecydowana większość respondentów nigdy nie spotkała się z wykładami/prelekcjami na temat niepłodności oraz aspektów prawnych jej leczenia. 7,9% badanych uczestniczyło w takich zajęciach. Wykłady te organizo-

wane były w dużej mierze w ramach zajęć studenckich, ponadto badani mieli do czynienia z takimi prelekcjami na konferencjach naukowych. Część ankietowanych brała udział w spotkaniach o takim profilu w duszpasterstwach i wspólnotach przykościelnych.

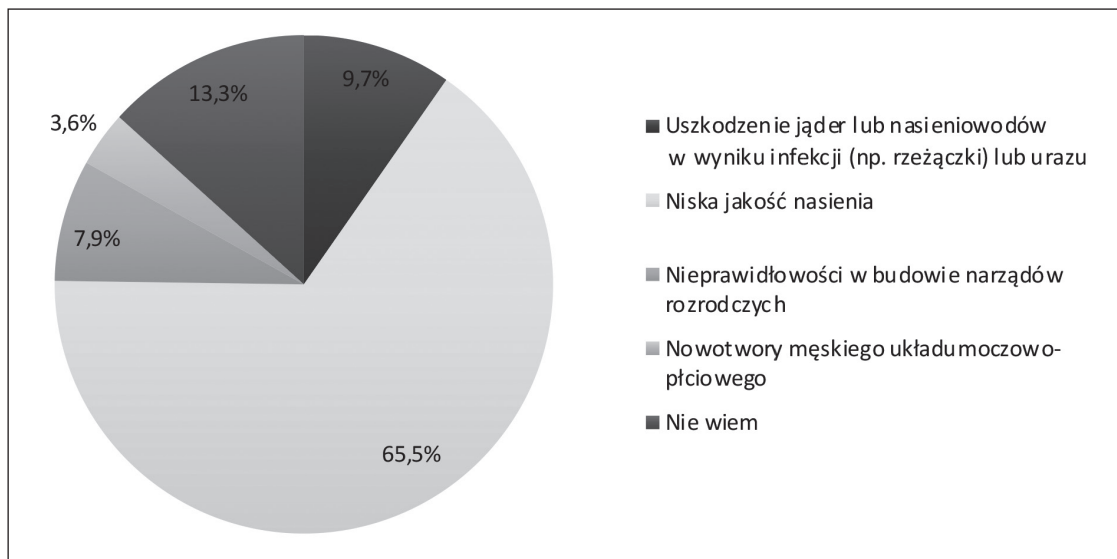
Ponad połowa zapytanych osób (52,1%) słyszała o projekcie poselskim ustawy „O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych *in vitro*”, który wpłynął do Sejmu w roku 2016. Z tej grupy 41,5% badanych nie miało zdania na jej temat, natomiast 40,4% oceniło zmiany zawarte w projekcie negatywnie; 18,1% uznało te zmiany za pozytywne (Ryc. 8).

47,3% ankietowanych poprawnie wskazało zaburzenia owulacji jako najczęstszą przyczynę niepłodności u kobiet (Ryc. 9).

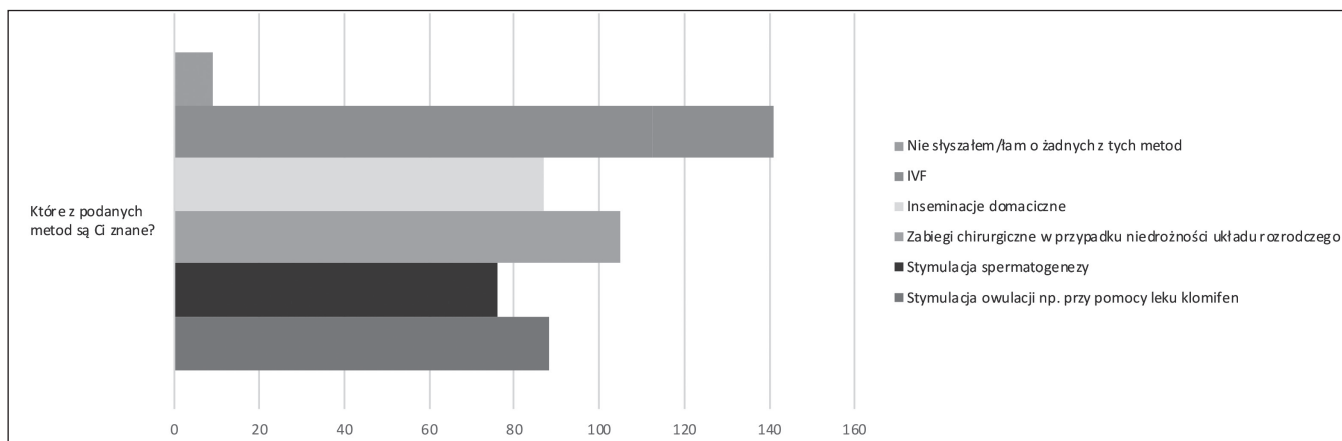
Badani mają większą wiedzę na temat niepłodności mężczyzn. 65,5% poprawnie wskazało niską jakość nasienia jako najczęstszą przyczynę niepłodności u mężczyzn (Ryc. 10).

Respondenci nie zdają sobie sprawy ze skali problemu, jakim jest niepłodność. Jedynie 14,5% wiedziało, że problem ten dotyczy około 1,5 miliona par w wieku rozrodczym w Polsce. Dane te pochodzą z raportu na temat prawnych i medycznych aspektów leczenia niepłodności w krajach Unii Europejskiej sporządzonego przez organizację EPAF – *European Policy Audit on Fertility* [3].

Ankietowani zapytani o metody leczenia niepłodności najczęściej wskazywali *in vitro* – o tej metodzie słyszało



Ryc. 9. Odpowiedzi na pytanie „Jaka jest najczęstsza przyczyna niepłodności u kobiet?”



Ryc. 10. Odpowiedzi na pytanie „Jaka jest najczęstsza przyczyna niepłodności u mężczyzn?”

aż 85,5% osób biorących udział w ankiecie. Najmniej znaną przez badanych metodą leczenia niepłodności jest stymulacja spermatogenezy, słyszało o niej jedynie 46,1% zapytanych osób. Być może dlatego że osoby niezwiązane z zawodami medycznymi nie wiedzą, co określa termin spermatogeneza (Ryc. 11).

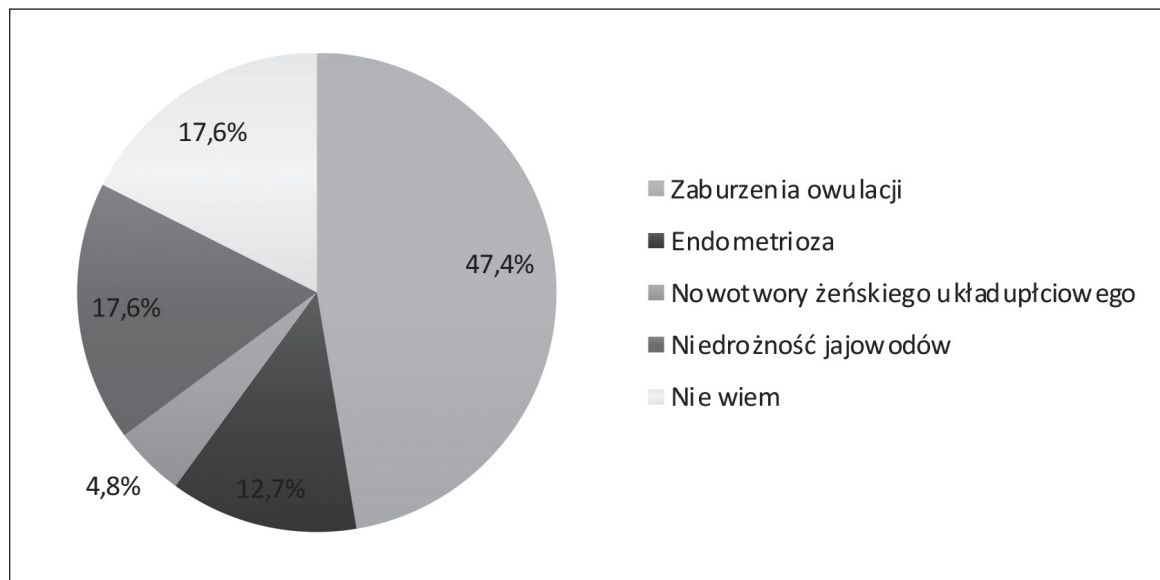
Analizując odpowiedzi na pytanie dotyczące zróżnicowanego czasu wprowadzenia leczenia niepłodności metodą pozaustrojową w dwóch grupach, „wierzących” i „niewierzących” (Tab. I, II), nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w uzyskanych odpowiedziach ( $p=0,881$ ,  $p>0,05$ ). Wybory obu grup są do siebie zbliżone. Odpowiedź „12 miesięcy” była najczęściej wybierana zarówno wśród wierzących (30,6%) jak i niewierzących (31,4%). Istotny odsetek stanowiła odpowiedź „nie wiem”.

Stosunek do religii miał duży wpływ podczas udzielania odpowiedzi na pytanie „Czy dopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze *in vitro*, nieprzeniesionych do organizmu biornych?” (Tabela III, IV).

## DYSKUSJA

Problematyka medycznie wspomaganego prokreacji stanowi od kilkunastu lat przedmiot zainteresowania środowiska medycznego. Jak podaje Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, w Polsce co 7 para zmagają się z niemożnością zajścia w ciążę [4]. Innymi słowy, z omawianym problemem spotyka się około 1,5 miliona osób w Polsce, czego było świadomych jedynie 14,5% ankietowanych. WHO klasyfikuje niezamierzoną bezdzietność jako chorobę cywilizacyjną XXI wieku [5]. Oznacza to, że skala problemu niepłodności jest znaczna, a jednocześnie pozostaje nieadekwatna do poziomu wiedzy z zakresu technik wspomaganego rozrodu. Przykładem na potwierdzenie tej tezy jest fakt, że tylko 8,5% wśród ankietowanych prawidłowo wybrało ustawę regulującą kwestie związane z leczeniem niepłodności w Polsce. Do chwili wejścia w życie wspomnianej wielokrotnie w artykule ustawy z 2015 r. Polska jako jedno z nielicznych państw Europy, a później jedyne państwo w Unii Europejskiej, nie posiadała uregulowań w zakresie: dawstwa, pobierania, przetwarzania, testowania, przechowywania i dystrybucji komórek rozrodczych oraz zarodków przeznaczonych do zastosowania





Ryc. 11. Odpowiedzi na pytanie „Które z podanych metod są Ci znane?”

Tabela I. Tabela krzyżowa Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii? \* Leczenie niepłodności w drodze procedury zapłodnienia pozaustrojowego może być podejmowane po wyczerpaniu innych metod leczenia prowadzonych przez okres nie krótszy niż?

		Leczenie niepłodności w drodze procedury zapłodnienia pozaustrojowego może być podejmowane po wyczerpaniu innych metod leczenia prowadzonych przez okres nie krótszy niż?						
		12 miesiące	24 miesiące	3 miesiące	6 miesiące	nie wiem	ogółem	
Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	Niewierząca	Liczebność	11	6	1	6	11	35
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	31,4%	17,1%	2,9%	17,1%	31,4%	100%
		% z Leczenie niepłodności w drodze procedury zapłodnienia pozaustrojowego może być podejmowane po wyczerpaniu innych metod leczenia prowadzonych przez okres nie krótszy niż?	21,2%	17,6%	14,3%	28,6%	20,0%	20,7%
	Wierząca	Liczebność	41	28	6	15	44	134
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	30,6%	20,9%	4,5%	11,2%	32,8%	100,0%
		% z Leczenie niepłodności w drodze procedury zapłodnienia pozaustrojowego może być podejmowane po wyczerpaniu innych metod leczenia prowadzonych przez okres nie krótszy niż?	78,8%	82,4%	85,7%	71,4%	80,0%	79,3%
Ogółem	Liczebność	52	34	7	21	55	169	
	% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	30,8%	20,1%	4,1%	12,4%	32,5%	100,0%	
	% z Leczenie niepłodności w drodze procedury zapłodnienia pozaustrojowego może być podejmowane po wyczerpaniu innych metod leczenia prowadzonych przez okres nie krótszy niż?	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabela II.** Testy Chi-kwadrat

Testy Chi-kwadrat			
	Wartość	df	Istotność asymptotyczna (dwustronna)
Chi-kwadrat Pearsona	1,184a	4	,881
Iloraz wiarygodności	1,146	4	,887
N ważnych obserwacji	169		

20,0% komórek (2) ma liczebność oczekiwaną mniejszą niż 5. Minimalna liczebność oczekiwana wynosi 1,45.

**Tabela III.** Tabela krzyżowa Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii? \* Czy dopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze *in vitro*, nieprzeniesionych do organizmu biorczyni?

		Czy dopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze <i>in vitro</i> , nieprzeniesionych do organizmu biorczyni?				
		nie	nie wiem	tak	ogółem	
Jaki jest Pana/ Pani stosunek do religii?	Niewierząca	Liczebność	13	10	12	35
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	37,1%	28,6%	34,3%	100,0%
		% z Czy dopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze <i>In Vitro</i> , nieprzeniesionych do organizmu biorczyni?	16,9%	21,3%	26,7%	20,7%
	Wierząca	Liczebność	64	37	33	134
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	47,8%	27,6%	24,6%	100,0%
		% z Czy dopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze <i>In Vitro</i> , nieprzeniesionych do organizmu biorczyni?	83,1%	78,7%	73,3%	79,3%
Ogółem		Liczebność	77	47	45	169
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	45,6%	27,8%	26,6%	100,0%
		% z Czy dopuszczalne jest niszczenie zarodków zdolnych do prawidłowego rozwoju powstałych w procedurze <i>In Vitro</i> , nieprzeniesionych do organizmu biorczyni?	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

w procedurze medycznie wspomaganą prokreacji. Stąd też tematyka ta wzbudza wiele kontrowersji, a wiedza w tej materii ciągle nie została usystematyzowana nawet w środowisku zawodów medycznych, czego potwierdzeniem jest 92,5% ankietowanych, którzy nigdy nie spotkali się z wykładami lub prelekcjami z zakresu leczenia niepłodności. Powaga spraw

regulowanych ustawą jest oczywista, można to zauważyć już w uzasadnieniu projektu ustawy: „liczba niepłodnych par w naszym kraju rośnie, jedną z przyczyn tego faktu jest coraz późniejsze decydowanie się na posiadanie potomstwa przez pary. W związku z powyższym w kolejnych latach będzie się zwiększać liczba przeprowadzanych procedur medycznie

**Tabela IV.** Testy Chi-kwadrat

Testy Chi-kwadrat			
	Wartość	df	Istotność asymptotyczna (dwustronna)
Chi-kwadrat Pearsona	1,668a	2	,434
Iloraz wiarygodności	1,643	2	,440
N ważnych obserwacji	169		

0,0% komórek (0) ma liczebność oczekiwaną mniejszą niż 5. Minimalna liczebność oczekiwana wynosi 9,32.

**Tabela V.** Tabela krzyżowa Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii? \* Czy słyszałeś o projekcie poselskim ustawy „O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych *in vitro*” (wpłynął do Sejmu w roku 2016).

		Czy słyszałeś o projekcie poselskim ustawy „O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych <i>in vitro</i> ” (wpłynął do Sejmu w roku 2016)?			
		nie	tak	ogółem	
Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	Niewierząca	Liczebność	14	21	35
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	40,0%	60,0%	100,0%
		% z Czy słyszałeś o projekcie poselskim ustawy „O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych <i>in vitro</i> ” (wpłynął do Sejmu w roku 2016)	17,5%	23,6%	20,7%
	Wierząca	Liczebność	66	68	134
		% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	49,3%	50,7%	100,0%
		% z Czy słyszałeś o projekcie poselskim ustawy „O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych <i>in vitro</i> ” (wpłynął do Sejmu w roku 2016)	82,5%	76,4%	79,3%
Ogółem	Liczebność	80	89	169	
	% z Jaki jest Pana/Pani stosunek do religii?	47,3%	52,7%	100,0%	
	% z Czy słyszałeś o projekcie poselskim ustawy „O obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych <i>in vitro</i> ” (wpłynął do Sejmu w roku 2016)	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela VI. Testy Chi-kwadrat

Testy Chi-kwadrat					
	Wartość	df	Istotność asymptotyczna (dwustronna)	Istotność dokładna (dwustronna)	Istotność dokładna (jednostronna)
Chi-kwadrat Pearsona	,953a	1	,329		
Iloraz wiarygodności	,618	1	,432		
N ważnych obserwacji	,960	1	,327		
Dokładny test Fishera				,349	,216
N ważnych obserwacji	169				

0,0% komórek (0) ma liczebność oczekiwaną mniejszą niż 5. Minimalna liczebność oczekiwana wynosi 16,57.

Obliczone wyłącznie dla tabeli 2x2

wspomaganej prokreacji. Wprowadzenie regulacji zapewni dostęp do procedury o wysokiej jakości wszystkim zainteresowanym parom”[2]. Powyższy fragment kilkakrotnie podkreśla istotę wprowadzenia regulacji dotyczących technik wspomaganego rozrodu. Brakuje jednak wątków poruszających elementy z zakresu edukacji społeczeństwa, co jak pokazują wyniki ankiety, jest niezbędne w budowaniu rzeczowej i merytorycznej dyskusji społecznej. O ile w społeczeństwie brakuje podstaw teoretycznych – niespełna 1/3 respondentów umiała wskazać prawidłową definicję zarodka według obowiązującego prawa, o tyle wśród studentów kierunków medycznych zauważalny jest brak wiedzy z zakresu podstaw prawnych regulujących techniki wspomaganego rozrodu. Takie wnioski powinny znaleźć odzwierciedlenie w programie nauczania na kierunkach medycznych, szczególnie w przypadku takich kierunków studiów, jak położnictwo czy kierunek lekarski. Wykłady oraz prelekcje związane z leczeniem niepłodności w Polsce mogłyby bardzo dobrze wkomponować się w program zajęć z zakresu ginekologii i położnictwa lub z etyki. Zgodnie z odpowiedziami ankietowanych, 1/5 z nich pozytywnie ocenia proponowane zmiany w projekcie ustawy “W obronie życia i zdrowia nienarodzonych dzieci poczętych *in vitro*”. Z drugiej strony jeszcze nie tak dawno głośno było o projekcie liberalizującym prawo aborcyjne “Ratujmy Kobiety 2017”. W dobie stosunkowo skrajnych propozycji ważny jest świadomy wybór społeczeństwa, dyktowany nie politycznym populizmem, lecz merytoryczną wiedzą i świadomością konsekwencji każdej z decyzji.

## WNIOSKI

Wiedza respondentów dotycząca niepłodności jest dużo większa niż ich wiedza na temat uregulowań prawnych jej leczenia. Ankietowani pytani o regulacje zawarte w ustawie o leczeniu niepłodności z dnia 25 czerwca 2015 r. w większości nie odpowiadali na pytania lub udzielali błędne odpowiedzi. Badani, których kierunek studiów

związany był z medycyną udzielili więcej poprawnych odpowiedzi na pytania dotyczące wiedzy o niepłodności, w porównaniu do osób, które studiuje kierunki niezwiązane z zawodem medycznym. Kierunek studiów/ wykonywany zawód nie wpływał na liczbę poprawnie udzielonych odpowiedzi w pierwszej części kwestionariusza, tj. w części dotyczącej uregulowań prawnych leczenia niepłodności w Polsce. Osoby wierzące oraz praktykujące częściej udzielały złych odpowiedzi na zadane pytania, zarówno w pierwszej, jak też w drugiej części ankiety. Być może związane jest to z oficjalnym stanowiskiem Kościoła Katolickiego, który potępia procedurę *in vitro* [6].

Zasmuca fakt, że w naszym społeczeństwie prowadzonych jest mało wykładów czy prelekcji na temat procedury pozaustrojowego zapłodnienia oraz leczenia niepłodności. Jedynie na konferencjach naukowych możemy spotkać się z dużymi wydarzeniami, które poszerzają wiedzę na temat niepłodności i jej leczenia. Nieliczne są wykłady dla wolnych słuchaczy czy prelekcje ogólnodostępne.

Leczenie niepłodności w Polsce rozwija się bardzo intensywnie. Autorzy artykułu uważają, że ważne jest, aby pary w wieku reprodukcyjnym poszerzały swoją wiedzę na temat niepłodności, jej leczenia oraz uregulowań prawnych tego dotyczących. Dzięki większej wiedzy społeczeństwa wiele osób dotkniętych tym problemem będzie miało świadomość, jakie kroki podjąć w celu jego rozwiązania.

Reasumując, niezbędne jest wprowadzenie kilku działań, dzięki którym świadomość polskiego społeczeństwa na temat leczenia niepłodności będzie stale rosła:

1. Prelekcje i wykłady w szkołach oraz na uczelniach (nie tylko medycznych) na temat problemu niepłodności i uregulowań prawnych dotyczących ich leczenia.
2. Intensywniejsza edukacja pacjentów dotkniętych problemem niepłodności.
3. Większa edukacja par w okresie rozrodczym podczas np. paneli dyskusyjnych.
4. Wsparcie ze strony Państwa pod postacią takich projektów, jak np. Rządowy Program Leczenia Niepłodności.



## PIŚMIENNICTWO

1. Bręborowicz G. Położnictwo i ginekologia. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007, s. 737, 741.
2. Ustawa z dnia 25 czerwca 2015 r. o leczeniu niepłodności. T.jedn Dz.U. 2015 poz. 1087
3. Raport European Policy Audit on Fertility Satu Rautakallio-Hokkanen Chair, Fertility Europe VZW. Strasbourg, February 2018; <http://www.fertilityeurope.eu/presentation-epaf-in-european-council/>
4. Wilhelmina Chełmowska P. Wybrane aspekty etyczne leczenia niepłodności w prawie polskim - kilka słów o Ustawie z dnia 25 czerwca 2015r. o leczeniu niepłodności"; *Studia Prawnicze. Rozprawy i Materiały* 2017, nr 1(20); ISSN 1689-8052
5. Gawinek J, Naworska B. Zapłodnienie *in vitro* jedną z metod leczenia niepłodności w Polsce. *Problemy Pielęgniarstwa* 2014, tom 22, zeszyt nr 1
6. Gołębiowski K. Kościół katolicki w Europie o *in vitro*: Nie do przyjęcia! ; *Niedziela - tygodnik katolicki*, 2015-08-21 11:01; <http://niedziela.pl/artukul/17522/Kosciol-katolicki-w-Europie-o-in-vitro>

## Konflikt interesów:

*Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

---

## AUTOR KORESPONDUJĄCY

**Marta Sprawka**

ul. Unicka 4/6, 20-126 Lublin

tel. 533 531 335,

email: [marta.g.sprawka@gmail.com](mailto:marta.g.sprawka@gmail.com)

**Nadesłano:** 20.06.2018

**Zaakceptowano:** 15.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## EXPERIMENTAL STUDY ON THE CARCINOGENIC EFFECTS OF PESTICIDES WITH ASCERTAINED CARCINOGENIC ACTIVITY UNDER THE CONDITIONS OF ITS SIMULTANEOUS INFLUENCE ON THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS

### EKSPERYMENTALNE BADANIE KANCEROGENNEGO WPŁYWU PESTYCYDÓW NA ORGANIZM ZWIERZĄT LABORATORYJNYCH

Serhii Omelchuk<sup>1</sup>, Alina Syrota<sup>1</sup>, Olena Vavrinevych<sup>1</sup>, Anna Blagaia<sup>1</sup>, Viktoriia Lisovska<sup>2</sup>, Olena Reshavska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

<sup>2</sup>L.I. MEDVED'S RESEARCH CENTER OF PREVENTIVE TOXICOLOGY, FOOD AND CHEMICAL SAFETY, MOH, UKRAINE, KYIV, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** It is known that pesticides have both short-term and long-term effects of the action on the human body. Today, taking into account the growth rate of the agricultural crops protection means' market and the expansion of the range of pesticide mixtures and combined formulations, there is a need for a more in-depth study of its possible effects on the environment and the human body. Recently, a new fungicide containing a mixture of two active substances, benthialvalicarb isopropyl and folpet, was introduced for application in Ukraine. Considering the possible influence of both substances on the enzyme systems involved in the xenobiotic metabolism, potentiation of its carcinogenic action in the formulation can be expected. No genotoxic effect was revealed studying in vivo studies the mutagenic activity of both substances isolated. Therefore, both substances are epigenetic carcinogens with a promoter threshold mechanism of action. In this regard, the promoter action of these substances was studied by us in the mid-term test on a multi-organ model.

**The aim:** The purpose of our work was an experimental study of the carcinogenic action of benthialvalicarb-isopropyl and folpet – substances with ascertained carcinogenic activity, under the conditions of its simultaneous influence on the organism of laboratory animals (rats and mice).

**Materials and methods:** Toxicological, toxicometric (weight of animals, absolute, relative mass of internal organs) histological, microscopic, histochemical, and statistical methods were used in the study.

**Results and conclusions:** No combined action of folpet and benthialvalicarb-isopropyl on the proliferation of carcinogen-transformed hepatocytes and the formation of hyperplastic nodules expressing  $\gamma$ -glutamyltranspeptidases ( $\gamma$ -GTP) as markers of pre-tumor changes in hepatocarcinogenesis was revealed. This allows us to conclude that there is no modifying effect of the folpet on carcinogenicity.

**KEY WORDS:** carcinogenesis, benthialvalicarb isopropyl, folpet, combined action

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1274-1280

#### INTRODUCTION

Due to the growing population of people in the world and, correspondingly, with the increasing need for food, every year more and more plant protection products are used to increase crop yields, protect from pests and obtain better products. However, scientists have found that the application of pesticides has a significant negative impact on the human body [1].

American scientists in the 6-year study found a link between the effects of pesticides used in private households and the incidence of cancer, including lymphomas (Hodgkin's, non Hodgkin's), soft tissue sarcomas. The study was performed in children under the age of 15, whose parents

used pesticides during the processing of agricultural lands. In the 252 cases of diagnosed cancer, a link was established between the pesticide application and the oncopathology (odd ratio -  $\approx$ 3.7-4.0) [2].

Scientists from the UK, based on a broad database from 1959 to 1997, also estimated the relationship between the sickness rates in children of farmers who lived near farms where the territory was treated with pesticides, with the possible development of diseases such as bone cancer in children, brain cancer, nephroblastoma (Wilms' tumor) and leukemia. A statistically significant increase in the incidence of kidney cancer was found in these children [3].

It should also be noted that non-compliance to the proper

conditions for the storage and application of pesticides leads to pollution not only of the environment, but also the possible contamination of the agro-industrial complex workers' habitats. For example, in a survey conducted in Oregon, USA (1997), where most farm workers formed families of migrants from Latin America who are low in acquaintance with Good Agricultural Practice (GAP) rules, there is an increased risk for the health of their families' members, as they borne the residual amounts of pesticides from work to home on clothing, skin, hair, tools and vehicles, thereby endangering themselves and their relatives [4].

Studies in Sweden, Denmark and Finland indicate that more than 60% of breast cancer-related diseases in women are due to environmental contamination with organic solvents and pesticides. Provocative effects of pesticides on the development of breast cancer have been shown in experiments on rats. Pesticides accelerated the growth of tumors and had a genotoxic effect. These chemicals have been classified as triggering tumors (mutagens, or genotoxic), or tumor promoters (endocrine disruptors), thus, they may affect any of the stages of breast cancer development [5].

It is known that pesticides have both short-term and long-term effects of the action on the human body. The United Nations registers more than 2 million poisonings and thousands of deaths annually caused by pesticides. Concerning the long-term effects of pesticides, they include increasing the risk of cancer, disorders of nervous, immune, reproductive systems. An analysis of the studies' results indicated the relationship between certain types of cancer with particular pesticides [6]. Today, taking into account the growth rates of the agricultural crop protection means market and the expansion of the range of mixed and combined pesticides, there is a need for a more in-depth study of its possible effects on the environment and the human body.

Recently, a new fungicide, which is a mixture of two active substances, namely, benthialavalcarb isopropyl and folpet was introduced for application in Ukraine [7]. Benthialavalcarb isopropyl is a new fungicide in Ukraine recommended for application as a part of mixture in crop protection products. Both active substances are studied according to international requirements and are registered in a number of countries. In accordance with the existing regulations, hygienic norms and safe application regulations are separately substantiated for both pesticides. As a result of these studies, the carcinogenic effect of folpet observed in mice and benthialavalcarb isopropyl – in rats and mice. The mechanism of carcinogenesis of benthialavalcarb isopropyl is epigenetic, promoter, but according to the US EPA experts is not clear enough. In view of the above-mentioned, it can be predicted that a mixture of these substances can modify its carcinogenic effect due to the influence of benthialavalcarb-isopropyl on the system of multipurpose oxidases, and the folpet on the content of glutathione [7-11]. Taking into account the possible influence of both substances on the enzyme systems involved in the xenobiotic metabolism, potentiation of its carcinogenic

action in the pesticide formulation can be expected.

The research of mutagenic activity of both substances revealed no genotoxic effect in the *in vivo* studies. Therefore, both substances are epigenetic carcinogens with a promoter threshold mechanism of action [7-13]. In connection to this, we studied the promoter action of these substances in the mid-term test on a multi-organ model [14].

## THE AIM

Aim of the work: experimental study on the carcinogenic effects of pesticides with ascertained carcinogenic activity under the conditions of its simultaneous influence on the organism of laboratory animals (rats and mice).

## MATERIALS AND METHODS

Combined fungicide contains 17.5 g/kg of benthialavalcarb isopropyl (1.75%) and 500.0 g/kg of folpet (50%) [12].

Experiments were performed on 45 male Wistar Han, SPF rats weighing  $130 \pm 5.9$  g, obtained from the "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, MoH, Ukraine" nursery.

After randomization, animals were divided into three groups: 1 group (negative control) received water with OP-10 (wetting agent 0.05% technical preparation), group 2 received an aqueous suspension of OP-10 with a combined preparation, group 3 received aqueous a suspension of OP-10 with triadimefon, which is a hepatocarcinogen, and showed a positive effect in the mid-term test [14].

As a multiorgan initiator of carcinogenesis, the combined effect of N-nitrosodiethylamine (NDEA) (100 mg/kg b.w. per day), N-methyl-N-nitrosourea (MNU) (20 mg/kg b.w. per day), N-nitroso-bis 2-hydroxypropylamine (NDHPA) (3.7 mg/kg b.w. per day) on male Wistar Han rats was used. Initiation of carcinogenesis was activated by sequential administration to rats. The dose of the combined preparation according to the protocol of the experiment (0.05% of the diet) was determined at the level of 100.0 mg/kg [14].

The research was performed on a multi-organ model, which is used in the study of carcinogenicity of chemicals as a pre-screening test, as well as to study the mechanism of carcinogenic action of chemicals [15-16]. The administration of NDEA-MNU-NDHPA carcinogens to rats led to the initiation of carcinogenesis in many organs: the liver, lungs, thyroid gland, esophagus, stomach, small and large intestine, pancreas, kidneys, prostate, bladder. The subsequent administration of studied pesticides to the animals allows determining its promoter activity in the development of tumors in these organs. Since the animals have previously received a complex of carcinogens, the doses of these substances, which should not cause toxic effects, are usually 0.05% of the diet [14].

Scheme of administration of carcinogens and test substances is presented in Fig.1.

The purpose of the second experiment was to study the effect of benthialavalcarb-isopropyl on the folpet induction of cytotoxic and proliferative changes as potential pre-tu-

weeks			
0	2	4	24
↓▼▼▼▼			
Group 1	***	Water+OP-10	
↓▼▼▼▼			
Group 2	***	.....Combined fungicide+OP-10.....	
↓▼▼▼▼			
Group 3	***	.....Tridimephon+OP-10.....	

Footnotes: ↓ - intraperitoneal injection of 100 mg/kg DENA;  
▼ - intraperitoneal injection of 20 mg/kg MNU twice a week;  
\*\*\* - adding 0.01 % NDHPA solution to drinking water;  
..... - intragastric administration of test substance.

Figure 1. Scheme of the experiments

mor conditions in the duodenum in mice. Substances were admixed to the diet in a ratio close to the content in the formulation and fed. 30 sexually mature male mice CD-1, SPF (from the same nursery), with a body weighing 23.0±1.1 g were used in the experiment. They were divided into three groups after randomization: 1 group - control; Group 2 received folpet (purity 94%); Group 3 received folpet (purity 94%) and benthiavalicarb isopropyl (purity 97.64%).

Substances were administered with diet at concentrations similar to its contents in the formulation: 700 ppm (folpet) to mice of group 2 and 80 ppm (benthiavalicarb isopropyl) and 700 ppm (folpet) to mice of group 3. Approximately, it corresponded to doses of 80 mg/kg and 3.5 mg/kg. Control animals received only feed. The substances were admixed to chopped diet daily and administered on an empty stomach for 28 days. After the animals ate food with substances additional to the diet feed added in the feeder. Experimental research meets the requirements of the Bioethics Commission on Humane Animal Treatment [17].

The animals were euthanized in a special chamber by inhalation flow of carbon dioxide, in compliance with the rules of humane treatment of animals, in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Experimental Animals, EC 86/609 [14]., CO<sub>2</sub>-box for euthanasia was used for this purpose.

All animals were subjected to an autopsy with compulsory macroscopic examination for the presence of visible gross lesions of the internal organs and tissues. Before the autopsy, at the external examination of the animal, all deviations from the norm were recorded. A registration, description, count of all changes and tumors with different

localization in all, without exception, laboratory animals were carried out.

The samples of stomach, and duodenum were taken for histological examination, the absolute and relative mass of the thyroid gland, liver and kidneys were determined in the mice. The samples from the liver, as well as organs and tissues with detected pathological changes were taken in the rats. The same localization of excision was followed in all animals.

Statistical data were calculated by Excel 2010 software package, “Statistica 6.0, Stat Soft 31415926535897”

## RESULTS AND DISCUSSION

According to the literature, benthiavalicarb isopropyl has been tested for the presence of carcinogenic properties in chronic experiments in two species of animals [7, 8]. Findings indicated the following: experimental groups of mice received benthiavalicarb isopropyl per os with diet for 78 weeks in the dose range of 2.7-927.8 mg/kg b.w; rats received the substance with diet for 104 weeks in the range of 2.5-649.4 mg/kg b.w. An increase in the incidence of liver and thyroid tumors was observed in mice in high doses. An increase in the incidence of tumors was not observed at doses of 13.7 mg/kg b.w. in males and 18.6 mg/kg b.w. in females. An increase in the incidence of liver tumors and tumors of the uterus was observed in male and female rats received high doses of benthiavalicarb-isopropyl, correspondently. Tumor growth was not observed at doses of 2.5 mg/kg b.w. in males and 3.2 mg/kg b.w. in females.

The genotoxic activity of benthiavalicarb-isopropyl in



**Table I.** Average number and area of hyperplastic nodules in the liver of rats

Statistic parameters	Square <sup>2</sup> of the nodules, mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup>	Number <sup>3</sup> of nodules/cm <sup>2</sup>	Average square of nodules, mm <sup>2</sup>
Group 1. Negative control (n = 9)			
M±SD	0,76±0,67	93,34±68,81	0,007±0,003
Mediana	0,64	76,08	0,007
Group 2. Preparation (n = 10)			
M±SD	0,812±0,64	94,68±72,06	0,008±0,002
Mediana	0,600	79,42	0,008
% of mean out of control	82	89	113
% of mediana out of control <sup>2</sup>	81	88	112
P	0,13 <sup>3</sup>	0,34 <sup>3</sup>	0,22 <sup>4</sup>
Group 3. Positive control, Triadimefon (n = 10)			
M±SD	1,42±0,88	134,53±71,90	0,0102±0,002
Mediana	1,27	126,87	0,0103
% of mean out of control	187	144	151
% of mediana out of control	199	167	151
p	0,13 <sup>3</sup>	0,34 <sup>3</sup>	0,01 <sup>4</sup>

Footnotes: M – arithmetic mean; n – number of test animals; SD – standard deviation ;

1 – % of mean values in experiment/negative control;

2 – % mediana values in experiment/negative control;

3 – Kruskal–Wallis test;

4 – Mann-Whitney U Test.

the study of its mutagenicity in the set of standard tests was not detected. Mechanisms of carcinogenic action are epigenetic - promoter. Benfluralin isopropyl induces liver and thyroid gland tumors by phenobarbital mechanism, as an inducer of cytochrome P-450. The mechanism of uterine tumors formation is not clear enough. EPA experts have classified benthialicarb isopropyl as a potential carcinogen for humans.

Folpet has been studied in chronic experiments on rats and mice. Oncogenic effect was revealed only in mice. An increase in the incidence of malignant tumors of the duodenum was observed in doses higher than 47 mg/kg b.w., and pre-tumor changes in the mucous membrane were observed at doses higher than 16 mg/kg b.w.

The main pathway for the metabolism of benthialicarb isopropyl is via glutathione conjugation, followed by the formation of mercapturic acid and methyl sulfides.

The mechanism of toxic, including carcinogenic, effect of folpet is due to the interaction of this substance with SH-groups of cell biosubstrates, resulting in a sharp decrease of glutathione content in tissues. Given that glutathione is necessary for the detoxification of benthialicarb-isopropyl, reducing its concentration in tissues can inhibit the excretion of the latter from the body. In addition, glutathione plays an important role in carcinogenesis [15].

Thus, simultaneous administration of both substances with a molar ratio of 1:36 in the formulation can change its toxic, including carcinogenic effect.

Effect of folpet on hepatocarcinogenicity of benthialicarb-isopropyl in the formulation.

No mortalities occurred during the experiment in the control and experimental groups. No treatment-related clinical signs were observed. Behavior, appearance, motor activity of rats in all groups during the experiment did not change. Feed and water consumption was not affected. No symptoms of toxic effects of the preparation were detected.

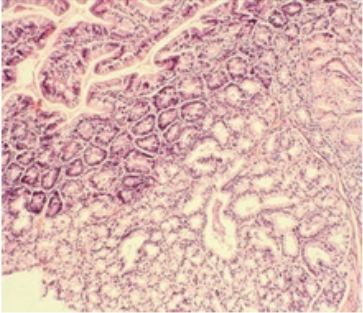
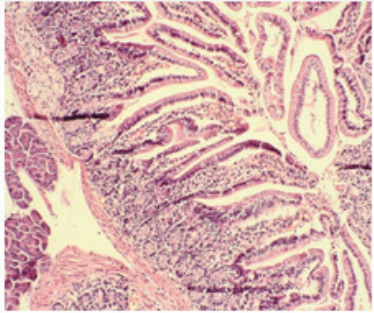
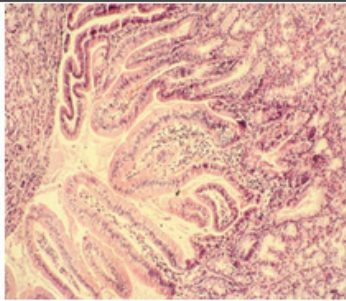
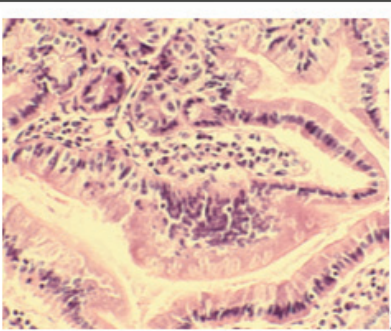
Macroscopic examination revealed no treatment-related gross lesions. Summarized data on histochemical studies are presented in the table I.

The research was conducted on the model proposed by Ito [14, 18], which is based on the initiation of hepatocytes by carcinogens, resulting in their transformation into tumor cells. Preneoplastic foci are formed in the liver tissue when proliferated carcinogen-transformed cells, and subsequently – hyperplastic nodules.

Transformed cells express the  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase enzyme ( $\gamma$ -GTP), which is a histochemical marker of preneoplastic changes. The presence, number and size of hyperplastic  $\gamma$ -GTP positive nodules in the liver tissue are the main criteria for determining the promoter activity of the test compound [14, 19, 20].

A statistically significant increase by 51% of the average area of nodules positive for  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase was found in animals receiving hepatocarcinogen triadimefon ( $p \leq 0,01$ ).

The total specific area of nodules per cm<sup>2</sup> and the specific number of nodules per cm<sup>2</sup> have not changed significantly, but were increased by 99% and 67%, respectively. The obtained data can be the evidence to the adequacy of the chosen model. Against the background of these results, the

Animal group	Morphological and histological changes	
Group 1 – negative control (Water per os)	No changes observed	
Group 2 (folpet, 80 mg/kg)	 2.1	 2.2
	Dilatation of duodenal glands, 200x	Hypertrophy of the duodenal villi, 200x
Group 3 (folpet 80 mg/kg + benthiavalicarb-isopropyl 3 mg/kg)	 2.3	 2.4
	Hypertrophy of the duodenal villi, 200x	Hypertrophy and hyperplasia of the villi of the duodenum, 400x

**Figure 2.** Histomorphological changes in the duodenum. Staining with hematoxylin and eosin. №№2.1-2.3 200x, №2.4 – 400x.

values of the above indicators did not differ from the negative control in animals that received a combined pesticide. The total specific area of nodules per cm<sup>2</sup> and the specific number of nodules per cm<sup>2</sup> were not statistically significantly changed and were reduced in comparison with the control by 18% and 12%, respectively. At the same time, a statistically significant increase by 12% in the average area of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase positive nodules was detected.

Thus, a fungicide with two active substances did not induce an increase in the number and the size of GTP nodules, which suggests that folpet has no modifying effect on the carcinogenicity of the benthiavalicarb isopropyl in the formulation.

The obtained results showed that administration of the mixture of benthiavalicarb-isopropyl and folpet in the preparation to rats for 24 weeks did not cause changes in the general condition of the organism and death of animals, as well as statistically significant unidirectional changes in the average body weight and its growth. Autopsy of the

rats and the macroscopic examination of the body and internal organs in most animals revealed no pathological abnormalities.

Influence of benthiavalicarb-isopropyl on induction of the pre-tumor conditions in the duodenum by folpet.

No treatment-related death of animals and clinical manifestations of toxic effects during the experiment were observed when benthiavalicarb-isopropyl with folpet administered with feed, as well as folpet alone. Behavior, appearance, motor activity in all groups during the experiment did not change. Animals eagerly ate feed and water consumption was not affected.

No changes in the body weight found in test animals compared with the control.

Administration of benthiavalicarb-isopropyl and folpet to the mice during the experiment in the studied doses did not cause systemic toxic effects on the organism.

Animals were euthanized on day 29 of the experiment. All animals were subjected to an autopsy with compulsory mac-

roscopic examination for the presence of visible pathological changes of the internal organs and tissues. No differences in the appearance, shape and color of the internal organs and tissues were revealed in the external examination and autopsy of both control and experimental animals.

Histomorphological studies of thyroid gland, liver, kidney, stomach, duodenum and cecum were performed (Figure 2).

No proliferation of carcinogen-transformed cells observed and the formation of hyperplastic nodules expressing the  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase enzyme ( $\gamma$ -GTP), which is a histochemical marker of pre-tumor changes, has not been revealed under the influence of the mixture of benthialdicarb-isopropyl and folpet on the body of rats in the liver tissues. The total specific area of nodules per  $\text{cm}^2$  and the specific number of nodules per  $\text{cm}^2$  were not statistically significantly changed, and were reduced by 18% and 12%, respectively, compared with negative controls. However, the average area of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase positive nodules increased by 12% ( $p \geq 0.05$ ). These rates were significantly higher in animals from the positive control group who received hepatocarcinogen triadimefon.

According to literature, it is known that benthialdicarb-isopropyl administered via single intragastric injection at a dose of 2000 mg/kg did not initiate hepatocarcinogenesis in rats on the model of "NDEA-hepatectomy" [8].

An increase in the proliferative activity of rat liver cells was observed at the benthialdicarb-isopropyl administration in doses higher than 10 mg/kg b.w. for 7 days (cumulative dose – 70 mg/kg b.w.) [8]. Chronic administration of this substance to rats was only 2 mg/kg b.w. (cumulative dose – 240 mg/kg m.t.) in our experiment; therefore the increase in the size of the node was not statistically significant. However, it was found that captan, a substance similar to folpet by the mechanism of action, caused a positive effect in rats on the model of "NDEA-hepatectomy" hepatocarcinogenesis. Therefore, one should expect an increase in the size of nodules when animal organism exposed to the combined fungicide.

Absolute and relative weight of the liver of rats receiving a mixture of benthialdicarb-isopropyl and folpet was not different from that of control animals, which also confirms the above data on the absence of promoter effect.

No changes in the absolute and relative mass of the brain, thyroid gland, kidneys, spleen, or the heart of animals receiving a combined fungicide have been observed. These animals have a statistically significant increase in the absolute and relative mass of the adrenal glands, as well as insignificant – pancreatic and prostate glands, which indicates their functional tension.

The revealed pathological changes in other organs were isolated incidents in all groups. Among the revealed pathology of other localization, it should be noted, first, single tumors in the duodenum and small intestines, as well as seminal vesicles, found in animals receiving a combined preparation. However, it should be mentioned that the neoplasm of such localization is also found in the rats of the positive control group. Such type of pathology has not been

observed in animals from the group of negative control. Therefore, these results may indicate a weak, non-specific promoter effect of fungicide.

Studying the effect of benthialdicarb isopropyl on the induction of the pre-tumor state in the duodenum by folpet, mice did not show any toxic effects during the experiment and no mortalities observed. Folpet administered to mice in a dose close to the minimum active one. The dose of benthialdicarb isopropyl was picked up taking into consideration the ratio of it in the combined fungicide.

During examination and macroscopy of the internal organs of the mice no pathological abnormalities were revealed.

Absolute and relative weights of organs target to benthialdicarb isopropyl and folpet toxic effects on the mice organism – liver and kidney – did not change, while the mass of thyroid gland decreased by 19% and 22%, respectively. It is known that benthialdicarb-isopropyl disrupts homeostasis of thyroid hormones, which results in the formation of adenomas in mice. The same decrease in this index, found in animals receiving folpet only, eliminates the effect of benthialdicarb-isopropyl. Consequently, the revealed changes in the mass of the thyroid gland under the influence of folpet are functional.

Nonspecific morphostructural changes in the tissues of the thyroid gland, liver, kidneys, stomach, duodenum and cecum were found in both the experimental and control animals according to the results of histological studies. Dilatation of duodenal glands (Fig. 2.1); lymphoid leukocyte infiltration of the mucous membranes and hypertrophy of villi (Fig.2.2) was revealed in the part of mice receiving folpet. Several animals receiving folpet and benthialdicarb isopropyl showed both hypertrophy and hyperplasia of the villi of the duodenal mucosa (Fig. 2.3, 2.4). And if hypertrophy of villi is noted in some cases, but in all groups, including control, then hyperplasia was revealed only in animals receiving folpet and benthialdicarb isopropyl. However, insignificant severity and low incidence (in 2 out of 10 animals) do not allow them to be unambiguously associated with the combined effect of benthialdicarb-isopropyl and folpet.

## CONCLUSIONS

1. The carcinogenic action of benthialdicarb isopropyl and folpet was studied on a multiorgan model of NDEA-MNU-NDHPA in rats at simultaneous administration to animals in doses that could really affect the human body under conditions of the combined fungicide application.
2. No combined action of folpet and benthialdicarb-isopropyl on the proliferation of carcinogen-transformed hepatocytes and the formation of hyperplastic nodules expressing  $\gamma$ -glutamyltranspeptidases ( $\gamma$ -GTP) as markers of pre-tumor changes in hepatocarcinogenesis was revealed. This allows us to conclude that there is no modifying effect of the folpet on carcinogenicity.
3. An increase in the total number of single tumors of different localization can be estimated as a non-specific promoter action of the combined fungicide.



4. The combined effect of benthiavalicarb isopropyl on induction of the pre-tumor states in the duodenal mucosa in mice by folpet was not observed under the conditions of the performed experiment.

## REFERENCES

1. Andy Leadbeater, Ulrich Gisi. The challenges of chemical control of plant diseases. *Plant pathology in the 21st century*. ICPP, Vol. 1. p. 4
2. Jack K. Leiss, David A. Savitz. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health*. February 1995, Vol. 85, 2:249-252.
3. N.T. Fear, E. Roman, G. Reeves, B.Pannett. Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the role of pesticides (1998 Cancer research Campaign). *Br J Cancer*. 1998. 77(5): 825-829.
4. L. A. McCauley, M. R. Lasarev, G. Higgins, J. Rothlein, J. Muniz, C. Ebbert, J. Phillips. Work characteristics and pesticide exposures among migrant agricultural families: a community-based research approach (Children's health article). *Environ Health Perspect*. May 2001. Vol. 109. 5:533-538.
5. Yvonne Marie Coyle. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2004. 84:273-288.
6. Leo Horrigan, Robert S. Lawrence, and Polly Walker. How Sustainable Agriculture Can Address the Environmental and Human Health Harms of Industrial Agriculture (Research Review). *Environ Health Perspect*. May 2002. Vol. 110.5:445-456
7. US EPA. Benthiavalicarb-Isopropyl; pesticide tolerance. *Federal Register*. 2006. 7313:51998-52003
8. USEPA. Cancer Assessment Document. Evaluation of the Carcinogenic Potential of Benthiavalicarb-isopropyl. *Cancer Assessment Review Committee, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs*. October 18, 2005.
9. US EPA. Folpet; pesticide tolerance. *Federal Register* 2004 69:52182-52192.
10. EFSA. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance benthiavalicarb: EFSA Scientific Report. 12 July 2007. 107. p. 1-81
11. EFSA. Conclusions on Pesticide Peer Review. Peer review of the pesticide risk assessment the active substance folpet (Question No. EFA-Q-2009-605). EFSA. *Scientific Report Conclusion on the peer review of folpet*. Parma, Italy: EFSA. 2009. 297:1-80.
12. HSDB: BENTHIAVALICARB ISOPROPYL CASRN: 177406-68-7. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7501>
13. Cohen S. M, Gordon E.B., Singh P, et al. Carcinogenic mode of action of folpet in mice and evaluation of its relevance to humans. *Crit Rev Toxicol*. 2010. Vol. 40. 6:531-545.
14. N Ito, K Imaida, M Hirose, and T Shirai. Medium-term bioassays for carcinogenicity of chemical mixtures. *Environ Health Perspect*. 1998 Dec; 106 (Suppl 6):1331-1336.
15. Jernstrom B, Morgenstern R, Moldeus P. Protective role of glutathione thiols and analogues in mutagenesis and carcinogenesis. *Basic Life Sci*. 1993. 61:137-47.
16. The Use of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation. The IARC Scientific Publications No. 146. Edited by D.B. McGregor, J.M. Rice and S. Venitt. Lyon, IARC. 1999. 539 p.
17. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986. 51 p.
18. E.A. Bagley, N.M. Nedopytanska, V.S. Lisovska, O.V. Reshavka. Avermectin Influence to NDEA Initiated Hepatocytes of Rats. *Modern Problems of Toxicology, Food and Chemical Safety*. 2011; 1-2:22-26.
19. Lojda Z., R.Gossrau, T.Shibler. *Gistohimija fermentov. Laboratornye metody*. M.:Mir. 1982. 270 p.
20. Hiroyuki Tsuda, Shoji Fukushima, Hideki Wannibuchi et al. Value of GST-P Positive Preneoplastic Hepatic Foci in Dose-Response Studies of Hepatocarcinogenesis: Evidence for Practical Thresholds with Both Genotoxic and Nongenotoxic Carcinogens. A Review of Recent Work. *J. Toxicol. Pathol*. 2003. Vol.31.1:80-86.
21. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, Risk Assessment Forum, U.S.Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. 2005.

### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## CORRESPONDING AUTHOR

**Sergii Omelchuk**

Saliutna str. 25A, ap.6, 04111, Kyiv, Ukraine  
e-mail. [sergii.omelchuk@nmu.ua](mailto:sergii.omelchuk@nmu.ua)

**Received:** 10.06.2018

**Accepted:** 08.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## MORPHOLOGICAL DYNAMICS OF BONE TISSUE REPARATIVE REGENERATION DURING THE IMPLANTATION OF BIOCOMPOSITE "SYNTEKOST" INTO THE CAVITY OF THE TRAUMATIC DEFECT OF THE ILIAC CREST OF A RABBIT IN THE EXPERIMENT

### MORFOLOGICZNA DYNAMIKA REGENERACJI NAPRAWCZEJ TKANKI KOSTNEJ PO IMPLANTACJI BIOKOMPOZYTU "SYNTEKOST" W MIEJSCE POURAZOWEGO UBYTKU GRZEBIENIA BIODROWEGO W MODELU EKSPERYMENTALNYM U KRÓLIKA

Vasyl Kishchuk<sup>1,2</sup>, Oleksandr Bondarchuk<sup>1,2</sup>, Ihor Dmitrenko<sup>1,2</sup>, Andrii Bartsihovskiy<sup>1</sup>, Kateryna Lobko<sup>1</sup>, Yaroslav Grytsun<sup>1,2</sup>, Andrii Isniuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PIROGOV VINNITSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNITSA, UKRAINE

<sup>2</sup>PIROGOV VINNITSA REGION CLINICAL HOSPITAL, VINNITSA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** The problem of bone tissue regeneration and the development of the methods of directional influence on bone healing processes are one of the most urgent problems of modern medicine. The question of bone tissue posttraumatic regeneration is particularly important with regard to military conflicts, ecological and technological disasters, and has social and economic relevance, connected with the necessity of long-term treatment and medical rehabilitation.

**The aim:** The objective of the work is the experimental evaluation of bone tissue reparative regeneration during the implantation of biocomposite "Syntekost" (patent for invention №98573 dated 25.05.2012 Ukraine), and also dynamics determination of bone tissue reparative regeneration after its application during a year.

**Materials and methods:** The experiment was carried out on 24 rabbits. All the rabbits were divided into three groups. Penetrating bone damages on the edge of the proximal tibial metaphysis and diaphysis with the diameter of 2,2 mm were formed in the rabbits of the first group using intravenous anesthetic and the dynamics of the reparative regeneration of bone tissue of the iliac crest was studied in 6, 9 and 12 months, without using composite "Syntekost" (control group – 8 rabbits). Penetrating bone damages on the edge of the proximal tibial metaphysis and diaphysis with the diameter of 2,2 mm were formed in the rabbits of the second group and biocomposite "Syntekost" was implanted into them (8 rabbits). Penetrating bone damages on the edge of the proximal tibial metaphysis and diaphysis with the diameter of 2,2 mm were formed in the rabbits of the third group and biocomposite "Syntekost" was implanted into them together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite (8 rabbits).

**Results:** In all stages the research showed the significantly higher percentage of splenial bone tissue both in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in comparison with the one of the rabbits that didn't have biocomposite "Syntekost" implanted after having been injured ( $p < 0,05$ ). In all stages of the research the rabbits that had biocomposite "Biokost" implanted together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite had the significantly higher percentage of neogenic splenial bone tissue and the significantly lower percentage of biocomposite "Syntekost" comparing to the ones of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** The application of blood plasma and ossein-hydroxyapatite accelerates bone tissue regeneration and the process of biodegradation of biocomposite "Syntekost" throughout the experiment. In all stages of the experiment no toxic influence of biocomposite "Syntekost" on the surrounding bone tissue was found.

**KEY WORDS:** biocomposite "Syntekost", posttraumatic regeneration of bone tissue, ossein-hydroxyapatite, osteogenesis, iliac bone, biodegradation

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1281-1288

#### INTRODUCTION

The problem of bone tissue regeneration and the development of the methods of directional influence on bone healing processes are one of the most urgent problems of modern medicine. The question of posttraumatic regeneration of bone tissue is particularly important with regard to military conflicts, ecological and technological disasters, and has social and economic relevance, connected with

the necessity of long-term treatment and medical rehabilitation [1]. The usage of biomaterials for the production of bone tissue substitutes is of a particular importance for bone tissue posttraumatic regeneration. Biomaterials, used for transplantation, must meet chemical, mechanical and biological characteristics of bone tissue [2-5]. Chemical criteria require absence of undesirable chemical reaction with tissues and corrosion [6-8]. Mechanical characteris-



tics of bioceramics must be close to the ones of the bone. Biological criteria require absence of the organism's immune system's reaction, existence of through pores with the diameter of 100-150  $\mu\text{m}$  for bone tissue to extend into the transplant and for the stimulation of the process of ossification. Some authors used body's response to transplantation as the criterion for their adaptability and divided all the materials into 3 groups [5]: 1) toxic (causing necrosis of surrounding tissues) – the majority of metals; 2) bioinert (nontoxic, but biologically inactive) – ceramic materials based on  $\text{Al}_2\text{O}_3$  i  $\text{ZrO}_2$ ; 3) bioactive (nontoxic, biologically active, attach to bone tissue) – calcium phosphate, ceramics based on calcium phosphate, bioglass. However, despite the wide variety of materials, most of them do not meet the requirements in chemical, biological, mechanical characteristics [9-11]. Recently, the usage of the composites based on organic matrix and biodegradable hydroxyapatite has become a promising area of the development of bioceramics [12-14] – LLC "Promtekhreserv" (the production of bioactive ceramic composite for bone tissue recovery "Syntekost", Technical Requirements of Ukraine 33.1-31280163-001 : 2005). The structure of biodegradable composites is similar to the structure of bone tissue and during bone tissue regeneration it is a source of mineral and organic matters. When using biodegradable implants, their rapid biodegradation and substitution by bone tissue take place [15-17]. However, despite the significant advances in the development and application of biodegradable composites during bone tissue regeneration, the influence of the internal and external environments on the bone tissue regeneration process remains unknown. Thus, finding optimal materials for the replacement of bone defects is an important medical and social problem and conducting complex experimental and clinical researches is required to solve it.

## THE AIM

The objective of the work is the experimental evaluation of the reparative regeneration of bone tissue during the implantation of biocomposite "Syntekost" (patent for invention №98573 dated 25.05.2012 Ukraine), and also dynamics determination of the reparative regeneration of bone tissue after its application during a year.

## MATERIALS AND METHODS

The experimental part of the research was carried out on 24 rabbits. All the rabbits were divided into three groups. Penetrating bone damages on the edge of the proximal tibial metaphysis and diaphysis with the diameter of 2,2 mm were formed in the rabbits of the first group using intravenous anesthetic and the dynamics of reparative regeneration of bone tissue of the iliac crest was studied in 6, 9 and 12 months, without using composite "Syntekost" (control group – 8 rabbits). Penetrating bone damages on the edge of the proximal tibial metaphysis and diaphysis with the diameter of 2,2 mm were formed in the rabbits

of the second group and biocomposite "Syntekost" was implanted into them (8 rabbits). Penetrating bone damages on the edge of the proximal tibial metaphysis and diaphysis with the diameter of 2,2 mm were formed in the rabbits of the third group and biocomposite "Syntekost" was implanted into them together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite (8 rabbits).

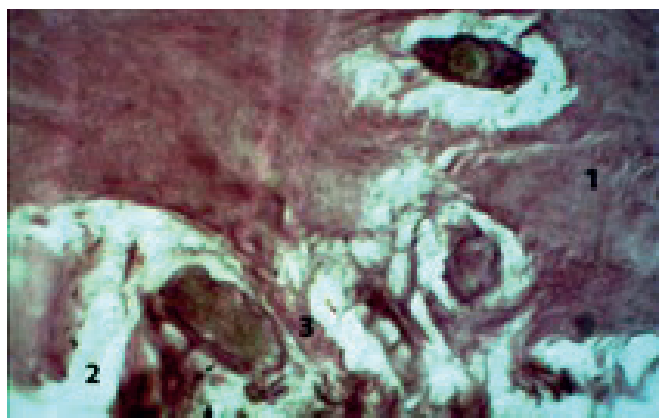
The percentage of neogenic compact bone tissue and rough fibrous bone tissue in the rabbits of the control group and the percentage of neogenic compact bone tissue and rough fibrous bone tissue as well as the fragments of biocomposite "Syntekost" in the regeneration focus of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted and the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite were ascertained in 6, 9 and 12 months.

Surgical interventions were carried out according to the rules of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. To study the histological structure of the regenerate the rabbits had their tibia separated from soft tissues, after that the area intended for damage and implantation of biocomposite "Syntekost" was excised, fixed in a solution of 10% neutral formaldehyde, decalcified with a 5% formic acid solution, dehydrated in alcohols of increasing concentration and embedded in paraffin. Histologic sections, 10-12  $\mu\text{m}$  thick, were prepared, coloured with hematoxylin and eosin and studied with a light microscope. 100 point measuring grid was used for a morphometric research (Avtandilov G.G.). The morphometry programme included determinations of the relative amount of bone lamellae in the implant, rough fibrous bone tissue area, as well as the area with implant fragments. The research protocol envisaged the complete examination programme directly in the postsurgical period, as well as in 6, 9 and 12 months after performing the operation.

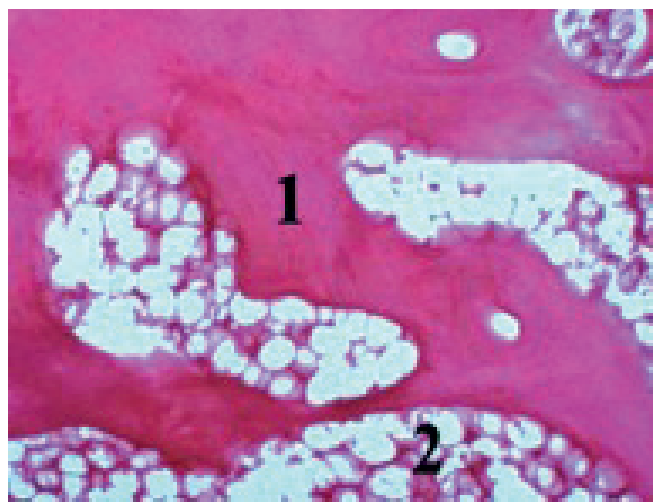
## RESULTS AND DISCUSSIONS

Immature rough fibrous bone tissue and bone lamellae, disposed in the form of cords, which formed wide loop-shaped reticulum were identified by microscopy of the histological sections of the control group rabbits' iliac crest in the area of regeneration in 6 months after causing damage. Neogenic splenial bone tissue is more pronounced in the peripheral zones of the focus of damage on the border with undamaged bone, whereas rough fibrous bone tissue fragments are located in the central zone of the regeneration focus. The structure of the bone tissue of the iliac crest of the rabbits of the control group beyond the regeneration zone was similar to the structure of the one of the intact rabbits, focuses of destruction or resorption were not discovered (pic. 3.1). The morphometric analyses showed that bone lamellae amounted to  $41,4 \pm 0,9\%$ , neogenic splenial bone tissue  $58,2 \pm 0,9\%$ ; (table I).

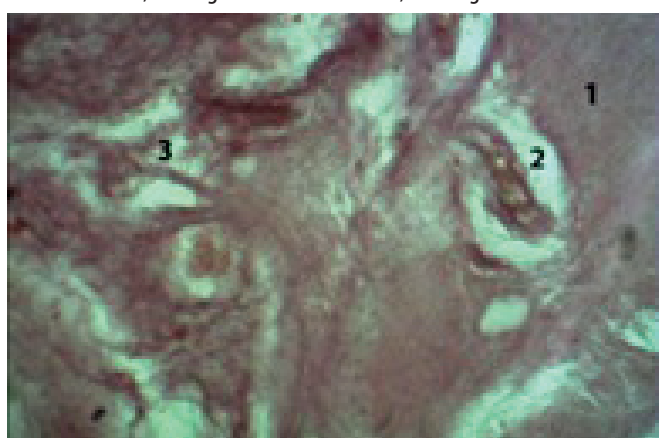
Bone lamellae, fragments of rough fibrous bone tissue and fragments of the mineral component of the biocomposite were detected by microscopy of the histological



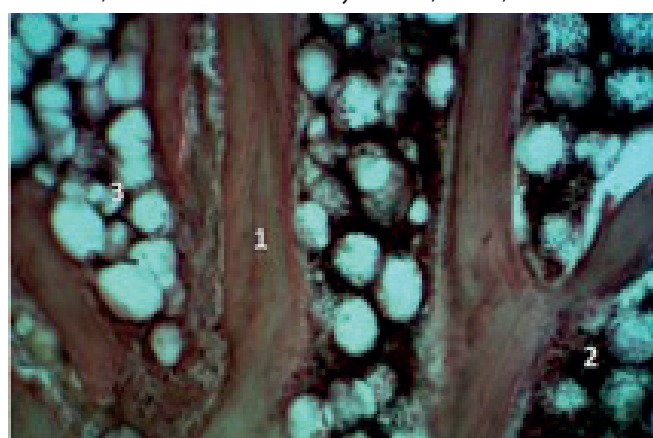
**Fig. 1.** The histological structure of the neogenic bone tissue and the transplant by the implantation of biocomposite "Syntekost" into the bone tissue of the iliac crest of a rabbit without adding blood plasma and ossein-hydroxyapatite in a 6-month period. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – fragments of bioceramics; 3 – rough fibrous bone tissue.



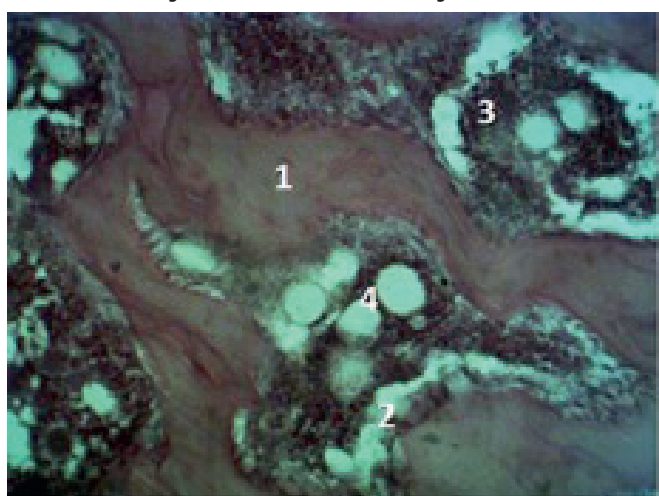
**Fig. 2.** The bone tissue of the iliac crest of an intact rabbit: 1 – bone trabecules; 2 – red marrow. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10.



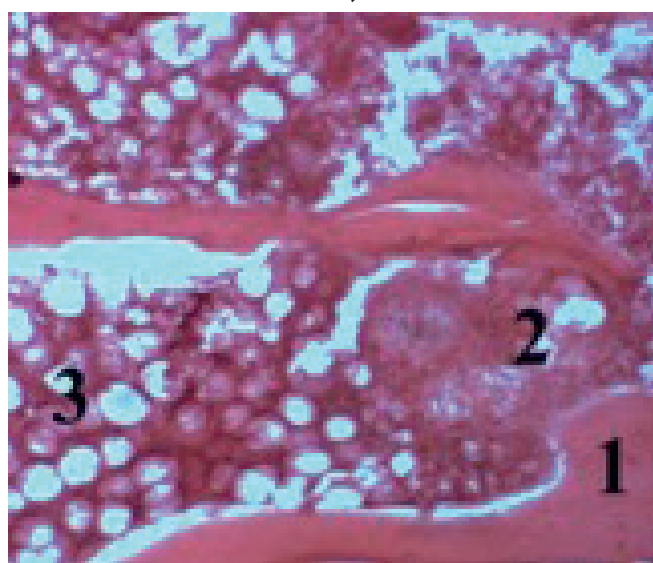
**Fig. 3.** The histological structure of the neogenic bone tissue and the transplant by the implantation of biocomposite "Syntekost" into the bone tissue of the iliac crest of a rabbit with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in a 6-month period. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone trabecules; 2 – fragments of bioceramics; 3 – rough fibrous bone tissue.



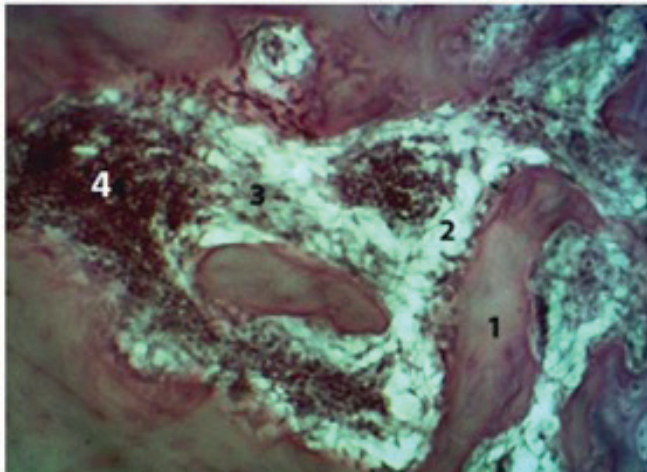
**Fig. 4.** The bone tissue of the iliac crest of the rabbits beyond the implantation zone in 6 months after the implantation of biocomposite "Syntekost" with the addition of blood plasma and ossein-hydroxyapatite into the iliac crest of a rabbit. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – red marrow; 3 – yellow marrow.



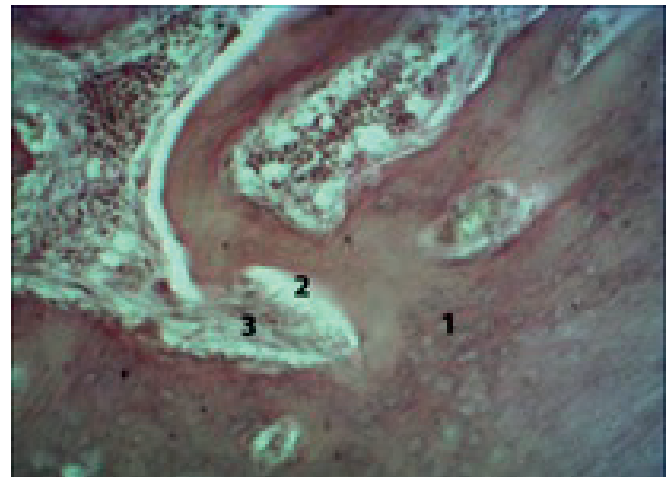
**Fig. 5.** The bone tissue of the rabbits' iliac crest beyond the implantation zone in 9 months after the implantation of biocomposite "Syntekost" into the bone tissue of the iliac crest with blood plasma and ossein-hydroxyapatite. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – fragments of bioceramics; 3 – red marrow; 4 – yellow marrow.



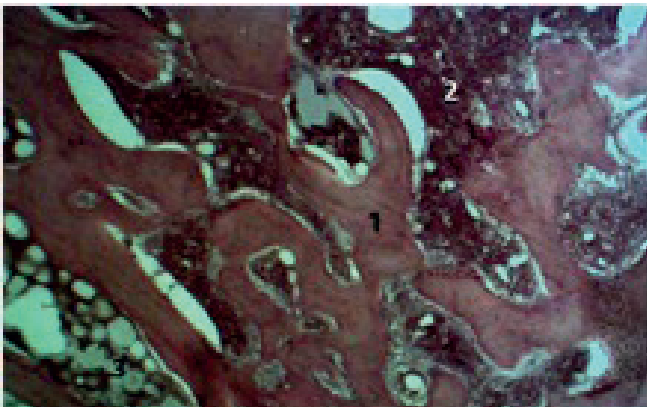
**Fig. 6.** Bone tissue of the animals of the control group, 9-month period: 1 – bone trabecules; 2 – rough fibrous bone tissue; 3 – red marrow. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10.



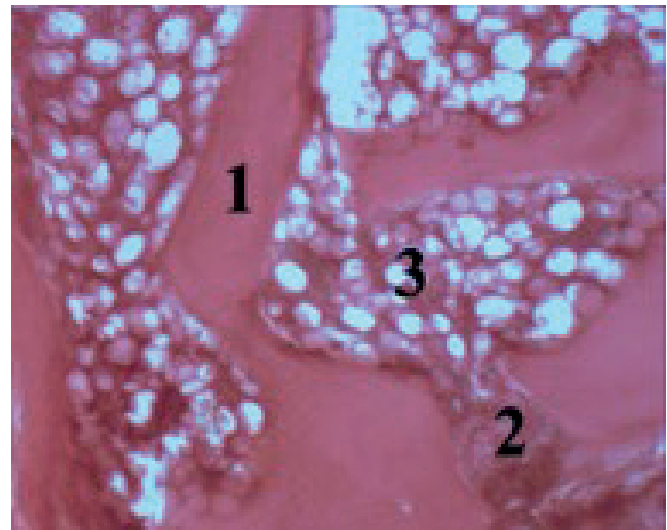
**Fig. 7.** The histological structure of the neogenic bone tissue and the transplant by the implantation of biocomposite “Syntekost” into the bone tissue of the iliac crest of a rabbit without adding blood plasma and ossein-hydroxyapatite in 9 months. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – blood vessels; 3 – rough fibrous bone tissue; 4 – red marrow.



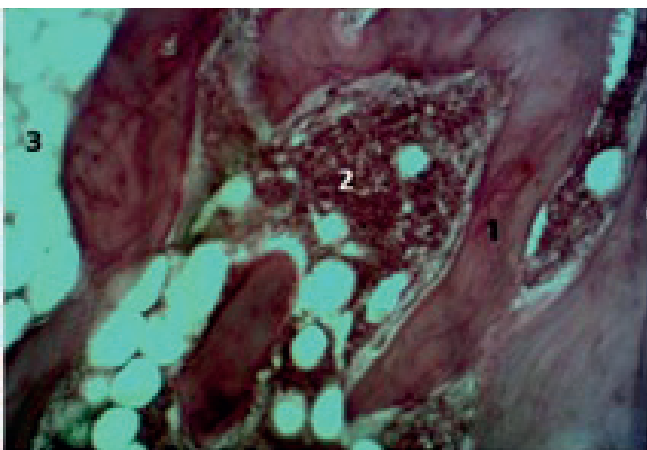
**Fig. 8.** The histological structure of the neogenic bone tissue and the transplant by the implantation of biocomposite “Syntekost” into the bone tissue of the iliac crest of a rabbit with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in 9 months. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – fragments of bioceramics; 3 – rough fibrous bone tissue.



**Fig. 9.** The histological structure of the neogenic bone tissue and the transplant after the implantation of biocomposite “Syntekost” into the bone tissue of the iliac crest of a rabbit without adding blood plasma and ossein-hydroxyapatite in 12 months. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – red marrow; 3 – yellow marrow.



**Fig. 10.** Bone tissue of the animals of the control group, 12-month period: 1 – bone trabeculae; 2 – rough fibrous bone tissue; 3 – red marrow. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10.



**Fig. 11.** The histological structure of the neogenic bone tissue and the transplant after the implantation of biocomposite “Syntekost” into the bone tissue of the iliac crest of a rabbit with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in 12 months. Hematoxylin-eosin, ob. 10., oc. 10. Keys: 1 – bone lamellae; 2 – red marrow; 3 – yellow marrow.

sections of the transplants of biocomposite “Syntekost” in the rabbits of the second group in 6 months. The fragments of the mineral component of the biocomposite can be seen in the form of cavities between bone lamellae and rough fibrous bone tissue after decalcification. Neogenic blood vessels ingrow deeply from the bone tissue of the iliac crest into the transplant, which points at the active process of bone tissue regeneration, which is closely connected with vascularization. Neogenic bone tissue is located in all parts of the ceramic implant, however, splenic bone tissue is more pronounced in its peripheral sections, whereas the fragments of rough fibrous bone tissue are more pronounced in the areas of the transplant, which are farther from the border between biocomposite “Syntekost” and iliac crest bone tissue. Neogenic bone

**Table I.** The percentage of bone lamellae and rough fibrous bone tissue in the rabbits of the control group and also the content of bone lamellae, rough fibrous bone tissue and the remains of the ceramic material in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted and in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite within the period of 6 months ( $M \pm m$ ).

Animal groups	Content, %		
	Bone trabecules	Rough fibrous bone tissue	The remains of the ceramic material
Group 1. The control group without the implantation of biocomposite "Syntekost"	41,4 ± 0,9	50,2 ± 1,1	0
Group 2. The implantation of biocomposite "Syntekost" without blood plasma and ossein-hydroxyapatite	45,4 ± 0,7	50,7 ± 0,8	3,2 ± 0,2
Group 3. The implantation of biocomposite "Syntekost" with blood plasma and ossein-hydroxyapatite	46,1 ± 0,3	50,5 ± 0,8	3,2 ± 0,2

lamellae are closely connected with the ceramic matrix of biocomposite "Syntekost", which points at the high rate of biocompatibility of the transplant. The morphometric analyses showed that neogenic bone lamellae amounted to  $41,4 \pm 0,9\%$ . Cavities, corresponding to the fragments of the bioceramics, were detected between the neogenic bone lamellae. The fragments of the bioceramics amounted to  $3,5 \pm 0,4\%$ , and were surrounded by rough fibrous bone tissue  $\pm 1,1\%$  correspondingly. Thus, in 6 months neogenic splenic bone was located at the periphery of the transplant, whereas rough fibrous bone tissue was in the centre of the implanted material. We also noted the complete conglutination of biocomposite "Syntekost" without adding blood plasma and ossein-hydroxyapatite with the bone tissue of the iliac crest. The bone structure of the iliac crest beyond the implantation zone is similar to the bone structure of the iliac crest of the intact rabbits, the areas of its destruction and resorption were not detected, which points at the absence of signs of toxicity of biocomposite "Syntekost".

In 6 months rabbits of the 3 group, which had biocomposite "Syntekost" implanted into the cavity of the defect of the iliac crest bone tissue together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite, had neogenic splenic bone tissue and rough fibrous bone tissue located irregularly all over the implanted material. Bone lamellae, disposed in the form of cords, ingrew into biocomposite "Syntekost" from the bone tissue of the iliac crest and formed a wide loop-like net on the border between the defect and undamaged bone, whereas rough fibrous bone tissue is located in the centre (pic. 3.3). The structure of the bone tissue of the iliac crest beyond the implantation zone was similar to the structure of the bone tissue of the intact rabbits' iliac. Bone lamellae formed a wide loop-like net, in the meshes of which red and yellow marrows were located. Dystrophic changes of the bone tissue, the formation of a connective tissue capsule around the transplant, inflammatory reaction or reject phenomena were not observed in the implantation zone.

The morphometric analyses of the regeneration focus of the control group rabbits and of the rabbits of the second and the third groups showed a higher percentage of bone lamellae in the rabbits of the second and third groups, which had biocomposite "Syntekost" implanted.

By morphometric analyses of the transplant of biocomposite "Syntekost" with the addition of blood plasma and ossein-hydroxyapatite as the osteogenesis stimulant, the significantly higher percentage of bone lamellae was determined in these samples in a 6-month period, while the percentage of rough fibrous bone tissue was significantly lower than in the rabbits that had the transplant of biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite. The percentage of bioceramics' fragments in these samples was significantly lower than in the rabbits that had the transplant of biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite.

Thus, in 6 months the significantly higher percentage of splenic bone tissue was discovered both in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in comparison with the one of the rabbits that didn't have biocomposite "Syntekost" implanted after having been injured. In 6 months the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite as the osteogenesis stimulant had the significantly higher percentage of neogenic splenic bone tissue in comparison with the one of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the significantly lower percentage of biocomposite "Syntekost" comparing to the one of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite, ( $p < 0,05$ ). This proves the stimulant effect of the components of blood plasma and ossein-hydroxyapatite on the bone tissue regeneration and also on the process of biodegradation of biocomposite "Syntekost" in 6 months. In 6 months together with the active osteogenesis a significant decrease of the amount of biocomposite "Syntekost" – from 100% to 3,2% ( $p < 0,05$ ) – takes place in the implant.

In 9 months neogenic splenic bone tissue and rough fibrous bone tissue of the rabbits of the control group were located regularly all over the defect zone. The neogenic lamellae were closely connected with the splenic bone tissue



**Table. II.** The percentage of bone lamellae and rough fibrous bone tissue in the rabbits of the control group and also the content of bone lamellae, rough fibrous bone tissue and the remains of the ceramic material in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted and in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite within the period of 9 months ( $M \pm m$ ).

Animal groups	Content,%		
	Bone trabecules	Rough fibrous bone tissue	The remains of the ceramic material
Group 1. The control group without the implantation of biocomposite "Syntekost"	78,7±1	21,3±0,6	0
Group 2. The implantation of biocomposite "Syntekost" without blood plasma and ossein-hydroxyapatite	82,5±1,1 ( $p < 0,05$ )	18,1±0,6	0,43±00,2
Group 3. The implantation of biocomposite "Syntekost" with blood plasma and ossein-hydroxyapatite	88,7±0,7 ( $p < 0,05$ )	9,8±0,5	0,25±0,07

of the iliac crest. As in the previous stage of the research dystrophic changes of the bone tissue of the iliac crest, the formation of a connective tissue capsule around the regeneration focus of the bone tissue, inflammatory reaction were not observed beyond the defect zone. The structure of the bone tissue of the iliac crest beyond the defect zone was similar to the one of the intact rabbits (pic. 3.5).

Thus, in 9 months both the rabbits of the second group that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite after having been injured and the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite had neogenic splenial bone tissue and rough fibrous bone tissue located evenly all over the implanted material, their complete conglutination with the bone tissue of the iliac crest took place as well. As in the previous stage of the research the bone tissue dystrophic changes, the formation of a connective tissue capsule around the transplant, inflammatory reaction or reject phenomena were not observed in the implantation zone of any rabbit.

Thus, in 9 months the significantly higher percentage of splenial bone tissue was discovered both in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in comparison with the one of the rabbits of the control group that didn't have biocomposite "Syntekost" implanted after having been injured. (Table II.).

In 9 months both the rabbits of the second group that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the rabbits of the third group that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite had the significantly higher percentage of neogenic bone lamellae in comparison with the one in the previous stage of the research ( $p < 0,05$ ). As in the previous stage of the research the neogenic bone lamellae are closely connected with the ceramic matrix of biocomposite "Syntekost", which points at the high rate of biocompatibility of the transplant.

In 9 months both the rabbits of the second group that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood

plasma and ossein-hydroxyapatite and the rabbits of the third group that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite had the significantly lower percentage of rough fibrous bone tissue and biocomposite "Syntekost" fragments in comparison with the one in the previous stage of the observation. (Table II)

In 12 months there was the significantly higher percentage of bone lamellae in biocomposite "Syntekost" without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and in biocomposite "Syntekost" with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in the implantation zone comparing to the one in the previous stages of the research (pic. 3.8.) The bioceramics remains were not discovered. (Table III).

In 12 months the control group rabbits' neogenic splenial bone tissue and rough fibrous bone tissue were located evenly. Like in the previous stages of the research they were closely connected with the bone tissue of the iliac crest. Dystrophic changes of the bone tissue of the iliac crest, the formation of a connective tissue capsule around the bone tissue regeneration focus, inflammatory reaction were not observed beyond the defect zone. The structure of the bone tissue of the iliac crest beyond the defect zone was similar to the one of the intact rabbits, focuses of destruction or resorption were not discovered, bone lamellae formed a wide loop-like net, in the meshes of which red and yellow marrows were located (pic. 3). Dystrophic changes of the bone tissue were not discovered beyond the regeneration centre. The formation of a connective tissue capsule around the transplant and inflammatory reaction were not observed too.

In 12 months both the rabbits of the second group that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite 92,5±0,7% and the rabbits of the third group that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite 98,7±0,4% had the significantly higher percentage of splenial bone tissue in comparison with the one of the rabbits that didn't have biocomposite "Syntekost" implanted 91,1±0,5. In 12 months the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite as the osteogenesis stimulant had the significantly higher percentage of neogenic splenial bone tissue in comparison with the one of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted

**Table III.** The percentage of bone lamellae and rough fibrous bone tissue in the rabbits of the control group and also the content of bone lamellae, rough fibrous bone tissue and the remains of the ceramic material in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted and in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite within the period of 12 months ( $M \pm m$ ).

Animal groups	Content, %		
	Bone trabecules	Rough fibrous bone tissue	The remains of the ceramic material
Group 1. The control group without the implantation of biocomposite "Syntekost"	91,1±0,5	8,6±0,9	0
Group 2. The implantation of biocomposite "Syntekost" without blood plasma and ossein-hydroxyapatite	92,5±0,7	7,3±0,8	0
Group 3. The implantation of biocomposite "Syntekost" with blood plasma and ossein-hydroxyapatite	98,7±0,4	1,4±0,2	0

without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the significantly lower percentage of biocomposite "Syntekost" comparing to the one of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite. ( $p < 0,05$ ).

In 12 months both the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite had the significantly higher percentage of neogenic bone lamellae in comparison with the one in the previous stage of the observation. ( $p < 0,05$ ). (Table. III).

The percentage of rough fibrous bone tissue is significantly lower in comparison with the one in the previous stage of the research 7,3±0,8%; and 1,4±0,2% correspondingly. The remains of bioceramics were not detected.

The structure of the bone tissue of the iliac crest beyond the regeneration zone was similar to the one of the intact rabbits, focuses of destruction or resorption were not discovered, bone lamellae formed a wide loop-like net. Red and yellow marrows were located in its meshes (pic. 3.). Dystrophic changes of the bone tissue were not discovered beyond the regeneration centre. The formation of a connective tissue capsule around the regeneration centre and inflammatory reaction were not observed too. (pic.3.7.).

In 12 months the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without the addition of blood plasma and ossein-hydroxyapatite and the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with the addition of blood plasma and ossein-hydroxyapatite had splenic bone tissue located evenly with small zones of rough fibrous bone tissue in the areas that are distant from the edge of the biocomposite and the iliac crest splenic bone tissue. The structure of the bone tissue of the iliac crest beyond the implantation zone was similar to the splenic bone tissue of the iliac crest of the intact rabbits. Bone lamellae formed a wide loop-like net, in the meshes of which red and yellow marrows were located. The structure of the red and yellow marrows was similar to the one of the intact rabbits.

In 12 months the splenic bone tissue and the rough fibrous bone tissue of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and the

rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite replaced the implanted biocomposite "Syntekost" completely. Like in the previous stages of the research dystrophic changes of the bone tissue and the rejection of biocomposite "Syntekost" were not observed.

Wilcoxon signed-rank test was used to evaluate the reliability of the difference in dynamics values. Values were considered reliable when ( $p < 0,05$ ).

## CONCLUSIONS

1. The significantly larger amount of biocomposite "Syntekost" is replaced by splenic bone tissue in the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite as the osteogenesis stimulant in comparison with the one of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite.
2. The application of blood plasma and ossein-hydroxyapatite accelerates bone tissue regeneration and the biodegradation process of biocomposite "Syntekost" throughout the experiment.

In all stages the research showed the significantly higher percentage of splenic bone tissue both of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite and of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted with blood plasma and ossein-hydroxyapatite in comparison with the one of the rabbits that didn't have biocomposite "Syntekost" implanted after having been injured ( $p < 0,05$ ). In all stages of the research the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted together with blood plasma and ossein-hydroxyapatite had the significantly higher percentage of neogenic splenic bone tissue and the significantly lower percentage of biocomposite "Syntekost" comparing to the ones of the rabbits that had biocomposite "Syntekost" implanted without blood plasma and ossein-hydroxyapatite ( $p < 0,05$ ).

3. The application of biocomposite "Syntekost" with blood plasma and ossein-hydroxyapatite has no toxic influence on the surrounding bone tissues.

## REFERENCES

1. Dedukh N.V., Nikolchenko O.A., Pobely A.M. Bone Tissue Regeneration in the case of osteoporosis (experimental research) [Reheneratsiia kistkovoï tkany pry osteoporozi (ekpyrymentalne doslidzhennia)]. Ukrainian medical almanac. 2003;6(2):66-69.
2. Avrunin A.S., Tikhilov P.M., Abopin A.B. et al. Organization levels of bone tissue mineral matrix and mechanisms determining the parameters of their formation [Urovny orhanyzatsyy myneralnoho matryksa kostnoi tkany y mekhanyzmy, opredeliaiushchye parametry ykh formirovaniya]. Morphology. 2005;127(2):78-82.
3. Astakhov Y.Y. Doctors A.A. Matveychuk I.V. Denisov-Nikolsky Y.I. Using the profilometry method to quantify the microrelief of the periosteal bone surface [Reheneratsiia kistkovoï tkany pry osteoporozi (ekpyrymentalne doslidzhennia)]. In: Biomedical Technology. Proceedings of the scientific research and the teaching methodology of biomedical technologies of VILAR. M. 1999;12:53-70.
4. Brusko A.T. Functional bone restructuring and its clinical significance [Funktsionalnaia perestroika kostei y ee klynicheskoe znachenie]. In: Gaiko G.V., Brusko A.T., eds. Lugansk State Medical University. Lugansk; 2005, p. 212.
5. Veresov A.G. Putlyaev V.I. Tretyakov, Yu.D. Achievements in the field of ceramic biomaterials [Dostyazheniya v oblasti keramicheskikh biomaterialov]. II Russian Chemical Journal. 2000;94(6):32-36.
6. Gololobov V.G. Skeletal tissues. Post-traumatic regeneration [Skeletnye tkani. Posttravmaticheskaya regeneraciya]. In: Gololobov V.G., ed. Guide to histology. T1. SPb.: Spec. LIT.; 2001, p. 328-336.
7. Gololobov V.G. Deev R.V. Stem Cells and Osteoblastic Cellular Differentiation [Stvolovye stromal'nye kletki i osteoblasticheskij kletochnyj differon]. Morfologiya. 2003;1:9-19.
8. Goridova L.D. Romanenko K.K. Nonadherence of the humerus (risk factors) [Nesrashcheniya plechevoj kosti (faktory riska)]. Orthopedic traumatol. 2000;3: 72-76.
9. Danilov R.K. Borova TG Klochkov N.D. Experimental histological analysis of histogenesis and tissue regeneration (some results of the XX century and prospects for further research) [Eksperimental'no-gistologicheskij analiz gistogeneza i regeneracii tkanej (nekotorye itogi XX v. I perspektivy dal'nejshih issledovanij)]. Morphology. 2000;4:7-16.
10. Soin A.V. Veresov A.G. Putlyaev V.I. Synthesis and study of amorphous calcium phosphates [Sintez i issledovaniya amorfnyh fosfatov kal'ciya]. Vestnik VSTU. 2002;12:36-39.
11. Carter DR. Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin. Orthop. 1998;355:541-555.
12. Danilov R.K. Theory of histogenesis and tissue regeneration: the current state and development prospects [Uchenie o gistogeneze i regeneracii tkanej: sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya]. In: Danilov R.K. ed. Morphological basis of histogenesis and tissue regeneration. SPb.: WMedA; 2001, p. 3-4.
13. Dedukh N.V. Skeletal tissues [Skeletnye tkani]. In: Dedukh N.V., Pankov E.Ya., eds. A guide to histology. T1. SPb.: Spec. LIT.; 2001, p. 284-327.
14. Augat P. Margevicius K. Simon J. et al. Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. J. Orthop. Res. 1998;16:475-481.
15. Denisov-Nikolsky Yu.I., Zhilkin B.A., Doctors A.A., et al. Ultrastructural organization of the mineral component of lamellar bone tissue in people of mature and senile age [Ul'trastrukturnaya organizaciya mineral'nogo komponenta plastinchatoy kostnoj tkani u lyudej zrelogo i starcheskogo vozrasta]. Morphology. 2002;122(5):79-83.
16. Fridenstein A.Ya. Stem osteogenic bone marrow cells. Ontogeny [Stvolovye osteogennye kletki kostnogo mozga]. Ontogenesis. 1991;22(2):189-197.
17. Aro H.T. Chao E.Y. Bone healing patterns affected by loading, fracture fragment stability, fracture type, and fracture site compression. Clin. Orthop. 1993;293:8-17.

### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## CORRESPONDING AUTHOR

### Oleksandr Bondarchuk

Pirogov Vinnitsa National Medical University,  
56 Pirogova st., 21000, Vinnitsa, Ukraine  
tel: +380679622327  
e-mail: eskulap20009@gmail.com

**Received:** 15.07.2018

**Accepted:** 04.10.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## UKRAINIAN PRIORITIES FOR *HERPESVIRUS* INFECTIONS THAT AFFECT THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

### ZASADY POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU INFEKCJI WIRUSEM *HERPES* PRZEBIEGAJĄCEJ Z ZAJĘCIEM OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO OBOWIĄZUJĄCE NA UKRAINIE

Pavel Dyachenko<sup>1</sup>, Anatoly Dyachenko<sup>2</sup>, Olha Smiianova<sup>2</sup>, Victoria Kurhanskaya<sup>2</sup>, Ruslan Efremkin<sup>2</sup><sup>1</sup>CENTER OF INFECTIOUS DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM, SI "L.V. GROMASHEVSKY INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND INFECTION DISEASES OF NAMS OF UKRAINE", KYIV, UKRAINE<sup>2</sup>SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Herpesviruses (HVs) are ubiquitous pathogens that infect humans usually during childhood, followed by a life-long persistence in a latent state in many sites of a body including the nerve cells. After reactivation HVs can affect the Central Nervous System (CNS) becoming a major cause of morbidity and mortality worldwide as well as long-term neurological sequelae. Despite being an important public health problem very few population-based studies were conducted so far in the world and none in Ukraine.

**The aim:** to explore the clinical features and etiology of herpesvirus encephalitis (HVE) in a prospective single center study from January 2014 to January 2017.

**Materials and methods:** 107 adult patients with confirmed herpesvirus infection and symptoms of possible encephalitis (CNS lesion) were analyzed in the study. CSF and blood contents, antibody for HVs M and G classes, and MRI scans have been studied, but the crucial diagnostic sign was the presence of specific viral DNA in the CSF or blood.

**Results:** 74 (69.3%) out of 107 patients were females, the male to female ratio was 1:2.2. The median age of patients was 36.9 years (range 20–65 years). Most common clinical features were fever, meningism (stiff neck), and focal neurological signs. The genome of HVs was detected in CSF samples obtained from all patients as follows: Herpes simplex virus 1 and 2 – 13 (12.1%), Varicella zoster virus – 2 (1.8), Cytomegalovirus – 14 (13%), Epstein Barr virus – 22 (20.5%), Human herpesvirus 6 – 5 (4.7%), Human herpesvirus 7 – 13 (12.1%). Co-infection ( $\geq 2$  HVs) was observed in 38 patients (35.5%). CSF of 27 patients contained two viral DNA, and 11 – three one in various combination. Human herpesvirus 8 was not found.

**Conclusions:** The most frequently diagnosed infections in hospital based study were Human herpesvirus 5 (EBV), followed by HSV-1/2, CMV, and HHV-7. Significant part of patients (35.5%) were co-infected with two or three HVs. Predisposing factor for Ukrainian population is sex.

**KEY WORDS:** encephalitis, human herpesviruses

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1289-1294

#### INTRODUCTION

Human herpesviruses (HVs) are ubiquitous infectious agents belonging to the herpesvirus family (*Herpesviridae*). Primary herpesvirus infection usually occurs during childhood and may cause several benign self-limited clinical manifestations, followed by a life-long persistence in a latent state with possible reactivation in case of immunodeficiency. Serious health problems, including CNS lesions can occur as a result of HVs reactivation. One of them, encephalitis, is a serious polyetiologic inflammatory process of the brain. At present not all the causes of the disease are established. It is well known only that they can be infectious and non-infectious. The viral agents of encephalitis vary greatly between countries, with herpesviruses (HVs) being the major etiology in many countries both developed and industrialized. Herpesvirus encephalitis (HVE) accounts for up to 40% of all viral encephalitis, and are major causes of mortality and long-term neurological sequelae throughout the world even when using antiviral drugs. Since surveillance and recording of herpesvirus infections (HVI) are not common practice,

it is difficult to establish exact figures for the prevalence of both HVI and HVE. It is considered to be approximately 0.8 per 100 000 populations [1-3]. Despite being an important public health problem, very few population-based studies have been carried out so far in the world and none in Ukraine. We present the clinical and etiological data obtained in prospective single center population study with 107 enrolled adult patients in Ukraine.

#### THE AIM

The aim of this study was to better define the clinical profiles and etiologic priorities of HVE in Ukraine through a prospective hospital-based study from January 2014 to January 2015.

#### MATERIALS AND METHODS

**Study design, patients and site.** This prospective study examining the correct HVs that cause encephalitis, took



place from January 2014 until the end of December 2016 at The Center of Infectious Disorders of the Nervous System (Kyiv, Ukraine). CIDNS is an adult tertiary referral, infectious diseases hospital covering Kyiv and the central regions. It has 20 beds with approximately 200-250 admissions annually. Patients are admitted to CIDNS if they have clinical evidence of a CNS infection: fever  $>38^{\circ}\text{C}$ , or febrile episode reported within the previous month; cerebrospinal fluid (CSF) abnormalities ( $>$ four white blood cells per  $\text{mm}^3$  or CSF proteins  $>0.4\text{g/L}$ ); at least one of the neurological signs (confusion, altered mental status, seizures, focal deficiency).

**Exclusion criteria** included noninfectious CNS disease (cerebral tumor, cerebral abscess, and neurosurgery within the previous two-four months) and meningitis without clinical manifestation of brain involvement. Patients below 18 years were not included in the study, since children with CNS infections are managed in other specialized centers. Basic demographic information was collected from all patients using case report forms. Patients were managed by hospital doctors following routine clinical practice i.e. history, physical examination, haematology, biochemistry, blood and CSF culture, and lumbar punctures (LP), and radiology. The CSF and serum samples were collected from all patients at admission and immediately sent to lab for analysis.

**Vaccine status.** According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 276 of October 31, 2000, mandatory preventive vaccinations are conducted against the following infections: Hepatitis B, Tuberculosis, Diphtheria, Pertussis (Whooping cough), Tetanus, Poliomyelitis, Measles, Rubella, epidemic Parotitis. No regular antiherpetic vaccines are currently used in Ukraine.

**Serology.** ELISA test (Euroimmun AG, Germany) was used for serological survey. The diagnostic algorithm included testing for antibodies of class M to HSV1/2, CMV, EBV, VZV, and class G to HHV1-6, and autoantibodies to the main protein of myelin, S-100, neurospecific enolase (NSE), the general human brain antigen. All patients were tested for the above markers.

**Intrathecal antibody (ITAB) synthesis** to any HVs, one of the inclusion criteria of this study, was determined by the standard method used at our laboratory [4,5]. Briefly, we calculated the serum/CSF sample ratio by measuring the IgG titers of the specific virus by ELISA, where after this ratio was compared with the ratio of corresponding IgG titers against a reference virus (for example, measles, or another antigen). In addition, the CSF/serum albumin ratio and IgG index,  $(\text{CSF/serum IgG ratio})/(\text{CSF/serum albumin ratio})$ , were calculated to estimate blood-brain barrier damage and intrathecal antibody production [6].

**Real-Time PCR analysis.** The qualitative and quantitative content of viral DNA in CSF and blood samples was determined in the commercial laboratory "DNA lab" (Kiev) using kits for detection and quantification of Human Herpesvirus DNA by Real-Time PCR from ABAnalytika, and ABI 7500 Fast Dx cyler. The limit of the analytical sensitivity for the kit ( $p = 0.05$ ) with ABI 7500 system is 0.4 – 2

viral genome copies (gc) /  $\mu\text{L}$  DNA extract (depending on specific virus), the linear range is 2.5 to 107 gc / reaction. Thus, the results were available in digital form as an exact DNA concentration in 1 ml of the sample. Electrophoresis of rt-PCR products according to the reaction procedure was not provided.

**Clinical diagnosis and final decision.** The final conclusion for the etiology of infection and recruiting the patient into the study was mainly based on the detection of viral DNA in CSF or blood, however neuroimaging data and characteristic clinical signs also were taken into account. The diagnosis was considered to be Confirmed when the DNA of any pathogen was found by PCR in the CSF (or blood) samples; Highly probable - when intrathecal IgG antibody synthesis against a specific virus and/or IgM AB in blood were detected; Suspected - when only IgG antibodies were found in the blood [7]. Patients of the first two group were enrolled into the study. Written inform consent was obtained from all patients or from close relatives.

**Statistical analysis.** For statistical analysis continuous data were compared with Mann-Whitney *U* test. Proportions were analyzed by Fisher's exact test. A *p* value of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

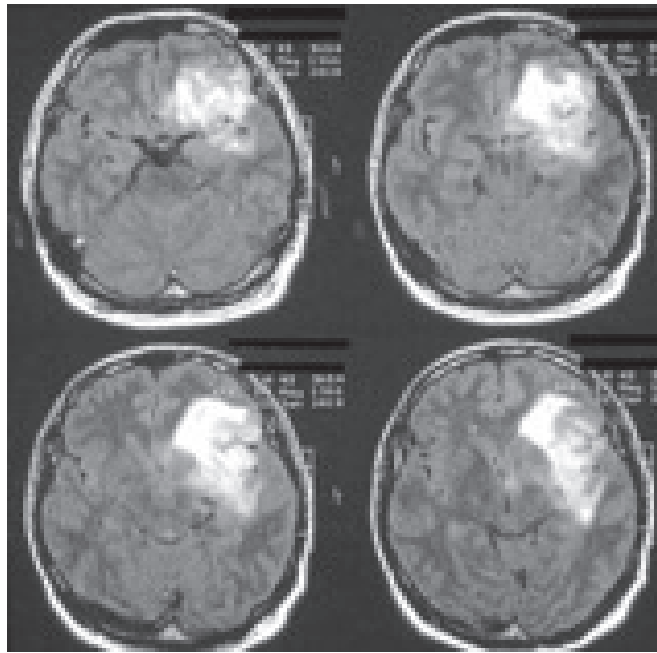
**Demography.** Altogether 196 patients meeting the initial criteria of CNS infectious disorders were enrolled between January 2014 and January 2017. The majority of patients admitted to CIDNS were transferred from another hospital. 89 patients were excluded from further analysis because the diseases were caused by bacteria or non-infectious in nature. The remaining 107 adult patients with confirmed herpesvirus infection and symptoms of possible encephalitis (CNS lesion) were analyzed in the study. 33 (30.8%) patients were males, and 74 (69.3%) – females, the male to female ratio was 1:2.2. The median age of patients was 36.9 years (range 20–65 years). The demographic and clinical characteristics of the participants are outlined in Table I.

**Clinical features.** Preadmission illnesses lasted a median of 52 days, range 11 to 188. Clinical profiles observed among the patients with herpesvirus in CSF are characterized by extreme diversity and a combination of several CNS symptoms and syndromes. The symptoms of the patients on admission are presented by frequency in Table 1. Overall, headache 93 (86.9%) and cochlea-vestibular impairments 88 (82.2%) were the most commonly recorded symptoms. Vegetative dysfunction 45 (42%), fever 9 (8.4%), sleep disorders 8 (7.5%), mental confusion 13 (12.1%), pyramidal insufficiencies 38 (35.5%), convulsions 32 (29.9%), scattered neurological symptoms 29 (27.1%), pelvic disorders 6 (5.6%), reduced hearing 6 (5.6%) were reported less frequently. A minority of patients had neurological signs e.g. nerve palsies/paresis 8 (7.4%). Profound hearing loss was not detected.

**CSF and blood profile.** The majority of patients 103 (96.2%) had LPs done either on admission ( $n=88$ , 82.2%) or by the next day. White cell count (WCC) in 71% of CSF

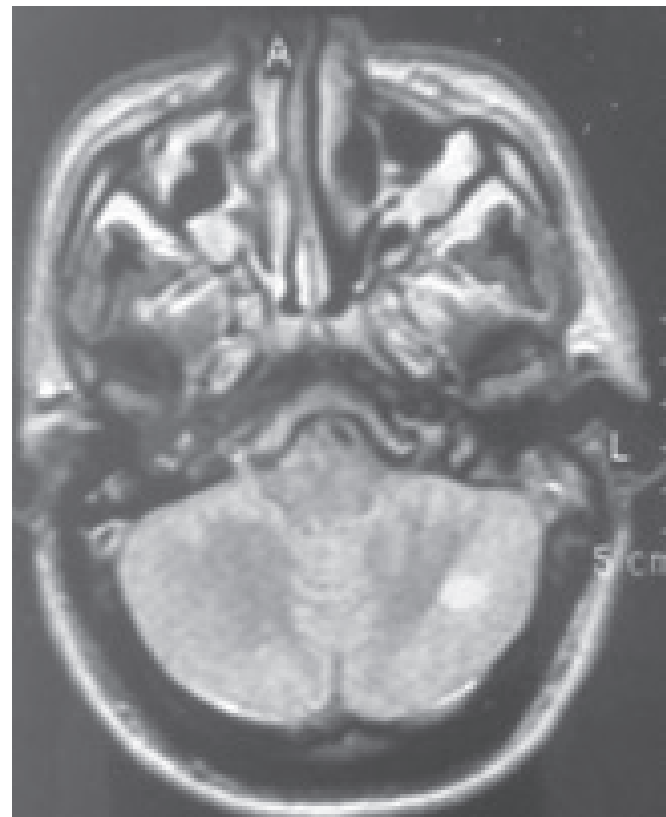
**Table I.** Demographic characteristics of the study participants

Number of patients	107 (100%)
Age, Me (range)	36.9 (20–65)
≤ 20 years	4 (3.73%)
21–30 years	33 (30.84%)
31–40 years	28 (27.8%)
41–50 years	25 (26.16%)
51–60 years	14 (13.1%)
≥ 61	3 (2.8%)
Male	33 (30.8%)
Female	74 (69.3%)


**Figure 2.** Encephalitis with focal lesions in the left frontal-temporal lobe, associated with HSV-1/2 + EBV co-infection.

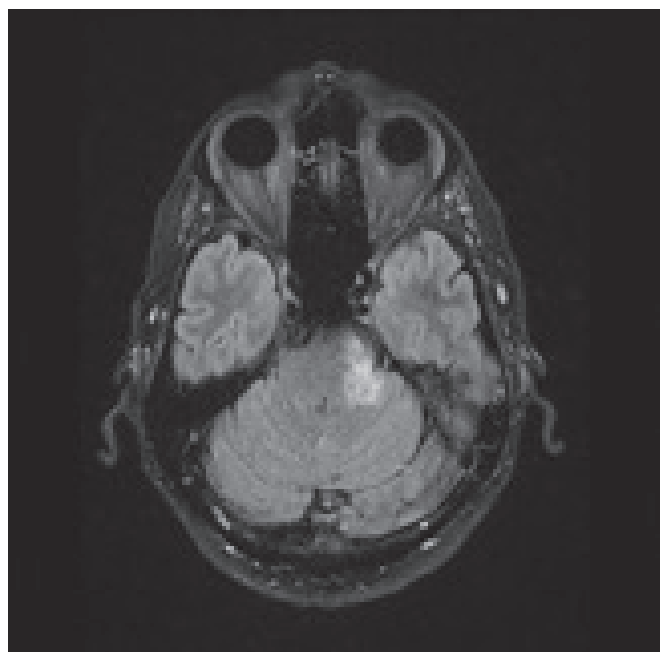
samples was  $< 10$  cells/mm<sup>3</sup>. In the remaining samples, moderate cytosis was observed. Lymphocyte prevailed. The protein content of CSF was normal in 89 (83.2 %) patients, and slightly increased (up to 0.99 g/l) in 18 patients. Normal level of WBC, or a small leukopenia was recorded in the blood. The genome of HVs was detected in CSF samples obtained from all patients as follows: Herpes simplex virus 1 and 2 – 13 (12.1 %), Varicella zoster virus – 2 (1.8), Cytomegalovirus – 14 (13 %), Epstein Barr virus – 22 (20.5 %), Human herpesvirus 6 – 5 (4.7 %), Human herpesvirus 7 – 13 (12.1 %). Co-infection ( $\geq 2$  HVs) was observed in 38 patients (35.5 %). CSF of 27 patients contained two viral DNA, and 11 – three one in various combination. Human herpesvirus 8 was not found.

**Imaging.** An important diagnostic and prognostic value has also neurovascular changes in the structure of the brain (table II, fig.1-4). As can be seen from the table focal changes in the brain are observed much more often - in 61 (57 %) cases against 35 (32.7 %) for diffuse disorders. In 11 patients


**Figure 1.** HHV-7 encephalitis with cerebellar lesion.

**Figure 3.** Brainstem encephalitis associated with CMV + HHV-6 co-infection.

(10.3 %) no changes in MRI were detected. Findings include focal and diffuse changes of the limbic system around bilateral, temporal, occipital, and frontal areas. Signs develop gradually, but they are somewhat delayed as compared to the clinical symptoms. Encephalitis often involves the cortex, hippocampal, and extrahippocampal structures involving the amygdala, tentorial cortex, thalamus, hypothalamus and deep forebrain structures, cerebellum, and brain stem (fig.1-4). Edema, necrosis, and sclerosis are frequently found. These



**Figure 4.** EBV-associated encephalitis with lesion of brainstem and cerebellum structures.

typical findings are subsequently resolved and brain atrophy is observed in the convalescent period. Taking into account the localization of CNS lesions, the following clinical diagnoses were established: arachnoencephalitis, encephalitis, and meningoencephalitis – 46 (43 %), arachnoiditis – 34 (31.8 %), disseminated encephalomyelitis – 16 (15 %).

**Treatment.** Patients with approved neurological symptoms received Acyclovir (20 mg/kg), which was administered intravenous daily during 2-3 weeks to all patients with HSV-1/2 and VZV infections), or Ganciclovir (10 mg/kg, per day intravenous for 2-3 weeks to patients with EBV, CMV, HHV-6, and HHV-7 infections). Interferon  $\alpha$ 2b 3000000 IU per day for 2 weeks, or human immunoglobulin intravenous (0.2 g/kg per day for 5 day) and managed supportively with ademetionine, 400 mg, and citicoline, 1000 mg both intravenous daily.

**Outcome.** The mean duration of hospital stay was  $19.7 \pm 15.3$  days (range: 7-69). As a result of treatment, 55 patients had a good outcome and after discharge they returned home. The condition of 49 patients improved significantly (a decrease of some neurologic symptoms, but with preservation of some manifestations of cerebrotrophic, vestibulo-atactic syndromes, pyramidal insufficiency). These patients were transferred to a convalescence facility. 3 patients, which condition worsened against the background of the therapy (dysfunction of the stem and cortical structures increased), were moved to an intensive care unit for further treatment. No patient died.

## DISCUSSION

This prospective study has documented the range of herpesviruses causing CNS infections in patients admitted

**Table II.** Summary of clinical features, laboratory, and radiology data

	<b>Patients (n=107/100%)</b>
<b>Clinical signs</b>	
Fever	98 / 8.4
Meningism (stiff neck)	46 / 43
Decreased level of consciousness	2 / 1.9
Disorientation	8 / 7.5
Confusion	81 / 75.7
Seizures	17 / 15.9
Focal neurological signs	92 / 86
Speech disorders	1 / 0.9
Cranial nerve palsy	24 / 22.4
Cerebellous syndrome	31 / 29
Sensory disorders	12 / 11.2
Myelitis	17 / 15.9
Aggressiveness	2 / 1.9
Apathy	86 / 80.4
Agitation	15 / 14
Parkinsonism	2 / 1.9
Hallucination	3 / 2.8
<b>White cell count in CSF</b>	
Normal ( $\leq 10/\text{mm}^3$ )	76 / 71
10-1000 $\text{mm}^3$ )	31 / 29
Predominance of PMNs	7 / 6.5
Predominance of lymphocytes	100 / 93.5
<b>CSF protein</b>	
Normal (0.15-0.35 g/L)	89 / 83.2
Elevated ( $>0.35$ g/L)	18 / 16.8
<b>CSF/serum glucose ratio</b>	
Normal ( $>0.4$ )	104 / 97.2
Low ( $\leq 0.4$ )	3 / 2.8
<b>Typical infectious pattern</b>	
Bacterial <sup>a</sup>	15 / 14
Viral <sup>b</sup>	92 / 86
<b>Viral DNA in CSF and/or blood</b>	
HSV-1/2	13 / 12.1
VZV	2 / 1.8
CMV	14 / 13
EBV	22 / 20.5
HHV-6	5 / 4.7
HHV-7	13 / 12.1
Mixed infection	38 / 35.5
<b>Neuroimaging (MRI data)</b>	
Focal lesions	61 / 57
Diffuse lesions	35 / 32.7
W/o changes	11 / 10.3
<b>Outcomes</b>	
Complete recovery	55 / 51.4
Improvement	49 / 45.8
Deterioration	3 / 2.8
Sequelae	0
Death	0

### Notes:

<sup>a</sup>Typical bacterial infections pattern: WBC count  $>100/\text{mm}^3$ , predominance of PMNs, mild to marked elevation of protein, normal to marked decrease of CSF/serum glucose ratio.

<sup>b</sup>Typical viral infections pattern: WBC count  $\leq 100/\text{mm}^3$ , predominance of lymphocytes, normal to elevated protein, normal CSF/serum glucose ratio.

to a referral hospital in Kyiv. The data described here highlight the main clinical characteristics of herpesvirus associated encephalitis and other lesions of CNS. Should first emphasize the unnatural gender ratio of patients with a large prevalence of women. Of course, there is a sex balance in the general population, but this really reflects the gender composition of patients on hospital treatment. For example, in our center, seven out of eight hospital wards are reserved for women.

The clinical and etiological diversity of herpesvirus infections makes diagnosis difficult, although it is clear that the identification of an infectious agent is critically important, not only for establishing an accurate diagnosis, but also for the timely administration of specific treatment [8]. Diagnostic procedures include serological responses to specific antibodies in the blood and cerebrospinal fluid (CSF), the detection of pathogens by molecular methods in CSF and blood, and sometimes even cultivation of pathogens in culture [9]. The diagnosis is verified through epidemiological data and clinical symptoms, among which fever, headache, altered consciousness, seizures, routine CSF analyzes and neuroimaging [9]. Despite all diagnostic achievements, the etiologic cause of much of the cases remains unknown. Thus, in the California encephalitic project, in which 1570 patients took part, 63% of them had no encephalitis cause [Glaser et al., 2006]. In a similar French study, the cause of the disease remained unknown in 80% of cases [10]. The high incidence of an unidentified diagnosis is partly due to the lack of sensitivity and specificity of the diagnostic methods currently used in the clinic [8,11]. An analysis of cerebrospinal fluid (CSF) in sporadic E typically exhibits lymphocytic pleocytosis at normal levels of glucose and protein, but often normal indicators can be observed only at the onset of the disease [12]. In CSF, a small number of erythrocytes is sometimes found, which reflects the potentially hemorrhagic nature of the disease [13]. In this study the opening pressure was sometimes elevated, and a CSF cytosis was not exceed 10 cells/mm<sup>3</sup> in over 70% of our patients. The cells were predominantly lymphocytes with a mean of 20 cells/mm<sup>3</sup> (0.02 × 10<sup>9</sup> cells/l). CSF protein levels, and CSF/glucose ratio were both mainly normal. Increased CSF antibody to specific herpesvirus, and a reduced serum/CSF antibody ratio, might help to diagnose HVE. According to the literature data, intrathecal antibody detection in the CSF HVE is strong evidence for etiology [14]. On the contrary, systemic serological responses should not be considered for diagnosis. However, the data we have obtained indicate that their interpretation must be very cautious. So, very often antibodies for virtually all HVs were found in the CSF. Such false positive results appear most likely due to the cross reactivity of the ELISA kits used. Therefore, positive results were taken into account only in case of coincidence with PCR data.

The use of DNA analyses enhanced substantially our ability to diagnose patients. Indeed, PCR was the only diagnostic tool in our setting for viral pathogens. Time-made diagnosis allowed appropriate treatment to be

given. PCR detection of pathogen DNA in CSF is sensitive and specific, and has become the diagnostic procedure of choice, although PCR results can be negative during the early stages of disease [15].

The results obtained in this study were, in general, in line with a number of previous studies, but in some details Ukrainian priorities differ from the word: the most prominent cause of HVE in our patients was EBV (20 %,  $p < 0.05$ ), followed by HSV-1/2, CMV and HHV-7 (each on 12-13%). Similarly, high prevalence of HSV-1/2, and some less CMV was shown in previously published results [1-3]. In Poland, about a quarter of all CNS infections are caused by HSV-1 [16]. In Brazil, 200 patients with CNS infections were analyzed. Herpesvirus DNA was detected in 12 % of CSF, distributed as follows: 6 % CMV; 5 % HSV-1; 05 % EBV and VZV one each [17]. Italian researches found the genome of herpesvirus in 33.5 % (52/155) of patients with acute neurological disorders. VZV was detected in 30.9 % cases followed by HSV-1 (27.9 %), and coinfection (25.4 %). The last figure is very similar to our study [18]. On the other hand, the VZV is considered to become the second most common herpetic causative agent of CNS lesions in the world, which is at the end of the list in this study [19,20]. Indian group shown immunosuppression sharply increased the number of cases with combined infections: a single virus was detected in 20 out of 45 HIV-infected persons, 19 cases were co-infected with two viruses, and 6 cases were positive for the three viruses [21]. In the same time, some researchers indicate a decrease in clinical and laboratory manifestations of herpesvirus infections of the CNS. In their opinion, a high fever became less frequent, and the content of cells and protein in the liquor remain normal more often [22].

In the correct diagnosis of CNS infections neuroimaging becomes key. The instrument of neuroimaging can be computed tomography (CT), preferably with contrast, or MRI. From our point of view, MRI is better suited for the diagnosis of encephalitis due to higher resolving capacity than CT. The absence of changes in MRI does not exclude CNS lesions, especially in the early stages of the infection, so it should be repeated 4-7 days if suspicion remains [23]. Thus, in one study, in 25% of patients with clinically and biologically diagnosed HVE, no pathological changes were detected [24].

This study had some limitations; one of them was the non-inclusion of other viral agents such as enterovirus, adenovirus and arbovirus that are known to be responsible for similar neurological symptoms. Additionally, herpes simplex virus was not subtyped.

## CONCLUSIONS

It was the first epidemiological surveillance of herpes encephalitis in Ukraine. The findings contribute to understand the epidemiology of encephalitis and the clinical management of patients. Furthermore, this study described the main clinical manifestations of the disease, its evolution, and the use of antiviral agents in the adult population.



## REFERENCES

1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW., Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12): 835-844. [PMID: 20952256] [doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X].
2. Kaeley N, Bansal S, Bhatia R, Ahmad S. Herpes Simplex Encephalitis: An Uncommon Presentation. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(5):25-26. [doi: 10.7860/JCDR/2016/19040.7801. Epub 2016 May 1].
3. Mailles A. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1838-47. [doi: 10.1086/648419] [PMID: 19929384].
4. Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem.* 1991;37(7):1153-1160.
5. Denes E, Labach C, Duroxa H. et al. Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpessimplex encephalitis in patients with negative PCR. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13107.
6. Linde A, Klapper PE, Monteyne P, Echevarria JM, Cinque P., et al. Specific diagnostic methods for herpesvirus infections of the central nervous system: a consensus review by the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *Clin Diagn Virol.* 1997;8:83-104.
7. Horwood PF, Duong V, Laurent D, Mey C, Sothy H, Santy K, et al. Aetiology of acute meningoencephalitis in Cambodian children, 2010-2013. *Emerging Microbes & Infections.* 2017;6:e35. [Doi:10.1038/emi.2017.15].
8. Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Gunther G, Bengner M, Franzen-Rohl E, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs.* 2013;73:131-158.
9. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol.* 2007;7:288-305.
10. Mailles A, Vaillant V, Stahl JP. Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. *Med Mal Infect.* 2007;37:95-102.
11. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK. et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1565-77.
12. Baringer JR. Herpes simplex. *Neurol Clin.* 2008;26:657-74. [Doi: 10.1016/j.ncl.2008.03.005].
13. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis., *Clinical Assessment.* *JAMA.* 1982;247:317-20. [Doi: 10.1001/jama.1982.03320280037026].
14. Ongrádi J, Ablashi DV, Yoshikawa T, Stercz B, Ogata M. Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals. *J Neurovirol.* 2017;23:1-19. [Doi 10.1007/s13365-016-0473-0].
15. Tique V, Mattar S, Freire M, Illian E, Camargo F, Vergara O. et al. Epidemiological surveillance of herpes viral encephalitis in Cordoba, Colombia. *Rev salud pública.* 2016;18(4):581-591. [Doi 10.15446/rsap.v18n4.47517].
16. Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Nature Clin Pract Neurol.* 2007;3(2):82-94.
17. Mendoza LP, Bronzoni RV, Takayanagui OM, Aquino VH, Moraes-Figueiredo LT. Viral infections of the central nervous system in Brazil. *J Infect.* 2007;54(6):589-96.
18. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, Mancini C, Nazzari C. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol.* 2009;32(4):333-340.
19. Becerra JC, Sieber R, Martinetti G, Costa ST, Meylan P, Bernasconi E. Infection of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study. *Int J Infect Dis.* 2013;17(7):e529-34.
20. Pollak L, Dovrat S, Book M, Mendelson E, Weinberger M. Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study. *J Neurol Sci.* 2012;314(1-2):29-36.
21. Kannangai R, Sachithanandham J, Mahadevan A, Abraham AM, Sridharan G, Desai A. et al. Association of neurotropic viruses in HIV-infected individuals who died of secondary complications of tuberculosis, cryptococcosis, or toxoplasmosis in South India. *J Clin Microbiol.* 2013;51(3):1022-1025.
22. Barker KR, Sarafino-Wani R, Khanom A, Griffiths PD, Jacobs MG, Webster DP. Encephalitis in an immunocompetent man. *J Clin Virol.* 2014;59(1):1-3.
23. Höllinger P, Matter L, Sturzenegger M. Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol.* 2000;247:799-801. [Doi: 10.1007/PL00007798].
24. Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, Saeed Z, Hassan A, Cheema Z. et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis, *Eur J Neurol.* 2005;12:475-9. [Doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.00999.x].

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship.*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest.*

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Olha Smiianova**

Sumy State University  
1 Sanatorna Str., 40018, Sumy, Ukraine  
tel: +380507713008  
e-mail: vladlor60@ukr.net

**Received:** 02.06.2018

**Accepted:** 12.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**ANALYSIS OF KNOWLEDGE OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF POLTAVA ABOUT THE HARMFULNESS OF DRUG USE****ANALIZA WIEDZY STUDENTÓW UCZELNI WYŻSZYCH W POŁTAWIE NA TEMAT SZKODLIWOŚCI STOSOWANIA NARKOTYKÓW****Iryna A. Holovanova<sup>1</sup>, Vladyslav A. Smiiianov<sup>2</sup>, Tatyana V. Pluzhnikova<sup>1</sup>, Volodymyr I. Potseluiiev<sup>2</sup>, Olena V. Filatova<sup>1</sup>**<sup>1</sup>HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE<sup>2</sup>SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE**ABSTRACT**

**Introduction:** The urgency of the topic is due to the fact that in recent years in Ukraine a part of youth who use narcotic drugs and psychoactive substances is growing. Today there are more than a quarter of billion drug addicts in the world. This number includes those who have tried drugs at least once. Among them - about 27 million drug addicts that are in need of treatment.

**The aim:** to analyze the knowledge of the students of higher educational institutions of Poltava about various issues related to drug addiction.

**Materials and methods:** 600 questionnaires of students who study at the universities (Poltava). The following methods were used: historical - analytical and bibliosemantic, medico-statistical, sociological, system approach and system analysis.

**Results:** Student youth responded to various questions that were presented in the questionnaire, about various issues related to drug addiction. 26 % of respondents indicated that they know places where drugs can be purchased. To the question «Do you know what drugs are?» only 7 % answered «No». 2, 5 % of those surveyed met with drug users on the street.  $13 \pm 1, 51 \%$  ( $p < 0, 05$ ) of the respondents admitted that they were irritated when they were criticized for using narcotic drugs and only  $9 \pm 1, 25 \%$  ( $p < 0, 05$ ) felt guilty about abuse.

**Conclusions:** Students should be aware of the problem of the use of psychoactive substances, be aware of the legislative framework for the prevention of consumption, turnover and any manipulations with psychoactive substances.

**KEY WORDS:** analyze, students, drug addiction, harmfulness, Poltava

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1295-1297

**INTRODUCTION**

Drugs have been known to people for several thousand years [1]. They were consumed by people of different cultures, for various purposes: during religious ceremonies, for restoration of forces, changes in consciousness, pain relief and unpleasant sensations. The history of human consumption of various narcotic substances count more than one millennium [2].

The urgency of the topic is due to the fact that in recent years in Ukraine a part of youth who use narcotic drugs and psychoactive substances is growing [3, 4, 5]. Today there are more than a quarter of billion drug addicts in the world. This number includes those who have tried drugs at least once. Among them - about 27 million drug addicts that are in need of treatment. Annually, as a result of overdose and other causes related to drug use, 200 thousand people die. The international drug control system is built on three conventions - the Single Convention on Narcotic Drugs (1961), the Convention on Psychotropic Substances (1971)

and the United Nations Convention against Illegal Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances (1988). At the 30th special session of the UN General Assembly it was adopted a final document, which outlines measures to assist drug addicts and to reduce supply and demand for drugs [6].

The narcotic situation in Ukraine shows an increase in the consumption of narcotic drugs, «rejuvenation» of patients with various disorders as a result of the use of narcotic substances [7, 8]. In recent decades, the problem of addictive behavior of young people associated with the use of various psychoactive substances has become particularly acute, reaching the stage of mental and physical dependence on them [9]. One of the main reasons for the use of psychoactive substances by young people is the lack of knowledge on this issue [3].

Drug addiction is one of the causes of juvenile crimes. Abuse of psychoactive substances is an international problem, which affects almost every country on the globe.

Today specialists of a number of sciences and social practices have joined the research of the problem of preventing and overcoming the use of psychoactive substances [3, 4].

Prevention of addiction to drug dependence of youth in Ukraine occurs on a voluntary basis. However, studies show that prevention of dependence at the non-professional level does not give the desired results, and sometimes leads to a negative effect [10].

The counteraction of the epidemic of dependence on psychoactive substances should begin with the elucidation of the causes of this phenomenon and the solution of urgent tasks for the prevention of all kinds of dependence. The main reasons that do not allow to fully solve the problem of overcoming drug addiction include the lack of a system of interaction between organizations and departments, specialized primary prevention services and medical and social rehabilitation of patients with a narcological profile, a shortage of specialists in prevention and rehabilitation (health workers, teachers, psychologists, social workers), lack of material and technical support of anti-drug education, diagnostic, treatment and rehabilitation [11]. Based on the results of the questionnaire survey, more than two thousand schoolchildren identified factors that affect the use of drugs, including, living in incomplete and dysfunctional families, improper organization of leisure, smoking, alcohol using, including beer-related advertising, in which its use is presented as a necessary element of communication in the youth environment. The use of questionnaires makes it possible to propose new programs for the prevention of dependence [12]. It should be noted that questioning is a particularly effective method for further development of drug dependence prevention and is recommended for practicing in higher educational institutions [3, 11].

The practical importance of the study is determined by the fact that the data obtained during the work can be the basis for further study of addictive behavior and the results of primary prevention may be proved useful [13, 14, 15].

For many years, the attention of researchers has been pointed at medical preventive measures (secondary prevention), but in recent years, primary prevention is one of the priority areas for counteracting the spread of psychoactive substances among young people. Complex system of prevention (psychological, educational, medical, social and preventive) allows to influence the personality of minors with minimal involvement of additional funds, contributes to optimal prevention of addictive behavior.

## THE AIM

The aim was to analyze the knowledge of the students of higher educational institutions of Poltava about various issues related to drug addiction.

## MATERIALS AND METHODS

The realization of the goal required the use of a set of inter-related and complementary general scientific and special

medical and social research methods aimed at obtaining objective and reliable results based on a systematic approach. In the study directly and in various combinations, the following methods of scientific were used:

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

## RESULTS AND DISCUSSION

600 questionnaires of students who study at the universities of the city of Poltava, Ukraine and 250 men and 350 women of them. The age of the respondents was 20-22 years old.

Student youth responded to various questions that were presented in the questionnaire, about various issues related to drug addiction. To the question «Do you know what drugs are?» only 7 % answered «No». Of these:  $28 \pm 1$ , 96 % ( $p < 0,05$ ) learned about drugs from video films  $20 \pm 1$ , 52 % ( $p < 0,05$ ) from friends,  $19 \pm 1$ , 5 % ( $p < 0,05$ ) - learned from newspapers and magazines,  $18 \pm 1$ , 72 % ( $p < 0,05$ ) - heard about drugs from parents and  $12$ ,  $5 \pm 1$ , 45 % ( $p < 0,05$ ) read about drugs in special literature. Only 2, 5 % of those surveyed met with drug users on the street.

Of all respondents, 26 % of respondents indicated that they know places where drugs can be purchased (17 % know many places where they can buy or get drugs, 9 % know only one place) and 74 % do not know such places at all.

Unfortunately, 10 % of students do not consider drugs a problem for young people. Also, 18 % of the respondents admitted that they had previously tried drugs, 58 % of them last tried drugs more than a year ago, 15 % - during the year, and  $8 \pm 1$ , 22 % ( $p < 0,05$ ) admitted that they had tried drugs for the last time a few days ago. Only  $13 \pm 1$ , 51 % ( $p < 0,05$ ) of the respondents admitted that they were irritated when they were criticized for using narcotic drugs. Only  $9 \pm 1$ , 25 % ( $p < 0,05$ ) felt guilty about abuse.

Of all the respondents,  $22 \pm 1$ , 83 % ( $p < 0,05$ ) of students noted that, in their opinion, the desire to take narcotic measures arises "by stupidity",  $17 \pm 1$ , 66 % noted that this desire can arise for those who want to relax, and  $11 \pm 1$ , 38 % ( $p < 0,05$ ) believe that this allows you to get rid of various undesirable problems. Other respondents noted that the desire to take drugs can arise when a person does not have a sense of life or from loneliness (8 % each), from boredom (7 %), from interest and because it is prestigious - by 6 %.

To the question «What motivates a person to try drugs

?» 15 % believe that this desire to experience extraordinary feelings, 14 % believe that this is the influence of friends, 13 % believe that this is a person's desire to get rid of unpleasant thoughts and feelings, and 12 % they think that everything should be tried in life. Other respondents noted that they encourage people to try drugs different reasons, such as: the desire for satisfaction (11 %), the desire to improve their mood, for it is prestigious, for evil to all, the need to raise the tone in the morning and only  $8 \pm 1, 2$  % ( $p < 0, 05$ ) consider that light drugs can not seriously harm.

## CONCLUSIONS

It is necessary to facilitate the formation of clear drug offenders for students, detect consumers of psychoactive substances and provide them with comprehensive assistance, to create an atmosphere in the higher educational establishments that excludes the use of drugs.

It is necessary active to dissemination of information about the causes, forms and effects of abuse, the formation of adolescent analysis and criticality, the formation of personal responsibility for their own actions, which will reduce the demand for psychoactive substances among young people.

Students should be aware of the problem of the use of psychoactive substances, be aware of the legislative framework for the prevention of consumption, turnover and any manipulations with psychoactive substances. It is worth emphasizing that if there is a dependency or, if it is necessary to clarify a number of questions on the prevention of the formation of dependence, it should be timely to turn to professionals - psychologists or consultants on the issues of chemical dependence. It is important to inform the participants that the use of narcotic substances entails the destruction of all spheres and aspects of life.

## REFERENCES

1. Goodman J, Sherratt A, Lovejoy PE. Consuming habits: drugs in history and anthropology. Routledge, 2014.
2. Temerdashev AZ, Grigor'ev IM, Rybal'chenko IV. Evolution of new narcotic substances and methods of their determination. Journal of analytical chemistry 2014; 69.9: 817-844.
3. Valchuk MP. Profilaktyka vzhivannia psykhoaktyvnykh rečovyn – odyń z napriamkiv pravovoho vykhovannia v profesiynykh litseiakh [Prevention of the use of psychoactive substances is one of the directions of legal education in professional lyceums]. Visnyk Chernihivskoho derzhavnogo pedahohichnoho universytetu. 2015; 84: 32-34.
4. Zolotova KT. Napriamky roboty sotsialnoho pedahoha z batkamy dlia profilaktyky adyktivnoi povidinky uchniv [Directions of the work of the social teacher with the tanks for the prevention of the addictive personality of the students]. Sotsialna pedahohika: teoriia prak tyka. 2008; 4: 57-62.
5. Iliuk RD. Epidemiolohiia ta medyko-sotsialni osoblyvosti zalezhnosti vid vzhivannia narkotykyv ta alkoholnykh napoiv [Epidemiology and medical and social peculiarities of dependence on the use of drugs and alcoholic beverages]. Zhurnal nevrolohii ta psykhiiatryi im. S. S. Korsakova. 2011; 2 (11): 3-13.
6. Tsentronovny [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: [http://www.un.org/russian/news/story.asp?NewsID=25813#.WjIzu99I\\_IU](http://www.un.org/russian/news/story.asp?NewsID=25813#.WjIzu99I_IU)
7. Potanov DB. Profilaktyka vzhivannia psykhoaktyvnykh rečovyn sered uchnivskoi molodi [Prevention of the use of psychoactive substances among students]. Visnyk Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu. 2013; 112 (3). 154-156.
8. Rebyn VL. Osoblyvosti toksykomanychnoi povidinky pidlitkiv ta psykhikorektsionnoi robochoi syly [Features of the toxicomaniac behavior of adolescents and psycho-recourse workforce]. Sbornyky nauchnykh trudiv. 2015; 2(5): 257-292.
9. Tiurykova LF. Profilaktyka vzhivannia narkotychnykh rečovykh sered uchnivskoi molodi [Prevention of drug use among students]. Social Sciences Pedagogy: Theory of Practice. 2007; 2: 115-120.
10. Zhdan VM, Holovanova IA, Khorosh MV. Medical evaluation of efficiency of optimized models for early detection and primary prevention of cardiovascular diseases. Wiadomości Lekarskie. 2017; LXX, 3(I): 433-438.
11. Orzhekhovska VM. Formuvannia zdorovoho sposobu zhyttia: stratehiia rozvitku [Formation of a healthy lifestyle: a strategy of flourishing]. Naukovyi zhurnal. 2008; 10: 28-30.
12. Belikova IV, Rudenko LA. K voprosu usovershenstvovaniya informatsionno-analiticheskoy sostavlyayushey v usloviyah reformirovaniya sistemyi zdavoohraneniya Ukrainy [On the issue of improving the information-analytical component in the context of reforming the health care system in Ukraine]. Wiad. Lek. 2016; LXIX, 2(II):249-251.
13. Khorosh MV, Harkavenko MO, Holovanova IA. Risk factors for development of hypertension in Poltava region. Wiad. Lek. 2016; LXIX, 2(II):190–197.
14. Takano A, Miyamoto Y, Kawakami N et al. Web-based cognitive behavioral relapse prevention program with tailored feedback for people with methamphetamine and other drug use problems: protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan. BMC psychiatry, 2016; 16(1):87.
15. Liakhova NO, Holovanova IA, Lysak VP et al. Shliakhy formuvannia zdorovoho sposobu zhyttia naseleńnia v praktytsi simeinoho likaria [Ways of forming a healthy way of life in the practice of a family doctor]. Suchasni medychni tekhnolohii. 2016; 2 (29): 131-135

### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship.*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest.*

## CORRESPONDING AUTHOR

### Iryna Holovanova

Higher state educational establishment,  
Ukrainian medical stomatological academy,  
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine  
tel: +0504041164  
e-mail: yaryna.ua@gmail.com

**Received:** 07.07.2018

**Accepted:** 01.10.2018



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ПОЛЬСКИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛИ О ТРАДИЦИОННОЙ КУЛЬТУРЕ ПИТАНИЯ НАРОДОВ ЯКУТИИ И ЕЁ ТРАНСФОРМАЦИЯ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

### POLISH RESEARCHERS ON THE TRADITIONAL CULTURE OF NUTRITION OF THE PEOPLES OF YAKUTIA AND ITS TRANSFORMATION AT THE PRESENT TIME

Милана Петрова<sup>1</sup>, Изабелла Борисова<sup>1</sup>, Декабрина Винокурова<sup>1</sup>, Антонина Винокурова<sup>1</sup>, Изабель Бианки<sup>2</sup>,  
Ульяна Лебедева<sup>1</sup>, Айтилина Борисова<sup>1</sup>, Алёна Дохунаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.К. АММОСОВА», ЯКУТСК, РОССИЯ

<sup>2</sup>УНИВЕРСИТЕТ ГОРОДА ТУРА, ТУРА, ФРАНЦИЯ

Milana Petrova<sup>1</sup>, Izabella Borisova<sup>1</sup>, Dekabrina Vinokurova<sup>1</sup>, Antonina Vinokurova<sup>1</sup>, Isabelle Bianquis<sup>2</sup>,  
Uliana Lebedeva<sup>1</sup>, Aitalina Borisova<sup>1</sup>, Alyona Dokhunaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FEDERAL STATE AUTONOMOUS EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION "M. K. AMMOV NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY",  
YAKUTSK, RUSSIA

<sup>2</sup>UNIVERSITY OF TOURS, TOURS, FRANCE

#### РЕЗЮМЕ

**Введение:** Статья раскрывает неоценимый вклад польских исследователей, политических ссыльных В.Л. Серошевского и Э.К. Пекарского в изучении обычаев, быта, эпоса народов Якутии. Авторы статьи проводят сравнительный анализ традиционных представлений о питании жителей Якутии и современных тенденций культуры употребления пищи на севере.

**Цель:** провести сравнительный анализ ежедневного питания якутов в XVII-XIX вв. и современных жителей данного региона.

**Материалы и методы:** В июле-августе 2017 г., в рамках проекта «Проблема валоризации и популяризации культуры питания народов Севера в современных условиях (на примере Якутии)» (Поддержан РФФИ, заявка № 17-21-08001), проведено анкетирование с использованием выборочного метода по квотной выборке (n=870) в 26 населённых пунктах различных районов Якутии, общей численностью населения 55188 человек.

**Результаты:** среди опрошенных – молодежь 18-19 лет (17,1%), женщины (65,4%), Саха (82,5%), при этом преобладали жители Сунтарского улуса (29,6%). Результаты опроса показали, что большинство респондентов предпочитают национальные традиционные блюда (50,3%). Новые рецепты для приготовления необычных блюд используют нечасто (52,5%), находя их в социальных сетях (59,0%). Современные жители Якутии предпочитают готовить еду в микроволновой печи (53,7%). Большая часть опрошенных (50,9%) считают, что, в целом, питаются правильно. Лидирует следующее представление о правильном питании: «есть три раза в день, в обед и ужин обязательно есть горячие блюда» – 47,6%. Некоторые респонденты (51,0%) считают, что питаться неправильно, это «есть много жирного, соленого». Большинство респондентов (61,4%) на вопрос «почему сегодня все больше населения Республики Саха (Якутия) предпочитают есть блюда быстрого приготовления, полуфабрикаты», ответили, что «они удобные, быстро можно приготовить, много времени не требуется».

**Выводы:** В целом, современное население Якутии придерживается традиционного питания, предпочитает мясные блюда.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** культурное наследие, валоризация, коренные народы, экологическая пища, культура продуктов питания

#### ABSTRACT

**Introduction:** The article shows a valuable contribution of Polish researchers, political exiles V.L. Seroshevsky and E.K. Pekarsky in a thorough study of customs, life and epic of the peoples of Yakutia. The authors carry out a comparative analysis of traditional ideas about the nutrition of the inhabitants of Yakutia and modern trends in the culture of nutrition in the North.

**The aim:** to conduct a comparative analysis of the daily diet of the Yakuts in the 17th-19th centuries and modern residents of the region.

**Materials and methods:** A questionnaire was conducted using the sampling method for quota sampling (n = 870) in 26 settlements of various regions of Yakutia with a total population of 55188 in July-August of 2017<sup>th</sup> within the framework of the project "The Problem of Valorization and Popularization of the Nutrition Culture of the Peoples of the North in Modern Conditions (for the Example of Yakutia)" (Application No. 17-21-08001 was supported by Russian Foundation for Basic Research).

**Results:** Among the respondents, youth aged 18-19 (17, 1%), women (65, 4%), Sakha (82, 5%) and residents of the Suntar ulus (29, 6%) predominated. The survey results showed that the majority of respondents prefer national traditional dishes (50, 3%). New recipes for cooking unusual dishes are used infrequently (52, 5%). Currently, residents of Yakutia prefer to cook in the microwave oven (53, 7%). Most of the surveyed (61, 4%) consider, that «fast food, semi-finished products are convenient, they can be quickly prepared».

**Conclusions:** In general, the modern population of Yakutia adheres to traditional food, prefers meat dishes.

**KEY WORDS:** cultural heritage, valorization, indigenous peoples, ecological food, food culture

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1299-1304

## ВВЕДЕНИЕ

В исследовании Якутии с XVII в. важную роль сыграли поляки, отбывавшие здесь политссылку. В 1869 г. в Якутском округе их насчитывалось 140 человек. Одним из них был Л.Сеницкий (1677-1755) – полковник польских королевских войск, занимавшийся изучением традиций и обычаев местных жителей. Э.К.Пекарский (1858-1934), сосланный в Якутию в 1888 г., провёл здесь 25 лет. Впоследствии он создал «Словарь якутского языка». В 1880-1892 гг. якутскую политическую ссылку отбывал В.Л.Серошевский, этнограф и писатель (1858-1945). Его основным фундаментальным трудом, состоящим из 15 глав, по которому и сегодня изучают жизнь и нравы народов Севера, является этнографическое исследование «Якуты». Эта книга, изложенная на 720 страницах с 168 рисунками, портретом и картой, вышла в свет в Санкт-Петербурге в 1896 г. под редакцией профессора Н.И.Веселовского. Особый интерес для современных врачей представляет пятая глава, посвящённая тради-

ционному питанию в те времена: кумысу, молочным и растительным продуктам, рыбе, мясу, традициям приготовления еды [1]. В настоящее время чрезвычайно интересно по-новому прочесть труды исследователей Якутии, особенно В.Л.Серошевского, проводя параллели с современными тенденциями в питании на севере.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: провести сравнительный анализ ежедневного питания якутов в XVII-XIX вв. и современных жителей республики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В июле-августе 2017 г., в рамках проекта «Проблема валоризации и популяризации культуры питания народов Севера в современных условиях (на примере Якутии)» (Поддержка РФФИ, заявка № 17-21-08001), доцентами ФГАОУ ВО

**Табл. I.** Есть ли у Вас особо любимые блюда? (больше 100%, т.к. респонденты выбирали несколько вариантов ответа)

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/Алданский
		870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел	44 чел
1	Да, мне нравятся наши национальные традиционные блюда	50,3	44,4	54,0	52,0	49,2	68,5	43,2
2	Особого предпочтения нет, в целом люблю мясные блюда	46,3	51,4	44,5	31,6	50,0	35,2	54,5
3	Очень люблю блюда из рыбы	25,6	19,0	28,0	16,3	30,6	40,7	20,5
4	Люблю мучные изделия, выпечку	37,0	42,1	42,5	32,7	38,0	11,1	22,7
5	Предпочитаю молочную продукцию, сметану, кёрчэх, сливки и т.п.	20,7	19,9	30,0	12,2	20,5	5,6	20,5
6	Люблю кисломолочную продукцию, суорат, кефир, творог, быппах и т.п.	11,8	14,4	15,0	3,1	13,2	1,9	9,1
7	Очень люблю варенье, морс из дикоросов	12,6	9,7	19,5	8,2	10,9	14,8	13,6
8	Другое	0,2				0,4		2,3
	Не указали/нет ответа	7,6	11,6	4,5	6,1	7,0	3,7	13,6

ДРУГОЕ: овощи

**Табл. II.** Пользуется ли Ваша семья при приготовлении еды: (больше 100%, т.к. респонденты выбирали несколько вариантов ответа)

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/ Алданский
			870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел
1	Мультиваркой	40,2	45,4	33,0	42,9	44,6	25,9	34,1
2	Блендером	30,5	32,9	34,0	13,3	36,4	14,8	25,0
3	Микроволновой печью	53,7	61,1	50,5	56,1	50,0	51,9	50,0
4	Миксером	43,6	46,3	46,0	32,7	48,8	24,1	36,4
5	Современной специализированной электрической сковородой	34,9	43,1	12,5	44,9	39,5	48,1	31,8
6	Ничем не пользуемся, готовим традиционным способом	22,6	17,1	30,5	19,4	21,3	24,1	27,3
7	Другое	0,1		0,5				

ДРУГОЕ: пароварка

**Табл. III.** Оценка и представления о правильном питании. Как часто Вы используете новые рецепты для приготовления необычных для Вас блюд?

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/ Алданский
			870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел
1	Достаточно часто	16,4	18,1	12,5	32,7	15,5	7,4	6,8
2	Не так часто, но бывает, под настроение	52,5	48,6	52,0	55,1	55,0	51,9	54,5
3	Хотелось бы, но времени на это не хватает	23,6	19,9	33,0	10,2	22,5	31,5	25,0
4	А я сама (сам) не занимаюсь готовкой	4,0	10,6	0,5	1,0	2,7	3,7	2,3
	Не указали/нет ответа	3,4	2,8	2,0	1,0	4,3	5,6	11,4
	Всего:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

«Северо-Восточный федеральный университет» И.З.Борисовой, А.А.Винокуровой, Д.М.Винокуровой было проведено анкетирование с использованием выборочного метода по квотной выборке (n=870), на основе учета структуры генеральной совокупности по сферам занятости респондентов. Было роздано 745 анкет в 26 населённых пунктах Сунтарского, Намского, Усть-Алданского, Верхне-Вилуйского улусов и Оймяконского, Томпонского, Мирнинского районов, общей численностью населения 55188 человек.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди опрошенных – молодежь 18-19 лет (17,1%), женщины (65,4%), Саха (82,5%). Из опрошенных преобладали жители Сунтарского улуса. Большинство респондентов предпочитают национальные традиционные блюда (50,3%), мясные блюда (46,3%), мучные изделия, выпечку (37,0%) (табл. I).

При приготовлении пищи, в основном, пользуются микроволновой печью (53,7%), миксером (43,6%) и мультиваркой (40,2%), что, вероятно, обусловлено выборкой респондентов (табл. II). Новые рецепты для приготовления необычных блюд используют не часто (52,5%), находя их в социальных сетях (59,0%) (табл. III, IV).

Только около четверти опрошенных отметили, что они питаются правильно (24,6%), 22,2% желают питаться правильно, но не всегда получается. Большая часть опрошенных (50,9%) считает, что, в целом, они питаются правильно (табл. V). При этом лидируют следующие представления о правильном питании: «есть три раза в день, в обед и ужин обязательно есть горячие блюда» – 47,6%; «есть больше овощей, фруктов, отказаться от сладкого, соленого» – 40,8%; «не следует есть всухомятку или питаться дошираком, чипсами и т.п.» – 37,1%. 51,0% респондентов считают, что питаться неправильно, это «есть много жирного, соленого», «питаться фастфудом, чтобы мало готовить» (50,1%) и «питаться как

**Табл. IV.** Если Вы интересуетесь новыми рецептами блюд, то из каких источников чаще берете информацию? (больше 100%, т.к. респонденты выбрали несколько вариантов ответа)

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/Алданский
			870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел
1	Могу зайти и поискать в Интернете, мне отправляют по ватсапу	59,0	63,4	74,0	59,2	54,3	24,1	38,6
2	Знакомые, родственники, коллеги рассказывают об интересных способах приготовления блюд	37,4	25,0	37,0	36,7	44,2	57,4	36,4
3	У нас есть в селе/городе такие любители и умельцы готовить, я, когда мне надо, могу у них спросить и приготовить то, что меня заинтересует	4,8	4,6	1,5	2,0	6,6	11,1	9,1
4	Другое	1,7	0,9	1,0	2,0	3,5		
	Не готовлю	3,7	9,3	0,5	1,0	2,7	3,7	2,3
	Не указали/нет ответа	7,0	6,9	3,5	4,1	8,5	7,4	20,5

ДРУГОЕ: есть разные кулинарные книги; из книги моих рецептов; книги Тарбахова; книги, журналы; любой источник; по кулинарному видео, ютуб; по кулинарным ТВ.

**Табл. V.** Как Вы считаете, правильно ли вы питаетесь?

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/Алданский
			870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел
1	Да, я правильно питаюсь	24,6	23,6	15,5	53,1	16,3	55,6	18,2
2	Не всегда придерживаюсь норм и правил правильного питания, но в целом – да	50,9	53,2	55,5	32,7	53,1	40,7	59,1
3	Нет, я питаюсь неправильно, хотелось бы, но не получается	22,2	21,8	27,0	12,2	26,7	1,9	22,7
4	Другое							
	Не указали/нет ответа	2,3	1,4	2,0	2,0	3,9	1,9	
	Всего:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

попало и в сухомятку» (44,9%) (табл. VI, VII). При этом на вопрос «почему сегодня все больше населения республики Саха (Якутия) предпочитают есть блюда быстрого приготовления, полуфабрикаты, большинство респондентов

(61,4%) ответили, что «они удобные, быстро можно приготовить, много времени не требуется» (табл. VIII).

Традиционную пищу якутов сложно назвать здоровой, с точки зрения калорийности и содержания жира, однако



**Табл. VI.** Как, по Вашему, что такое правильно питаться? (больше 100%, т.к. респонденты выбрали несколько вариантов ответа)

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/Алданский
		870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел	44 чел
1	Есть три раза в день, в обед и ужин обязательно есть горячие блюда	47,6	54,2	39,5	70,4	40,7	44,4	45,5
2	Отказ от животных жиров, сливочного масла, копченостей и т.п.	16,7	11,1	19,5	26,5	15,1	20,4	13,6
3	Есть больше овощей, фруктов, отказ от сладкого, соленого	40,8	41,2	49,0	36,7	41,1	18,5	36,4
4	Не следует есть всухомятку, или питаться дошираком, чипсами и т.п.	37,1	42,6	42,0	31,6	31,8	37,0	31,8
5	Не надо питаться едой наподобие фастфудов – едой быстрого приготовления и т.п.	24,6	28,7	28,0	10,2	26,4	7,4	31,8
6	Надо соблюдать раздельное питание	11,7	13,9	14,5	8,2	10,9	9,3	4,5
7	Надо питаться сбалансировано, «всего понемногу», не отказываясь ни от чего	27,2	25,0	34,0	11,2	31,4	18,5	29,5
8	То, что требует организм, то и надо есть, т.е. «прислушиваться» к своему организму	13,3	11,6	14,5	9,2	15,9	11,1	13,6
9	Другое	0,1	0,5					
	Не указали/нет ответа	3,4	2,8	3,0	2,0	4,3		11,4

**ДРУГОЕ:** отварное, не жирное, не сладкое, питаться 5-6 раз в день.

тот факт, что местное население отдаёт предпочтение «тяжёлой» пище, что обусловлено сложными климатическими условиями. До последнего времени даже у современных жителей Якутии преобладал белково-липидный тип питания, трансформирующийся в наши дни в липидно-углеводный, что отражается в статистике заболеваемости ишемической болезнью сердца и сахарного диабета [3,4]. Традиционная пища северян бедна приправами и солью. Однако сейчас, благодаря глобализации, доступны блюда других кухонь, обилие специй и соусов, в рационе появляются более солёные блюда, что не лучшим образом отражается на статистике артериальной гипертензии [5].

Современные предпочтения в еде являются предпосылкой для сравнительного анализа с традиционной моделью питания, что отражено в работе В.Л. Серошевского. Этнограф, в частности, указывал, что преобладание мясных или молочных продуктов в рационе северян зависело от сезона – в летний период употребляли в пищу, в основном, разнообразные молочные блюда. В настоящее время эта тенденция сохраняется в деревнях. Летом «готовили питательный и целебный напиток кумыс –

перебродившее сырое кобылье молоко. Кумыс квасили в кожаном мешке «симиир». Это легкоусвояемый напиток кисло-сладкого вкуса, со своеобразным сырным запахом, утоляет жажду, бодрит, восстанавливает силы, усиливает кровообращение, активизирует все физиологические процессы». Кумыс и мясо кобылиц воспевались в народных песнях как лакомство для людей с достатком. У В.Л. Серошевского также есть упоминания, что некогда кумыс был единственным источником питания. В настоящее время кумыс готовят в обычных кастрюлях или стеклянных банках, преимущественно в летнее время, на праздники. Он не является повседневным напитком. Также имеется местное мелкое промышленное изготовление кумыса, бырпахы. Эти напитки продаются на фермерских прилавках магазинов круглогодично.

Сливочное масло для народов Севера – универсальный продукт. Его едят в чистом виде, используют как консервант, заливая различные полуфабрикаты, варенье; используют с лечебной целью; готовят различные виды саламаата. В.Л. Серошевский отмечал, что масло готовили из проквашенных сливок, которые предварительно

**Табл.VII.** Как Вы считаете, что такое питаться неправильно? (больше 100%, т.к. респонденты выбирали несколько вариантов ответа)

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/Алданский
			870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел
1	Есть много жирного, соленого	51,0	41,7	64,5	54,1	53,1	22,2	52,3
2	Питаться как попало и в сухомятку	44,9	47,2	47,0	41,8	40,3	57,4	43,2
3	Питаться фастфудами, чтобы мало готовить	50,1	53,7	56,0	44,9	47,3	40,7	45,5
4	Есть много сладкого, чтобы быстро насытиться	31,3	38,0	38,0	15,3	29,1	18,5	31,8
5	Другое	0,5	0,5	0,5		0,4		2,3
	Не указали/нет ответа	4,6	2,3	2,5	5,1	8,5		6,8

ДРУГОЕ: доширак, кока-кола; есть все подряд; не соблюдать режим питания; питаться мало.

**Табл.VIII.** Как Вы думаете, почему сегодня все больше сельчан/горожан предпочитают есть блюда быстрого приготовления (фастфуды), полуфабрикаты? (больше 100%, т.к. респонденты выбирали несколько вариантов ответа)

№	Варианты ответов	ОБЩЕЕ	по районам (улусам)					
			Мирнинский	Намский	Оймяконский	Сунтарский	Томпонский	У/Алданский
			870 чел	216 чел	200 чел	98 чел	258 чел	54 чел
1	Эти продукты более дешевые	27,9	39,8	21,0	30,6	22,1	31,5	25,0
2	Они удобные, быстро можно приготовить, много времени не требуется	61,4	62,0	60,5	50,0	64,3	63,0	68,2
3	Такие блюда вкуснее, чем наша традиционная пища	7,9	12,5	8,0	10,2	5,0		6,8
4	Все сегодня питаются такой едой, не хочется отставать от жизни	5,2	4,2	9,5	9,2	2,7	1,9	
5	Своя повседневная еда надоедает, почему бы время от времени не поесть чего то нового	11,7	10,2	20,0	4,1	10,5	7,4	11,4
6	Такая еда полезна для здоровья, малокалорийна, не дает набирать лишний вес	0,8	0,9		3,1	0,8		
7	Другое	7,7	6,0	4,0	11,2	11,6	1,9	9,1
	Не указали/нет ответа	27,9	39,8	21,0	30,6	22,1	31,5	25,0

согревали в тёплом месте, примерно до 20°C, и взбивали 15-20 минут в той же таре (берестяное ведро) деревянной мутовкой. Подобным способом и сегодня, особенно в деревнях, готовят масло в домашних условиях для своей семьи. Местные жители часто готовят простое, но очень калорийное блюдо из масла и муки – саламат. В старину его готовили в медной посуде, растапливая масло и поочерёдно добавляя муку и кипяток, постоянно помешивая массу деревянной лопаткой. Это блюдо и по сей день используют в ритуальных обрядах, подают в качестве угощения дорогим гостям, он имеется в меню ресторанов национальной

кухни. Также саламат дают больным для восстановления сил и роженицам для усиления лактации.

Еще одним кисломолочным блюдом, не утратившим популярности у современных якутян, является разновидность простокваши – суорат. Раньше его готовили в берестяной посуде с крышкой, накапливали в нём сливки и держали в прохладном месте. Далее загустевшие сливки кипятили, добавляли закваску, взбивали деревянной мутовкой и ставили в тёплое место до образования простокваши. По наблюдениям В.Л. Серошевского, суорат готовили из снятого, но не скисшего молока в железных

или медных котлах и порядка трёх часов выпаривали, не допуская бурления, периодически «поглаживая» поверхность молока деревянной ложкой. Затем молоко снимали с огня и остужали до 25°C, добавляли ложку кислого молока, закрывали сосуд и обёртывали чем-то тёплым, например, шубой, на четыре часа. Кислое молоко, приготовленное подобным образом, представляет собой густую массу светло-жёлтого цвета с приятным кисловатым вкусом. Раньше суorat дополнительно взбивали со сливками, и получался освежающий, легкоусвояемый продукт с нежной текстурой, одинаково любимый и якутами, и русскими.

Зимой в рационе жителей Севера преобладали мясные блюда, когда забивали скот. Как и сейчас, жеребятина считается деликатесом, продуктом лечебного питания. Для сохранения вкуса и питательных свойств мяса жеребятину отваривали до полуготовности. Во время якутского национального праздника, знаменующего начало лета (Ыһыах) варёную конину большими кусками нанизывали на заостренные деревянные палочки и подавали почётным гостям с чоронами кумыса. В настоящее время жеребятину также отваривают без специй, мясо и кумыс являются праздничными блюдами во время проведения Ыһыаха. Сейчас, как и прежде, жеребятню и оленью печень предпочитают употреблять в свежемороженом виде; преимущественно из внутренностей лошади делают кровяную колбасу (хаан) и харта (раньше преимущественно готовили из толстого кишечника). Традиционный, исторически сложившийся способ кулинарной обработки блюд якутской кухни – недолгое отваривание.

Как и во времена В.Л.Серошевского, крупную речную сигающую рыбу северяне предпочитают употреблять свежемороженой, в виде строганины. Также сырыми едят печень налима, икру. Традиционной считается уха из карасей, с молоком и диким луком; дети любят такую икру, припущенную на сливочном масле.

В.Л.Серошевский пишет: «Приправ якуты никаких не употребляют. Даже соль стала проникать в их кухню только в последнее время, вслед за хлебом. Сахар употребляют якуты только к чаю, только вприкуску и в очень незначительном количестве» [2, 312]. В настоящее время изделия, содержащие углеводы, находятся на третьем месте среди любимых продуктов якутян, что негативно сказывается на заболеваемости сахарным диабетом [6].

Интересным прочтением традиционных кухонь является направление фьюжн. В частности, особым спросом среди посетителей ресторанов г. Якутска пользуются блюда Европейской и Восточной кухонь, приготовленные из местных продуктов. А также блюда якутской кухни, аранжированные гарниром или соусом, характерными для различных мировых кухонь.

## ВЫВОДЫ

1. В целом, современное население Якутии придерживается традиционного питания, предпочитая мясные блюда. Однако, в связи с доступностью, якутяне всё чаще выбирают мучные изделия, выпечку.

2. Наряду с сохранением традиций в повседневном питании, около половины опрошенных включают в свой рацион блюда из других национальных кухонь, находя рецепты в социальных сетях. При приготовлении пищи пользуются современными бытовыми приборами.
3. Большая часть опрошенных (50,9%) считает, что, в целом, они питаются правильно, соблюдая трёхразовый приём пищи с употреблением горячих блюд.

## REFERENCES

1. SHishigin E.S. Ssyl'nye polyaki – issledovateli narodov Yakutii. <http://panda.bg.univ.gda.pl/ICRAP/ru/sziszigin1K-1.html>
2. Seroshevskij V.L. Yakuty. God izdaniya: 1896 <http://avidreaders.ru/book/yakuty1.html>
3. Kylbanova E.S., Borisova N.V., Klimova T.M., Neustroeva V.N., Borisova E.P., Markova S.V., Sleptsova S.S., Malogulova I.Sh., Portnyagina U.S., Donskaya A.A., Petrova P.G., Gogolev N.M. Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity among the adult population of Yakutia// International Journal of Biomedicine. 2017. T. 7. № 4. S. 319-323.
4. Asekritova A.S., Borisova E.P., Kylbanova E.S., Maksimova N.R. Geneticheskie aspekty metabolicheskogo sindroma v yakutskoj ehnticheskoj gruppe// Yakutskij medicinskij zhurnal. 2014. № 2 (46). S. 32-35.
5. Donskaya A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Arterial'naya gipertoniya na severe//Yakutskij medicinskij zhurnal. 2008. № 2 (22). S. 54-56.
6. Gagarin V.I., Sydykova L.A. Saharnyj diabet i ego pozdnie oslozhneniya uchebnoe posobie po kursu ehndokrinologii dlya studentov medicinskih vuzov i dlya vrachej, dlya studentov, obuchayushchihhsya po special'nosti 040100 - Lechebnoe delo / V. I. Gagarin, L. A. Sydykova ; M-vo obrazovaniya i nauki Rossijskoj Federacii, GOU VPO "Yakutskij gos. un-t im. M. K. Ammosova", Med. in-t, In-t poslediplomnogo obucheniya vrachej. Yakutsk, 2008. (2-e izd., ster.)

*Статья издана при финансовой поддержке РФФИ, проект «Проблема валоризации и популяризации культуры питания народов Севера в современных условиях (на примере Якутии)» № 17-21-08001.*

## Вклад авторов:

*В порядке очередности авторства*

## Конфликт интересов:

*Авторы не заявляют о конфликте интересов*

---

## АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Милана Петрова**

ул. Ойунского, д.27, офис 205, 77013, Якутск, Россия

тел: +79246602163

e-mail: mnpetrova@gmail.com

**Прислана:** 26.06.2018

**Утверждена:** 28.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## CONSIDERATION OF CHILDHOOD PSYCHOLOGICAL FACTORS AT DENTAL APPOINTMENT

### ANALIZA CZYNNIKÓW PSYCHOLOGICZNYCH TOWARZYSZĄCYCH WIZYCIE U DENTYSTY W WIEKU DZIECIĘCYM

**Olga V. Sheshukova, Tatiana V. Polishchuk, Victoria G. Kostenko, Valentina P. Trufanova, Sofia S. Bauman, Vadym Yu. Davydenko**

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, UKRAINE, POLTAVA

#### ABSTRACT

**Introduction:** Paediatric dentistry is a special field of dental practice. The scope of professional activities within this field covers not only high level of expertise and technical skills tailored to the needs of young patients, but requires searching and creating positive psychological environment and communicative management of each child in order to improve daily service methods.

**The aim** of this study is to identify and describe the main psychological characteristics of the age developmental periods of child's personality that dental professionals should regard dealing with the paediatric patients.

**Materials and methods:** The study involved 124 paediatric participants aged 2,5 – 15 years, who were referred to get specialized dental care at the Department of Paediatric Dentistry at the Municipal Paediatric Dentistry Hospital, Poltava. We have collected and identified behavioural patterns of children of all age groups during their contacts with dentists at the dental offices as well as studied the characteristics of childhood psyche age periods through the available literature. The data obtained were thoroughly As a result of the analysis of the obtained data, the principles for managing paediatric patients' behaviour at the dental office have been elaborated and introduced into the practice.

**Results:** Outer evaluation of the children's activities performed is perceived by children as an assessment of personality, so any negative doctor's remark can provoke anxiety, irritability, and discomfort, apathy. Therefore, the paediatric specialists should remain attentive to physical and emotional indicators of stress when dealing with young patients.

**Conclusions:** Hence, among the key tasks of a paediatric dentist is to create the friendliest and most comfortable conditions for small patients, where they have the opportunity to play toys and receive little gifts for patience and courage.

**KEY WORDS:** children, paediatric dentist, childhood psychological factors

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1305-1309

#### INTRODUCTION

Paediatric dentistry is a special field of dental practice. The scope of professional activities within this field covers not only high level of expertise and technical skills tailored to the needs of young patients, but requires searching and creating positive psychological environment and communicative management of each child in order to improve daily service methods, to deliver quality dental care as well as to foster a positive attitude to medical professionals and medical settings that can contribute much to the early detection and prevention of orofacial problems.

The psychological growth and development is a complex process of the development and maturation of mental functions of a person that occurs under the influence of a number of factors including hereditary, biological and special impacts (education, social environment, etc) [1,2,3,4]. Through the life of children, their state of mind is continually developing and this process is far from always being even; quite the contrary: periods of slow, gradual maturation alternate periods of the rapid saltatory development.

Each age period is characterized by a set of anatomical, physiological and psychological characteristics of the child, the emergence of new social needs and a particular nature of his or her relationship with the surrounding world.

#### THE AIM

The aim of this study is to identify and describe the main psychological characteristics of the age developmental periods of child's personality that dental professionals should regard dealing with the paediatric patients.

#### MATERIALS AND METHODS

The study involved 124 paediatric participants aged 2,5 – 15 years, who were referred to get specialized dental care at the Department of Paediatric Dentistry at the Municipal Paediatric Dentistry Hospital, Poltava.

We have collected and identified behavioural patterns of children of all age groups during their contacts with



dentists at the dental offices as well as studied the characteristics of childhood psyche age periods through the available literature. The data obtained were thoroughly. As a result of the analysis of the obtained data, the principles for managing paediatric patients' behaviour at the dental office have been elaborated and introduced into the practice.

## RESULTS

The beginning of personality development starts at the stage of early childhood (from 1 to 3 years). Dealing with this age group relies on some basic principles known according to Avery (1978) as "pre-cooperative", that is, they should be implemented during the period preceding the collaboration. This age category of children is not yet able to satisfy their vital needs independently, therefore, communicating with adults (parents, other relatives of caregivers) is an essential condition for children's safety and survival. This predetermines one of the main rules of managing very young dental paediatric patients: they and their parents (or caregivers) come into the dentist's office together. If the paediatric dentists observe the mother-child symbiosis typical for a family, they have to cherish this couple unbroken for the sake of treatment success. Upright stance plays an important role in the psychological development of children as this makes their interaction and cooperation with the world more independent, expands the range of things that become objects of exploration, develops their ability to navigate by themselves and manipulate with the various subjects. One of the most effective ways to build up communication and to carry out oral examination of very young children in to capture their interest in different types of simple play activities and manipulating with objects [3,4,5,6].

Communicating with a child is a cornerstone in providing dental care - every effort should be directed towards assessing the child's ability to comply with doctors and encouraging the child to cooperate. Dental doctors and dental assistants dealing with young children should demonstrate calmness and friendliness; sometimes it is advisable to use the words or phrases of the baby's language, for example, to call a lamp a sun; humming or reciting rhymes can also produce relaxing and distracting effect. Voice tone can be one of the most powerful tools to calm babies, even if the child does not understand the words, the soft voice helps to relax.

It is important to take into account that very young children are rarely placed by themselves into the dental chair for inspection. First, a caretaker should sit into the dental chair, then he or she takes the child on the lap. The child is placed in a position as for cradling in parent's arms. The examination should be carried out touching gently to the face of the child, previously explaining to the parents that the procedure will cause neither harm nor pain to the child.

For toddlers of the second or third year of life, manipulative activity is gradually changed by actions or playing with objects related to the mastery of typical "adult" ways of using objects. The functional properties of the some objects, for example, pyramids, boxes, blocks, construction sets,

etc., require strictly defined modes of action. Other objects, which can be also called as objects-tools (e. g. hammer, pencil, spoon, etc.) and whose modes of application are strictly fixed by their social purposes and become opened up before children only through the teaching by adults. It is the mastery of object activity that most significantly affects the mental development of a child at this age [4,5].

In the third year of life, new types of activity, e.g. playing, drawing, designing, modelling, etc., and engagement in social play start progressing. They achieve their development and maturation beyond the boundaries of early childhood and even then determine children's mental development [6,7].

It's important for a doctor to remember about a three-year crisis. Interacting with adults considerably predetermines the children's development of a "self-concept," the attributes, abilities, attitudes and values that they believe define them that becomes quite observable by the end of the third year of life. The kids are getting used to view themselves apart from adults, to identify themselves as an independent individual, thus demonstrating the development of the initial forms of self-consciousness. However, one should not overestimate the ability of children to control their behaviour, which is in progress and largely depends on how consistently the adults support or suppress misbehaviour or separate undesirable forms of their behaviour [3,4,5].

It is important to support the children's attempts and desires to act independently at least within the limits of their ability, without the help of adults ("I can do it by myself"). This period is considered to be critical ("the crisis of three years"), as adults encounter the difficulties in interacting with a child who can become extremely stubborn.

Almost all children at the dentist office experience feelings of fear or anxiety, therefore the paediatricians recommend parents to visit dental office with their children at regular basis from their 1 year of life. This practice is very beneficial towards psychological adaptation, when a healthy child is brought to the dentist just "to check your little teeth" or "to ride a dental chair", or to get acquainted with a teeth doctor. The main purpose of such visits is to alleviate anxiety, to nurture a positive dental attitude and thus to contribute into creating positive experience of little patients. Getting used to the routine dental check-ups children will not be afraid of a health professional and will feel more or less comfortable. Dental procedures for young children do not differ considerably from those used to treat adult patients. However, as children are at their pre-cooperative stage of the development, their management is somewhat more difficult. The doctors have to choose out of four basic options for children dental care: standard procedures, sedation, physical holding and anaesthesia. Depending on the complexity and invasiveness of the treatment and the behaviour of the child, several approaches can be combined.

Psychological traits of the personality development of pre-school children (from 3 to 6 years) are described through the progressing from an egocentric view of the

world to realizing the importance of social contracts. By this age children are usually ready to be involved into performing certain elementary responsibilities and duties. Patterns of interaction with adults are also changing and gradually reshaping towards independent activities directed by adults' instructions.

This period is quite favourable for small patients to form their habits of thorough dental care and careful attitude to the general health as a whole. The levels of the preschooler's social development and adaptation manifest through the types of activities typical of this age group, and primarily through role-playing that imitates real-life situations. Using some elements of role playing creates beneficial conditions for examining children and performing some dental manipulations.

The children of this age are typically ready to follow directive instructions and to be engaged into learning on the regular basis. Hence, it becomes possible to start developing proper behavioural patterns of interaction with dental care providers. At this age, the explanation of the routine dental care procedures or the necessity of some manipulations at the dental office can be perceived consciously.

Characterizing the pre-schoolers' playing, it is important to understand its role and imitative character. When during the early childhood the central point of the game was to master the objects and ways of dealing with them, then the person, its actions, states and relations with other people are coming to the fore. Since the role-playing game exists only in the social environment, the child learns to play under the direct or indirect influence of adults, which indicates the socially determined nature of the role-playing game.

The game of preschoolers reflects the surrounding world, a way to sense out and to learn about their abilities, interests, likes and dislikes, developing their imagination as well as a way to come in the real life of adults by pretending different roles and activities. The plot of the game is determined by the practical tasks that people solve to achieve a certain goal. At the same time toys and other various objects substitute real-life objects used in daily life of adults. The game is always built up in accordance with certain rules. Conditionality (renaming of items used, substituting ones with others, etc.) is characteristics of role-playing games, but it is not obligatory and may appear in the course of playing. Playing creates beneficial conditions for the development of children imagination and renaming objects during the game is an example of an important cognitive activity [1,4].

Playing promotes the development of thinking, which becomes figurative, i.e. the children can see association between different objects and / or their images, and figurative language. All this is evidence that thinking becomes more independent, gradually separating from the practical actions in which it was woven before and turning into a mental action aimed at solving the cognitive problems [4,6]. Thus, role-playing games contribute into the development of thinking strategies, communication and social skills.

Consequently, the children of this age period can be involved into creating a role-play game "At the Teeth doctor's",

where a dentist can familiarize the patient with the dental setting and specific steps involved in a dental procedure, and in accordance with a clinical situation tries to explain and demonstrate a possible development and consequences of the situation to a child. This requires some preliminary preparation referring the rules of the game, characters ("Cariou monster", "Evil microbe"), it is necessary to choose the gaming material, which will satisfy the child and do not interfere with the medical process.

The orientation of preschoolers toward adults' behaviour predetermines the development of expediency and willingness. Children are in a dilemma: to do something ("how or what I want to do") or to act in accordance with the expectations and requirements of adults ("according to a model"). A new type of behaviour, which can be named personal, evolves [3,4,5].

The older the children are getting, the less episodes of temper tantrum they experience, and thus, the easier they cope with actions and procedures needed to achieve their purposes in spite of the circumstances. However, dentist should remember the children of this age can be overanxious. There are 3 basic strategies as separation, stabilization, i.e. creating conditions to restrict child's unwanted physical activity, and sedation that are effectively used when dealing with unsociable or non-cooperative children.

All strategies are aimed at preventing or stopping unwanted child's behaviour. When as child is separated from parents in most cases, the children's resistance fades because they realize of being without parental defence umbrella, and they have to cooperate with doctors. Protective stabilization is the restriction of patient's freedom of movement to decrease risks of injury or self-harm while allowing safe completion of examination or treatment. In many cases, sure manners and confident voice do work and young patients stops resisting. Health workers should respond it positively and consolidate such a positive change in the child's behaviour by praising him or her (e.g., "Thank you for sitting still", "You are doing a great job keeping your mouth open").

It is very important to render all extend of dental care planned without causing any discomfort. Good communication with parents or caregivers before and after the treatment is essential to assure the positive treatment outcomes, especially when dealing with non-cooperative children. Sedation is used to control anxiety and movement, to minimize possible psychological traumas, and to lessen medical risks.

During their teenage years, children *tend to become more self-affirming and self-esteemed* first in the eyes of adults, and then in their own eyes. The most important consequence of the psyche development of preschoolers is their readiness for schooling. In fact, this testifies to the completion of the period of preschool childhood. Among the complex set of qualities constituting the readiness to school there are the key components including motivational, mental, emotional and volitional ones [2,3,4].

Most children at the end of preschool age want to become schoolchildren and explain this desirable change of their social status primarily by decorative or symbolic things

(school bag, school uniform, personal workplace, new relationships with people, etc.) [1,4].

However, true motivational readiness is predetermined by the cognitive orientation of preschoolers that develops on the basis of curiosity typical of children, on gaining the characteristic features of the early cognitive interests (willingness to learn and to explore new things, willingness to learn reading, writing, etc.).

A dentist office will look different for children of primary school. They will not only be interested in toys, and doctors should be ready to give clear answers to the questions to reduce anxiety than may lead to non-compliant behaviour during treatment and try to capture and to hold children's attention during the rendering dental care.

If cognitive activity is still unformed, children can be diverted by a variety of third-party motives related to the perception of the dentist's office as a place of entertainment.

Visiting dental office should be associated with positive emotions that will help to avert children's negative or avoidance behaviour and to provide the full range of dental care. It is important to interlink these positive emotions with not only with the results of the treatment but with cooperation during dental procedures. Six-year-old children can demonstrate the peculiarities of thinking characteristic of preschoolers: e. g. involuntary memory dominates that in consequence results in memorizing things, which are interesting, but far from being important or needed. The age-specific characteristics of attention make it possible to carry out a productive performance for no more than 10-15 minutes; the peculiarities of thinking predetermine the willingness to explore things in their visual and figuratively effective aspects, etc.

Outer evaluation of the children's activities performed is perceived by children as an assessment of personality, so any negative doctor's remark can provoke anxiety, irritability, and discomfort, apathy [4,5,6]. Therefore, the paediatric specialists should remain attentive to physical and emotional indicators of stress when dealing with young patients. Behavioural patterns in this age are still unstable and depend on the children's emotional state that can considerably impede both the interaction with dental care givers and parents. Effective therapeutic services can be rendered more successfully when children are involved into cooperative behavioural patterns with elements of playing. All these aspects should be taken into account when planning the treatment for six-year old children. The development of compliance between the children of this age and dental care givers requires gaming techniques as strict conditions of formal health service providers are absolutely impermissible.

At the age of 7 – 11, a child begins to realize that he or she is a personality with his / her own rights and responsibilities. The child's self-awareness intensively develops, filled with new values influenced by social environment [3,4]. Searching for adults' approval evokes children to behave in a way, which will be approved by adults. Recognition from relatives, peers and teachers encourages the child to develop the purposefulness, self-control skills and self-esteem [2,4,6,8]. Among the priorities of paediatric dentistry is to

facilitate and promote dental culture and healthy lifestyle habits in order to prevent diseases or to catch them and treat in their early stages. In this ways children can be told about relevant real-life or fictional examples of successful therapeutic outcomes.

In the early adolescence (from 10 to 14 years) the key issues are moving to independence, self-reliance and self-awareness; teenagers are extremely concerned with their appearance and with their own body. Young adolescents are strongly influenced by peer group interests, values, behavioural patterns, while demonstrating less attention to the world of adults. Own values of teenagers are opposed to the family values. Self-involvement is quite typical of teenagers and entails a growing number of conflicts in the school, at home, in searching for new friends [2,6]. The teenager tends to be a group member, a group "hero", a formal or informal leader, as egocentrism is inherent for this age. Dental doctors should be prepared to face misbehaviour, the manifestations of negativism, and should demonstrate tactful and professional attitude to this sort of patients.

Strong emphasis on their own physical attractiveness as an attribute of the image is an inseparable part of the development of young adolescents' self-awareness. Their ideas of perfect body, comparing and evaluating their own bodily images with existing standard of "manliness" and "womanliness" can even turn into various biases. Adolescents' excessive attention to the own body and fleshliness is temporary, but, nevertheless, a natural and significant phenomenon of a developing personality [1,3,4]. Knowing this, adults, including the health care workers should avoid tactless or ironic comments of teenagers' appearance, because any negative public characteristics, especially from adults can lead to severe psychological traumas, the consequences of which often manifest for many years. Thus, establishing a good rapport with young adolescents by demonstrating sincere respect to them can help to accept treatment and to promote willingness to comply with the dentists.

## CONCLUSIONS

Hence, among the key tasks of a paediatric dentist is to create the friendliest and most comfortable conditions for small patients, where they have the opportunity to play toys and receive little gifts for patience and courage. That is why, before the initiating dental care it is essential to provide a psychological preparation of the child by using gaming techniques, verbal and non-verbal techniques to enhance communication and cooperation with young patients and their caregivers.

## REFERENCES

1. Savchyn M.V. Vikova psykholohiia [Age developmental psychology]. In: Savchyn M.V., Vasilenko M. V. K.: Akademvydav; 2006.
2. Rayt Dzh. Z., Starki P.E., & Gardner D. E. Upravleniye povedeniyem detey na stomatologicheskom priyeme [Management of children's behaviour at the dental office. T.V. Popruzhenko. & T.V. Terekhovoy (Ed). M.: MEDpress-inform; 2008.

3. Krayg G. Psikhologiya razvitiya. 9th ed. [Psychology of Development]. In: Krayg G., Bokum D. SPb: Piter; 2005. [in Russian].
4. Abramova G.S. Vozrastnaya psikhologiya [Developmental age psychology]. In: Abramova G.S. M.: Akademicheskij Proekt. 2010.
5. Kulagina I.Yu. Vozrastnaya psikhologiya: Razvitiye cheloveka ot rozhdeniya do pozdney zrelosti [Age developmental psychology: human development from the birth to the maturation]. In: Kulagina I.Yu., Kolyutskiy V. N. M.: Yurayt; 2011. [in Russian].
6. Mukhina V.S. Vozrastnaya psikhologiya: fenomenologiya razvitiya. detstvo. Otrochestvo. [Age developmental psychology: phenomenology of the development: childhood. Adolescence]. In: Mukhina V.S. M.: Akademiya; 2010.
7. Obukhova L.F. Vozrastnaya psikhologiya [Psychology of the development]. In: Obukhova L.F. M.: Rossiya; 2011.
8. Iryna A. Holovanova Studying the skills attitudes on factors affecting dental health of children. In: Lyakhova Natalia A., Sheshukova Olga V., Trufanova Valentina P. at al. Wiad Lek. 2018; 71(3 pt 2):640-647.

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Tatiana V. Polishchuk**

Tel: +380502165247

e-mail: tatapolishyk09@gmail.com

**Received:** 10.07.2018

**Accepted:** 18.09.2018



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## EFFICIENCY OF HYPERURICEMIA CORRECTION BY LOW LEVEL LASER THERAPY IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

### SKUTECZNOŚĆ REDUKCJI HIPERURYKEMII PRZY POMOCY NISKO DAWKOWEJ LASEROTERAPII A LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Yevhen L. Kovalenko<sup>1</sup>, Lesya A. Rudenko<sup>2</sup>, Oksana K. Melekhovets<sup>1</sup>, Antonina D. Chepeliuk<sup>1</sup>, Iurii V. Melekhovets<sup>1</sup><sup>1</sup>SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE<sup>2</sup>PUBLISHING SCIENTIFIC MEDICAL JOURNALS ALUNA, KONSTANCIN-JEZIORNA, POLAND

#### ABSTRACT

**Introduction:** Uric acid (UA) is the risk factors for the development of arterial hypertension (AH). Development of alternative methods of UA level reduction becomes relevant.**The aim** – to determine the correlation between UA and endothelial dysfunction and blood pressure level (BP), and to evaluate the effectiveness of low level laser therapy (LLLT).**Material and methods:** Patients were divided according to the BP level: the first group included 30 patients with the hyperuricemia and normal BP; the second group - 34 patients with hyperuricemia and AH. Endothelium function was evaluated by test with reactive hyperemia. LLLT was provided by using of the apparatus "Mustang-2000" with wavelength 635 nm.**Results:** There is a mean value negative correlation on the Chaddock's scale  $r = -0,6209$  between UA and ED; a mean value positive correlation  $r = 0,48$  between UA and daySBP; a weak positive correlation  $r = 0,33$  between UA and DayDBP. LLLT reduces UA level by 4,7% more effective in patients with hyperuricemia without AH than in patients with AH combined with hyperuricemia. LLLT can increase EDVD by 9,87%, reduce UA level by 15,4%, DaySBP and DayDBP - about 7% in patients with AH combined with hyperuricemia than in patients with hyperuricemia along.**Conclusion:** Decreasing of DayDBP in hyperuricemia group and both DaySBP and DayDBP in the group of patients with AH combined with hyperuricemia demonstrated the influence of UA on EDVD and AH and the possibility to correct these cardiovascular risk factors with the using of LLLT.**KEY WORDS:** arterial hypertension, uric acid, hyperuricemia, endothelial dysfunction, low level laser therapy, LLLT

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1310-1315

#### INTRODUCTION

According to ACC/AHA and JNC7 guidelines (2017), arterial hypertension (AH) is recognized as the leading cause of death throughout the world. People at the age of 45 with normal blood pressure (BP) are at risk of AH development in the next 10 years and the percentage in the different countries is about 92%. Dependence of the risk of cardiovascular disease (CVD) from AH level is logarithmic in nature: systolic blood pressure (SBP) in the range from 115 to 180 mm Hg and day diastolic blood pressure (DayDBP) from 75 to 105 mm Hg. Every increase of SBP level to 20 mm Hg or DayDBP to 10 mm Hg is associated with the doubling of risk of death from stroke and other vascular diseases [1]. In 2017 the American Heart Association made a controversial recommendation to lower the threshold for what constitutes high blood pressure from 140/80 mmHg to 130/80 mm Hg. It also recommended lowering the threshold for drug treatment in adults who are at high risk for CVD.

So, arisen amount of hypertension patients with low-body BP-level will need an additional nonpharmacological correction of risk factors. Among the possible methods low level laser therapy may occupy advanced place.

Numerous papers prove the influence of uric acid (UA) on most risk factors for the development of AH [2]. Formation of different forms of chemically active oxygen with the help of xanthinoxidases is the link between UA level, endothelial dysfunction (ED) and AH. Clinical application of xanthinoxidase inhibitor allopurinol has uncomprehensive properties in correction of BP [3]. Considering this, development of alternative methods of UA level reduction (including drug-free ones) becomes relevant.

#### THE AIM

The objective of the study is to determine the correlation between UA level and endothelial dysfunction and blood pressure level, and to evaluate the effectiveness of low level laser therapy.

**Table I.** Main characteristic of the HU (hyperuricemic) and HU+AH (hyperuricemic+arterial hypertension) group. Data are expressed as mean +SD. e GFR is expressed as median [25- 75 percentile]

Index, unit of measurement	Investigated groups		P <sub>1-2</sub> -value
	HU n = 30	HU + AH n = 34	
Age	48 [29-51]	51 [31-59]	>0,05
Sex, men, n (%)	14(46%)	16(47%)	>0,05
Daytime SBP, (mmHg)	129 [118; 142]	149 [132; 192]	<0,05
Daytime DBP, mmHg	81 [72;89]	90 [75; 107]	<0,05
Uric acid, $\mu\text{mol/L}$	457(425-487)	496(480-560)	<0,05
Glycosylated hemoglobin, %	5,7(4,6-5,9)	5,8(4,4-5,7)	>0,05
Glomerular filtration rate, mL/min	110(89-120,1)	112(90-123)	>0,05
Body mass index	23,8(23,0-24,1)	22,1(19,8-25,0)	P <sub>1-2</sub> >0,05

P1-2 - the significance of the difference between the 1 st and 2 nd group before treatment  
p-values were calculated using Spiermen test or independent t-tests appropriate

**Table II.** Correlation between the level of uric acid and endothelial-dependent vasodilation, daytime systolic and diastolic arterial pressure (n=64)

Index	EDVD	Daytime SBP	Daytime DBP
r	-0,6209	0,485854	0,332786
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

p-values were calculated using Spiermen test or independent t-tests appropriate

## MATERIAL AND METHODS

Total of 64 patients with hyperuricemia (UA>360  $\mu\text{mol/L}$ ) were included in the research; they were divided into two groups according to the level of BP: the first group (HU) included 30 patients with the normal level of average daily BP; the second group (HU+AH) included 34 patients with stage I AH. Secondary character of AH, bone pathology and decompensation of the comorbid conditions were the exclusion criteria. The groups were comparable in age and sex (table I).

The function of endothelium was evaluated by means of non-invasive test with reactive hyperemia. Ultrasound machine SonoScape S6Pro with linear probe L741 and working frequency 6,6-11,0 MHz was used for measuring of brachial artery diameter. Imaging and anatomy characteristics were identified in two-dimensional scanning mode, dynamic parameters – in color flow mapping mode. Brachial compression and blood pressure measurement were performed by using of sphygmomanometer Little Doctor LD-SO13. Test with reactive hyperemia for defining of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was performed on fasting state a room temperature of 23°C. A day before performing the test, vasoactive drug, energy drinks, coffee, tea, smoking and alcohol consumption were discontinued. Blood pressure cuff, in which pressure was 50 mm Hg higher than systolic BP, was applied to the upper third of the arm – it temporarily blocked the blood flow in brachial artery. Compression was performed for 5 minutes, and then rapid decompression was performed. Artery size and blood flow criteria were defined 60 seconds

after decompression. Absence of more than 10% increasing of brachial artery diameter in the test with reactive hyperemia or vasoconstriction were considered to be criteria of vasomotor endothelial dysfunction [4].

A 24 hour ABPM was performed by using of a 24 hour blood pressure monitor ABMP-50 HEACO. Reference indices of day systolic blood pressure (DaySBP) were  $\leq$  140 mm Hg, and day diastolic blood pressure (DayDBP)  $\leq$  90 mm Hg [5].

Biochemical blood tests were done according to standard technique. Patients were examined at baseline and after 2 weeks.

Low level laser therapy (LLLT) course was provided by using of sterile optical fiber with 500  $\mu\text{m}$  which was inserted into the cubital vein of the patient and joined with radiant head of the apparatus "Mustang-2000" with wavelength 635 nm. Power at the end of the light guide was 1,5 mWt, irradiation power density in continuous operation was 0,2 W/cm<sup>2</sup>, fluence 0,2 J/cm<sup>2</sup>. Total irradiation dose of 900 sec exposures and the 10-procedure course was equal to 180 J/cm<sup>2</sup>.

Statistical processing of the obtained research results was carried out using statistical software package StatSoft Statistica. The minimum required sample size, sufficient to confirm the clinical relevance of the treatment, was defined at the planning stage of the studies. Obtained results have nonparametric distribution. Indexes were described with median and two quartiles (Q1 and Q3). The strength and direction of association between two ranked variables was determined by Spearman's rank correlation coefficient.

**Table III.** Influence of the low level laser therapy on the dynamics of indicators of endothelium dependent vasodilation (EDVD), daytime systolic and diastolic blood pressure (DaySBP/ DayDBP), uric acid(UA) level in the studied groups (Me [min; max], n= 64).

Index, unit of measurement	Investigated groups				P-value
	HU (n = 30)		HU + AH (n = 34)		
	Before LLLT	After LLLT	Before LLLT	After LLLT	
	1	2	3	4	
EDVD (%)	12,02	18,65	8,6	17,09	P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,05
	[8,25; 21,23]	[8,82; 28,23]	[1,2; 13,95]	[5,47; 26,5]	
	$\Delta_1$ % 35,5		$\Delta_2$ % 49,7		
DaySBP (mmHg)	129	125	149	141	P <sub>1-3</sub> <0,001 P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,001
	[118; 139]	[116; 131]	[132; 192]	[125; 178]	
	$\Delta_1$ % -3,1		$\Delta_2$ % -5,7		
DayDBP (mmHg)	81 [72;89]	74 [70; 86]	90 [75; 107]	87 [71; 103]	P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05
	$\Delta_1$ % -8,6		$\Delta_2$ % -3,3		
Uric Acid ( $\mu$ mol/L)	457	390	496	417	P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05
	[361; 622]	[168;542]	[355; 678]	[226; 657]	
	$\Delta_1$ % -14,7		$\Delta_2$ % -15,9		

Notes: P1-3 - the significance of the difference between the 1st and 2nd group before treatment; P1-2 - the significance of the difference between the indicators in the 1st group before and after treatment; P3-4 - the significance of the difference between the values in the 2nd group before and after treatment; P2-4 - the significance of the difference between the 1st and 2nd group after treatment.

## RESULTS AND DISCUSSION

To revealed correlation between UA level and changes in ED and BP in 64 patients who were enrolled in the research, correlational-regression analysis was performed. Thus, it was proved that there is a negative relationship with a mean value of correlation strength on the Chaddock's scale  $r = -0,6209$  ( $p < 0,001$ ) between UA and ED; a positive relationship with a mean value of correlation strength  $r = 0,48$  ( $p < 0,001$ ) between UA and day SBP; a weak positive relationship  $r = 0,33$  ( $p < 0,001$ ) between UA and day DBP (table II).

Statistically significant difference between mean levels of UA in patients of both groups was found: patients of the group 2 with AH have 20% higher mean level of UA compared to the patients of the group 1 with normal pressure (table I). At the enrollment into research EDVD level was 28,4% higher in the group 1 compared to the group 2.

Dynamics of risk factor values in the both groups was evaluated before treatment and on 2 weeks' follow-up (Table III).

Statistically significant elevations of EDVD by 35,5% compare with baseline level in the group 1 (HU) ( $p < 0,05$ ) and by 49,7% in the group 2 (HU+AH) ( $p < 0,001$ ) were obtained after performing of LLLT (figure 1-4).

Analysis of baseline levels of daily average BP shows significant differences between groups: for group HU - DaySBP 129 mmHg, DayDBP 81 mmHg, for group HU+AH - DaySBP 149 mmHg ( $p < 0,001$ ), DayDBP 90 mmHg ( $p < 0,05$ ) respectively. After the treatment, there has been a reduction of BP in both groups: group HU - DaySBP

125 mmHg, reduction 3,1% ( $p > 0,05$ ); DayDBP 74 mmHg, reduction 8,6% ( $p < 0,05$ ); group HU+AH - DaySBP 141 mmHg, reduction 5,7% ( $p < 0,05$ ); DayDBP 87 mmHg, reduction 3,3% ( $p < 0,05$ ). DaySBP in the group HU was reducing in the range of reference values and was statistically unreliable. In the group HU+AH statistically reliable decreasing in both DaySBP and DayDBP was determined.

At baseline the level of UA in the groups was significantly different: mean UA level in the HU+AH group by 7,7% higher than in the HU group ( $p < 0,05$ ). Before LLLT the level of UA in the group HU was 457  $\mu$ mol/L, after - 390  $\mu$ mol/L; so, reduction degree was of 14,7% ( $p < 0,05$ ). Result of LLLT treatment in the group HU+AH - reduction of UA level by 15,9% ( $p < 0,05$ ): from 496  $\mu$ mol/L to 417  $\mu$ mol/L.

LLLT reduces UA level by 4,7% more effective in patients with hyperuricemia without AH than in patients with AH combined with hyperuricemia. LLLT can increase EDVD by 9,87%, reduce UA level by 15,4%, DaySBP - by 7,16%, DayDBP - by 7% in patients with AH combined with hyperuricemia than in patients with hyperuricemia along.

The research found that there is mean negative correlation between the level of uric acid and EDVD and mean positive correlation with DaySBP. Patients of the group 1 had normal EDVD indices before enrolment despite hyperuricemia, whereas the group 2 had AH development and a reduced EDVD level. From the obtained results, critical for the development of endothelial dysfunction and arterial hypertension threshold of UA is higher than a defined reference value. LLLT as an alternative method of correction of UA and BP level is based on the theory that provides the existence



**Figure 1.** The diameter of the brachial artery (4.7 mm) and the peak systolic blood flow (68 cm / sec) in a patient from the group HU + AH at the baseline.



**Figure 2.** The brachial artery diameter (5,02 mm) dynamic after performing the test with reactive hyperemia; EDVD 6.8% and peak systolic blood flow (72 cm / sec) in the patient from the group HU + AH at the baseline.



**Figure 3.** The diameter of the brachial artery (4.6 mm) and the peak systolic blood flow (66 cm / sec) in a patient from the group HU + AH after LLLT before performing the test with reactive hyperemia.





**Figure 4.** The brachial artery diameter (5.5 mm) dynamic; EDVD 19.6% and peak systolic blood flow (57 cm / sec) after performing the test with reactive hyperemia in the patient from the group HU + AH after LLLT.

of target-acceptor for the action of laser irradiation. Extracellular superoxide dismutase Cu-Zn (SOD) is regarded as being such an acceptor [6]. In the course of review of SOD absorption spectrum, it was proved that this enzyme is a chromophore-acceptor of laser irradiation with wavelength of 422-650 nm and the enzyme activates upon interaction with laser irradiation [7]. Among all superoxide dismutase 1, 2 and 3 representatives, extracellular form SOD3 attracts the most attention. It is a secretory enzyme localized in plasma and endothelium [8]. Decreasing of SOD3 activity leads to accumulation of, decreasing of nitric oxide synthase activity and decreasing of NO production [9]. In our view, this may explain increasing of EDVD of brachial artery after the LLLT course – that was demonstrated in our research. It should be noted that reactive oxygen species can independently stimulate xanthinoxidase activity. It causes the increasing of uric acid synthesis [10]. Due to extracellular localization, SOD3 has an important role to block production that decreases the activity of xanthinoxidase and UA level [11]. Thus, we can explain an effective decrease of UA level obtained after LLLT.

In addition, xanthinoxidase in UA synthesis is a source of reactive oxygen species [12]. Data about photorelaxation in coronary arteries [13] confirm vasodilatory properties of LLLT and demonstrate coincide with the results of our research that identified a significant decreasing of day SBP in patients with hyperuricemia combined with arterial hypertension. So, using of LLLT as a method of drug-free correction of UA requires further research.

## CONCLUSION

Moderate strength of positive correlation between uric acid level and DaySBP and negative between uric acid level and EDVD in both groups confirms the role of UA as an early marker of AH development.

Decreasing of DayDBP in hyperuricemia group and both DaySBP and DayDBP in the group of patients with AH combined with hyperuricemia demonstrated the influence

of UA on EDVD and AH and the possibility to correct these cardiovascular risk factors with the using of LLLT.

## REFERENCES

- Whelton PK, et al. 2017 High Blood Pressure Clinical Practice Guideline: Executive Summary Page 1 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, pp 18-35.
- RashikaEl Ridi, Hatem Tallima Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review Journal of Advanced Research Volume 8, Issue 5, September 2017, Pages 487-493 doi: 10.1016/j.jare.2017.03.003
- Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al., 8th ed. 2013 Volume 3, pp. 1070.
- Andreas J. Flammer, Todd Anderson, David S. Celermajer The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice. Circulation. 2012 Aug 7; 126(6): 753–767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
- Ehud Grossman Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension Diabetes Care 2013 Aug; 36(Supplement 2):S307-S311. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2039>.
- Lim W1, Kim J, Lim C, Kim S, Jeon S, Karna S, Cho M, Choi H, Kim O. Effect of 635 nm light-emitting diode irradiation on intracellular superoxide anion scavenging independent of the cellular enzymatic antioxidant system. Photomed Laser Surg. 2012 Aug;30(8):451-9. doi: 10.1089/pho.2011.3199. Epub 2012 Jul 9.
- Y. A. Vladimirov, T. V. Zhydkova, Y. V. Proskurnina, D. Y. Izmaylov Bout activation mechanism of SOD activity in action of laser and light-emitting diode irradiation of cells and tissues of human and animals. Photobiology and experimental photomedicine 1, 2'2012: 112-117.
- Ehab H. Sarsour, Amanda L. Kalen, and Prabhat C. Goswami. Manganese Superoxide Dismutase Regulates a Redox Cycle Within the Cell Cycle. Antioxid Redox Signal. 2014 Apr 1; 20(10): 1618–1627. doi: 10.1089/ars.2013.5303
- Sergio Di Meo, , Tanea T. Reed, Paola Venditti, and Victor Manuel Victor. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016; 2016: 1245049. Published online 2016 Jul 12. doi: 10.1155/2016/1245049

10. Daria Pasalic,1,\* Natalija Marinkovic,2 and Lana Feher-Turkovic3 Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem Medica (Zagreb)*. 2012 Feb; 22(1): 63–75.
11. Erin L. Foresman and Francis J. Miller, Jr. Extracellular but not cytosolic superoxide dismutase protects against oxidant-mediated endothelial dysfunction. *Redox Biol*. 2013; 1(1): 292–296. Published online 2013 May 24. doi: 10.1016/j.redox.2013.04.003
12. Eric E. Kelley. A New Paradigm for XOR-Catalyzed Reactive Species Generation in the Endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug; 67(4): 669–674. doi:10.1016/j.pharep.2015.05.004
13. Plass CA1, Wieselthaler GM, Podesser BK, Prusa AM. Low-level-laser irradiation induces photorelaxation in coronary arteries and overcomes vasospasm of internal thoracic arteries. *Lasers Surg Med*. 2012 Nov;44(9):705-11. doi: 10.1002/lsm.22075. Epub 2012 Sep 24.

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Oksana K. Melekhovets**

Sumy State University

1 Sanatorna Str., 40018, Sumy, Ukraine

tel: +380667122929

e-mail: melekhovets.oksana@gmail.com

**Received:** 05.07.2018

**Accepted:** 20.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## EVALUATION OF INFLUENCE OF INFUSION THERAPY ON THE DYNAMICS OF ACID ALKALINE BALANCE INDICES IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

### OCENA WPŁYWU PŁYNOTERAPII NA DYNAMIKĘ WSKAŹNIKÓW WYRÓWNIANIA RÓWNOWAGI KWASOWO-ZASADOWEJ U CHORYCH Z OSTRYM UDAREM NIEDOKRWIENNYM

Andrii I. Semenenko<sup>1</sup>, Galina I. Hrebtiy<sup>2</sup>, Natalia A. Semenenko<sup>1</sup>, Svetlana L. Malyk<sup>1</sup>, Dmytro V. Dmytriiev<sup>1</sup>, Roksolana Ya. Bodnar<sup>3</sup>, Mykola G. Hinhuliak<sup>2</sup>, Oleksandr V. Marchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSA, UKRAINE

<sup>2</sup>HIGHER EDUCATION INSTITUTION IN UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

<sup>3</sup>HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY, TERNOPIL, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** The problem of the influence of infusion solutions on the correction of acid alkaline balance disorders in acute ischemic stroke (AIS) remains unclear.

**The aim:** Compare the dynamics of changes acid alkaline balance (AAB) in the application of isosmolar 0.9% NaCl solution and hyperosmolar solution of mannitol in patients with acute ischemic stroke.

**Materials and methods:** The study included 50 patients with AIS. As the investigated solutions were used: hyperosmolar mannitol 15% and isosmolar 0.9% NaCl. The control group received only 0.9% NaCl, compared with main group of 0.9% NaCl+mannitol. The research was carried out at 1, 4 and 7 day, a number of indicators were determined: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, AB, SB, BB, BE.

**Results:** The conducted research showed that in all observation groups, on 1st day, manifestations of mixed acidosis were observed. On the 7th day of observation the group of 0.9% NaCl showed results close to the norm of the studied parameters, indicating the leveling of acidosis developed in this group on the 1st day of stroke. Somewhat worse correction of metabolic acidosis was in the group of mannitol, on the 7th day of observation the manifestations of acidosis were not significantly different from the 1st day and were respectively: pH = 7.33 (7.24; 7.36); pO<sub>2</sub> = 36 (33; 39); AB = 23 (15; 26); BE = -3.4 (-13.5, 0.2), SB = 22.9 (18.0, 25.4).

**Conclusions:** Analysis of changes in the parameters of AAB in the application of different circuits of infusion therapy in patients with acute ischemic stroke showed that all the observation groups had manifestations of metabolic acidosis on the first day of AIS. The ability to normalize the disturbances of acid alkaline balance did not differ significantly (p>0.05) for patients of group 0.9% NaCl solution and mannitol.

**KEY WORDS:** acute ischemic stroke, acid alkaline balance, 0.9% NaCl solution, mannitol

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1316-1322

#### INTRODUCTION

Stroke is the third leading cause of death and the most common cause of disability in the world [1, 2]. The proven modern method of treating acute ischemic stroke is thrombolytic therapy and thrombectomy. The selection of patients with thrombolysis requires rigorous criteria, therefore, this method of treatment is used in only about 10% of patients with GI [3, 4, 5]. The treatment of patients with AIS should take into account the multiplicity of the pathogenesis of ischemic damage to the brain pharmacological correction which should simultaneously include the effect on the main pathogenetic links of ischemia (decrease in blood flow, violation of acid alkaline balance (AAB), imbalance in energy processes, etc., which can be ensured conducting adequate infusion therapy [2, 6, 7, 8].

Infusion therapy is a fundamental component of intensive care of patients with AIS. The question of infusion therapy in patients with GIH is still not resolved in particular, such as: optimal composition, volume, choice and dose of drugs, qualitative composition of solutions. To date, there is a very limited number of clear guidelines for infusion therapy as part of the intensive care of patients with AIS [6]. One of the main component of cerebroprotective therapy in conditions of acute cerebrovascular accident (ACA) ischemic type is its ability to prevent development and to level off manifestations of AAB violations that always accompany a severe stroke [9].

The problem of the influence of the main infusion solutions used in the treatment of AIS on the correction of AAB disorders in acute cerebral ischemia remains unclear. There-

fore, it was interesting to investigate the effect of infusion therapy on the dynamics of these changes in the background of treatment with individual infusion solutions.

## THE AIM

Compare the dynamics of changes acid alkaline balance (AAB) in the application of isosmolar 0.9% NaCl solution and hyperosmolar solution of mannitol in patients with acute ischemic stroke.

## MATERIALS AND METHODS

The study included 50 patients with AIS (non-differentiated by pathogenetic subtype). Randomization was performed using random numbers. The average age of patients was  $71.84 \pm 1.67$  years, of which 28 were men and 22 women. The study included patients whose body weight did not exceed 120 kg. The study groups did not differ in age composition, severity of disease and other outcomes that could affect the final results of the study.

Diagnosis of acute ischemic stroke was established on the basis of computer tomography data. The main criterion for the selection of patients was the presence of AIS in patients and disturbances of consciousness on a scale of Glasgow 12 points and below, but not less than 4 points at admission (average was 12 points).

An isosmolar 0.9% NaCl solution in 1 ml as a crystalloid base contains sodium chloride 0.009 g, theoretical osmolarity is 308 mosmol/l.

A hyperosmolar solution is mannitol 15% (mannitol) - hyperosmolar crystalloid solution contains 1000 ml of mannitol solution 150 g, auxiliary substances: sodium chloride - 9 g, water for injections to 1 liter, theoretical osmolarity - 1131 mosmol/l.

Patients with AIS were divided into 2 groups: 0.9% NaCl group (25 patients): patients receiving 0.9% of NaCl in addition to baseline therapy for 7 days; group of mannitol (25 patients): patients who received 0.9% NaCl + mannitol (main or comparison group) in addition to baseline therapy for 7 days.

Infusion solutions were injected intravenously (i/v) at a dose of 2.5 ml/kg at a frequency of 2 times a day; infusion was started immediately upon confirmation of the diagnosis, and then every other day every 12 hours during 7 days. The control group patients received only 0.9% NaCl from infusion solutions were taken, the comparison group patients received 0.9% NaCl+mannitol. The comparison group received not only the test solution at a fixed dose, but also a 0.9% solution NaCl, as, in general, to refuse this solution is impossible. The amount of 0.9% NaCl and the daily volume of infusion (i/v) in each study group did not differ significantly. The total volume of intravenous infusion per day amounted to an average of 1000 [800; 1300]. Basic therapy was determined according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.08.2012 № 602.

The research was carried out on 1, 4 and 7 day with help of using the analyzer of the acid alkaline balance of the

company «Medica Easy Stat USA», which allowed to obtain a number of indicators: pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, AB, SB, BB, BE.

Statistical processing of the results was carried out using methods of variation statistic and using a program Stat-Soft «Statistica» v. 6.0. The parametric criterion t Student was used for normal distribution, the non-parametric Mann-Whitney U test, was used - in its absence, the Wilcoxon matched pairs test - to determine significant changes in the dynamics of inside the group. The statistical significance of the difference between the comparative values was considered probable at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The conducted study showed that in all observation groups, on 1st day, manifestations of mixed acidosis (metabolic and respiratory) were observed. Thus, in the group of patients 0.9% NaCl, the pH value was within 7 days of treatment on average in the range of 7.33-7.35 ( $p > 0.05$ ) with the norm of this indicator 7.33-7.43 for venous blood. Patients in the main group have a similar pattern of acidosis during 7 days of intensive care, so the average pH was within 7.32-7.33 ( $p > 0.05$ ).

When conducting an intergroup analysis of changes in the pH index, it should be noted that there is no statistically significant change in this indicator over the entire observation period ( $p > 0.05$ ).

Investigation of the respiratory component of AAB - PaCO<sub>2</sub> (the norm in venous blood is 46-58 mm Hg) showed that in the group of 0.9% of NaCl, the comparison of this indicator on 1, 4 and 7 day did not show a significant difference in the background of seven-day treatment ( $p > 0.05$ ). At the same time, the use of mannitol in patients with AIS contributed to the probable growth of PaCO<sub>2</sub> from 42.7 (41.5, 49.2) for 1 day to 48.4 (42.9; 49.6) for 4 days ( $p = 0.04$ ) But on the 7th day, this indicator dropped to 42.2 (36.6; 45.6), which, in comparison with the first day, did not have a reliable value  $p = 1.00$ . The intergroup analysis of changes PaCO<sub>2</sub> did not show significant intergroup differences in all observation periods.

The analysis of changes PaO<sub>2</sub> showed in the group receiving only 0.9% NaCl a significant decrease in the residual oxygen in the venous blood from day 1 to day 4 from 39 (32; 45) to 23 (21; 29)  $p = 0.008$  at normal PaO<sub>2</sub> in venous blood 37-42 mm Hg Comparing the 1st and 7th days, the decrease in PaO<sub>2</sub> is also noted to 35 (32; 38), but the decrease of this indicator is unreliable  $p = 0.64$ , since from 4 to 7 days there is a significant increase of PaO<sub>2</sub> from 23 (21; 29) to 35 (32; 38)  $p = 0.01$ , but despite this, PaO<sub>2</sub> remained below the norm. A similar dynamics, though not reliable, was observed in the decrease of PaO<sub>2</sub> in the group with mannitol: for the 1 st day, the studied index was 39 (29; 44), compared with the 7th 36 (33; 39),  $p = 0.12$ .

Analysis of the level of AB (norm 24-28 mmol/l) in the blood of patients showed that in the 0.9% NaCl group, this figure was lower than normal, and amounted to an average of 22 (18; 23) mmol/L in the 4th day of treatment, but the statistical significance of this decrease is not enough



( $p > 0.05$ ). A similar picture of lowering AB below the norm was observed in the group of mannitol on 1 and 7 days on average: 21 (18; 24) and 23 (15; 26) mmol/l, but also without reliable confirmation.

A group of 0.9% NaCl showed an identical dynamics of changes in the SB index (norm 24-28 mmol/l), as well as AB. The SB score for the entire duration of the observation was lower than the norm, and at the 4th day of treatment, although not significantly, but decreased to 18.8 (18.7; 18.9) mmol/l compared with the first day ( $p = 0.17$ ). A similar pattern of changes SB was observed in the group of mannitol, for example, for the 1st day of treatment, the average rate was 21.3 (18.5, 22.6), and for 4 and 7 days: 22.3 (19.8; 24.0) and 22.9 (18.0; 25.4), which is also below the norm, but also without a probable difference. Intergroup statistical analysis of the AB and SB rates for the entire observation period did not show a reliable intergroup difference between these indicators, although the unreliable changes between the groups were clearly followed.

The study of surplus buffer bases in two groups (BE-norm -3.0 to +3.0). Also reflects metabolic changes in AAB. The analysis of this indicator showed that the 0.9% NaCl group had a probable reduction in BE from 1 to 4 days, respectively (-2.0 (-9.3; -1.4) to -4.9 (-8.3; -3.9)  $p = 0.03$ , which may indicate a deepening of metabolic shifts in the sour side. However, against the background of seven-day complex treatment, BE at the 7th day of observation -2.1 (-2.9; -1.9) are returned almost to the output of -2.0 (-9.3; -1.4) in the 1st day,  $p = 1.00$ . Statistical analysis of the mannitol group showed no significant difference between the days of observation in BE. In the 1st day of treatment BE index was -5.5 (-9.8; -2.0), and on the 7th day -3.4 (-13.5; 0.2)  $p = 0.38$ , which is better than previous and exclusion of metabolic acidosis in patients of this group. Intergroup statistical analysis indicator BE showed no significant difference between groups in 1st and 7th day of observation ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSSION

One of the effective methods of treatment the negative changes AAB in patients with AIS is conducting effective infusion therapy. Proper infusion therapy is the appointment of effective solutions in appropriate doses and regimens and is one of the main components of the successful treatment of these patients [2].

The statistical analysis of changes AAB against the background of various infusion therapy regimens in patients with AIS has shown that in all observation groups, on the first day, manifestations of metabolic acidosis, characteristic of patients with acute cerebral ischemia were noted. According to the literature [9], minor changes in PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> in the blood significantly affect the state of cerebral hemodynamics, in particular along with spasm of cerebral arteries, which occurs on the background of veno dilatation, may result in cerebral edema. Analysis of changes in PaO<sub>2</sub> in the 0.9% NaCl group showed a significant decrease ( $p = 0.008$ ), which we believe is evidence of its excessive utilization as a compensatory manifestation

due to the development of cell hypoxia. The results of our studies indicate that, with the use of both solutions, a decrease PaO<sub>2</sub> over the entire treatment period is observed, which may be the basis for the formation of hypoxic edema of the brain. When dehydrated, the human body can not produce enough bicarbonates and it can provoke the occurrence of metabolic acidosis, which in our opinion, is more observed in the application of mannitol.

The same vector of change pH and BE (both shifted to the sour side) is a sign of the metabolic disturbances of AAB. Appropriate changes were observed in both groups at the start of AIS treatment. In favor of the fact that AIS is accompanied by the development of metabolic acidosis, indicated a probable decrease in the first day of treatment in two groups of concentrations of buffer bases AB and SB. It should be noted that the blood pH is constant and the fluctuation of this index by only 0.2 units in either direction can lead to destructive changes in the neurons (induction of neuron necrosis, neuroapoptosis, lipid peroxidation, protein oxidation modification, apoptosis, etc.) [9]. The therapeutic effect of 0.9% solution of NaCl and mannitol in the study of AAB, is consistent with our previously obtained data on the effect on the dynamics of NSE activity [7, 8]. Thus, the administration of only 0.9% NaCl did not contribute to the implementation of neuroprotective bases during treatment, as well as the introduction of mannitol, which was accompanied by constant values of hyperactivity marker neurodegradation [7, 8]. In our opinion, this dynamics of shifts on the background of the administration of 0.9% NaCl and mannitol solution indicates the failure of the investigated solutions to reliably restore the balance of acid alkaline balance in patients with AIS and inhibit the development of necrotic processes of the brain.

## CONCLUSIONS

1. Analysis of the changes of acid alkaline balance equilibrium indices in the application of different circuits of infusion therapy in patients with acute ischemic stroke has shown that in all observation groups, on the first day, manifestations of metabolic acidosis were observed.
2. By the ability to normalize disturbances of the acid alkaline balance that arise in patients with AIS, 0.9% NaCl and mannitol groups did not significantly differ from each other ( $p > 0.05$ ), although according to some indicators, namely, BE group 0.9% NaCl proved to be significantly better than that of the mannitol group.
3. Intergroup statistical analysis of the acid alkaline balance showed no statistically significant differences between the groups ( $p > 0.05$ ), which is the basis for the study of the protective effect of other infusion drugs of other groups and combinations in acute ischemic stroke with the aim of effective correction of metabolic disorders in patients with AIS.

## REFERENCES

1. Appleton, J.P, Sprigg, N., Bath, P.M. (2016). Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 1(2):72–82.

2. Eskes, G.A., Lanctôt, K.L., Herrmann, N., Lindsay, P., Bayley, M., Bouvier, L., Dawson, D., Egi, S., Gilchrist, E., Green, T., Gubitz, G., Hill, M.D., Hopper, T., Khan, A., King, A., Kirton, A., Moorhouse, P., Smith, E.E., Green, J., Foley, N., Salter, K., Swartz, R.H. (2015). Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke Practices Guidelines, update 2015. *Int. J. Stroke*, (29):1-356.
3. García-Pastor, A., Díaz-Otero, F., Funes-Molina, C., Benito-Conde, B., Grandes-Velasco, S., Sobrino-García, P., Vázquez-Alén, P., Fernández-Bullido, Y., Villanueva-Osorio, J.A., Gil-Núñez, A. (2015). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke: The calculation of the dose based on the estimated patient's weight can increase the risk of cerebral bleeding. *J. Thromb. Thrombolysis*, (21):1228-1230.
4. Brodoehl, S., Günther, A., Witte, O.W., Klingner, C.M. (2015). How to manage thrombolysis interruptions in acute stroke? *Clin. Neuropharmacol*, 38 (3):85-88.
5. Tsvigoulis, G., Sharma, V.K., Mikulik, R., Krogias, C., Haršány, M., Bavarsad Shahripour, R., Athanasiadis, D., Teoh, H.L., Piperidou, C., Alexandrov, A.V. (2014). Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke occurring during hospitalization for transient ischemic attack. *Int. J. Stroke*, 9 (4):413-418.
6. Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroidt, G., Stocchetti, N., Bouzat, P., Cecconi, M., Geeraerts, T., Martin-Loeches, I., Quintard, H., Taccone, F.S., Geocadin, R.G., Hemphill, C., Ichai, C., Menon, D., Payen, J.F., Perner, A., Smith, M., Suarez, J., Videtta, W., Zanier, E.R., Citerio, G. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med*, Mar 2. doi: 10.1007/s00134-018-5086-z.
7. Semenenko, A.I. (2013). Dynamika aktyvnosti neiron-spetsyficnoi enolazy ta vmistu bilka S 100 u krovi schuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu ta kursovoho vvedennia 0,9 % rozchynu NaCl [Dynamics of activity of neuron-specific enolase and the content of S100 protein in blood of rats in conditions of acute cerebrovascular accident and course administration of 0.9% NaCl]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6 (36):9-13.
8. Semenenko, A.I. (2016). Aktyvnist neyron-spetsyficnoi enolazy u patsientiv z hostryim ishemichnym insultom na foni korektsii infuziinykh rozchynamy [Activity of the neuron-specific enolase in patients with acute ischemic stroke on the background of correction of infusion solutions]. *Bil, znebolennia i intensyvna terapiia*, 4 (77):52-58.
9. Troshin, V.D. Brovko, N.N (2010). *Neotlozhnaya kardionevrologiya* [Urgent cardioneurology]. Moscow: Medical News Agency.

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**CORRESPONDING AUTHOR****Andrii I. Semenenko**

Pirogov Vinnitsa National Medical University,  
56 Pirogova st., 21000, Vinnitsa, Ukraine  
tel: +380973541664  
e-mail: semenenko05@gmail.com

**Received:** 10.07.2018

**Accepted:** 18.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**MAJOR TRENDS OF THE LAST DECADE IN THE NUMBER OF ICU BEDS, THE NUMBER OF ICU PATIENTS, AND THE RATES OF ICU MORTALITY IN UKRAINE****TRENDY ZMIAN W OSTATNIEJ DEKADZIE W LICZBIE ŁÓŻEK W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII, W LICZBIE PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII ORAZ W ODSETKACH ŚMIERTELNOŚCI W ODDZIAŁACH INTENSYWNEJ TERAPII NA UKRAINIE****Roman N. Fedosiuk<sup>1</sup>, Olena M. Kovalova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE, KYIV, UKRAINE<sup>2</sup>UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE**ABSTRACT**

**Introduction:** At present, the world faces an extremely heterogeneous situation in providing population with access to intensive care. In healthcare systems of different countries, there are significant differences in the number of available ICU beds per 10 thousand population. Even in the united Europe, the indicator is extremely variable and ranges from 0.42 ICU beds per 10.000 population in Portugal to 2.92 ICU beds per 10.000 population in Germany (a difference of almost 7 times), amounting to an average of 1.15 ICU beds per 10 thousand population

**The aim:** To identify major trends in the number of ICU beds, the number of ICU patients and the rates of ICU mortality in Ukraine over the period of time from 2007 to 2015 based on the analysis of available data on the national intensive care service.

**Materials and methods:** The data from the 2007 nationwide audit of the domestic intensive care service and the summarized 2015 annual reports from the regional intensive care services, encompassing all the healthcare facilities that provide intensive care to population (819 hospitals in total) and represent 22 out of 26 administrative territories (regions) of the country, have been used to carry out comparative, 2015 vs. 2007, analysis and establish major trends in the indicators of interest.

**Results:** The negligible increase in the number of ICU beds on referential territories in absolute (from 4.765 to 5.049) and relative (from 1.4 to 1.5 per 10 thousand population) figures have been found within the period of time from 2007 to 2015. In contrast, more prominent increase in the number of ICU patients (from 385.068 to 462.395 in absolute figures and from 111.6 to 138.2 per 10 thousand population) and in ICU mortality rates (from 8.4% to 8.7%) have been established. The average Ukrainian figure of the number of ICU beds per 10 thousand population for the year 2015 (1.5) seems to be roughly comparable with the corresponding European one for the year 2012 (1.15).

**Conclusions:** The inclining trends in the number of ICU patients and ICU mortality rates, against the background of negligible growth in the bed capacity of the national intensive care service, indicate the need in the increase in the number of ICU beds in Ukraine.

**KEY WORDS:** intensive care, ICU, number of ICU beds, number of ICU patients, ICU mortality rate, trends

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1320-1324

**INTRODUCTION**

At present, the world faces an extremely heterogeneous situation in providing population with access to intensive care. In healthcare systems of different countries, there are significant differences in the number of available ICU beds per 10 thousand population. Even in the united Europe, the indicator is extremely variable and ranges from 0.42 ICU beds per 10.000 population in Portugal to 2.92 ICU beds per 10.000 population in Germany (a difference of almost 7 times), amounting to an average of 1.15 ICU beds per 10 thousand population [1]. According to most researchers, the need for ICU beds will continue to grow and exceed the supply [2, 3].

Significant fluctuations in the provision of population with ICU beds, and hence the availability of access to inten-

sive care, also form significant differences in the structure of patients who are hospitalized to ICUs, concentrating on such beds in countries with low incidence only the most severe patients (mostly patients with organ dysfunctions, requiring their “prosthetics”), and in countries with higher rates – patients of moderate severity [4].

The healthcare system of Ukraine has undergone tangible changes in recent years. In the light of the country's strategic course toward integration into the European community and the need for radical reform of the health sector, the task of adequate assessing the available resources in terms of compliance with minimum international standards is extremely relevant. The limited financial capabilities of the state, on the other hand,

**Table I.** The dynamics in the distribution of ICU beds among the institutions of different levels and types in 2007-2015.

Types of institutions	Number of beds				OR (95% CI) 2015 vs. 2007	p
	2007		2015			
	abs.	%	abs.	%		
Ukraine	4765	100	5049	100		
Regional hospitals	527	11.1	559	11.1	1.0 (0.88-1.14)	0.985
City hospitals	1256	26.4	1196	23.7	0.87 (0.79-0.95)	0.002
Central district hospitals	1970	41.3	2049	40.6	0.96 (0.89-1.05)	0.444
Obstetric and gynecological hospitals	268	5.6	379	7.5	1.36(1.15-1.61)	0.000
Narrow-profile institutions	744	15.6	866	17.2	1.12 (1.0-1.25)	0.039

**Table II.** The dynamics in the distribution of ICU patients among the institutions of different levels and types in 2007-2015.

Types of institutions	Number of treated patients				OR (95% CI) 2015 vs. 2007	p
	2007		2015			
	abs.	%	abs.	%		
Ukraine	385068	100	462395	100	1.24 (1.23-1.25)	0.000
Regional hospitals	44011	11.4	42974	9.3	0.79 (0.78-0.80)	0.000
City hospitals	116797	30.3	140185	30.3	0.99 (0.99-1.01)	0.000
Central district hospitals	137353	35.7	169418	36.6	1.04 (1.03-1.05)	0.000
Obstetric and gynecological hospitals	29902	7.8	47586	10.3	1.36 (1.34-1.38)	0.000
Narrow-profile institutions	57005	14.8	62232	13.5	0.89 (0.88-0.9)	0.000

**Table III.** The dynamics in ICU mortality among the institutions of different levels and types in 2007-2015.

Types of institutions	The number of deaths among ICU patients				OR (95% CI) 2015 vs. 2007	p
	2007		2015			
	abs.	%	abs.	%		
Ukraine	32328	8.4	40276	8.7	1.04 (1.02-1.05)	0.000
Regional hospitals	4415	10.0	4654	10.8	1.09 (1.04-1.14)	0.000
City hospitals	13113	11.2	15161	10.8	0.96 (0.93-0.98)	0.009
Central district hospitals	12374	9.0	17751	10.5	1.18 (1.15-1.21)	0.000
Obstetric and gynecological hospitals	29	0.1	14	0.03	0.30 (0.15-0.59)	0.001
Narrow-profile institutions	2397	4.2	2696	4.3	1.03 (0.97-1.09)	0.277

dictate the need to find the most rational models for organization of its medical services, in the first place – emergency and intensive care services. Given the above, the study of recent trends in providing the Ukrainian population with ICU beds and indicators of their use, as well as comparison with indicators of other countries is a prerequisite for successful planning for the immediate and long-term perspective.

### THE AIM

The aim of the research is to identify major trends in the number of ICU beds, the number of ICU patients and the rates of ICU mortality in Ukraine over the period of time from 2007 to 2015 based on the analysis of available data on the national intensive care service.

### MATERIALS AND METHODS

The study encompasses all healthcare facilities of the Ministry of Public Health providing intensive care that represent most (22 out of 26) administrative regions of Ukraine and include regional (23), city (151), central district (423), obstetrical and gynecological (71), and narrow-profile (151) hospitals. Due to the territorial changes that have occurred in Ukraine since 2013, Crimea, Sevastopol, Donetsk and Luhansk regions were excluded from the study. The data for the study were drawn from the results of the nationwide audit of the anesthesiology and intensive care service of Ukraine carried out in 2007 and from the unified annual reports of the regional subdivisions of the service to the Ministry of Health submitted in 2015.

The analysis of trends was carried out regarding the following indicators:



- absolute and relative (per 10 thousand population) number of ICU beds in the healthcare facilities of different levels and types;
- absolute and relative (per 10 thousand population) number of ICU patients in the healthcare facilities of different levels and types;
- absolute number of ICU deaths and ICU mortality rates in the healthcare facilities of different levels and types.

The data of the State Statistics Committee of Ukraine on 2007 and 2015 populations were used for calculations

The statistical processing of the data was performed using the STATA software, version 11 for Windows (StataCorp, Texas, USA) and MSEXcelXP. The central tendency was determined using median and quartiles – Me ( $Q_1$ - $Q_3$ ). Comparison of relative variables was performed using the  $\chi^2$  criterion (chi-square) with the odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI). To prove the association between the relative values, the Poisson regression was used with the calculation of the coefficient  $\beta$ , its standard error (m), and 95% CI.

## RESULTS

It has been determined that over the period of time from 2007 to 2015, the number of ICU beds in all the institutions included in the study has only slightly increased in absolute figures (from 4.765 to 5.049 in total) but did not significantly change in relative terms. Thus, in 2007, there were 1.4 and in 2015 – 1.5 ICU beds per 10 thousand population (OR 1.03; 95% CI 0.98-1.07;  $p=0.1508$ ), with significant heterogeneity in separate administrative territories ( $Q_1=1.3$ ;  $Q_3=1.8$ ).

Within this period of time, distribution of the ICU beds among the facilities of different levels and types did not significantly change as well. Hence, in the group of regional hospitals, the proportion of ICU beds remained at the same level despite the increase in their absolute number by 6% (Table I).

In the group of city hospitals, the absolute number of ICU beds and their proportion in the total number of ICU beds within this period of time decreased (from 26.4% to 23.7%,  $p = 0.002$ ), however, in the group of central district hospitals, the absolute number of ICU beds increased by 4% while their proportion in the overall distribution of ICU beds remained unchanged. At the same time, in the groups of obstetric and gynecological hospitals and narrow-profile establishments, the absolute numbers of ICU beds and their proportions in the total number of ICU beds increased (by 41.4% and 16.4%, respectively). Thus, in 2007-2015, the increase in the total number of ICU beds was mainly due to obstetric and gynecological hospitals and narrow-profile institutions.

In contrast, the number of patients treated in 2007-2015 in ICUs significantly increased both in absolute figures and per 10 thousand population – from 385.068 (111.6 per 10 thousand population) to 462.395 (138.2 patients per 10 thousand population), OR 1.24 95% CI (1.23-1.25),  $p = 0.000$ . In the analysis of the distribution of ICU patients

among the institutions of different types, there was a significant decrease in the dynamics of the proportion of patients treated in regional hospitals' ICUs to the entire cohort of patients treated in ICUs. Similar trends are also characteristic of the group of narrow-profile establishments. However, the increasing dynamics of the proportion of patients treated in ICUs in the groups of central district hospitals and obstetric and gynecological hospitals were confirmed (Table II).

Along with the increase in the number of ICU patients, the ICU mortality rate has also significantly increased. Thus, in 2007-2015, in the institutions included in the survey the increasing dynamics of the average Ukrainian indicator from 8.4% to 8.7% was noted, mostly at the expense of the regional hospitals (increase from 10.0% to 10.8%) and the central district hospitals (increase from 9.0% to 10.5%). In the groups of city hospitals and obstetric hospitals, however, the ICU mortality rates have significantly decreased (Table III).

A more detailed analysis of the average mortality rates in the healthcare facilities of different levels revealed significant variations in the groups of regional hospitals, city hospitals, central district hospitals and narrow-profile institutions, that is, although the median value of the mortality rate is similar to other countries, its interquartile interval is quite wide (Fig. 1).

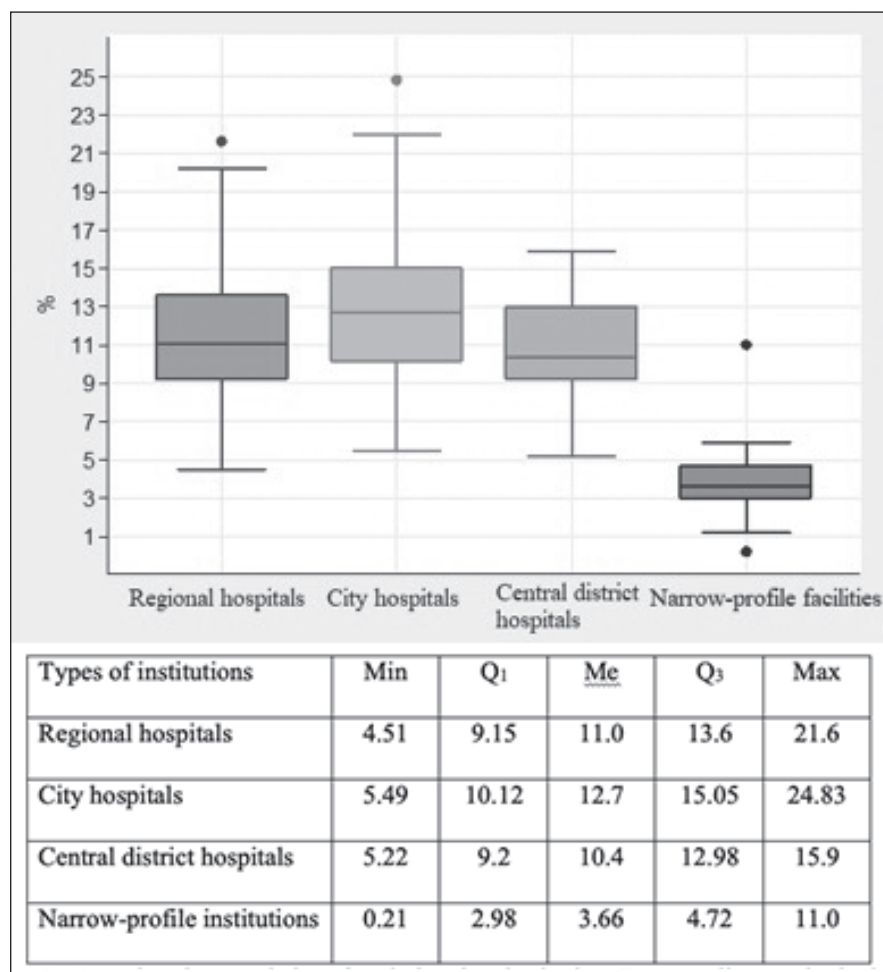
Taking into account such heterogeneity in the ICU mortality rate, we determined the relationship between mortality and the ratio of ICU beds per 10.000 population by Poisson regression (Table IV). According to the results of the study, there is an inverse relationship between the mortality rate and the number of ICU beds in the group of city hospitals and a direct relationship between these two indicators in the group of narrow-profile institutions.

## DISCUSSION

Our research showed that in 2015, the average number of ICU beds in Ukraine amounted 1.5 per 10 thousand population. Similar figures are typical for many European countries. According to Rhodes A., the average number of ICU beds per 10 thousand population in Europe in 2012 was 1.15, with significant differences between countries [1].

Over the period of time from 2007 to 2015, the absolute number of ICU beds and the number of ICU beds per 10 thousand population in Ukraine did not significantly change. Opposite tendencies are characteristic of most developed countries of the world, where the absolute numbers of ICU beds and their proportions in the hospitals' total bed capacities increase [3]. In the USA, for example, the number of ICU beds since 2000 till 2010 increased by 17.8%, despite the reduction in the total number of hospital beds by 2.2% [3].

On the contrary, the number of patients treated in Ukrainian ICUs in 2015 vs. 2007 increased both in absolute figures and in terms of their number per 10 thousand population. A significant increase in ICU mortality rates was also found, in particular in the groups of regional and central district hospitals.



**Fig. 1.** Major characteristics of variational series in the ICU mortality rate in the institutions of different levels and types in 2015

**Table IV.** Relationship between the ICU mortality rate and the number of ICU beds per 10 thousand population in the institutions of different levels and types

	Variables	$\beta$	m	p	95% CI
Ukraine	ICU beds	-0.012	0.021	0.571	-0.54-0.029
	_cons	2.38	0.33	0.000	1.73-3.035
Regional hospitals	ICU beds	-0.065	0.069	0.342	-0.20-0.09
	_cons	2.58	0.13	0.000	2.32-2.84
City hospitals	ICU beds	-0.104	0.032	0.001	-0.168-(-0.04)
	_cons	2.907	0.109	0.000	2.69-3.12
Central district hospitals	ICU beds	-0.037	0.03	0.215	-0.98-0.02
	_cons	2.62	0.209	0.000	2.21-3.03
Obstetric and gynecological hospitals	ICU beds	-0.32	2.07	0.875	-4.39-3.74
	_cons	-2.81	2.34	0.230	-7.39-1.78
Narrow-profile institutions	ICU beds	0.16	0.075	0.028	0.018-0.31
	_cons	0.917	0.242	0.000	0.44-1.392

It is known that provision of population with ICU beds influences the spectrum of patients hospitalized to ICUs. In the study of H. Wunsch et al., high correlations between the number of ICU patients with sepsis and the number of ICU beds per capita are given [4]. Thus, among some European countries that have the same per capita health expenditure the incidence of serious sepsis

in ICU patients dramatically differs due to the differences in the availability of ICU beds making up 10% among all hospitalizations to ICUs in Switzerland and 64% among all hospital admissions to ICUs in Portugal [5]. Similarly, the percentage of ICU patients hospitalized with acute renal failure varies from 3.3% in Germany (with many ICU beds) to 20.6% in the UK (with an eight-fold lower

number of ICU beds) [6]. These data are in line with the idea that in countries with a limited number of ICU beds and ICUs, they are reserved for the most severely ill patients and are not used to treat patients with many other less life-threatening illnesses [4].

Literature sources indicate that the shortage of available ICU beds can lead to the refusal or delay in the hospitalization of patients to ICUs [7, 8]. At the same time, both circumstances are clearly associated with an increased risk of patients' mortality, a worse prognosis and an increase in the length of stay at both ICU and hospitals [9-11]. Cardoso L.T. et al. [11] reported that every hour of delay in hospitalization of a patient to ICU is associated with an increased risk of death by 1.5% at ICU and 1% at the hospital. The systematic review of literature conducted by Sinuff T. et al. confirmed that hospital mortality is three times higher among patients who are denied admission to ICU [12].

## CONCLUSIONS

The analysis of bed capacity of the intensive care service in Ukraine showed its negligible growth over the last decade (despite the increasing number of patients demanding intensive care) and the uneven pattern of ICU beds distribution among regions and institutions that implies some systemic risks and latent hazards to patient safety hidden primarily in the relative shortage of ICU beds and unequal accessibility of such beds to critically ill patients across the country. Over the period of time from 2007 to 2015, we found a significant increase in the number of ICU patients and ICU mortality rates - in Ukraine in general and in the regional and central district hospitals in particular. ICU mortality rate in the group of city hospitals has been found to be inversely related to the number of ICU beds per 10 thousand population. Such trends indicate the need in the increase in the number of ICU beds in Ukraine.

## REFERENCES

1. Rhodes A., Ferdinande P., Flaatten H. [et al.]: The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med.* 2012, 38 (10): 1647-1653.
2. Adhikari N. K., Fowler R. A., Bhagwanjee S., Rubenfeld G. D. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010, 376 (9749): 1339-1346.
3. Halpern N. A., Goldman D. A., Tan K. S., Pastores S. M. Trends in Critical Care Beds and Use Among Population Groups and Medicare and Medicaid Beneficiaries in the United States: 2000-2010. *Crit. Care Med.* 2016, 44 (8): 1490-1499.
4. Wunsch H., Angus D. C., Harrison D. A. [et al.]: Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med.* 2008, 36: 2787-2793.
5. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. [et al.]: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006, 34: 344-353.
6. Uchino S., Kellum J. A., Bellomo R. [et al.]: Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005, 294: 813-818.
7. Robert R., Reignier J., Tournoux-Facon C. [et al.]: Refusal of intensive care unit admission due to a full unit: impact on mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012, 185: 1081-1087.
8. Pilcher D. V., Duke G. J., George C. [et al.]: After-hours discharge from intensive care increases the risk of readmission and death. *Anaesth Intensive Care.* 2007, 35: 477-485.
9. Pastores S. M., Dakwar J., Halpern N. A.: Costs of critical care medicine. *Crit Care Clin.* 2012, 28: 1-10.
10. Wunsch H., Gershengorn H., Scales D. C.: Economics of ICU organization and management. *Crit Care Clin.* 2012, 28: 25-37.
11. Cardoso L. T., Grion C. M., Matsuo T. [et al.]: Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care.* 2011, 15: R28.
12. Sinuff T., Kahnemouli K., Cook D. J. [et al.]: Rationing critical care beds: a systematic review. *Crit Care Med.* 2004, 32: 1588-1597.

### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## CORRESPONDING AUTHOR

**Roman N. Fedosiuk**

39 Myropolskaia St., ap. 91, Kyiv, Ukraine

tel: +380504136403

e-mail: anest.moz.1@gmail.com

**Received:** 10.07.2018

**Accepted:** 18.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ НАДАННІ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

### OPTIMIZATION OF THE SYSTEM OF PROPHYLAXIS CONGENITAL PATHOLOGY IN PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE

Валерій А. Піщиков, Ольга В. Процюк, Ніна Г. Гойда, Вікторія В. Горачук, Оксана В. Линчак  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНА

Valerii A. Pishchikov, Olga V. Protsuk, Nina G. Goyda, Viktoriia V. Horachuk, Oksana V. Linchak  
SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** реформування первинної медичної допомоги в Україні потребує забезпечення лікарів загальної практики – сімейної медицини профілактичними технологіями. Серед останніх важливе місце належить попередженню реалізації чинників ризику вродженої патології. Це потребує їх ретельного вивчення та використання результатів дослідження для оптимізації існуючої системи профілактики.

**Мета:** обґрунтувати та розробити функціонально-організаційну модель оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги.

**Матеріали і методи:** в роботі використано методи системного підходу, системного аналізу, медико-статистичний, експериментальний, графічного моделювання. Матеріали: наукові джерела за темою (6 од.), нормативно-правові документи (5 од.), форми державної медичної статистичної звітності (24 од.), дані експериментального дослідження, проведеного на 62 щурах відповідно до вимог Гельсінської декларації 1975 р., переглянутої у 2000 р.

**Результати:** встановлено, що частота хвороб щитоподібної залози, які ускладнювали вагітність, пологи та післяпологовий період, становила  $66,99 \pm 0,09$  на 1000 вагітних; в той же час частота цукрового діабету склала  $0,99 \pm 0,01$  на 1000 вагітних. Доведено в експерименті цитогенетичний ефект харчового концентрату поліфенолів винограду «Еноант» при мутагенезі, викликаному тироксином. Підтверджено підвищення ризику самовільних викиднів і народження дитини з вродженою патологією при вживанні вагітними ліків. Доведено обмеженість організаційних і профілактичних технологій в існуючій системі профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги. Обґрунтовано і розроблено оптимізовану за усіма складовими (суб'єкт, об'єкт управління, блок наукового регулювання) функціонально-організаційну модель системи профілактики вродженої патології, в якій на зміну узагальненим підходам покладені цільові профілактичні стратегії.

**Висновки:** результати проведених досліджень покладені в основу системної оптимізації існуючих технологій попередження вродженої патології, що дозволяє рекомендувати запропоновану модель до впровадження в умовах первинної медичної допомоги в Україні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вроджена патологія, чинники ризику, профілактика

#### ABSTRACT

**Introduction:** reforming primary health care in Ukraine requires the provision of general practitioners - family medicine with prophylactic technologies. Among the last important place is the prevention of the implementation of the risk factors of congenital pathology. This requires thorough study and use of research results to optimize the existing prevention system.

**The aim:** to substantiate and develop an optimized functional and organizational model of the system of the prevention of congenital pathology in the provision of primary care.

**Materials and methods:** methods of system approach, system analysis, medical-statistical, experimental, graphic modeling are used in the work. Materials: scientific sources on the subject (6 units), normative-legal documents (5 units), forms of state medical statistical reporting (24 units), data of an experimental study conducted in 62 rats in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of 1975, revised in 2000.

**Results:** it was found that the frequency of thyroid gland diseases that complicated pregnancy, childbirth and postpartum period was  $66.99 \pm 0.09$  per 1000 pregnant women; at the same time, the frequency of diabetes mellitus was  $0.99 \pm 0.01$  per 1000 pregnant women. The cytogenetic effect of the food concentrate of polyphenols of the Enoant grape variety in the experiment with mutagenesis caused by thyroxine has been proved in the experiment. The increased risk of involuntary miscarriage and birth of a child with congenital pathology during the use of pregnant drugs has been confirmed. The limited organizational and preventive technologies in the existing system of the prevention of congenital pathology have been proved. The functional and organizational model of the system of prophylaxis of congenital pathology in the provision of primary care, in which the targeted prophylactic strategies are replaced by the generalized approaches, was substantiated and developed for all components (subject, object of management, block of scientific regulation).

**Conclusions:** the results of the conducted research are the basis of system optimization of existing technologies for the prevention of congenital pathology, which allows recommending the proposed model for implementation in the conditions of primary medical care in Ukraine.

**KEY WORDS:** congenital pathology, risk factors, prophylaxis



## ВСТУП

Збереження здоров'я населення, його зміцнення та відтворення у поколіннях неможливе без профілактичних заходів [1, 2]. Сучасна профілактична медицина базується на стратегії Health promotion, сутність якої полягає в тому, що основна увага держави і суспільства повинна приділятися чинникам, які формують індивідуальне і громадське здоров'я [3]. До них належать як чинники зовнішнього оточення і поведінки людини, так і генетично обумовлені особливості організму.

Незважаючи на важливість генетичної основи формування здоров'я, її значенню в Україні не приділяється належна увага. Зокрема, за даними наукових досліджень, не розглядаються чинники, які можуть змінювати активність або структуру геному, наприклад, підвищення рівня ендокринної патології серед вагітних, вживання жінками репродуктивного віку фармакологічних препаратів.

На сьогодні лікарі загальної практики – сімейні лікарі (ЛЗП-СЛ) недостатньо озброєні знаннями щодо профілактики вродженої патології. Однак розуміння ними значущості модифікацій геному у розвитку хвороб, важливості профілактики захворювань, викликаних змінами геному, дозволяють розширити межі профілактичної роботи серед населення та надати їй нової якості.

Вищезазначене відповідає стратегії ВООЗ у сфері наукових досліджень в охороні здоров'я, затвердженій у 2010 р. на Всесвітній асамблеї з охорони здоров'я: моніторинг показників, які характеризують здоров'я населення, оцінка ризиків виникнення неінфекційних хвороб, продовження проведення досліджень, що відповідають пріоритетним потребам системи охорони здоров'я, зміцнення зв'язків між політикою, практикою та результатами досліджень.

Таким чином, соціальна значущість проблеми, необхідність обґрунтування шляхів удосконалення профілактики вродженої патології серед населення України обумовили актуальність, мету і завдання даної роботи.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження - обґрунтувати та розробити функціонально-організаційну модель оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги.

Для досягнення мети визначені завдання дослідження: проведення медико-статистичного аналізу захворювань щитоподібної залози та частоти цукрового діабету серед вагітних, як чинників, що підвищують ризик вродженої патології; вивчення ймовірності впливу фармакологічних препаратів на підвищення ризику виникнення вродженої патології та самовільних викиднів в разі застосування їх жінками у периконцепційному періоді; вивчення антимутагенного ефекту харчового концентрату «Еноант»; вивчення нормативно-правового забезпечення медико-генетичної допомоги в Україні та стану організації надання

профілактичної допомоги з попередження вродженої патології лікарем загальної практики – сімейним лікарем (ЛЗП-СЛ); обґрунтувати та розробити функціонально-організаційну модель оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Використані методи системного підходу, системного аналізу, медико-статистичний, експериментальний, графічного моделювання. Матеріали дослідження: використані наукові джерела за темою (6 од.), нормативно-правові документи (5 од.). Поширеність хвороб щитоподібної залози та цукрового діабету у вагітних визначали за даними ф. 21 державної статистичної звітності «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям і породіллям», розглядали дані про 7995531 вагітну, які перебували під наглядом жіночих консультацій у 2003-2012 рр.

Для оцінки застосування жінками фармакологічних препаратів як джерела підвищення ризику негативних генетичних змін проведені аналітичні дослідження із застосуванням дизайну «випадок-контроль». Аналізували дані комп'ютерних реєстрів випадків самовільних викиднів, вродженої патології у новонароджених вітчизняної епідеміологічної системи генетичного моніторингу. Розглянуто випадки вродженої патології, самовільних викиднів, безплідності та народження здорової дитини в Івано-Франківській (3511 випадків), Чернівецькій (2806), Київській (5410) областях, м. Києві (6008) за 1999-2003 рр. та Запорізькій області (3514) випадків протягом 2005-2009 рр. Визначали також ризик від вживання фармакологічних препаратів у Київській області за реєстрами 2009-2012 рр. (1910 випадків). Загалом використано 24 од. форм медичної статистичної звітності.

Для обґрунтування використання нутрієнтів з метою профілактики вродженої патології проводили експеримент на 62 щурах-самцях тримісячного віку. Вивчали антимутагенний вплив харчового концентрату «Еноант», виготовленого відповідно до ТУ У00334830.018-99 з шкірки та кісточок кримського винограду сорту «Каберне-Совіньон», що містить поліфеноли та мікроелементи. Експеримент проведено відповідно до вимог Гельсинської декларації 1975 р., переглянутої у 2000 р.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що щитоподібна залоза є ендокринним органом, який безпосередньо включається в адаптаційно-компенсаторні процеси, викликані впливом на організм різних за етіологією антропогенних чинників довкілля. Аналіз наукових даних засвідчив, що гормонам щитоподібної залози при їх застосуванні в реальних концентраціях притаманна цитогенетична активність, яка, в залежності від дози та тривалості використання, може бути спрямована як мутагенно, так і антимутагенно. Медико-статистичний аналіз показав високу частоту хвороб щитоподіб-

ної залози, що ускладнювали вагітність, пологи та післяпологовий період: за 2003-2012 рр. вона дорівнювала  $66,99 \pm 0,09$  на 1000 вагітних. Частота цукрового діабету, як чинника, що підвищує ризик вродженої патології, за той самий період склала  $0,99 \pm 0,01$  на 1000 вагітних, які перебували під наглядом жіночих консультацій.

Аналіз даних наукових досліджень дозволив зробити висновки, що для профілактики спонтанного та індукованого мутагенезу є важливим насичення організму антиоксидантами. З'явилася можливість за рахунок антимутагенних властивостей деяких антиоксидантів, в т.ч., складових харчових продуктів, ліквідувати віддалені наслідки мутагенного впливу чинників середовища, що відповідає стратегії ВООЗ щодо здорового харчування [4, 5, 6]. Нині профілактика індукованого мутагенезу (канцерогенезу та тератогенезу) може здійснюватися не тільки регламентуванням у середовищі концентрацій і рівнів речовин і чинників з вираженим генотоксичним впливом, але й насиченням харчових раціонів антиоксидантами природного походження.

Враховуючи наукові дані, ми намагалися нівелювати цитогенетичний вплив гормону щитоподібної залози тироксину (його мутагенний ефект) застосуванням харчового концентрату поліфенолів винограду «Еноант». За результатами проведеного експериментального дослідження виявлено, що при введенні харчового концентрату поліфенолів винограду «Еноант» та тироксину одночасно частота аберантних гепатоцитів у щурів зменшилась в 4,4 рази по відношенню до контрольного рівня (введення одного тироксину). Встановлено також, що при введенні концентрату протягом 14 діб після попереднього введення тироксину протягом двох тижнів частота аберантних гепатоцитів зменшилась в 4,5 раз по відношенню до контрольного рівня.

Вивчення ризику виникнення вродженої патології та самовільних викиднів у зв'язку з застосуванням жіночою фармацевтичних препаратів показало, що вживання ліків в прекоцепційний період підвищувало ризик виникнення самовільного викидню у першому триместрі вагітності у жінок із зареєстрованою вагітністю по Київській, Чернівецькій і Запорізькій областях, м. Києву: рівні ризиків склали відповідно 3,54 при ДІ 1,47-9,09; 5,93 при ДІ 2,39-15,09; 1,78 при ДІ 1,15-2,77; 2,33 при ДІ 1,53-3,57. Прийом ліків під час перших 12 тижнів вагітності підвищував імовірність народження дитини з вродженою патологією у Київській області у 2,39 разів при ДІ 1,25-4,64 протягом 2009-2012 рр. та у 2,88 разів при ДІ 1,77-4,70 протягом 1999-2003 рр., Івано-Франківській області - у 5,46 разів при ДІ 2,76-11,07, Запорізькій області - у 2,09 разів при ДІ 1,41-3,12 та у м. Києві - у 1,73 рази при ДІ 1,36-2,21. Зростання ймовірності самовільних викиднів в разі прийому ліків під час перших 12 тижнів вагітності виявлено на всіх досліджуваних територіях.

Дослідженням існуючої моделі організації профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної

допомоги в Україні встановлено, що керівник центру первинної медичної допомоги (ЦПМД) як суб'єкт управління планує заходи з профілактики вродженої патології в межах загальних заходів з профілактики хронічних неінфекційних захворювань, запровадженні засад здорового способу життя, моніторингу захворюваності на вроджену патологію за даними форм державної медичної статистичної звітності (ф. 21 «Звіт про медичну допомогу вагітним, роділлям і породіллям», ф. № 49 «Звіт про надання медико-генетичної допомоги»).

Об'єкт управління представлений ЛЗП-СЛ, до посадової інструкції якого внесені загальні вимоги щодо проведення заходів з профілактики хронічних неінфекційних захворювань, без деталізації стосовно вродженої та спадкової патології. Обов'язком ЛЗП-СЛ є скерування особи з підозрою на вроджену та спадкову патологію до закладів вторинної та третинної медичної допомоги.

Блок наукового регулювання складають чинні нормативно-правові документи: Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», накази МОЗ України від: 31.12.2003 № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні», 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», 20.10.2015 № 685 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна», 19.11.2015 № 760 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при фенілкетонурії», стандарти надання медичної допомоги.

Узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили обґрунтувати та розробити функціонально-організаційну модель оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги в Україні (рис. 1).

Передусім суб'єкт управління в оптимізованій моделі - керівник ЦПМД - формує політику закладу в частині формування здоров'я населення за рахунок, зокрема, постійного визначення та вивчення генетичних факторів ризику. Відповідно до політики встановлюються основні цілі діяльності ЦПМД та планові вимірні цільові показники діяльності на довго- (5-7 років) та короткотривалий (1 рік) періоди: зниження частоти вродженої патології; зниження смертності від вродженої патології; зниження частоти факторів ризику формування вродженої патології.

Досягнення цільових показників можливо шляхом визначення стратегічних напрямів діяльності. Стратегії доцільно спрямовувати на відповідні контингенти населення, спектр яких у запропонованій моделі значно розширюється в порівнянні з існуючою системою, - це плоди, новонароджені, дівчатка підліткового віку, вагітні, жінки репродуктивного віку, сім'ї репродуктивного віку, яких необхідно охопити профілактичними технологіями. Стратегії мають бути направлені і на медичних працівників, як на провай-

дерів цих технологій.

Реалізація стратегій передбачає періодичний аналіз динаміки поширеності вродженої і спадкової патології та чинників ризику її розвитку серед визначених контингентів населення території обслуговування з покладанням даних аналізу в основу подальшого планування їх профілактики. В оптимізовану модель внесений, окрім моніторингу за статистичними даними, соціологічний моніторинг як інструмент активного виявлення вродженої патології шляхом цільового анкетного опитування населення.

Цільові профілактичні заходи вносяться в стратегічні та оперативні-тактичні (річні) плани діяльності ЦПМД. Зокрема, обов'язковими плановими заходами мають бути заходи з навчання медичних працівників з питань профілактики вродженої патології на робочих місцях (в умовах ЦПМД) і в закладах післядипломної освіти на циклах тематичного вдосконалення, цільових майстер-класах, тренінгах.

Оптимізація має торкатися також функції організації роботи в даному напрямку шляхом внесення до посадових інструкцій ЛЗП-СЛ прямих обов'язків щодо профілактики вродженої патології. Ці обов'язки можуть бути конкретизовані і деталізовані з урахуванням результатів проведеного дослідження, а саме, ЛЗП-СЛ:

- проводить інформаційно-просвітницьку роботу серед населення щодо здорового способу життя, що сприяє профілактиці вродженої патології (здорове раціональне харчування, відмова від куріння та вживання алкоголю; адекватне сприйняття стресових ситуацій і запобігання їх наслідкам);
- дає рекомендації щодо прекоцепційної підготовки особам репродуктивного віку;
- застерігає пацієнтів від самолікування, особливо на етапі планування вагітності та у першому триместрі;
- здійснює заходи з профілактики захворювань щитовидної залози, особливо серед жінок репродуктивного віку;
- роз'яснює важливість компенсації хронічної екстрагенітальної патології до настання вагітності, рекомендує споживання нутрієнтів з антимутагенними властивостями, як це пропонується експертами ВООЗ. Обов'язки щодо профілактики вродженої патології ЛЗП-СЛ може втілювати в життя в разі, якщо вони не лише внесені до його посадової інструкції, але й передбачені кваліфікаційною характеристикою, яка затверджується наказом Міністерства охорони здоров'я України. Отже, до кваліфікаційної характеристики ЛЗП-СЛ додатково до існуючого формулювання «знає основи медичної генетики» пропонується внести наступне: «знає способи профілактики вродженої патології та перелік показань до направлення до лікаря-генетика».

Координацію та моніторинг діяльності, спрямованої на профілактику вродженої патології, керівники ЦПМД можуть удосконалити шляхом застосування інформа-

ційних комп'ютерних технологій в частині своєчасного періодичного обміну інформацією щодо виявленої вродженої патології або осіб груп ризику між закладами первинної, вторинної і третинної медичної допомоги відповідного регіону.

Блок наукового регулювання існуючої моделі, який містить лише перераховані вище нормативно-правові документи, пропонується доповнити Глобальною стратегією щодо харчування, фізичної активності та здоров'я (резолюція ВООЗ WHA57.17, 2004 р.), розробленими нами методичними рекомендаціями (№ 81.14/292.14 «Профілактика вродженої патології, спонтанних викиднів та безплідності в рамках надання первинної медико-санітарної допомоги») та інформаційними листами («Ретроспективний аналіз виношування вагітностей у жінок, що проживають у радіоактивно забруднених населених пунктах» № 273-2011; «Відносний ризик виникнення вродженої патології, спонтанних абортів і безплідності в областях України», № 185-2014), використанням даних електронних баз (в т. ч., облік хромосомної патології серед абортіваних за генетичними показаннями плодів), зразками наочних засобів масової інформації, що демонструють способи профілактики вродженої патології, використанням пам'ятки про ризик застосування ліків під час вагітності.

Результати роботи свідчать, що завдання дослідження повністю виконані, а мета досягнута.

Вперше на прикладі української популяції визначено частоту захворювань щитоподібної залози в порівнянні з частотою цукрового діабету серед вагітних, як чинників, що підвищують ризик вродженої патології. Авторами вивчено і доведено в експерименті антимутагенний ефект харчового концентрату «Еноант», що дозволяє ЛЗП-СЛ рекомендувати його застосування вагітним і жінкам репродуктивного віку для профілактики цитогенетичних порушень, зокрема, тих, які виникають при розладі діяльності щитоподібної залози.

З урахуванням вітчизняних епідеміологічних даних підтверджено підвищення ризику виникнення вродженої патології та самовільних викиднів в разі застосування фармакологічних препаратів жінками у периконцепційному періоді та у першому триместрі вагітності, що підвищує насторогу у ЛЗП-СЛ щодо безконтрольного призначення ліків та застереження ним пацієнтів від самолікування, особливо на етапі планування вагітності та у перші 12 тижнів.

Проаналізовано нормативно-правове забезпечення медико-генетичної допомоги в Україні та існуючий стан організації профілактичної допомоги з попередження вродженої патології на рівні ЦПМД з визначенням напрямів її оптимізації.

Отримані результати покладені в основу обґрунтування та розробки функціонально-організаційної моделі оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги, спрямовану на виявлення випадків вродженої та спадкової патології в сім'ях і вчасне їх направлення на



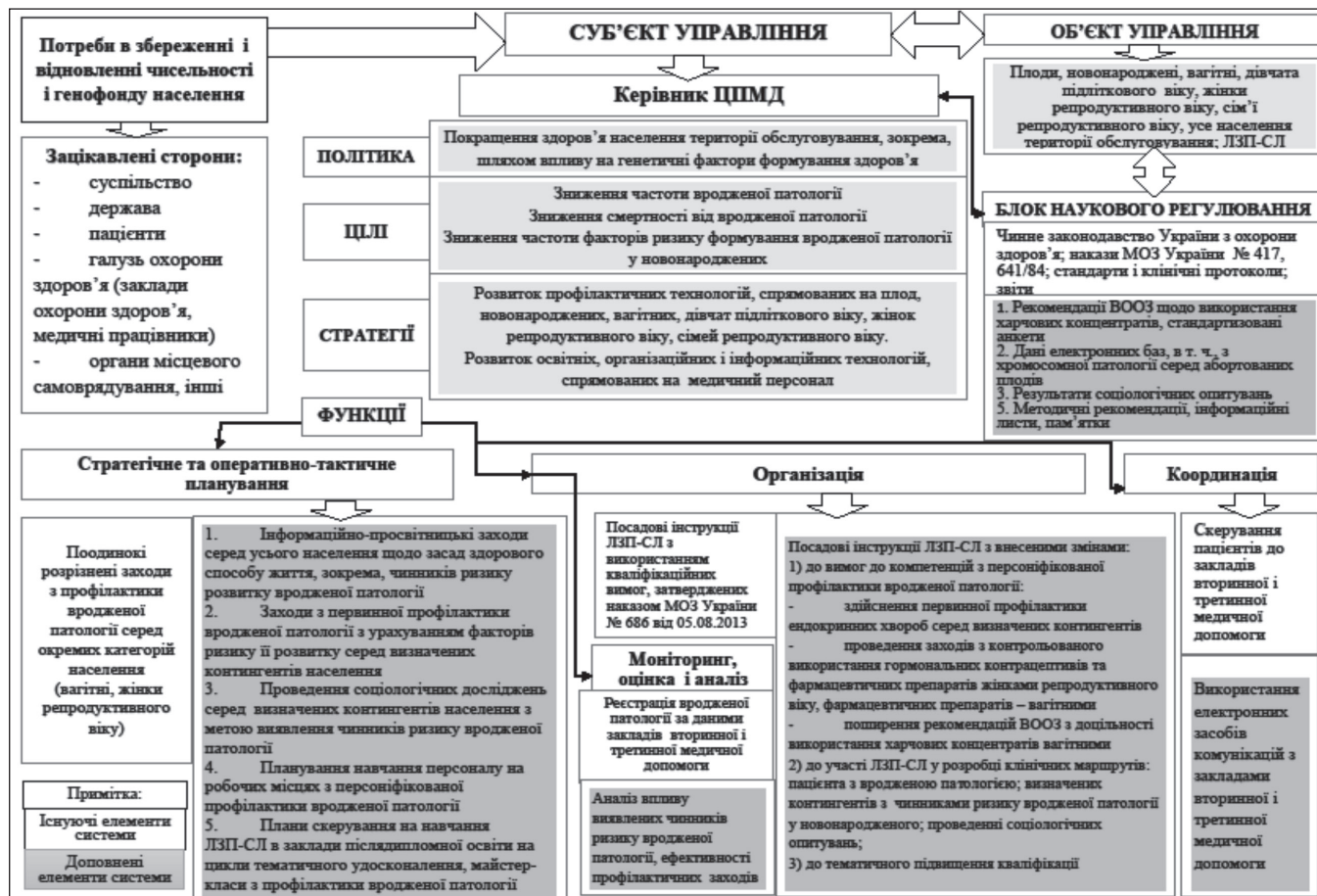


Рис. 1. Функціонально-організаційна модель оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги

медико-генетичне консультування; санітарну просвіту з боку ЛЗП-СЛ щодо зменшення ризику генетичних захворювань серед населення території обслуговування; індивідуальну профілактику ендокринних захворювань; раціональне використання фармакологічних препаратів в період планування вагітності та на її ранніх термінах, що відповідає рекомендаціям ВООЗ.

Оригінальність роботи полягає у поєднанні на системному рівні в запропонованій моделі профілактичних і організаційних технологій, розроблених за результатами проведеного експерименту і аналітичного дослідження, що дозволяє очікувати позитивний результат в разі її впровадження. Разом з тим потребують методологічної розробки підходи до організації соціологічного моніторингу як складової запропонованої моделі.

Результати впровадження моделі вимагатимуть оцінки її ефективності, в чому і полягають перспективи наступних досліджень.

## ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження дозволили у рамках відповідних рекомендацій ВООЗ оптимізувати підходи до профілактики вродженої патології серед населення України на рівні первинної медичної допомоги.

2. Науково обґрунтовано і розроблено функціонально-організаційну модель оптимізованої системи профілактики вродженої патології при наданні первинної медичної допомоги шляхом визначення політики, цілей, планування стратегічних напрямів діяльності ЦПМД з профілактики вродженої патології серед населення території обслуговування та можливостей їх реалізації.

3. Стратегічні напрями діяльності ЦПМД передбачають застосування ЛЗП-СЛ профілактичних технологій серед розширеного спектру контингентів населення (плодів, новонароджених, дівчаток підліткового віку, вагітних, жінок репродуктивного віку, сімей репродуктивного віку) та використання, крім офіційних статистичних даних, інструменту соціологічного моніторингу для виявлення чинників ризику вродженої та спадкової патології.

4. Стратегії, спрямовані на медичних працівників, передбачають доповнення кваліфікаційних характеристик та посадових інструкцій ЛЗП-СЛ вимогами до провадження профілактичних технологій розвитку вродженої патології відповідно до виявлених чинників ризику, оптимізацію організації цільового навчання медичних працівників ЦПМД в рамках програм безперервного професійного розвитку, посилення взаємодії закладів первинної,



вторинної і третинної медичної допомоги з питань організації медичної допомоги хворим з вродженою патологією, виявлення осіб з груп ризику та обміну інформацією.

5. Блок наукового регулювання запропонованої моделі містить, крім вітчизняних нормативно-правових актів, інформаційні міжнародні джерела за темою, власні авторські розробки (методичні рекомендації, інформаційні листи за результатами дослідження), дані електронних баз здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я, результати соціологічних досліджень, а також зразки наочних засобів масової інформації, що демонструють способи профілактики вродженої патології.

## REFERENCES

1. Evropejskoe regional'noe byuro VOZ. Osnovnye pokazateli zdorov'ya v Evropejskom regione VOZ. 2013: V centre vnimaniya – neinfekcionnye zabolovaniya [WHO Regional Office for Europe. Key Health Indicators in the WHO European Region. 2013: Non-communicable diseases are at the center of attention]. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/216706/RC63-Core-Health-Indicators-in-the-WHO-EURO-Rus.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/216706/RC63-Core-Health-Indicators-in-the-WHO-EURO-Rus.pdf).
2. Sorenson C., Drummond M., Kristensen F. B. et al. How can the impact of health technology assessment be enhanced? Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/73225/E93420.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/73225/E93420.pdf).
3. Serdyuk A. M., Kundiev Y. I., Nagorna A. M. et al. Strategiya rozvitku profilaktiki v ohoroni zdorov'ya v Ukraini [Strategy for the development of prevention in health care in Ukraine]. J. Nat. akad. med. scien. Ukr. 2012;18(3):358-371.
4. VOZ. Global'naya strategiya po pitaniyu, fizicheskoj aktivnosti i zdorov'yu [WHO. A Global Strategy for Nutrition, Physical Activity and Health]. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9244592223\\_rus.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9244592223_rus.pdf).
5. Zagajko A. L., Krasil'nikova O. A., Kravchenko A. B. et al. Biologicheski aktivnye veshchestva vinograda i zdorov'e [Biologically active substances of grapes and health]. Kharkiv: Fort; 2012. 400 p.
6. Tymchenko O., Brezitska N., Prochuk O. Spontaneous and induced mutagenesis: the necessity and possibilities of its prevention with the grape polyphenolic concentrate Enoant. In: Pierce GN, Mizin VI, Omelchenko A, editors. Advanced bioactive compounds countering the effects of radiological, chemical and biological agents: strategies to counter biological damage. New York: Springer; 2013. p. 191-200.

## Вклад авторів:

*В порядку черговості авторства*

## Конфлікт інтересів:

*Автори не заявляють про конфлікт інтересів*

---

## АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

### Вікторія Горачук

вул. Дорогожицька, 9, 03151, Київ, Україна

тел: +38073 504 04 50

e-mail: [gorachuk@ukr.net](mailto:gorachuk@ukr.net)

Надіслана: 25.07.2018

Затверджена: 20.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**CIRCADIAN CHARACTERISTIC OF KIDNEY EXCRETORY FUNCTION INFLUENCED BY NITROGEN MONOXIDE SYNTHESIS BLOCKADE UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND NORMAL WITH PECULIARITIES OF MELATONIN EFFECT****CHARAKTERYSTYKA OKOŁODOBOWEJ FUNKCJI WYDZIELNICZEJ NEREK W PRZYPADKU ZAHAMOWANIA SYNTEZY TLENKU AZOTU ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM WPŁYWU MELATONINY W WARUNKACH PRAWIDŁOWEJ FUNKCJI SZYSZYNKI****Svitlana B. Semenenko, Svitlana U. Karatieieva, Oksana V. Bakun, Ksenia V. Slobodian, Alla I. Peryzhniak**  
HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE**ABSTRACT**

The features of chronorhythmic alterations of excretory renal function under the physiological conditions of the pineal gland (PG) under the influence of a blockade of synthesis of nitrogen monoxide (NO) and melatonin correction were investigated.

**The aim:** Aim of our work was to investigate circadian characteristic of kidney excretory function influenced by nitrogen monoxide synthesis blockade under conditions of pineal gland normal with peculiarities of melatonin effect.

**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.

**Results and conclusions:** Based on a series of studies, the blockade of NO synthesis and melatonin correction resulted in a decrease in the average daily urinary output and a decrease in the removal of potassium ions from urine, relative to control, during the observation period. Therefore, the clarification of the features of chronorhythmic alterations of the excretory renal function under the physiological conditions of the PG under the influence of blockade of NO synthesis and melatonin correction is important for the knowledge of the mechanisms of occurrence and development of pathological conditions, which will enable to improve the early diagnosis, improve the treatment of renal pathology and timely preventative measures.

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

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1331-1335

**INTRODUCTION**

According to literature it is known that the vital activity of an organism is provided by a clearly coordinated system of biological rhythms [1, 2]. The hormone that regulates the rhythms of the organs and tissues are melatonin [3, 4, 5]. It provides high reliability of the functional state of the organism. In the complex mechanism of kidney function control [6] the prominent integrative role belongs to the local intracellular messenger - nitrogen monoxide (NO) [7]. The kidneys are characterized by circadian organization of functions [8]. However, the peculiarities of the chrono-organization and the mechanisms of the participation of hormones in the biorhythmic regulation [9] of the excretory function of the kidneys remain insufficiently studied [10].

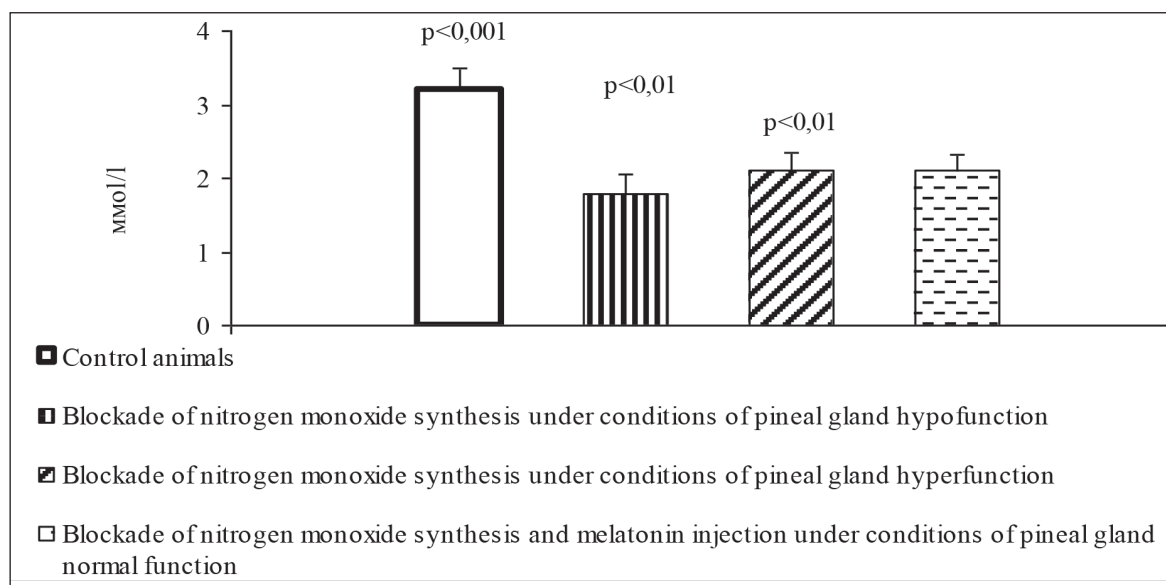
**THE AIM**

Aim of our work was to investigate circadian characteristic of kidney excretory function influenced by nitrogen mon-

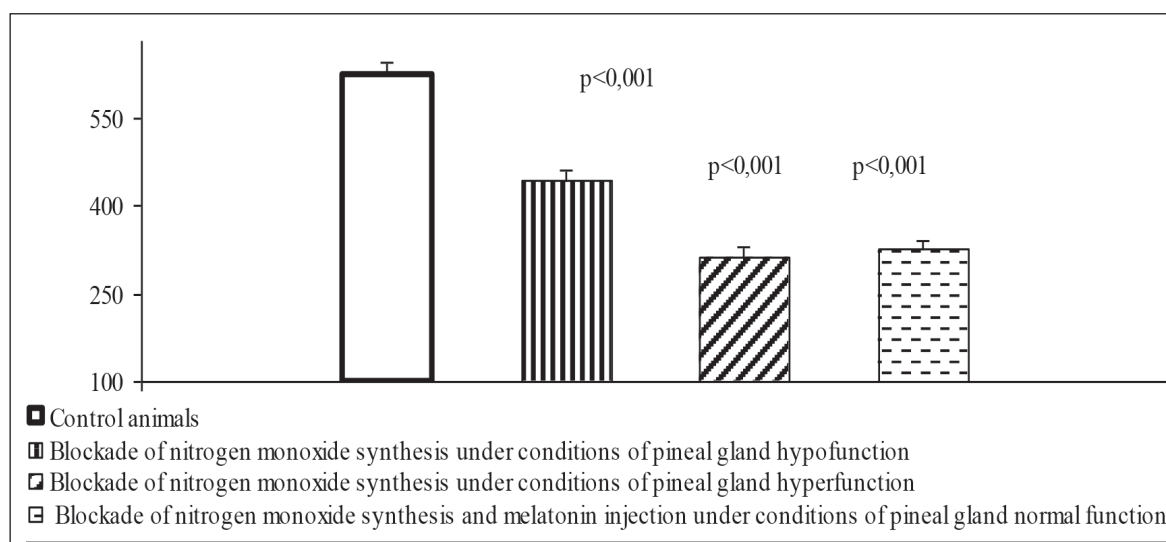
oxide synthesis blockade under conditions of pineal gland normal with peculiarities of melatonin effect. Main tasks of research: the study of circadian characteristic of kidney excretory function influenced by nitrogen monoxide synthesis blockade under conditions of pineal gland normal with peculiarities of melatonin effect.

**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 the normal condi-



**Fig. 1.** Daily mean levels of diuresis (ml/2 hours) in rats exposed to the blockade of NO synthesis and melatonin injection under conditions of pineal gland normal function



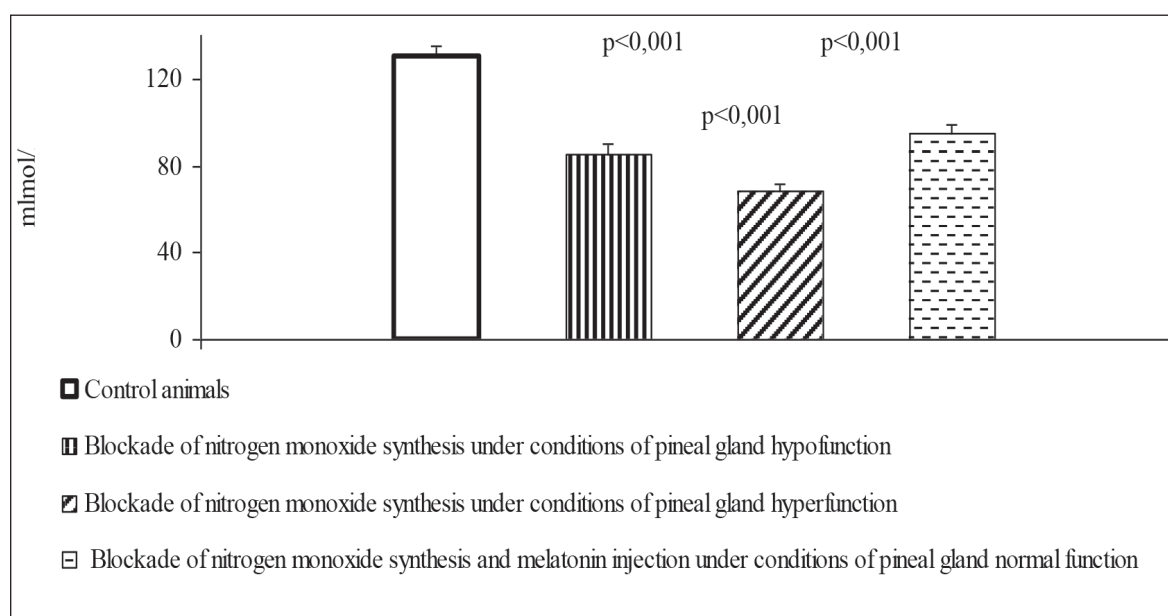
**Fig. 2.** Daily mean levels of glomerular filtration rate (mcl/min) in rats exposed to the blockade of NO synthesis and melatonin injection under conditions of pineal gland normal function

tions of pineal gland (12.00L:12.00D) and melatonin in the dose of 0,5 mg/kg during 7 days simultaneously. On the 8<sup>th</sup> day the animals were exposed to 5% water load with heated to room temperature water supplied and the parameters of the kidney excretory function under conditions of forced diuresis were investigated.

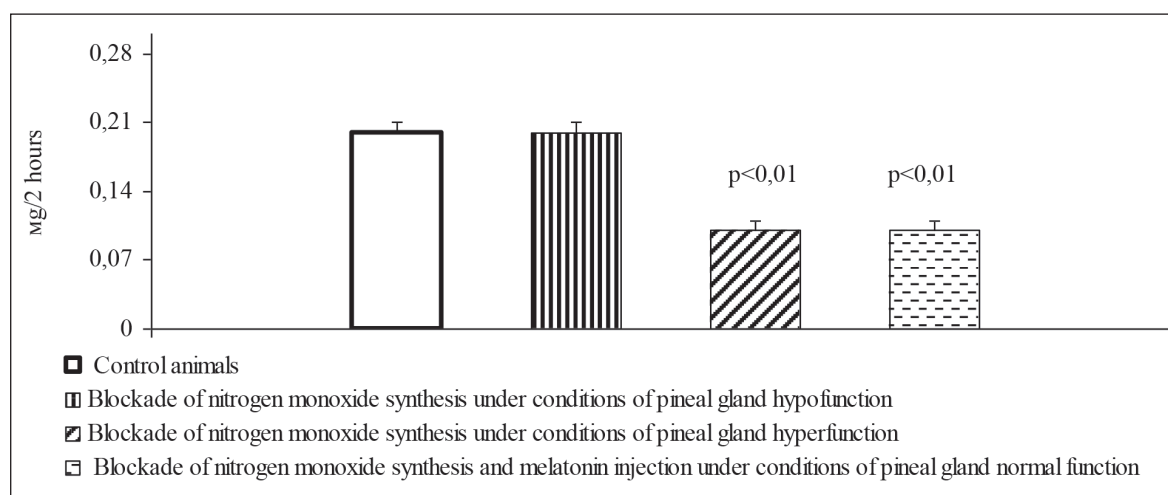
The experiments were conducted with 4 hour interval during the day. The diuresis, concentration and excretion of potassium ions, concentration and excretion of creatinine, glomerular filtration rate, relative water reabsorption, endogenous creatinine concentration index, protein concentration and excretion 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



**Fig. 3.** Daily mean levels of concentration of potassium ions into urine (mmol/l) in rats exposed to the blockade of NO synthesis and melatonin injection under conditions of pineal gland normal function



**Fig. 4.** Daily mean of the protein excretion (mg/2 hours) in rats exposed to the blockade of NO synthesis and melatonin injection under conditions of pineal gland normal function

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

Kidney functions are subordinated to accurate circadian organization in the control animals. At blockade of NO synthesis under conditions of melatonin, significant changes in the daily diuresis rhythm (table I) were observed. The

architectonic rhythm of urination was inverse in relation to the chronograms of animals that were under conditions of hyperfunction of the pineal gland (PG) with blockade of synthesis of NO and control animals. The batiphase of rhythm was detected at 12.00 hr, the maximum rhythm displacement was shifted from 8.00 hr to 16.00 hr relative to the control group of animals and in animals that were administered L-NNA in the background of hyperfunction of the PG it was at 20.00 hr. The chronorhythmic rearrangements in animals that blocked the synthesis of NO on the background of hyperfunction of the PG and permanent illumination suggest that the blockade of NO synthesis and the use of melatonin changes the phase structure of the rhythm. The administration of melatonin against



**Table I.** Influence of nitrogen monoxide synthesis blockade and melatonin injection under the normal conditions of pineal gland on mesor (daily mean) and amplitude of the rhythms of the kidney excretion functions in albino rats ( $\bar{x} \pm s_x$ )

Parameters	Control animals (n=36)		Blockade of nitrogen monoxide synthesis and melatonin injection under the normal conditions of pineal gland (n=36)	
	Mesor (daily mean)	Amplitude (%)	Mesor (daily mean)	Amplitude (%)
Diuresis, ml/2 hours	3,2±0,28	18,7±1,55	2,1±0,22 p<0,01	22,1±1,31
Concentration of potassium ions into blood plasma, mmol/l	5,1±0,29	24,8±1,41	4,9±0,11	4,2±0,31 p<0,001
Concentration of potassium ions into urine, mmol/l	15,9±0,62	35,4±1,31	11,5±0,51 p<0,001	12,6±0,91 p<0,001
Excretion of potassium ions, mcmol/2 hours	201,2±2,72	49,9±2,35	23,7±1,71 p<0,001	26,8±1,01 p<0,001
Concentration of creatinine into blood plasma, mcmol/l	49,8±2,88	19,9±2,11	45,9±2,35	26,3±1,72 p<0,05
Excretion of creatinine, mcmol/2 hours	3,5±0,06	16,9±1,91	1,6±0,18 p<0,001	27,2±2,22 p<0,01
Glomerular filtration rate, mcl/min	623,5±14,91	22,0±1,52	324,8±10,22 p<0,001	23,2±2,11 p<0,001
Relative water reabsorption, %	95,1±0,03	1,6±0,41	94,3±0,55	1,2±0,07
Endogenous creatinine concentration index, un	24,6±1,81	40,7±1,01	19,3±0,87 p<0,01	23,7±1,83 p<0,001
Protein concentration into urine, g/l	0,1±0,01	30,1±1,91	0,1±0,01	16,4±0,01 p<0,001
Protein excretion, mg/2 hours	0,2±0,03	27,8±1,22	0,1±0,01 p<0,01	23,6±1,21 p<0,01
Protein excretion, mg/100 mcl GF	0,1±0,01	32,8±1,62	0,1±0,01	18,6±0,01 p<0,001

## Notes:

p – reliable difference between the parameters of the experimental and control animals;

n – number of animals

the backdrop of oppression of the synthesis NO caused a decrease in the diuresis daily mean in comparison with the control group (fig. 1). The combination of blockade of synthesis NO with the correction of melatonin in animals with hypo- and hyperfunction of PG in conditions of blockade of synthesis NO had no additive effect.

The changes in diuresis in animals administered melatonin under the blockade of NO synthesis led to a violation of the processes of ultrafiltration (table I). Features of the chronorhythm of the velocity of glomerular filtration were characterized by an inverse character with an acrophase of 4.00 hr and a bytphase at 8.00 hr. The attention was drawn to a decrease in the level of the indicator at all the study intervals of the day compared with control animals and animals with hypofunction PG of blockade of synthesis of NO an increase in the index for rats with hyperfunction of the PG, which was administered L-NNA, at 8.00, 12.00 and 16.00 hr, at 8.00 and 24.00 hr it was 2.6 times lower than control values and at 8.00 hr a 2 times higher than that of animals that were under hyperfunctional PG with blockade of synthesis NO. The daily mean was lower than that of a control animals and rats with hypofunction of PG

in the blockade of NO synthesis but higher relative to the PG hyperfunction animals that were administered L-NNA indicating the total effect of blockade NO synthesis and hypofunction of PG (fig. 2).

The decrease in the velocity of glomerular filtration led to a slight decrease in the relative reabsorption of water which counterbalanced glomerulo-tubular processes (table I). The architectonic rhythms of these parameters were different, the maximum values were recorded at different intervals of the day. This indicated a potentiating effect of the blockade of NO synthesis in terms of melatonin correction. Despite the decrease in the rate of ultrafiltration there was a decrease in the concentration of creatinine in blood plasma (table I) except for 8.00 hr and 24.00 hr as compared to control animals. The similar changes were also recorded during the blockade of NO under conditions of hyperfunction indicating the important role of NO and melatonin in these processes. The rhythm acquired sinusoidal character. The average daily level was lower than the benchmark. The amplitude of the rhythm was significantly higher than that of animals that were under the standard light regime and amounted to the 26,3%. Thus in this case

the correction by melatonin reduced the effect of blockade of synthesis NO.

Within the daily period the rhythm adjustment of the concentration index of endogenous creatinine was recorded with a violation of its phase structure (table I). The average daily level was 19,3 units and was lower than in the control and animals with hypofunction of the PG with blockade of synthesis NO. The combined effect of inhibiting NO synthesis and melatonin correction resulted in a decrease in the concentration index of endogenous creatinine.

Since the average daily excretion of potassium ions was probably lower than 12% of animals that were under physiological conditions it can be assumed that the synthesis of melatonin is one of the reasons for the disturbance of potassium homeostasis (table I) mechanisms (fig. 3).

Under such experimental conditions chronorhythmic rearrangements of the excretory renal function were accompanied by a decrease in urinary protein excretion over the course of the day (table I). Compared to the control group of animals and rats that were under the hypofunction of the PG and the blockade of NO synthesis the level of performance remained low (fig. 4). Thus under the influence of melatonin against the background of the blockade of NO synthesis, chronorhythmic alterations of architectonics and phase structure of the rhythms of most indicators of excretory renal function were observed. The decrease of the amplitudes of the chronorhythms was found which in our opinion is an important diagnostic feature of the stress of adaptive possibilities at the border of adaptation transition to unadaptation.

## CONCLUSIONS

Based on the data of the conducted research series it was established that the effect of melatonin on the background of blockade NO synthesis leads to a decrease in the average daily urinary rhythm level relative to the control group of animals in the antiphase structure relative to other groups of observation and also leads to a significant decrease in excretion of potassium ions in the urine during the observation period relative to control animals and rats with hypofunction PG under conditions of blockade synthesis NO.

The significant inhibition of glomerular filtration velocity was observed in control animals and rats with hypofunction of L-NNA which reduced the basal level of protein excretion in urine with displacement of the position of the acro- and battiphase rhythm, in control animals and rats with hypofunction of PG which blocked the synthesis NO which is a consequence of the combined effect of blockade NO synthesis and the effect of melatonin.

It should be noted that the administration of melatonin against the backdrop of blockade NO synthesis led to more pronounced changes in the integral characteristics of the indicators of renal function rather than with hypo and hyperfunction of this gland under blockade of synthesis NO. These facts indicate a complex mechanism for controlling the regulation of water-salt and acid-alkaline equilibrium in rats and convinces in the prominent integrative role of

the brain's epiphysis as well as the no less important role of the epiphyseal hormone melatonin in these processes.

## REFERENCES

1. Orlova N.I. Pronina T.S. Circadian rhythms in puberty facts and approaches. Institut vozzrastnoy fiziologii. RAN Almanach J. New Res. 2014; 1: 40-47.
2. Agadzhanian N.A., Brunin D.V., Radyshev I.V., Ermakova N.V. Chronophysiological features of Central hemodynamic in women of reproductive age. Technol Liv Sys. 2014; 11, (1): 3-6.
3. Dzherieva I.S., Volkova N.I., Rappaport S. I. Melatonin as a regulator of metabolism. Klin med. 2012; 90 (10): 27-30.
4. Jom L.O., Jonsson A. Hour does light affect melatonin. Med Hypothes. 2008; 71 (3): 457-458.
5. Krestinina O.V., Odinokova S.V. Baburina Y.I., Azarashvili T.S. Krestinina O.V. Age-related effect of melatonin on permeability transition pore opening in rat brain. Biochem Sup Ser A Memb Cell Biol. 2013; 3 (4): 286-293.
6. Natochin Y.V. Fluid and electrolyte homeostasis - role of reflexes, hormones, incretins and autacoids is characterized. Fiziol Zh. 2011; 57 (5): 13-15.
7. Daniya K., Verma M., Dhankhan R. et al. Alteration of is chemia modified albumin and nitric oxide levels in hypothyroidish. Clin. Lab. 2014; 60 (6): 969-972.
8. Semenenko S., Tymofiychuk I., Boreyko L. et al. Peguliarities of melatonin effect on chronorhythmic organization of kidney acid-regulating function influenced by nitrogen monoxide synthesis blockade under conditions of pineal gland hypofunction. Georgian medical news. 2017; 10 (271): 117-122.
9. Dallmann R., Viola A.U., Tnokh L. et al. The human circadian metabolom. Proc Nat Acad Sci USSR. 2012; 109 (7): 2625-2629.
10. Ilyashkin A.V., Baturin G.S., Katkova L.E. et al. Effect of hypoosmotic shock on the volume of renal collecting duct epithelial cells of brattleboro rats with hereditarily defective vasopressin synthesis. Doklady RAN. 2013; 453 (1): 102-105.

### Authors' contributions:

*According to the order of the Authorship.*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest.*

---

## CORRESPONDING AUTHOR

**Svitlana Semenenko**

tel: +38050 5277151

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

**Received:** 12.06.2018

**Accepted:** 23.09.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЕТЕНТІСНОЇ МОДЕЛІ ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ З ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я В УКРАЇНІ

### METHODOLOGICAL APPROACHES TO UPGRADING PUBLIC HEALTH PROFESSIONALS TRAINING COMPETENCY-BASED MODEL IN UKRAINE

Олеся П. Гульчій, Ірина М. Хоменко, Надія М. Захарова, Олександра П. Івахно, Наталія В. Півень  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНА

Olesia P. Gulchii, Iryna M. Khomenko, Nadiia M. Zakharova, Oleksandra P. Ivakhno, Nataliia V. Piven  
SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** підготовка кадрів системи охорони здоров'я – актуальне питання, вирішення якого регламентується світовими та національними документами та нормативними актами. В умовах розбудови системи громадського здоров'я формування компетентностей лікарів набуває особливого значення. Сучасні досягнення андрагогіки, соціології, психології можуть значною мірою посилити освітні процеси підготовки кадрів для галузі.

**Мета:** обґрунтувати методичні підходи підвищення ефективності компетентісної моделі підготовки спеціалістів громадського здоров'я в Україні в умовах реформування галузі охорони здоров'я.

**Матеріали та методи:** бібліосемантичний, системного аналізу, біостатистичні, моделювання, експертного оцінювання.

**Результати:** Модель підготовки спеціалістів на післядипломному етапі розглянута авторами з точки зору удосконалення її ефективності. Проаналізовані та визначені провідні фактори формування моделі: нормативне регулювання освітнього процесу, рівень розвитку матеріально-технічного та кадрового забезпечення закладу, можливість врахування потреб споживачів освітніх послуг. На прикладі проведення анкетування керівників та лікарів профілактичної медицини обґрунтовані можливості вдосконалення освітнього процесу на післядипломному етапі підготовки, визначені його основні організаційні форми та методи.

**Висновки:** В умовах реформування галузі та підвищення конкурентних випробувань організація освітнього процесу потребує подальшого вдосконалення та розвитку. Розробка навчальних планів та програм, організаційних форм їх проведення, використання спектру педагогічного інструментарію неможливо без врахування позицій споживачів освітніх послуг (методом експертної оцінки), що забезпечує вищу ефективність та якість освітньої діяльності для розвитку компетентностей спеціалістів сфери громадського здоров'я. Вдосконалення нормативного регулювання, підвищення професіоналізму науково-педагогічних працівників, використання можливостей сучасного розвитку інформаційних технологій стають ключовими елементами компетентної моделі післядипломної підготовки спеціалістів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** громадське здоров'я, освітній процес, компетентісний підхід, післядипломна освіта, ефективність та якість освіти, інформаційні технології

#### ABSTRACT

**Introduction:** Training programs for workforce in health area considered as a topical issue and regulates by numerous international and national standards and guidance. In public health system development circumstances the issue of enhance competences for doctors becomes particularly important. Modern achievements of andragogy, sociology and psychology can greatly improve the educational processes in training personnel for public health needs.

**The aim:** to rationalize methodological approaches for efficiency improvement of the competency model for training public health experts in a reforming environment of the healthcare service in Ukraine.

**Materials and methods:** semantic, systemic and biostatistical analyses, modelling peer review.

**Results:** improvement in medical competency becomes increasingly relevant under the developing public health sector. The postgraduate training model is reviewed for improvement in its efficiency. Driving forces, analyzed and identified for the model establishment, are educational process regulation, logistics and staffing development status, opportunity to consider needs of educational service consumers. Possibilities of improving the postgraduate educational process are rationalized by the survey among physicians and heads of preventive medicine as an example, principal organizational forms and methods are defined as well.

**Conclusions:** The provision of education demands further improvement and development in a reforming and more competitive environment. Curricula, programmes and their organizational forms planning, use of a variety of pedagogical tools are unachievable without considering attitudes of educational service consumers (by peer review), that provides higher efficiency and quality of educational activities aiming for improvement in competency of public health experts. Improving the regulation, professionalization of scholars, by means of present-day advances in information technology, turn crucial elements of the competency model of postgraduate education.

**KEY WORDS:** public health, educational model, competency approach, postgraduate education, education efficiency and quality, information technology

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1337-1341

## ВСТУП

Питання підготовки кадрового потенціалу для вирішення професійних завдань сфери громадського здоров'я (ГЗ) розглядаються в документах світового та національного рівнів. Так, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підкреслює значення та відповідальність вищих медичних закладів освіти у формуванні соціальної відповідальності, професіоналізму, соціальної звітності у працівників системи охорони здоров'я для більш повного задоволення потреб та очікувань населення [1]. В Європейському плані дій по укріпленню потенціалу та послуг громадського здоров'я підготовка кадрів виділена як одна з основних оперативних функцій [2]. Планування, посилення та оцінка функціонування системи громадського здоров'я здійснюються з врахування її кадрового потенціалу, результативність діяльності якого значною мірою визначається якістю освітніх технологій [3, 4].

В Законах України «Про освіту», «Про вищу освіту», в Національній рамці кваліфікацій передбачається наявність в освітніх програмах змістовних та організаційних елементів, критеріїв оцінювання професійних якостей фахівців з точки зору компетентісного підходу [5, 6, 7].

Своєчасна та якісна медична освіта в умовах реформування галузі охорони здоров'я є одним з ключових факторів реалізації стратегій суспільства щодо збереження здоров'я та профілактики захворювань населення [4, 8]. Задля вирішення цього питання відбулося створення державної установи «Центру громадського здоров'я МОЗ України», визначено мету, завдання його діяльності [9].

Важливим кроком щодо розвитку та перебудови профілактичної медицини в країні стало прийняття на державному рівні Концепції розвитку системи громадського здоров'я [10].

У 2017 році Постановою Кабінету Міністрів України № 53 Перелік галузей знань і спеціальностей доповнено спеціальністю «229 Громадське здоров'я» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»), за якою здійснюватиметься підготовка здобувачів вищої медичної освіти в країні [11]. Таке рішення відповідає світовій практиці та спрощує процедуру взаємного визнання дипломів, створення програм отримання подвійних дипломів у співпраці українських університетів з міжнародними партнерами.

З метою забезпечення якості медичної освіти на післядипломному етапі необхідним є створення нових та посилення діючих навчальних планів та програм на основі компетентісного підходу. Оновлення ос-

вітнього процесу, з врахуванням сучасних досягнень андрагогіки, посилення загального нормативного регулювання, поширення використання в практичній діяльності лікарів інформаційних технологій, повинно здійснюватися як на післядипломному етапі, так й під час безперервного професійного розвитку лікарів, у тому числі профілактичної сфери діяльності [8, 12].

Підготовка кадрів системи громадського здоров'я – це процес, який спрямований на реалізацію двох аспектів: формування нової генерації фахівців «з нуля» (переважно додипломна освіта) та перепідготовка, адаптація до змін вже працюючих фахівців (переважно післядипломна освіта). На наш погляд, кожен із цих напрямів повинен ґрунтуватися на реалізації компетентісного підходу.

Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, як лідер в наданні освітніх послуг на післядипломному етапі, постійно вдосконалює та оновлює процес навчання. Так, на вимоги часу, у 2017 році була створена кафедра громадського здоров'я з метою підготовки фахівців цього фаху. Вперше в Україні були розроблені дві навчальні програми циклів тематичного удосконалення «Громадське здоров'я в Україні: стратегія розвитку» та «Громадське здоров'я в практиці сімейного лікаря», які спрямовані на підготовку фахівців під час розбудови системи громадського здоров'я в Україні.

Компетентність фахівця громадського здоров'я, як будь-якого спеціаліста, складається не лише з базових елементів (пізнавальних, операційно-технологічних), які у значній мірі залежать від ефективності освіти, але й компетентностей, які формуються переважно за межами навчальних аудиторій, під впливом особистісних рис кожного споживача освітніх послуг та реалій професійної діяльності, таких як мотивація, етичність прийняття рішень, соціалізація, традиції, здатність оперативно адаптуватися, самостійно розвиватися тощо [13, 14].

Реалізація освітнього процесу на засадах компетентісної моделі підготовки майбутніх фахівців сфери громадського здоров'я здатна забезпечити систему охорони здоров'я спеціалістами, які впевнено та динамічно використовують комбінації знань, вмінь і практичних навичок, поєднують національні морально-етичні цінності з високим рівнем світоглядних і громадянських якостей під час реалізації професійної діяльності [5, 6].

Деяким аспектам створення компетентісної моделі підготовки кадрів присвячена ця робота, особливістю якої є врахування точки зору на окремі елементи її



побудови керівників установ та лікарів-практиків закладів профілактичної медицини.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

полягає в обґрунтуванні методичних підходів підвищення ефективності компетентнісної моделі підготовки спеціалістів громадського здоров'я в умовах реформування галузі охорони здоров'я.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були використані бібліосемантичний метод, метод системного аналізу, біостатистичні, моделювання, експертного оцінювання.

Задля реалізації поставленої мети дослідження, було проведено планування експертного оцінювання та розроблено програму його виконання. З метою отримання та подальшого аналізу потреб споживачів освітніх послуг та їхніх пропозицій щодо вдосконалення освітнього процесу, в якості експертів були обрані представники практичної профілактичної медицини та розроблена відповідна анкета щодо вивчення їх думки.

В якості експертів обрано найбільш досвідчених професіоналів – керівників, їх заступників та завідувачів підрозділами Державних установ «Лабораторний центр МОЗ України» (ЛЦ) різних рівнів. В анонімному опитуванні прийняли участь 112 респондентів - представників майже всіх регіонів країни. Найбільш повно були представлені наступні області: Волинська, Донецька, Рівненська, Хмельницька, Черкаська, Київська та м. Київ. З інших областей було представлено по 1 – 3 експерти. Питома вага експертів, які займали посади директорів ЛЦ та їх заступників, становила 18,8%, керівників підрозділів – 60,7%, лікарів різних спеціальностей – 20,5%. Чоловіки склали 39,4% та жінки – 60,6%. Середній вік респондентів – 51,1 рік, в тому числі чоловіків – 52,6 років та жінок – 49,9 роки. Середній стаж роботи експертів в галузі становив понад 20 років (чоловіки – 24,8 та жінки – 23,2 роки).

Науково-педагогічними працівниками кафедри громадського здоров'я розроблена відповідна анкета та проведено добровільне, анонімне опитування експертів. Опитування здійснювалось на циклах тематичного удосконалення «Громадське здоров'я в Україні: стратегія розвитку». В залежності від змісту, питання анкети передбачали цифрові, описові варіанти відповідей та можливість респонденту записати власну думку. Для проведення статистичного аналізу та узагальнення результатів анкетування кожна відповідь була зашифрована та створена база даних. З використанням стандартної офісної програми Excel визначалися похідні величини (відносні та середні) та їх похибки. Наочні методи подання результатів дослідження застосовані для відображення компетентнісної моделі вдосконалення освітнього процесу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до позицій ВООЗ, фахівці профілактичної медицини відносяться та формують основну групу професіоналів сфери громадського здоров'я [2]. Сьогодні саме вони потребуватимуть більшої уваги освітян задля успішного подолання адаптаційного періоду та своєчасної відповіді на виклики під час реформування галузі.

Вважаємо, що з точки зору створення більш результативної, якісної студенто-центрованої освітньої моделі, важливим є комплексний підхід щодо її побудови, а врахування рекомендацій представників практичної медицини є доречними та корисними. Саме ці фахівці галузі мають професійний досвід, відповідні соціальні та етичні погляди, які формувалися під впливом національних традицій економічного та нормативного регулювання медичної галузі, місцевих особливостей впливу здоров'я-формуючих факторів тощо. Погляд фахівців та аналіз провідних компетентностей, які перевірені практичною діяльністю та умовами життєдіяльності закладів охорони здоров'я в різних регіонах країни, може стати запорукою обґрунтування методів вдосконалення та підвищення ефективності освітньої моделі.

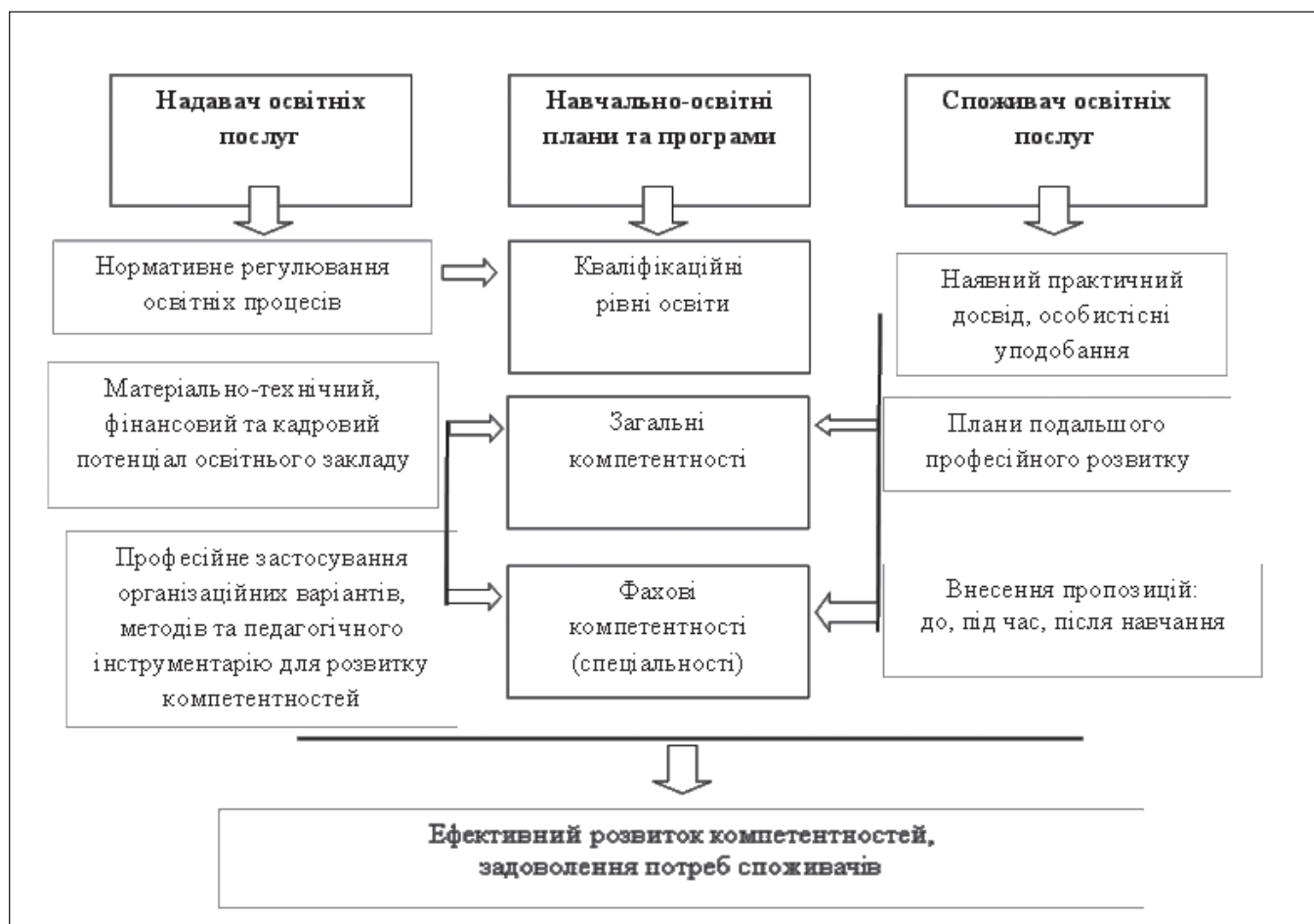
Враховуючи освітні традиції післядипломного етапу підготовки фахівців профілактичної медицини, можна екстраполювати організаційні моменти реалізації компетентнісної освітньої моделі підготовки фахівців сфери громадського здоров'я. Провідну роль у моделі відіграють нормативно-законодавчі акти регламентації освітніх процесів в країні. Закони України «Про освіту» та «Про вищу освіту», Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національної рамки кваліфікацій» регулюють загальні норми та правила життєдіяльності закладів вищої освіти, зокрема медичної.

Основна парадигма освітянської діяльності адаптується кожним закладом вищої освіти з урахуванням форми власності, наявної матеріально-технічної бази, кількісного та якісного забезпечення закладу науково-педагогічними працівниками. Ці аспекти забезпечують можливості надавача освітніх послуг та визначають ступінь ефективності його діяльності.

В умовах загострення конкуренції на ринку освітніх послуг, підвищення ефективності освітнього процесу стає все більш актуальним. У таких умовах врахування думки споживачів стає важливим чинником підвищення конкурентоспроможності освітнього закладу, окремої кафедри чи освітньої програми.

Результати проведеного експертного дослідження стануть в нагоді під час вдосконалення діючих та створення нових навчальних планів та програм з підготовки та перепідготовки спеціалістів профілактичної ланки охорони здоров'я в умовах розбудови системи громадського здоров'я.

Аналіз відповідей щодо виду закладів, в яких експерти вважають більш доцільно отримувати освіту за спеціальністю «Громадське здоров'я», довів, що біль-



**Рисунок 1.** Модель розвитку компетентностей фахівців громадського здоров'я на післядипломному етапі освіти

шою довірою користуються заклади післядипломної освіти (91,7±2,8%). Деякі освітні функції, на думку експертів, можуть виконувати «Центр громадського здоров'я» (42,7±5,0%) та науково-дослідні інститути країни (21,9±4,2%) позитивних відповідей.

Короткотривалі цикли, у першу чергу тематичного удосконалення, пропонують розглядати як основну організаційну форму освітнього процесу 85,3±3,3% експертів. Рекомендується зберігати цикли спеціалізації для можливості зміни профілю профілактичної діяльності. Вказані пропозиції практиків профілактичної медицини дуже слухні. Такий організаційний підхід може зберігатися не лише на перехідному етапі, але й буде забезпечувати попит на навчання як для підготовки, так і перепідготовки фахівців суміжних галузей на етапі безперервного професійного розвитку.

Цикли тематичного удосконалення, як одна з затребуваних форм освіти, виправдовує своє існування та зберігає позитивні тенденції підтримки споживачів за рахунок організаційної гнучкості в часі проведення, адаптивних можливостей змін тематики, легкості впровадження інноваційного педагогічного інструментарію, у першу чергу, при використанні інформаційних технологій. Крім того, в сучасному

освітньому процесі, необхідно активніше розвивати та широко використовувати дистанційні, симуляційні форми навчання. Такі тенденції підготовки фахівців профілактичної охорони здоров'я нашої країни поки не досягли європейських стандартів, але потребують подальшого розвитку та посилення.

З приводу *тематичного* (змістового) наповнення циклів навчання фахівців громадського здоров'я експерти, в першу чергу, звернули увагу на потребу володіння знаннями та навичками із застосування нормативного регулювання їхньої діяльності. Для успішної розбудови громадського здоров'я в Україні необхідна підтримка системи в законодавчому аспекті. Зазначалось, що відтермінування прийняття Закону України «Про громадське здоров'я» гальмує темпи розбудови сфери громадського здоров'я та можливості своєчасної адаптації діяльності профілактичної медицини до світових стандартів. Знання нормативно-регулюючої бази є важливим компонентом професійних компетентностей фахівця громадського здоров'я, цю позицію підтримало 90,0±2,8% експертів.

Більшість опитаних (78,9±3,8%) відмітили, що фахівець з громадського здоров'я має володіти професійними навичками щодо використання постійно діючої системи збору, аналізу та оперативного використання

інформації про стан здоров'я населення, демонструвати компетенції з розробки, використання, аналізу профілактичних програм (98,4±3,6%). Визначення причинно-наслідкових зв'язків впливу факторів довкілля на здоров'я населення важливим вважають 94,7±6,4% респондентів, а впливу соціально-економічних умов життя – 64,1±4,5%; кожний другий експерт звернув увагу на необхідність знань та володіння методиками проведення санітарно-просвітницької діяльності (50,0±4,7%).

Спеціалісти з громадського здоров'я мають демонструвати професійну впевненість у використанні наступних груп показників: соціально-економічних (72,9±4,2%), демографічних (80,0±3,7%), захворюваності (82,3±3,6%). Особливу увагу в структурі освітніх модулів програм навчання пропонується приділити питанням менеджменту та маркетингу, епідеміології у тому числі неінфекційних захворювань, застосування методів лабораторних досліджень та статистичного аналізу даних.

Враховуючи сучасні тенденції посилення євроінтеграційних процесів та загальних соціальних зрушень, експертами рекомендовано передбачити в курсі підготовки фахівців громадського здоров'я можливість подальшого розвитку набуття знань з психології, юриспруденції, навичок володіння англійською мовою тощо.

Таким чином, на підвищення ефективності моделі формування компетентностей фахівців громадського здоров'я впливають ряд факторів (рис. 1).

По-перше, це своєчасне, якісне та адекватне нормативне регулювання освітньої діяльності, її стратегічних напрямів, висвітлення фундаментальних принципів та посилення професійної підготовки викладачів, визначення сфер взаємодії різних науково-педагогічних шкіл тощо.

По-друге, це можливості та потенціал освітнього закладу. Має значення як набуті традиції, свого роду гарантія якості та сталості результатів, так і можливість адаптації та трансформації, як запорука гнучкості та розвитку з метою задоволення потреб споживачів, розв'язання викликів турбулентного зовнішнього середовища.

Послідовна реалізація стратегії розвитку керівництвом закладу, оновлення та посилення його матеріально-технічного потенціалу, прихильність до постійного професійного розвитку науково-педагогічних працівників, все це забезпечує відповідний рівень ефективності освітньої діяльності.

По-третє, врахування позиції споживачів освітніх послуг. Нібито другорядний чинник, проте без його врахування інші фактори втрачають силу впливу, відриваються від потреб життя, перетворюються в сухе адміністрування. Позиція споживачів освітніх послуг здатна суттєво вплинути на імідж освітнього закладу. Задоволення потреб осіб, які здобувають освіту не лише в отриманні якісних, професійних послуг, але й подання їх у прийнятних організаційних формах з

використанням сучасних досягнень у андрагогіці, інформаційних технологіях тощо. В умовах конкуренції за прихильність споживачів особливого значення для забезпечення ефективності діяльності набуває використання технологій маркетингу зокрема Інтернет маркетингу, можливостей соціальних мереж, інших сучасних технологій та інструментів просування та вдосконалення зовнішніх комунікацій.

## ВИСНОВКИ

1. Розбудова системи громадського здоров'я в Україні відбувається в умовах одночасного реформування медичної галузі, дефіцитного нормативного регулювання, у тому числі з питань підготовки кадрів за спеціальністю «Громадське здоров'я».
2. Для забезпечення сучасного рівня освіти на післядипломному етапі підготовки фахівців за спеціальністю «Громадське здоров'я», розробляються та впроваджуються організаційні форми, методи та засоби її вдосконалення. До основних факторів, які обумовлюють ефективність реалізації компетентної моделі організації освітнього процесу для фахівців громадського здоров'я, відносяться: нормативне регулювання діяльності на національному рівні, ресурсне забезпечення освітніх закладів та можливості врахування потреб споживачів.
3. Для планування навчальних планів та програм, організаційних форм їх проведення, використання спектру педагогічного інструментарію доцільним є врахування позицій споживачів освітніх послуг (у тому числі методом експертної оцінки), що забезпечує більшу ефективність та якість освітньої діяльності в розвитку компетентностей спеціалістів сфери громадського здоров'я.

## REFERENCES

1. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. [http://www.who.int/hrh/resources/global\\_strategy\\_workforce2030\\_14\\_print.pdf?ua=1](http://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf?ua=1)
2. Evropeiskiy plan leistvii po ukrepleniiu potentsiala I uslug obshchestvennogo zdavookhraneniia. EUR. RC 62/12., 52p.: [https://www.gnicpm.ru/UserFiles/europlan\\_voz.pdf](https://www.gnicpm.ru/UserFiles/europlan_voz.pdf)
3. Zakrutko L.I., Gorban A.E., Filipenkova L.O. i dr. Vyvchennia popytu shcho do bezperervnoi medychnoi osvity ta profesiinogo rozvytku pracivnykiv sfery okhorony zdorovia dlia pidvyschennia ikh profesiinoy kompetencii u nadanni dopomogy pacientam. Visnyk socialnii gigieny to organizacii okhorony zdorovia Ukrainy. 2017;1(7):39-41
4. Nacionalna strategiiia reformuvannia sustemy okhorony zdorovia v Ukraini na period 2015-2020 rokiv.: <https://www.apteka.ua/article/327094>
5. Verkhovna Rada Ukrainy (2017, veres. 05). Zakon №2145-VIII «Pro osvity»: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1556-18>
6. Verkhovna Rada Ukrainy (2017, grud. 07). Zakon №2233-VIII «Pro vyshchu osvitu».: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18>
7. Kabinet Ministriv Ukrainy. (2011, lystopad 23). «Pro zatverdzhennia Nacionalnoi ramky kvalifikacii».: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1341-2011-%D0%BF>

8. Slabkyi G.O., Shafsrnskyj V.V. Profilaktyka, jak strategichniy napriamok efektyvnoi diialnosti systemy okhorony gromadskogo zdorovia. *Zdorovia sypilstva*. 2017;1-2:80-86.
9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18.09.2015 r. № 604 «Pro utvorennia derzhavnoi ustanovy «Centr Gromadskogo Zdorovia Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy».
10. Rozporiadzhennia KM Ukrainy vid 30 lystopada 2016 r. № 1002-r «Pro skhvalennia Konceptii rozvytku systemy gromadskogo zdorovia.: <https://zakonodavstvo.com/kabineta-ministriv-rozporjadjennya/rozporjadjennya-vid-listopada-2016-1002-rpro312911.html>
11. Postanova KM Ukrainy «Pro vnesennia zmin do postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 29 kvitnia 2015 r. № 266».: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/249722170>
12. Chasnikova O. Kompetentnisnyi pidkhid v osviti jak osnova ji reformuvannia.: [https://www.narodnaosvita.kiev.ua/?page\\_id=2607](https://www.narodnaosvita.kiev.ua/?page_id=2607)
13. Gluzman O.V. Bazovi kompetentnosti: sutnist ta znachennia v zhyttievomu uspiyku osobystosti. *Pedagogika I psykhologiia*. 2009;2:51–61.
14. Ovcharuk O.V. Kompetentnisnyi pidkhid u suchasnii osviti: Svitovyi dosvid ta ukrainski perspektyvy. K. : K.I.C., 2004.112 s.

**Вклад авторів:**

*В порядку черговості авторства*

**Конфлікт інтересів:**

*Автори не заявляють про конфлікт інтересів*

---

**АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ**

**Ірина М. Хоменко**

тел: + 380962375460

e-mail: khomen2010@ukr.net

**Надіслана:** 14.06.2018

**Затверджена:** 11.09.2018



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕДИКАТИВ МОВИ ПРИ РОБОТІ З ХВОРИМИ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ПОЄДНАННІ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

### EFFICIENCY PREDICATE SPEECH AT WORK WITH HYPERTENSION PATIENTS IN COMBINATION WITH COMORBID DISEASES

**Олександр В. Мохначов, Іван П. Катеренчук**

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ, УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА, УКРАЇНА

**Alexander V. Mokhnachew, Ivan P. Katerenchuk**

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

#### РЕЗЮМЕ

У статті наведені статистичні дані, що стосуються ефективності антигіпертензивної терапії в Україні та світі та приведені дані власних досліджень щодо використання предикатів мови у складі комплексної терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з коморбідною патологією з метою підвищення рівня комплаєнсу. В рамках дослідження було обстежено 127 пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з коморбідною патологією. Метою даної публікації є інформування лікарів про психологічні особливості хворих з серцево-судинною патологією та шляхи підвищення ефективності антигіпертензивної терапії та акцент на необхідність систематизації та стандартизації психотерапевтичних методик елементарного рівня у роботі кардіологів з метою як підвищення ефективності терапії, так і зниження рівня психоемоційного вигорання лікарів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, комплаєнс, предикати мови

#### ABSTRACT

The article presents statistical data concerning the effectiveness of antihypertensive therapy in Ukraine and in the world and presents the data of own research on the use of language predicates as part of complex therapy of patients with arterial hypertension in combination with comorbid pathology in order to increase the level of compliance. The survey examined 127 patients with arterial hypertension combined with comorbid disorders. The purpose of this publication is to inform physicians about the psychological peculiarities of patients with cardiovascular pathology and about the ways to increase the effectiveness of antihypertensive therapy and to emphasize the need for systematization and standardization of psychotherapeutic methods of elementary level in the work of cardiologists with the aim of both increasing the effectiveness of therapy and reducing the level of psychoemotional burnout of doctors.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, compliance, predicates of speech

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1342-1346

#### ВСТУП

Враховуючи рівень захворюваності на серцево-судинну патологію у світі та рівень смертності від неї, все більше уваги приділяється ефективності її лікування. На 2016 рік чисельність пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) в Україні складає 10 млн. 421 тис. Відсоток хворих, що ознайомлені з наявністю захворювання за даними Української асоціації кардіологів становить 67,8% сільських та 80,8% міських мешканців. Відсоток тих, хто лікується відповідно 38,3% та 48,4%, але ефективність лікування не перевищує 8,1% та 18,7% [1]. Серед західноєвропейських країн, таких як Німеччина та Великобританія рівень ефективного контролю вище, але теж складає близько

50% [2, 3]. У той же час основна увага при обранні антигіпертензивного препарату приділяється рівню його ефективності згідно рандомізованих досліджень. Так, у дослідженні HANE порівнювалась ефективність гідрохлортіазиду, атенололу, нітрєндипіну та еналапрілу. Через 8 тижнів цільовий рівень АГ було досягнуто у 63,7% в групі атенололу, у 50% в групі еналапрілу та 44,5% у групах нітрєндипіну та гідрохлортіазиду [4]. Враховуючи рівень ефективності антигіпертензивної терапії, вказаний вище, та порівнюючи його з безпосередньою різницею ефективності медикаментозних засобів, вбачається доцільним зосередити основну увагу на підвищенні рівня комплаєнсу між пацієнтом та лікарем.

**Таблиця I.** Розподіл хворих у групах за репрезентативними моделями сприйняття

Репрезентативна модель	Контрольна група (n = 20)	1 група (n = 57)	2 група (n = 50)
Аудіальна	3 (15%)	7 (12,3%)	8 (16%)
Візуальна	8 (40%)	22 (38,6%)	16 (32%)
Кінестетична	9 (45%)	28 (49,1%)	26 (52%)

P &lt; 0,05

**Таблиця II.** Рівень комплаєнсу залежно від репрезентативної моделі на момент першого візиту за шкалою Моріски-Грін.

Репрезентативна модель	Контрольна група (n = 20)	1 група (n = 57)	2 група (n = 50)
Аудіальна	2,3	2,1	2,4
Візуальна	2,1	2,0	2,1
Кінестетична	2,7	2,6	2,7

P &lt; 0,05

**Таблиця III.** Середні значення САТ і ДАТ у хворих на ГХ з коморбідною патологією

АТ	II стадія	III стадія	P
Контрольна група			
САТ	156,87 ± 2,14	163,02 ± 2,16	p<0,05
ДАТ	97,72 ± 1,51	100,18 ± 1,84	p<0,05
1-а група			
САТ	163,12 ± 2,35	169,12 ± 2,15	p<0,05
ДАТ	100,08 ± 1,86	101,23 ± 1,94	p<0,05
2-а група			
САТ	165,54 ± 2,65	170,12 ± 2,15	p<0,05
ДАТ	102,18 ± 1,66	104,08 ± 1,36	p<0,05

P &lt; 0,05.

Останні дослідження відзначають, що, в першу чергу, рівень комплаєнсу залежить від негативних реакцій та ціни лікування [3, 5]. У той же час, Kim та співавт. (1998) відзначають, що близько третини хворих, які отримували антигіпертензивну терапію, лише у 20% випадків виконують рекомендації лікаря, а найбільш частими причинами низького рівня комплаєнсу склали: безробіття (46% випадків), розчарованість в житті (29%), низька ефективність терапії, думка пацієнта (67%), прийом інших препаратів (43%) та регулярний прийом алкоголю (65%) [6]. Довгий час однією з центральних проблем зниження комплаєнсу вважали кратність прийому ліків, але останні дослідження вказують, що різниця не є значною. Так, при однократному прийому ліків високий рівень комплаєнсу на першому етапі лікування зберігався у 78,2%, при двократному - 76,6%; трикратному - 69,34% [5, 7].

У той же час більша частина досліджень відмічає суперечливі результати, що зазвичай пов'язані в першу чергу з особистістю дослідників. Саме тому на нашу думку на перший план виходить необхідність систематизації та використання психотерапевтичних

методик у підвищенні рівня комплаєнсу та необхідність створення стандартизованої схеми для роботи з пацієнтами не тільки безпосередньо психотерапевтів, а й безпосередньо кардіологів.

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз рівня комплаєнсу серед хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з коморбідною патологією та ефективності підвищення даного рівня при використанні методики речових предикатів при роботі з пацієнтами.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети, на базі кардіологічного відділення Полтавського обласного кардіологічного диспансеру, нами було відібрано 127 хворих на АГ з ішемічною хворобою серця: нестабільною стенокардією в поєднанні з порушеннями пуринового обміну та ожирінням віком від 54 до 78 років. Контрольну групу (КГ) склали 20 пацієнтів з АГ та ІХС. Першу дослідну групу (1ДГ) склали 57

**Таблиця IV.** Рівень комплаєнсу залежно від репрезентативної моделі через 6, 12 та 18 місяців за шкалою Моріски-Грін.

Репрезентативна модель	Контрольна група (n = 20)	1 група (n = 57)	2 група (n = 50)
<b>Через 6 місяців</b>			
Аудіальна	2,1	2,2	2,5
Візуальна	1,8	2,0	2,1
Кінестетична	2,4	2,4	2,8
<b>Через 12 місяців</b>			
Аудіальна	2,2	2,3	2,6
Візуальна	1,8	2,0	2,1
Кінестетична	2,5	2,6	2,9
<b>Через 18 місяців</b>			
Аудіальна	3,2	3,3	3,6
Візуальна	3,1	3,1	3,5
Кінестетична	3,6	3,7	3,9

Достовірність відмінностей:  $p < 0,05$ .

**Таблиця V.** Динаміка середніх значень САТ і ДАТ у хворих обох груп на тлі антигіпертензивної терапії за річний період спостереження

АТ	Первинний огляд	При виписці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 18 місяців
Контрольна група					
САТ, мм. рт. ст.	160,9±2,32	135,3±1,75	144,2±1,63	145,3±1,68	133,2±1,72
ДАТ, мм. рт. ст.	98,27±1,42	83,45±1,21	88,58±1,32	89,62±1,37	82,11±1,18
1 група					
САТ, мм. рт. ст.	167,4±2,02	139,24±2,43	146,33±2,37	148,43±2,39	133,5±2,85
ДАТ, мм. рт. ст.	104,6±0,67	91,37±1,7	89,67±1,55	90,51±1,86	86,00±1,26
2 група					
САТ, мм. рт. ст.	171,3±2,18	146,6±2,17	135,52±1,34	131,67±1,89	125,47±1,70
ДАТ, мм. рт. ст.	103,1±1,52	89,2±1,12	87,32±2,56	86,12±1,07	85,65±2,47

Достовірність відмінностей:  $p < 0,05$ .

хворих з АГ, ІХС та ожирінням – 57. Другу дослідну групу (2ДГ) склали 50 хворих з АГ, ІХС, ожирінням та порушеннями пуринового обміну. При поступленні в стаціонар визначалась домінуюча репрезентативна модель хворих [8, 9] та рівень базового артеріального тиску та комплаєнсу. Контроль проводився через 6, 12 та 18 місяців лікування хворих шляхом визначення рівнів АТ та комплаєнсу пацієнтів за шкалою Моріски-Грін [10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті дослідження відмічено кореляційний зв'язок між тяжкістю стану хворого та переважаючою репрезентативною системою. Відзначено зниження

кількості хворих з візуальною системою від 40% у контрольній групі до 38,6% та 32% відповідно у досліджуваних групах. У той же час відмічається зростання кількості кінестетиків з 45% у групі контролю до 49,1% у 1 групі та 52% у групі 2. Стосовно аудіальної моделі було зниження кількості таких хворих з 15% у групі контролю до 12,3% у 1 групі, з максимальною кількістю таких хворих у 3-й групі. (Табл.І)

Встановлено, що рівень комплаєнсу у хворих з переважаючою кінестетичною репрезентативною системою вище у всіх досліджуваних групах, у той час як найнижчий показник комплаєнсу був відзначений серед хворих з переважанням візуальної репрезентативної системи (Табл.ІІ).

При порівнянні середніх значень САТ і ДАТ у хворих на ГХ в поєднанні з ГУ та ожирінням, з ожирінням і без ми отримали достовірні відмінності. Середні значення САТ у хворих першої групи склали  $159,69 \pm 1,88$  мм рт. ст., другої групи  $163,23 \pm 1,78$  мм рт. ст., а у пацієнтів групи порівняння -  $149,40 \pm 1,52$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ . Достовірною різницею значень була отримана і при порівнянні цифр ДАТ серед хворих основних груп ( $98,85 \pm 1,18$  мм рт. ст. і  $99,44 \pm 1,21$  мм рт. ст. відповідно) і групи порівняння ( $95,29 \pm 1,04$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ).

При порівнянні середніх значень АТ в залежності від стадії ГХ ми отримали деякі відмінності: у хворих контрольної групи при II стадії ГХ рівень САТ був достовірно нижче в порівнянні з САТ при III стадії ( $156,87 \pm 2,14$  проти  $163,02 \pm 2,16$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), за рівнем ДАТ відмінностей отримано не було (відповідно  $97,72 \pm 1,51$  і  $100,18 \pm 1,84$  мм рт. ст.). У хворих ГХ I і 2 груп також достовірно нижче були середні значення САТ і ДАТ при II стадії в порівнянні з аналогічними показниками при III стадії ГХ (табл.III).

Через 6 місяців дослідження результати оцінки рівня комплаєнсу суттєво не змінилися. Залишався більш високий рівень серед пацієнтів з переважанням кінестетичного сприйняття (2,4, 2,4 та 2,8 відповідно у групах контролю, першій та групі групах) та більш низький серед візуалів (1,8, 2,0, 2,1 відповідно у групах контролю, першій та групі групах).

При повторному проведенні тестування за шкалою Моріски-Грін та перед повторним спілкуванням з хворими з урахуванням мовних предикатів суттєвих змін рівня комплаєнсу відзначено не було, зберігався більш високий рівень серед кінестетиків, з незначним підвищенням (2,5, 2,6 та 2,9 відповідно у групах контролю, першій та групі групах проти 2,4, 2,4 та 2,8) та незмінний рівень серед хворих з переважаючою візуальною системою (1,8, 2,0, 2,1 відповідно у групах контролю, першій та групі групах). У той же час, було відмічено незначне зростання рівня комплаєнсу серед аудіалів (з 2,1, 2,2 та 2,5 до 2,2, 2,3 та 2,6 через рік спостереження).

Через 18 місяців рівень комплаєнсу суттєво підвищився по всіх групах зі збереженням переваги серед кінестетиків (з 2,5, 2,6 та 2,9 до 3,6, 3,7 та 3,9 відповідно у групах контролю, першій та другій групах). Підвищення рівня комплаєнсу серед візуалів було відмічено з 1,8, 2,0, 2,1 до 3,1, 3,1 та 3,5 у групах контролю, першій та другій групах, серед аудіалів з 2,2, 2,3 та 2,6 до 3,2, 3,3, 3,6 (табл.IV).

Протягом 18 місяців спостереження виявлено: у контрольній групі на момент виписки відзначалося досягнення цільового рівня АТ ( $135,3 \pm 1,75 / 83,45 \pm 1,21$ ), проте, через 6 місяців рівень АТ підвищився ( $144,2 \pm 1,63 / 88,58 \pm 1,32$ ), через 12 місяців досягнув ( $145,3 \pm 1,68 / 89,62 \pm 1,37$ ), а через 18 місяців спостереження знизився нижче рівня, що був зареєстрований при виписці ( $133,2 \pm 1,72 / 82,11 \pm 1,18$ ).

У 1-й групі, в якій пацієнти приймали стандартну антигіпертензивну терапію протягом 18 місяців спо-

стереження виявлено: на момент виписки відзначалося зниження САТ в середньому на 28,16 мм. рт. ст., а ДАТ на 13,23 мм. рт. ст. ( $139,24 \pm 2,43 / 91,37 \pm 1,7$ ), проте, через 6 місяців рівень АТ також підвищився ( $146,33 \pm 2,37 / 89,67 \pm 1,55$ ), через 12 місяців досягнув ( $148,43 \pm 2,39 / 90,51 \pm 1,86$ ), а через 18 місяців спостереження було відмічено зниження АТ, нижче зареєстрованого при виписці ( $133,5 \pm 2,85 / 86,00 \pm 1,26$ ).

Серед хворих 2-ї групи протягом 18 місяців спостереження виявлено: на момент виписки відзначалося зниження САТ в середньому на 24,7 мм. рт. ст., а ДАТ на 13,9 мм. рт. ст. ( $146,6 \pm 2,17 / 89,2 \pm 1,12$ ), проте, через 6 місяців рівень АТ також підвищився ( $135,52 \pm 1,34 / 87,32 \pm 2,56$ ), через 12 місяців досягнув ( $131,67 \pm 1,89 / 86,12 \pm 1,07$ ), а через 18 місяців спостереження було відзначено зниження АТ, нижче зареєстрованого при виписці ( $125,47 \pm 1,70 / 85,65 \pm 2,47$ ) (Табл.V).

## ВИСНОВКИ

Включення в стандартну терапію методики предикатив мови з урахуванням ведучою репрезентативної системи дозволило суттєво підвищити рівень комплаєнсу та знизити рівень артеріального тиску незалежно від тяжкості загального стану хворих.

## REFERENCES

1. Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: praktichni rekomendatsii; proekt/ Robocho hrupa z arterialnoi hipertenzii Ukr. asots. kardiologiv// Arterialna hipertenzija. 2012;1: 96–152.
2. Yoon S, Gu Q, Nwankwo T et al. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*. – 2015; 65: 54–61.
3. Grassi G, Cifkova R, Laurent S et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J*. 2011;32: 218–225.
4. Philipp T, Anlauf M, Distler A et al. Randomised, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study. *BMJ*. 1997;315:154–159.
5. Christiansen DB, Williams B, Goldberg HI, et al. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. *Medical Care*. 1997;35:1164–1170.
6. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press*. 1997;6(Suppl 1):47–51.
7. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone compliance to high blood pressure therapy scale. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2000;15(3):90–96.
8. Grinder, J., & Bandler, R. (1979). *Frogs into Princes: Neuro Linguistic Programming*. Moab, UT: Real People Press.
9. Lichtenberg, J. W., & Moffit III, W. A. (1994). The effect of predicate matching on perceived understanding and factual recall. *Journal of Counseling and Development*. 1994; 72:544–548.
10. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24:67-74.



Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Роль запалення в патогенезі коронарних та некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії» (держреєстрація № 0107U004808) та є її фрагментом.

**Вклад авторів:**

*В порядку черговості авторства*

**Конфлікт інтересів:**

*Автори не заявляють про конфлікт інтересів*

---

**АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ**

**Олександр Мохначов**

вул. Пушкіна 15, кв.43, 36011, Полтава, Україна

тел: + 380506147797

e-mail: a.mokhnachew@gmail.com

**Надіслана:** 05.08.2018

**Затверджена:** 03.10.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE**ROLA DYSPOZYTORA MEDYCZNEGO W POSTĘPOWANIU PRZEDSZPITALNYM U PACJENTÓW Z ZAWAŁEM MIĘŚNIA SERCOWEGO Z UNIESIENIEM ODCINKA ST****THE ROLE OF MEDICAL DISPATCHERS IN THE PREHOSPITAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION****Artur Borowicz<sup>1</sup>, Klaudiusz Nadolny<sup>1,2,3</sup>, Michal Kucap<sup>1,3</sup>, Mariusz Gąsior<sup>3</sup>, Bartosz Hudzik<sup>4,5</sup>**<sup>1</sup>WOJEWÓDZKIE POGOTOWIE RATUNKOWE W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA<sup>2</sup>KLINIKA MEDYCZYNY RATUNKOWEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU, BIAŁYSTOK, POLSKA<sup>3</sup>WYŻSZA SZKOŁA PLANOWANIA STRATEGICZNEGO W DĄBROWIE GÓRNICZEJ, DĄBROWA GÓRNICZA, POLSKA<sup>4</sup>III KLINIKA KARDIOLOGI, ŚLĄSKIE CENTRUM CHOROÓB SERCA, ŚLĄSKI UNIwersYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA<sup>5</sup>ZAKŁAD PROFILAKTYKI CHOROÓB ŻYWIENIOWOZALEŻNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIwersYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA**STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną umieralności na całym świecie. Ostre zespoły wieńcowe rozpoznaje się u 1,5 mln chorych, w Polsce u około 140 tysięcy pacjentów rocznie. Bardzo ważną rolę odgrywa dyspozytor medyczny, który ma pierwszy kontakt z pacjentem lub świadkiem zdarzenia.

**Cel:** Analiza wskaźników jakości systemu Państwowe Ratownictwo Medyczne, w tym rola dyspozytora medycznego w odniesieniu do pacjentów ze STEMI.

**Materiał i metody:** Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną Wojewódzkiego Pogotowia Ratunkowego w Katowicach w latach 2013–2016 (n=915345). Do badania włączono te przypadki, które kończyły się rozpoznaniem STEMI (870 przypadków). Rozpoznanie końcowe ustalono na podstawie danych polskich Rejestrów Ostrej Zespołów Wieńcowych PL-ACS i AMI-PL.

**Wyniki:** 870 wizyt dotyczyło rozpoznania STEMI (0,095%). Częściej występowało ono u mężczyzn niż u kobiet (63,8% vs. 36,2%, p<0,001). Średnia wieku badanych wyniosła 65 lat ± 11,3 roku. Najczęściej do STEMI dochodziło w ciągu dnia (p<0,001). Pacjenci albo palili papierosy w przeszłości, albo palą aktualnie, niewielka część nie paliła nigdy (78,3% vs. 31,7%, p<0,001). Najczęstszym miejscem wystąpienia STEMI był dom osoby poszkodowanej (p<0,001). Średnia czasu w kodzie pilności (K-1) wyniosła 6 min 29 s. Warto zaznaczyć, że zmiana kodu , powoduje drastyczny wzrost czasu dojazdu zespołu do zdarzenia (p<0,001). Czas dotarcia pomocy związane jest z porą dnia oraz czasem rozmowy (p<0,001).

**Wnioski:** Dużą rolę u pacjentów ze STEMI odgrywa dyspozytor medyczny i zespół ratownictwa medycznego. Prowadzenie działań zgodnie z aktualną wiedzą medyczną powoduje dużo niższą śmiertelność oraz zapewnia lepszą jakość życia pacjenta i jego rodziny.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, dyspozytor medyczny, zespół ratownictwa medycznego

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality worldwide. Acute coronary syndromes are diagnosed in 1.5 million patients, in Poland about 140,000 patients per year. A medical dispatcher who has first contact with the patient or a witness of the accident plays a very important role.

**The aim:** To analyze the quality indicators of the State Emergency Medical System, including the role of the medical dispatcher diling with patients with STEMI.

**Material and methods:** The medical documentation of the Voivodeship Emergency Medical Service in Katowice for the years 2013-2016 (n=915345) was analyzed a retrospective analysis. The study included those causes that ended with the diagnosed STEMI (870 cases). The final diagnosis was based on the data of the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes PL-ACS and AMI-PL.

**Results:** STEMI was diagnosed in 870 visits (0.095%) causes. More often in men than in women (63.8% vs. 36.2%, p <0.001). The average age of the patients was 65 years ± 11.3. Most frequent STEMI occurred during the day (p <0.001). Patients either smoke or smoked in the past, a small proportion never smoked (78.3% vs 31.7%, p <0.001). The most frequent place occurrence of STEMI was the victim's home (p <0.001). The average time in the emergency code (K-1) was 6 min 29 seconds. It is worth noting that changing the code causes a dramatic increase in the time of a team reaching the place of an accident (p <0.001). The time of giving help is related to the time of day and the light of a conversation (p <0.001).

**Conclusions:** Medical dispatcher and Emergency Medical Teams play a key role diling with patients with STEMI. Conducting activities in accordance with the current medical knowledge leads to much lower mortality and results in a better quality of life for the patient and his family.

**KEYS WORDS:** ST-segment elevation myocardial infarction, dispatcher medical, medical rescue team

**WSTĘP**

Przez ostatnie dwadzieścia lat w polskim systemie Państwowe Ratownictwo Medyczne przeszły ogromne zmiany. Pierwszym czynnikiem determinującym były przemiany ustrojowe, później przystąpienie Polski do NATO (1997 r.), kolejnym impulsem stanowiła akcesja Polski do Unii Europejskiej (2004 r.). Obecnie funkcjonuje szereg ustaw określających zakres działania systemu Państwowe Ratownictwo Medyczne. Ustawa o Państwowym Ratownictwie Medycznym określa wymagania dla dyspozytora medycznego [1].

Dyspozytorem medycznym może być osoba, która:

1. posiada pełną zdolność do czynności prawnych;
2. posiada wykształcenie wymagane dla lekarza systemu, pielęgniarki systemu lub ratownika medycznego;
3. przez okres co najmniej 5 lat była zatrudniona przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w pogotowiu ratunkowym, szpitalnym oddziale ratunkowym, oddziale anestezjologii i intensywnej terapii lub w izbie przyjęć szpitala.

Dyspozytor medyczny to kluczowy element Systemu Państwowe Ratownictwo Medyczne. Jest pierwszą osobą w systemie, która ma kontakt ze świadkiem zdarzenia lub

samym pacjentem. To od jego umiejętności, doświadczenia i decyzji często zależy ludzkie życie [2, 3].

W Polsce jedynym miernikiem jakości systemu: Państwowe Ratownictwo Medyczne jest czas dojazdu zespołu, który został ustalony zarówno do kodu pilności K-1, jak i K-2 (kod K-1 oznacza wyjazd na sygnale świetlnym i dźwiękowym w ciągu 60 sekund od powiadomienia wyjazdu, kod K-2 oznacza wyjazd do zdarzenia w ciągu 120 sekund od powiadomienia, może być na sygnale świetlnym i dźwiękowym, ale nie musi, decyzja zależy od dyspozytora medycznego lub kierownika zespołu ratownictwa medycznego), tutaj wzięto pod uwagę dwa aspekty. Jeden od utworzenia zdarzenia do dojazdu na miejsce zdarzenia i drugi od dyspozycji zespołu do dojazdu zespołu na miejsce zdarzenia [4].

Warto zaznaczyć, że dyspozytor medyczny w Polsce zbiera wywiad medyczny zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. w sprawie ramowych procedur przyjmowania wezwań przez dyspozytora medycznego i dysponowania zespołami ratownictwa medycznego. Wywiad medyczny, przeprowadza się z uwzględnieniem zaleceń wynikających z aktualnej

**Tabela I.** Charakterystyka podstawowa badanej grupy.

Wiek (n=870), lata	64±11
Wzrost (n=634), cm	170±9
Waga (n=634), kg	80±15
BMI (n=630)	27,6±4,6
Skurczowe RR (n=869), mmHg	135±25
Rozkurczowe RR (n=869), mmHg	81±14
Nadciśnienie tętnicze (n=870)	608 (69,9%)
Hipercholesterolemia (n=870)	435 (50,0%)
Otyłość (n=870)	139 (16,0%)
Cukrzyca (n=870)	210 (24,1%)
Palenie tytoniu (N=681)	532 (78,2%)
Pora dnia (n=870), dzień (godz. 7:00-19:00)	547 (62,87%)
Miejsce zdarzenia (n=870), dom	607 (69,77%)

**Tabela II.** Charakterystyka wystąpienia STEMI.

	STEMI N=870		p
	Dzień (07.00 do 18.59)	Noc (19.00 – 6.59)	
Pora dnia	N=547 (62,87%)	N=323 (37,13%)	P<0,001
STEMI	Przednia	Dolna	Inna
	N=483 (55,5%)	N=329 (37,8%)	N=58 (6,7%)
Pali papierosy lub palił w przeszłości	TAK	NIE	P<0,001
	N=681 (78,2%)	N=189 (31,8%)	
Miejsce zdarzenia	Dom	Poza domem	P<0,001
	N=607 (69,77%)	N=263 (30,23%)	

**Tabela. III.** Czas oczekiwania wzywającego na podniesienie słuchawki i długość rozmowy.

	K1 (N = 581)	K2 (N = 289)	p - value
Średni czas oczekiwania na podniesienie słuchawki przez Dyspozytora:			
W dzień	6 sekund SD= 1,2	6 sekund SD= 1,2	P= 1,000
W nocy	8 sekund SD = 1,6	8 sekund SD= 1,6	P= 1,000
Istotność	p < 0,001	p < 0,001	
Średni czas rozmowy Dyspozytora:			
W dzień (07.00- 18.59)	1 min 24 s SD= 0,25	2 min 38 s SD= 0,48	p <0,001
W nocy (19.00-6.59)	1 min 38 s SD= 0,28	2 min 54 s SD= 0,51	p <0,001
Istotność	p < 0,001	p < 0,001	

wiedzy medycznej dotyczącej stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego. Obejmuje on pytania zadawane osobie dzwoniącej przez dyspozytora medycznego, pozwalające uszczegółwić stan zdrowia pacjenta i podjąć decyzję o przyjęciu lub odrzuceniu zdarzenia [5].

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną umieralności na świecie [6]. Ostre zespoły wieńcowe (OZW) rozpoznaje się u 1,5 mln chorych [7], w Polsce u około 140 tysięcy pacjentów rocznie [8]. Częstość występowania zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) w Europie waha się od 44 do 155/100 000 osób rocznie. W Polsce szacuje się, że STEMI występuje u około 80 000 osób rocznie [9, 10].

## CEL PRACY

Celem pracy jest analiza wskaźników jakości systemu Państwowe Ratownictwo Medyczne, w tym rola dyspozytora medycznego, w odniesieniu do pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w populacji objętej działalnością Wojewódzkiego Pogotowia Ratunkowego w Katowicach.

## MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnej analizie poddano karty zlecenia wyjazdu oraz karty medycznych czynności ratunkowych Wojewódzkiego Pogotowia Ratunkowego (WPR) w Katowicach za lata 2013–2016 (n=915345). Do badania retrospektywnego włączono te, które kończyły się przypadkiem rozpoznanego OZW w postaci STEMI przez zespół ratownictwa medycznego. Rozpoznanie końcowe ustalono na podstawie danych polskich Rejestrów Ostrego Zespołu Wieńcowych PL-ACS i AMI-PL. Ze zleceń wyjazdów zespołów ratownictwa medycznego z uwzględnieniem powyższych kryteriów pozostało 870 kart zlecenia wyjazdu. WPR w Katowicach to największy dysponent ratownictwa medycznego w Polsce. W swoich zasobach posiada 88 zespołów ratownictwa medycznego działających w ramach systemu

Państwowe Ratownictwo Medyczne (Ryc.1). Zespoły zarządzane są przez 2 zintegrowane dyspozytornie medyczne, które znajdują się w Katowicach (41 zespołów) i Gliwicach (47 zespołów). Tylko w samym 2016 roku WPR odebrał prawie 650 tysięcy telefonów i zrealizował prawie 250 tysięcy wizyt. W świetle Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodach lekarza i lekarza dentysty (tj. Dz. U z 2018 r. poz 617) badanie nie było eksperymentem medycznym i nie wymaga zgody Komisji Bioetycznej (Komisja Bioetyczna SUM KNW/0022/KB/12/18).

## ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę statystyczną prowadzono w oparciu o procedury dostępne w licencjonowanym oprogramowaniu STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA) oraz Microsoft EXCEL 2010.

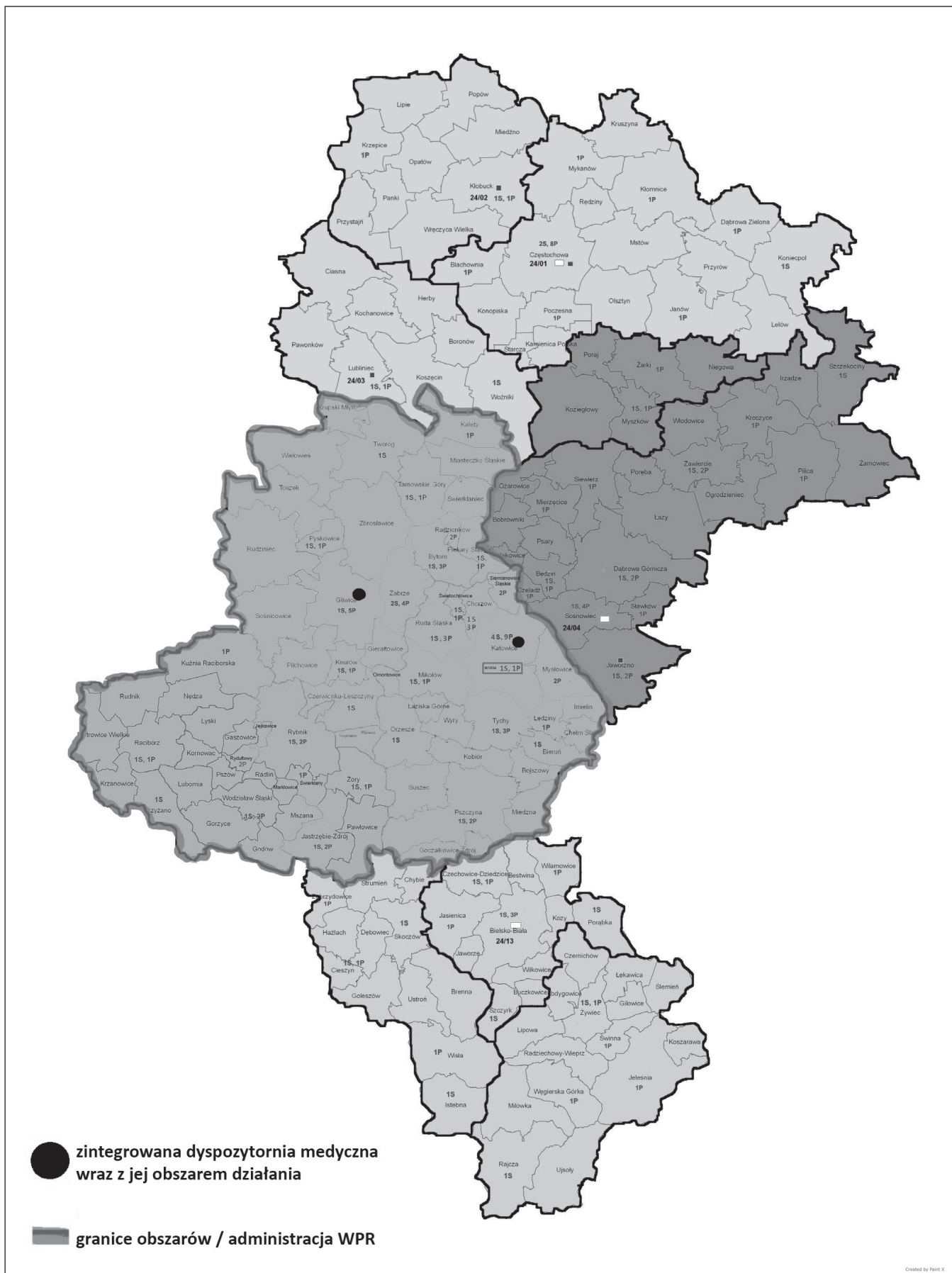
Rozkłady zmiennych nominalnych zostały przedstawione w postaci tabel częstości (liczebność, procent). W przypadku zmiennych ilościowych w rozkładzie nominalnym to przedstawienie jest średnią i odchyleniem standardowym, natomiast zmiennych ilościowych innych niż rozkład w postaci mediany i precyntyliach.

Do oceny zależności między zmiennymi oraz oceny istotności różnic w rozkładach częstości zmiennych nominalnych zostały wykonane testy chi-kwadrat. Do oceny normalności rozkładów zmiennych ilościowych zostały zastosowane testy Kołmogorowa-Smirnowa. Do porównania grup w zakresie zmiennych ilościowych zostaną zastosowane następujące testy w przypadku zmiennych o rozkładach odbiegających od normalnego: testy Manna-Whitney'a (porównania dwóch grup).

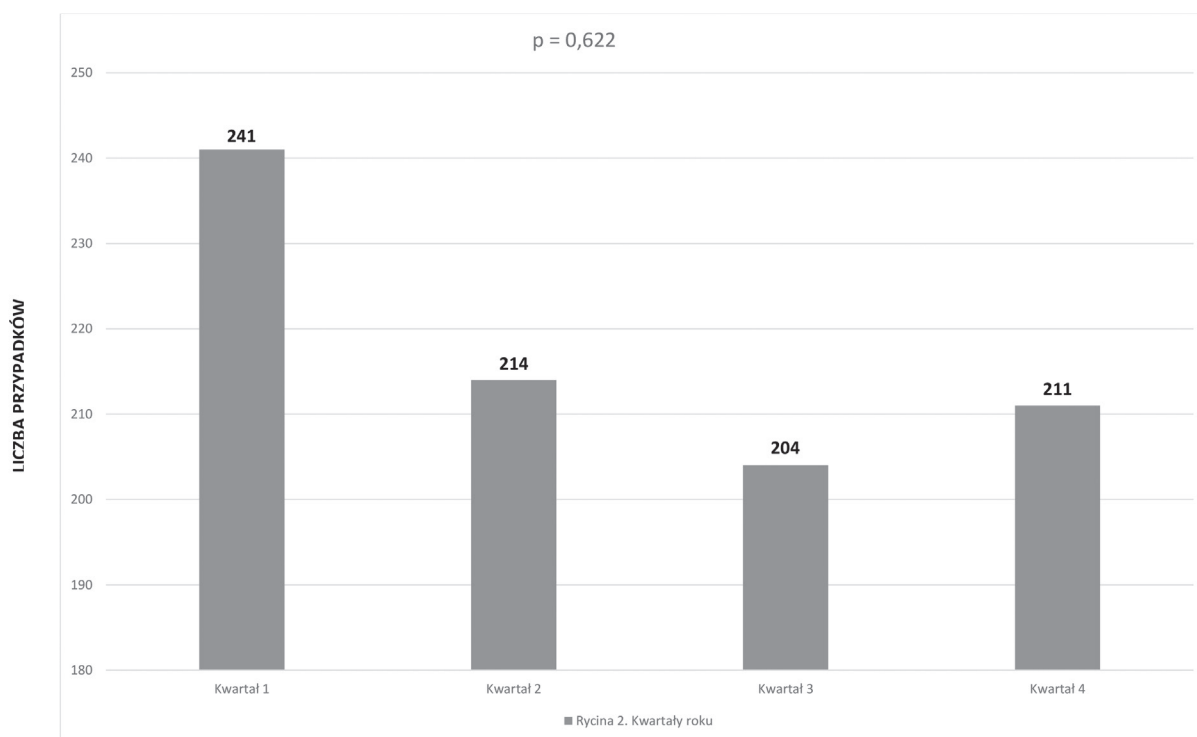
## WYNIKI

W latach 2013–2016 na terenie działalności WPR w Katowicach na dwóch zintegrowanych dyspozytorniach medycznych (Katowice i Gliwice) zarejestrowano około 2,5 miliona zgłoszeń, zadysponowanych zespołów ratownictwa medycznego było 915345. Z czego 870 wizyt





Ryc. 1. Rejon działania WPR w Katowicach.



**Ryc. 2.** Podział ze względu na kwartał.

dotyczyło rozpoznanie STEMI w opiece przedszpitalnej (0,095%). W tym mężczyzn było 596 (63,8%), kobiet 274 (36,2%) ( $p < 0,001$ ). Charakterystykę podstawową badanej grupy przedstawiono w tabeli I. STEMI częściej występuje w ciągu dnia, w domu i u pacjentów którzy pali papierosy albo nadal palą (Tab. II)

Nie zauważono znacznych różnic pomiędzy poszczególnymi kwartałami roku. W pierwszym kwartale przypadków STEMI było 241, co stanowiło 27,7% wszystkich przypadków ( $p = 0,622$ ), ale już w trzecim kwartale odnotowano 204 przypadków, co stanowiło 23,44% (Ryc. 2.).

W zależności od pilności wezwania średnia czasu w najwyższym kodzie pilności (K-1) wyniosła od dyspozycji do dojazdu na miejsce wezwania 6 min 29 s ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 3). Czas dotarcia pomocy związane był z porą dnia oraz czasem rozmowy (Tab. III).

## DYSKUSJA

Celem pracy było przedstawienie roli dyspozytora medycznego i zespołu ratownictwa medycznego podczas wystąpienia u pacjenta STEMI. Badanie było prowadzone w latach 2013–2016 na obszarze działalności WPR w Katowicach. Ponad dwukrotnie wyższy wskaźnik odnotowano

u mężczyzn niż u kobiet, co odzwierciedlają również inne badania [11–13]. Najwyższy wskaźnik wystąpienia STEMI odnotowano w pierwszym kwartale roku i w ciągu dnia. W innych stanach nagłych, na przykład w pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia czy w astmie oskrzelowej, wyniki są bardzo podobne [14–18].

Pacjenci byli obciążeni chorobami cywilizacyjnymi, co powoduje większe prawdopodobieństwo wystąpienia STEMI i palili papierosy lub dalej je palą. We opracowaniach naukowych widzimy podobne wyniki dotyczące czynników ryzyka wystąpienia nie tyle choroby wieńcowej, ale zawału mięśnia sercowego [19].

Najczęściej do zdarzenia dochodzi w domu w obecności rodziny. Opóźnienia leczenia pacjentów z STEMI można podzielić na dwa elementy. Pierwszy element opóźnienia leczenia inwazyjnego dotyczy samych pacjentów i jest związany z wystąpieniem bólu w klatce piersiowej do momentu pierwszego kontaktu ze służbą zdrowia. Drugim elementem opóźnień jest system ochrony zdrowia, który rozpoczyna się od pierwszego kontaktu medycznego (dyspozytor medyczny pracujący w skoncentrowanej dyspozytorni medycznej) do momentu wykonania zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Niestety często opóźnienia są wielogodzinne. Bardzo podobne wyniki mamy w innych rejestrach.

Kod wyjazdu	Liczba interwencji zespołów	CZAS DOJAZDU liczony od utworzenia zdarzenia do dojazdu do pacjenta [min]	CZAS DOJAZDU liczony od dyspozycji zespołu do dojazdu do pacjenta [min]
Kod K-1	N= 581	7 min 22 sek.	6 min 29 sek.
Kod K-2	N= 289	10 min 47 sek.	9 min 32 sek.
Istotność statystyczna		p<0,001	p<0,001

Ryc. 3. Kody dyspozytora – czas.

W rejestrze szwedzkim RIKS-HIA [20], w prospektywnym badaniu kohortowym było ponad 26 tysięcy pacjentów ze STEMI, którzy otrzymali leczenie reperfuzyjne do 15 godzin od wystąpienia bólu. Pacjenci, u których szybciej wykonano zabieg PCI mieli krótszy czas hospitalizacji, zmniejszony odsetek ponownego zawału mięśnia sercowego i zmniejszoną śmiertelność. Podobnie w pracy De Luca i wsp. [21] na grupie badanych (ponad 1700 pacjentów) ze STEMI wykazano, że każde opóźnienie w wykonaniu PCI wpływa na zwiększenie śmiertelności w ciągu 12-miesięcy.

Bardzo ważną rolę u pacjentów z bólami w klatce piersiowej mogący sugerować wystąpienie STEMI w opiece przedszpitalnej odgrywa dyspozytor medyczny. Jest to pierwsza osoba medyczna, która ma kontakt ze świadkiem zdarzenia lub samym pacjentem. To dyspozytor medyczny zbiera wywiad i decyduje o zadysponowaniu zespołu na miejsce zdarzenia lub też nie. Wywiad medyczny powinien być zbierany zgodnie z algorytmami zbierania wywiadów dla dyspozytorów medycznych, które narzuca rozporządzenie Ministra Zdrowia [5].

Dyspozytor medyczny również nadaje kod pilności wyjazdu, wyjazd w kodzie pilności K-2 powoduje istotnie statystycznie wydłużenie czasu dojazdu na miejsce zdarzenia, czego konsekwencją jest późniejszy czas wykonania udrożnienia naczynia wieńcowego. Drugim kluczowym elementem jest rola i działanie zespołu ratownictwa medycznego, to zespół decyduje o postępowaniu medycznym i w końcu o docelowym transporcie pacjenta. W pracy Clawsona i wsp. [22] również wykazano istotny priorytet nadania kodu u pacjentów z AMI. Praca ta dotyczyła zarówno centrum dyspozytorskiego, roli zespołów ratownictwa medycznego, jak również trzeciego etapu, jakim był szpitalny oddział ratunkowy. W Polsce, jak i w Europie trudno znaleźć publikacje opisujące rolę dyspozytora medycznego dla pacjenta z AMI, w szczególności w aspekcie czasu rozmowy, dyspozycji zespołu ratownictwa ze względu na rodzaj czy kodowanie wyjazdów. Można przytoczyć badania dotyczące innego stanu nagłego w opiece przedszpitalnej, a mianowicie nagłego zatrzymania krążenia,

w publikacji Nadolny i wsp. Wyniki dotyczące czasów rozmowy, dyspozycji i kodowanie są bardzo podobne [23].

Bezpośredni transport pacjenta z miejsca zdarzenia do oddziału posiadającego pracownię kardiologii interwencyjnej drastycznie skraca czas wykonania zabiegu od momentu wystąpienia bólu w klatce piersiowej, czego efektem jest zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z AMI [24]. Co zresztą potwierdzają różne stanowiska grupy ekspertów z dziedziny kardiologii, medycyny ratunkowej lub stanowiska konsultantów krajowych [25–27].

## WNIOSKI

Dużą rolę u pacjentów ze STEMI odgrywa dyspozytor medyczny, który ma pierwszy kontakt z pacjentem lub ze świadkiem zdarzenia. Dyspozytor powinien prowadzić wywiad medyczny zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co w rezultacie może powodować niższą śmiertelność oraz lepszą jakość życia pacjenta i jego rodziny. Systematyczne szkolenia dyspozytorów medycznych w ramach doskonalenia podyplomowego powinno prowadzić do podwyższenia jakości pracy dyspozytora.

## PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 8września2006r. o Państwowym Ratownictwie Medycznym (Dz.U. z 2006 r. Nr 191, poz. 1410)
2. Podgórski M, Pawlak A, Gałązkowski R et. al. Mobilny zestaw ewakuacyjny – nowe rozwiązania w systemie PRM w zdarzeni z dużą ilością osób poszkodowanych. *Ogólnopolski przegląd medyczny* 2016;11-12:30-37
3. Rzońca G, Nadolny K. Centralizacja systemu powiadamiania ratunkowego na podstawie zintegrowanej dyspozytorni medycznej w Olsztynie. *Na Ratunek* 2016;03:49-53.
4. Nadolny K. Centralizacja dyspozytorni medycznych w Polsce i przyszłość dyspozytora medycznego. *Praca pogładowa. Na Ratunek*, 2015;03:59-62
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. w sprawie ramowych procedur przyjmowania wezwań przez dyspozytora medycznego i dysponowania zespołami ratownictwa medycznego (Dz.U. 2014 poz.66).

6. Cardiovascular diseases. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (accessed 16.10.2017).
7. Poloński L, Gasior M, Gierlotka M et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Kardiologia Pol.* 2007;65(8):861-72.
8. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619.
9. Obłój D, Zalewski J, Wróblewska I. Medical rescue team activities with patients diagnosed with acute coronary syndrome. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2017;11:273-281.
10. Żurowska-Wolak M, Ilczak T. ECG teletransmission – perspective of emergency medical service. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2016;10:358-362.
11. Delgado A, Rodrigues B, Nunes S et al. Acute heart failure registry: risk assessment model in decompensated heart failure. *Arg Bras Cardiol.* 2016;107(6):557-567.
12. Zhdan VM, Oksak GA, Radomskyi OV. Epidemiology of acute myocardial infarction in Ukraine and Poltava region. *Wiad Lek.* 2018;71(3):751-756.
13. Perl L, Peiffer V, Fuhrer AE. Sex differences in discharge destination following acute myocardial infarction. *Coron artery Dis* 2018 Jun 6.
14. Bagai A, McNally B, Al-Khatib S et al. Temporal differences in out-of-hospital cardiac arrest incidence and survival. *Circulation* 2013;128:2595-2602.
15. Nagao K. Out-of-hospital cardiac arrest related to cardiac etiology and the weather. *Circ J.* 2013;77:1988-1989.
16. Douglas AS, al-Sayer H, Rawles JM. Seasonality of disease in Kuwait. *Lancet.* 1991;337:1393-1397.
17. Nadolny K, Gotlib J, Panczyk M et al. The role of the witness of the incident and the role of the emergency medical dispatcher in out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Post N Med* 2018;31(1):6-11.
18. Nadolny K, Sterliński M, Niczyporuk, et al. Should basic emergency medical teams be dispatched more often than specialized emergency medical teams to patients with impaired ventilation and suspected bronchial asthma? *Anestezjologia i Ratownictwo* 2017;11:247-255.
19. Zhao Q, Yang Y, Chen et al. Changes in characteristics, risk factors and in-hospital mortality among patients with acute myocardial infarction in the capital of China over 40 years. *Int J Cardiol.* 2018;15:265-30-34.
20. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2006;296(14):1749-1756.
21. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109(10):1223-1225.
22. Clawson JJ, Gardett I, Scott G et al. Hospital-Confirmed Acute Myocardial Infarction: Prehospital identification using the medical priority dispatch system. *Prehospital Disaster Medicine* 2018;33(1):29-35.
23. Nadolny K, Szarpak L, Gotlib J et al. An analysis of the relationship between the applied medical rescue actions and the return of spontaneous circulation in adults with out-of-hospital sudden cardiac arrest. *Medicine* 2018;97(30):e11607.
24. Wojtynisk B, Goryński P. Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania. Warszawa: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, 2016.
25. Kubica J, Adamski P, Paciorek P. Treatment of patients with acute coronary syndrome: recommendations for medical emergency teams: Focus on antiplatelet therapies. Updated experts standpoint. *Cardiol J.* 2018 apr 19 (epub ahead of print).
26. Paciorek P, Basiński A, Nogalski A et al. Stanowisko zespołu konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny ratunkowej: Leczenie pacjentów z OZW w okresie przedszpitalnym – podsumowanie i komentarz do zaleceń dla ZRM. *Na Ratunek* 2017;2:31-38.
27. Kubica J, Adamski P, Paciorek P et al. Anti-aggregation therapy in patients with acute coronary syndrome — recommendations for medical emergency teams. Experts' standpoint. *Kardiologia Pol* 2017;75:47-56.

**Konflikt interesów:**

*Wszystcy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

**AUTOR KORESPONDUJĄCY**

**Klaudiusz Nadolny**

Klinika Medycyny Ratunkowej,  
Uniwersytet Medyczny w Białym Stoku  
ul. Szpitalna 3715-295 Białystok,  
tel.: 513 082 398  
e-mail: knadolny@wpr.pl,

**Nadesłano:** 14.09.2018

**Zaakceptowano:** 10.10.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## THE STATE OF THE HEALTH OF THE ORAL CAVITY AND HEALTH BEHAVIORS

### STAN ZDROWIA JAMY USTNEJ A ZACHOWANIA ZDROWOTNE

Katarzyna Białoszewska<sup>1</sup>, Magdalena Lazarewicz<sup>1</sup>, Damian Świeczkowski<sup>2</sup>, Natalia Cwalina<sup>2</sup>, Piotr Merks<sup>3</sup>, Artur Białoszewski<sup>4</sup>, Krzysztof Owczarek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF MEDICAL PSYCHOLOGY AND MEDICAL COMMUNICATION, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW, POLAND

<sup>2</sup>FIRST DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY IN GDANSK, GDANSK, POLAND

<sup>3</sup>DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, COLLEGIUM MEDICUM IN BYDGOSZCZ, NICOLAUS COPERNICUS UNIVERSITY IN TORUN, TORUN, POLAND

<sup>4</sup>DEPARTMENT OF PREVENTION OF ENVIRONMENTAL HAZARDS AND ALLERGOLOGY. MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW, WARSAW, POLAND

#### ABSTRACT

**The aim:** To compare the patients' self-evaluations of oral hygiene and oral health with the results of the clinical examination expressed using both the DMFT index (DT, MT, FT) and the API index; and to evaluate the relationship between the patients' general health behaviors and their oral health status.

**Material and Methods:** 78 first-time dental patients (40 females, 38 males;  $M_{age}=40,7$ ,  $SD=14,4$ ) participated in the study. Prior to the initial dental visit, a questionnaire consisting of statements measuring self-rated oral health, hygiene and the patient's knowledge about the oral cavity and the Health Behaviour Questionnaire (HBI) was administered. DMFT index, dental treatment index (DTI), and Approximal Plaque Index (API) were assessed upon intraoral examination.

**Results:** The analyses revealed that the self-declared level of knowledge about the oral cavity was significantly related to the API ( $p=0,004$ ), to the number of DT ( $p<0,001$ ) and to the number of FT ( $p<0,001$ ). There was a correlation between the patients' declared state of the oral cavity and number of DT ( $p<0,001$ ) and FT ( $p<0,001$ ). The total HBI score correlated positively with FT ( $p=0,049$ ). Health behaviours were related to the self-evaluation of oral care ( $p\leq 0,19$ ), oral condition ( $p\leq 0,001$ ), and knowledge of the oral cavity ( $p\leq 0,008$ ).

**Conclusions:** There is a significant relationship between the self-declared condition of the patients' oral cavity and their oral care and DMFT index. The higher the level of a patient's declared health behaviours, the better both the self-evaluated, and objectively assessed, state of the oral cavity.

**KEY WORDS:** oral health, health behaviors, Poland, DMF Index, Dental Plaque Index

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy:** Porównanie samooceny pacjentów w zakresie higieny i zdrowia jamy ustnej z wynikami badania wewnątrzustnego wyrażonymi za pomocą wskaźnika DMFT (DT, MT, FT), jak i wskaźnika API a także ocena związku między ogólnymi zachowaniami zdrowotnymi pacjentów a stanem zdrowia jamy ustnej.

**Materiał i metody:** W badaniu wzięło udział 78 pierwszorazowych pacjentów poradni stomatologicznych (40 kobiet, 38 mężczyzn,  $M_{age}=40,7$ ,  $SD=14,4$ ). Przed wizytą badani zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza składającego się z pytań na temat deklarowanego zdrowia jamy ustnej, higieny wiedzy pacjenta na temat jamy ustnej oraz kwestionariusza zachowań zdrowotnych (IZZ, Inwentarz Zachowań Zdrowotnych). Na podstawie badania wewnątrzustnego wyliczono wskaźnik DMFT, wskaźnik leczenia stomatologicznego (DTI) i wskaźnik płytki nazębnej (API).

**Wyniki:** Analizy pokazały, że poziom deklarowanej wiedzy o jamie ustnej jest istotnie związany API ( $p=0,004$ ) z liczbą zębów, z próżnicą (DT) ( $p<0,001$ ) oraz liczbą wypełnień zębów (FT) ( $p<0,001$ ). Występowała korelacja między deklarowanym stanem pacjentów jamy ustnej a liczbą DT ( $p<0,001$ ) i FT ( $p<0,001$ ). Całkowity wynik IZZ korelował dodatnio z FT ( $p=0,049$ ). Zachowania zdrowotne związane były z deklarowaną higieną jamy ustnej ( $p\leq 0,19$ ), stanem zdrowia jamy ustnej ( $p\leq 0,001$ ) oraz wiedzą na jej temat ( $p\leq 0,008$ ).

**Wnioski:** Istnieje istotna zależność między deklarowanym stanem zdrowia i higieny jamy ustnej a wskaźnikiem DMFT. Im wyższy poziom deklarowanych przez pacjenta zachowań zdrowotnych, tym lepszy zarówno deklarowany, jak i obiektywnie oceniany stan jamy ustnej.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zdrowie jamy ustnej, zachowania zdrowotne, Polska, indeks DMFT, wskaźnik płytki nazębnej

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1354-

#### INTRODUCTION

The association between proper health behaviours and oral health is not only an important part of scientific deliberations, but also one of the most essential parts of routine dental practice [1, 2]. It has been scientifically proven that

oral health is a vital component of general health and the overall well-being of an individual [3].

Oral health depends on numerous factors such as one's proper hygienic behaviours, diet, genetic characteristics, the effectiveness of dental care, as well as various envi-



ronmental, political, social and economic factors [4] and social status [5]. In addition, gender and the level of education completed play an important role in oral health. For instance, women are more likely than men to obtain medical and dental check-ups [6], while an increase in the level of education correlates with an increased frequency in performing proper health behaviors, such as careful tooth brushing [7, 8].

Another factor that affects the state of the oral cavity is the type of food consumed and the way in which patients follow the rules of healthy eating. A Swedish epidemiological review indicated that 45% of individuals between 3–20 years old consumed soft drinks every day [9]. Knowledge about the impact of an unhealthy diet on dentition is an important factor in caries epidemiology. Dietary habits such as drinking sugar-containing beverages between main meals or regularly consuming them at night is an important determinant for caries experience in childhood. On the other hand, the type of food consumed may be affected by the belief that hard and sticky foods can damage the teeth and even break the crown of the tooth, which may lead to patients avoiding certain foods that are in fact important to their health [10]. The decision not to eat certain types of food may be directly connected to the condition of the oral cavity and the occurrence of pain when biting down, a symptom that occurs in certain diseases, such as gangrene of the dental pulp. The reason for this belief is therefore disputable, as pain may result directly from poor oral health or from dental fear. The relationship between high levels of anxiety/fear and the bad condition of the oral cavity has been well established [11, 12].

Despite socio-economic, organizational and cultural changes in Poland in the past 30 years, positive oral health behaviors of rural residents are still poorer in comparison to urban inhabitants [13]. Moreover, 37% of Mazovian province residents failed to see the need to visit a dentist at least once a year [14]. Caries epidemiology results showed a high prevalence of edentulism (27%) among patients  $\geq 45$  years of age [15] and that 64.4% of children 6 years of age had 4 or more teeth damaged by dental caries [16]. Therefore, it seems necessary to investigate the factors related to the poor state of the oral cavity within the Polish population.

Thus, the aim of this study was to compare the patients' self-reported oral condition and oral care status, with the results of the intraoral clinical examination expressed via the DMFT index and API index. The second goal was to investigate the relationship between patients' opinions regarding their general health behaviours and their oral health status. The final purpose of the present study was to examine determinants of health behaviours in the studied population.

## MATERIAL AND METHODS

We enrolled patients who fulfilled the following inclusion criteria: i) first-time patients, ii) of both sexes, iii) regardless of race, iv) 18 to 75 years old, v) who gave informed con-

sent. We excluded patients who had language difficulties and/or were diagnosed with mental disorders (apart from dental phobia) or edentulism. Patients who completed the questionnaire unreliably (with missing data) were also excluded.

Patients were informed both orally and in writing about the purpose and form of the study and were asked to express their informed consent to participate in the study. Prior to the dental examination, patients were invited to fill in an anonymous questionnaire consisting of authorial and standardized parts. The authorial questionnaire contained six questions concerning socio-demographic data (age, sex, marital status, place of residence, occupation, level of education) and three oral-health related questions regarding their self-rated oral condition (*How do you assess your oral health?*), oral care (*How do you assess your oral hygiene?*) and knowledge about the condition of the oral cavity (*How do you assess your knowledge about the oral cavity?*) using the 5 point Likert's scale.

Health behaviors were assessed by use of the Health Behaviour Inventory (HBI) by Zygfrzyd Juczyński. HBI is composed of 24 statements measuring nutrition habits, preventive behaviors (e.g. following doctor's recommendations, searching for information about health and disease), health practices (e.g. sleeping habits, physical activity) and positive psychological attitude (e.g. avoiding too strong emotions, stress, depressive situations). Frequencies of these health-related activities are assessed on a five-point Likert's scale ranging from 1 - almost never to 5 - almost always. Apart from the above four specific subscales, a General Index can be calculated as a sum of the subscale's results. The higher the numerical score, the greater the propensity for the healthy behaviour [17]. The reliability coefficients for HBI were 0.85 for the general index and varied between 0.60 and 0.65 for its' four subscales. During the clinical dental examination, caries intensity (DMFT index, and the individual components DT-decay teeth, MT-missing teeth, FT-Filled teeth), Dental Treatment Index (DTI) and Approximal Plaque Index (API) were assessed [18].

The results were statistically analyzed using the SPSS statistical package. Apart from descriptive statistics, Pearson correlation coefficient, Kendall rank correlation coefficient, Student's t-test, Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis H Test were applied. In the statistical analysis, the level of significance was estimated at  $p \leq 0.05$ .

The study design was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/73/2013).

## RESULTS

### STUDY CHARACTERISTICS

Initially, 150 patients were enrolled in our research study, however, based on inclusion and exclusion criteria, 78 patients were excluded from the final study group. The results were obtained from 40 women and 38 men, aged 18-76 (M=40.65, SD=14.4). 78.2% of the participants were

**Table 1.** Differences in health behaviours measured by the Health Behavior Inventory between female (n=40) and male (n=38) participants.

	Gender	N	Mean (SD)	t	P
Proper eating habits	Women	40	3.33 (0.63)	2.622	0.011
	Men	38	2.89 (0.83)		
Preventive behaviours	Women	40	3.52 (0.60)	2.638	0.010
	Men	38	3.10 (0.79)		
Positive psychological attitude	Women	40	3.42 (0.50)	1.240	0.219
	Men	38	3.26 (0.66)		
Health practices	Women	40	3.07 (0.55)	0.614	0.541
	Men	38	2.99 (0.70)		

**Table 2.** Relationship between health behaviours measured by the Health Behavior Inventory and self-assessed oral care, condition of the oral cavity and knowledge about the condition of the oral cavity (N=78) – Kendall's  $\tau$  coefficient.

	Oral hygiene	Condition of the oral cavity	Knowledge about oral health
Proper Eating Habits	0.143	0.325***	0.197*
Preventive behaviours	0.209*	0.305***	0.235**
Positive psychological attitude	0.098	0.152	0.090
Health practices	0.105	0.193*	0.172

\*p $\leq$ .05\*\* p $\leq$ .01\*\*\* p $\leq$ .001**Table 3.** The relationship between health behaviours measured by Health Behaviour Inventory and DMFT index.( N=78)- ) – Kendall's  $\tau$  coefficient.

		Mean DT	Mean MT	Mean FT	Mean DMFT
General HBI score	$\tau$	-,155	,114	,158*	,113
Proper eating/dietary habits	$\tau$	-,153	,029	,158	,094
Preventive behaviours	$\tau$	-,133	,204*	,078	,146
Positive psychological attitude	$\tau$	-,045	,066	,159	,089
Health practices	$\tau$	-,087	,079	,070	,050

DT-decayed teeth

MT-missing teeth

FT-filled teeth

DMFT – decayed/ missing/ filled teeth

\*p $\leq$ .05\*\* p $\leq$ .01\*\*\* p $\leq$ .001

in a relationship, and 19.2% were single. The majority of respondents had a secondary education (42.3%), while the least - a primary education (7.7%). Many respondents were manual workers (37.2%) or employed in the private sector (21.8%). Most of the respondents lived in a city up to 100 000 thousand inhabitants (67.9%) or in a city between 101-500 thousand inhabitants (15.4%). The detailed socio-demographic characteristics of the study group are summarized in the Supplementary File.

The participants received dental treatment either every six months (26.9%), once a year (19.2%), or once every

three months (15.4%). Most patients assessed their oral health as average (46.2%) or good (21.8%). Patients usually estimated their knowledge about oral health as average (29%) or good (27%), with only 15.4% of participants describing their level of knowledge as poor.

According to the results of the clinical dental examination performed by a trained professional and aimed at an objective assessment of oral health using API, 69.2% of the patients presented inadequate hygiene, 21.8% sufficient, only 5.1% good while 3.8% of participants appraised their oral hygiene as optimum (Supplementary File). The

**Table 4.** Differences in self-assessment of the oral care, the condition of the oral cavity and knowledge about oral health dependent on the frequency of dental visits - Univariate Analysis of Variance.

	Frequency of dental visits	N	Mean (SD)	F	p	Duncan
Oral care	once a year	15	3.46 (1.13)	1.63	0.189	
	once every 6 months	21	3.28 (0.64)			
	once every 3 months	12	3.41 (0.79)			
	when I feel pain	30	2.90 (1.09)			
The condition of oral cavity	once a year	15	3.26 (1.28)	2.66	0.054	4<1
	once every 6 months	21	3.09 (0.70)			
	once every 3 months	12	3.08 (1.00)			
	when I feel pain	30	2.53 (0.90)			
Knowledge about oral health	once a year	15	3.66 (1.05)	6.65	<0.001	4<1,2,3
	once every 6 months	21	3.76 (0.83)			
	once every 3 months	12	3.58 (0.79)			
	When I feel pain	30	2.80 (0.81)			

Frequency of dental visits :

1. Once a year
2. Once every 6 months
3. Once every 3 months
4. When I feel pain

**Table 5.** The relationship between self-assessment of the oral care, the condition of the oral cavity, knowledge about oral health and caries intensity and Approximal Plaque Index (N=78) – Kendall's  $\tau$  coefficient.

	Mean DT	Mean MT	Mean FT	Mean DMFT	API
Oral Hygiene	-.331***	-.122	0.324***	-0.113	-0.154
The condition of oral cavity	-.411***	-.067	0.344***	-.035	-.077
Knowledge about oral health	-.388***	0.045	0.320***	0.010	-.273**

DT-decayed teeth

MT-missing teeth

FT-filled teeth

DMFT – decayed/ missing/ filled teeth

API - Approximal Plaque Index

\* $p \leq .05$

\*\*  $p \leq .01$

\*\*\*  $p \leq .001$

frequency of tooth decay was evaluated at 73.1%. The mean value of DMFT was estimated at 14.87. In the whole sample, the mean number of DT was 3.53, MT 5.23 and of FT 5.96. The average value of DTI was 0.627. The data is summarized in the Supplementary File.

The subjective assessment of oral hygiene correlated significantly with education ( $\tau=0.310$ ;  $p=0.002$ ). Gender and age were found to be significant factors differentiating the participants on the levels of HBI subscales. Statistically significant differences were observed between men and women in the context of eating habits ( $t=2.62$ ;  $p=0.011$ ) and preventive behaviors ( $t=2.63$ ;  $p=0.01$ ). Detailed data is presented in Table 1. Age was significantly correlated with eating habits ( $r=0.239$ ;  $p=0.35$ ), preventive behaviors

( $r=0.347$ ;  $p=0.02$ ) and health practices ( $r=0.276$ ;  $p=0.14$ ) but not with positive psychological attitude ( $r=0.045$ ;  $p=0.697$ ).

## MAIN FINDINGS

Table 2 presents the relationship between health behaviours and self-rated oral care, condition of the oral cavity and patient knowledge about oral health. There was a significant positive correlation between proper eating habits and the respondents' self-assessment of the condition of their oral cavity ( $\tau=0.325$ ;  $p \leq 0.001$ ) and knowledge about oral health ( $\tau=0.197$ ;  $p=0.027$ ). Preventive behaviours significantly correlated with self-evaluation of oral care ( $\tau=0.209$ ;

$p=0.19$ ), condition of the oral cavity ( $\tau=0.305$ ;  $p\leq 0.001$ ) and knowledge about oral health ( $\tau=0.235$ ;  $p=0.008$ ). Moreover, a statistically significant relationship was found between health practices and self-rated condition of the oral cavity ( $\tau=0.193$ ;  $p=0.03$ ) and knowledge about it ( $\tau=0.172$ ;  $p=0.054$ ). No significant relationships were found between positive psychological attitude and the three questions about self-rated oral health.

The general HBI index value was  $77.0\pm 12.56$  and it correlated with FT ( $t=0.15$ ;  $p=0.049$ ). Higher levels of preventive behaviors were associated with the number of MT ( $\tau=0.204$ ;  $p=0.014$ ). No significant differences were found between DMFT index components and proper diet habits, positive psychological attitude and health practices (Tab. 3).

Table 4 presents the relationship between self-assessment of oral care, the condition of the oral cavity, knowledge about oral health and caries intensity, and API. Self-assessed oral care, the condition of the oral cavity and knowledge about oral health negatively correlated with the number of DT and positively correlated with the number of FT. There was also a statistically significant negative relationship between knowledge about oral health and API ( $\tau=-0.273$ ;  $p=0.004$ ).

## DISCUSSION

In our research, 69.2% of patients presented with inadequate dental hygiene. The intensity of caries in the study group (DMFT=14.87) was lower than the results of research conducted by Hilt et al. (2012) in the Lodz Voivodship (DMFT=19.28) [19]. Additionally, Woche-Sobańska and Borysewicz-Lewicka (2007) presented a study in which the average number of teeth with caries ranged from 2.04 in persons over 74 years of age to 4.68 in the age group of 19 – 34 years old. In Poland, this number ranges from 3.66 (in Lublin Voivodship) to 4.44 (in Podlaskie Voivodship) and in the Mazowieckie Voivodship, it was estimated at 4.11 [20]. Therefore, our results do not differ from that of other groups of patients within the Polish population.

Our study found that a higher education is related to higher self-rated oral care. This is in line with other studies which have previously established a positive relationship between the level of education and the state of oral health [21–22]. Moreover, the objective condition of the oral cavity, as assessed by the API index, significantly and positively correlated with the declared level of knowledge about oral health.

We also identified a significant relationship between health behaviours and age. Deeks et al (2009) reported that 27% of older participants were more likely to undergo an annual health check-up as compared to younger participants [23]. Bellock and Breslow's research (1972) also confirmed this relationship [24].

We observed statistically significant differences between men and women in their health behaviours, in terms of eating habits and preventive behaviours. Women achieved higher scores in all of the above mentioned domains. It is worth acknowledging that Sygit-Kowalkowska et al also observed a similar relationship between eating habits and gender in her

study [25]. Having a positive psychological attitude (among others; avoiding strong stressors, negative emotions and depressing situations) did not display any statistically significant correlations in this field. Most importantly, significant correlations were seen between the state of the oral cavity as evaluated by the dentist, the self-rated state of the oral cavity and related health behaviours were found in our research study. Analysis revealed that the higher the mean number of filled teeth, the better the self-declared oral condition and oral care status. In the study conducted by Locker et al. (2005), it was found that people with higher levels of tooth loss, periodontal disease and caries experience assess their health condition as sufficient or bad, similarly to our findings [26]. The cognitive process that leads to self-evaluation of oral health is very complex and may be influenced by factors such as physical health, health behaviours and sociodemographic characteristics [26–28].

In the research by Jankowska-Polańska et al (2016) the general score of HBI index in a group of patients suffering from hypertension was  $79.4\pm 8.8$  (moderate disease acceptance) and  $87.8\pm 8.7$  (high disease acceptance), both which were higher than in our studied population ( $77\pm 12.5$ ) [29]. The general HBI index in a studied group is related to the mean number of filled teeth. Additionally, statistical analysis revealed a positive correlation between the number of missing teeth and preventive behaviours, which may indicate specific Polish attitudes and mistaken beliefs towards tooth extractions and general dental health. This belief may have some feedback in carries epidemiology, in which Poland proves to have the highest edentulousness among patients from analyzed territories [15].

Based on this research, it can be concluded that the quality and number of health practices in everyday life is related to the self-assessment of oral health, the level of dental care and the patient's knowledge about oral health. In other words, improving the knowledge available about oral health and self-assessments of the condition of the oral cavity may have a positive influence on a patient's eating habits and preventive behaviours. In our study group, only 2.6% patients declared that they have a very good level of knowledge about oral health, while 15.4% described their knowledge as bad. These results contrast with some previous conclusions. For example Małkiewicz et al. (2012) conducted research among children's guardians in which guardians estimated their knowledge of oral care as sufficient (76.1%) or very high (16.8%) [30].

Our research does have some limitations. Firstly, our research was conducted among a limited number of patients. However, we believe that this work may serve as a starting point for further, more representative studies. Moreover, information about the specific type of dental services received during the visit when the data was collected, was not noted. This may have had an impact on the patient's perspective. Among the patients involved in our study, 39 individuals were excluded due to edentulism, as there was no possibility to determine the API indicator. This resulted in a relatively young group of participants (40.65 years old on average) included in our cohort.

Our research suggests a strong need for the implementation of health promoting campaigns and educational initiatives



aimed at improving oral health in Poland. Our research highlights how important the educational role of the dentist is, and how they should try to improve their patients' self-awareness about dental care. It also proves that general health behaviours have an impact on the state of the oral cavity and are strongly related to age and gender. Further research in this matter is warranted, and more representative studies are needed.

## REFERENCES

- Kumar S, Tadakamadla J, Johnson NW. Effect of Toothbrushing Frequency on Incidence and Increment of Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res.* 2016;95:1230-6. doi: 10.1177/0022034516655315.
- Straub-Morarend CL, Marshall TA, Holmes DC, Finkelstein MW. Toward defining dentists' evidence-based practice: influence of decade of dental school graduation and scope of practice on implementation and perceived obstacles. *J Dent Educ.* 2013;77:137-135.
- Kumar H, Behura SS, Ramachandra S, Nishat R, Dash KC, Mohiddin G. Oral health knowledge, attitude, and practices among dental and medical students in eastern India - a comparative study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2017;7:58-63.
- Strużycka I, Małkowska A, Stopa J. Effectiveness of health promotion. *Czas Stomat.* 2005; 57(6):392-396.
- Armfield JM, Spencer AJ, Stewart JF. Dental Fear in Australia: Who is Afraid of the dentist? *Austral Dent J.* 2006;51(1):85
- Mamai-Homata E, Koletsi-Kounari H, Margaritis V. Gender differences in oral health status and behavior of Greek dental students: A meta-analysis of 1981, 2000, and 2010 data. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(1):60. doi:10.4103/2231-0762.175411.
- Peker I, Alkurt MT. Oral Health Attitudes and Behavior among a Group of Turkish Dental Students. *Eur J Dent.* 2009;3(1):24-31
- Neeraja R, Kayalvizhi G, Sangeetha P. Oral Health Attitudes and Behavior among a Group of Dental Students in Bangalore, India. *Eur J Dent.* 2011;5(2):163-167.
- Hasselkvist A, Johansson A, Johansson AK. Dental erosion and soft drink consumption in Swedish children and adolescents and the development of a simplified erosion partial recording system. *Swed Dent J.* 2010;34(4):187-195.
- Cohen SM, Fiske J, Newton JT. The impact of dental anxiety on daily living. *BDJ* 2000;189(7):385-390.
- Kleinknecht RA, Klepac RK, Alexander AD. Origin and characteristics of fear of dentistry. *JADA.* 1973;86(4):842-8.
- Hakeberg M, Berggren U, Gröndahl HG. A radiographic study of dental health in adult patients with dental anxiety. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21(1):27-30.
- Gaszyńska E, Wierzbicka M, Marczak M, Szatko F. Thirty years of evolution of oral health behaviours and dental caries in urban and rural areas in Poland. *Annals Adricul Environment Med.* 2014;21(3):557-61. doi: 10.5604/12321966.1120601.
- Dubielecka M, Rusyan E, Zduniak A, Mielczarek A, Ratajska A, Lewandowska M. Patients' Beliefs Regarding Dental Health Promotion. *Psychology Research.* 2017;7(1):65-71. doi:10.17265/2159-5542/2017.01.007
- Guarniozo-Herreno CC, Tsakos G, Sheiham A, Watt RG. Oral health and welfare state regiments: a cross-national analysis of European countries. *Eur J Oral Sci.* 2013;121:169-75. doi: 10.1111/eos.12049
- Strużycka I, Maria Wierzbicka M, Jodkowska E, Rusyan E, Ganowicz E, Fidecki M. Oral Health and prophylactic-therapeutic needs of Children aged 6 years in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol.* 2014;68:53-57.
- Juczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP. 2012;149-55.
- Lange DE, Lübbert H, Alai-Omid W. Über die Anwendung und die Korrelation verschiedener Gingivitis- und Plaque-Indices. *Deutsch Zahnärztl Z.* 1974;28:1239-1246
- Hilt A, Rybarczyk-Townsend E, Lubowiedzka-Gontarek B, Wocha-Sobańska M. Problemy zdrowotne jamy ustnej 35–44-letnich mieszkańców województwa łódzkiego. *Przegl Epidemiol.* 2012;66(1):133-138.
- Wocha-Sobańska M., Borysewicz-Lewicka M. Stomatologiczne potrzeby lecznicze ludności Polski w świetle epidemiologicznych badań wykonanych w 2003 roku w ramach programu „Miesiąc totalnie zdrowego uśmiechu”. *Czas Stomatol.* 2007;60(5):299-305.
- Paulander J, Axelsson P, Lindhe J. Association between level of education and oral health status in 35-, 50-, 65- and 75-year-olds. *J Clin Periodontol.* 2003;30(8):697-704.
- Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R et al. Effect of educational level on oral health in peritoneal and hemodialysis patients. *Int J Dent.* 2009;2009:159767. doi:10.1155/2009/159767. doi: 10.1155/2009/159767
- Deeks A, Lombard C, Michelmore J, Teede H. The effects of gender and age on health related behaviors. *BMC Public Health.* 2009;9:213. doi: 10.1186/1471-2458-9-213.
- Bellock NB, Breslow L. Relationships of physical health status and health practices. *Preventive Medicine.* 1972;1(3):409-421
- Sygit-Kowalkowska E. Health Behaviour of people late adulthood-sociodemographic correlation and differences between social environments. *Rocz Pom Akad Med Szczec.* 2013;59(1):103-113.
- Locker D, Wexler E, Jokovic A. What do older adults' global self-ratings of oral health measure? *J Public Health Dent.* 2005;65(3):146-152.
- Xi Chen, Naorungroj S, Bouglas CE, Beck JD. Self-reported oral health and oral health behaviours in older adults in the last years of life. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2013;68(10):1310-1315.
- Ravaghi V, Underwood M, Marinho V, Eldridge S. Socioeconomic status and self-reported oral health in Iranian adolescents: the role of selected oral health behaviors and psychological factors. *J Public Health Dent.* 2012;72(3):198-207.
- Jankowska-Polańska B, Blicharska K, Uchmanowicz I, Morisky DE. The influence of illness acceptance on the adherence to pharmacological and non-pharmacological therapy in patients with hypertension. *European J Cardiovas Nursing.* 2016;15(7):1-10.
- Małkiewicz EH, Borkowska T, Wierzbicka M. Dental health awareness and health-promoting behaviors of child guardians, interested in prophylaxis programs. *Probl Hig Epidemiol.* 2012;93(1):90-96.

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest.*

## CORRESPONDING AUTHOR

**Artur Z. Białoszewski**

Department of Prevention of Environmental Hazards and Allergology  
Medical University of Warsaw  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
e-mail: artur.bialoszewski@wum.edu.p

**Received:** 25.07.2018

**Accepted:** 10.10.2018



PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## REVIEW OF TREATMENT METHODS OF PATIENTS WITH UNCOMPLICATED TEETH FRACTURES

### ANALIZA OPCJI TERAPEUTYCZNYCH U CHORYCH Z NIEPOWIKŁANYM ZŁAMANIEM ZĘBA

Yaroslav Y. VodORIZ, Iryna Y. Marchenko, Marina A. Shyndryk, Iryna M. Tkachenko

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Taking into consideration the high prevalence of dental trauma, the issue dental trauma management in the frontal dentition is relevant, considering the principles of biological, economical feasibility and clinical features of each case.

**The aim:** The purpose of this review article is to draw dentists' attention to the high prevalence of uncomplicated fractures of teeth (without pulp chamber exposure) and to highlight the most effective methods for their management.

**Materials and methods:** We have processed about 50 scientific sources devoted to the treatment of traumatic lesions of teeth. Among them are articles, scientific researches, clinical cases, laboratory researches.

**Conclusions:** The most appropriate method for teeth restoration in a case of uncomplicated fracture is to preserve the fragment of the tooth with its further reattachment applying an adhesion protocol with the preliminary preparation of hard tissues of teeth. To achieve the best aesthetic results and increase the endurance of restoration it is expedient to cover the repartitioned fragment of a tooth with ceramic veneers.

**KEY WORDS:** dental trauma, reattachment of teeth fragment, ceramic veneer

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1360-1364

#### INTRODUCTION

Nowadays, traumatic lesions of teeth is a frequent reason for a visit to a dentist among adults. Statistics varies slightly from country to country but the general trend can be clearly seen. Anterior teeth are the most often affected, especially central and lateral upper incisors. For example, Iranian studies have shown that the frequency of appeals to dental service because of dental injuries reaches 37.5% of all cases. About 74% cases of dental traumatism belongs to maxillary central incisors (32% to right central and 42% to left central, 8 % to maxillary distal (4% both left and right), 6% to mandibular centrals (2% of left and 4% of right ones) and 12% to combined types of fractures (10% to fractures of both maxillary central incisors, and 2% - to fractures of both mandibular central incisors). [1].

Similar results have received Hedge and Sajani during their research on the territory of India [2]. The frequency of traumatic lesions of maxillary central incisors was 71.4%, maxillary distal incisors – 11.6%, mandibular central incisors – 11.3% and maxillary canines – 5.65%.

Another data shows that the prevalence of permanent teeth traumatism in Europe is 29.5% [3, 4, 5, 6, 7], in Asia – 25.8 % [8], in Africa – 15.4 % [9, 10], in the Middle East – 14.5% [11, 12, 13, 14], in North America – 24.7 % [15, 16, 17], in South America – 30.4% [18, 19, 20].

Traumatic lesions of hard tissues of teeth and pulp are represented by the following groups of WHO classification:

1. Crown infraction (an incomplete enamel fracture without tooth structure loss)
2. Fracture of enamel (incomplete tooth crown fracture). The fracture of enamel with tissue loss.
3. Enamel & dentine fracture (incomplete tooth crown fracture). The fracture with the loss of enamel and dentine without the pulp exposure.
4. Complicated crown fracture (a fracture of enamel and dentine with pulp exposure).

Various sources report about that among all variety of traumatic lesions fractures of crowns within the enamel on average occur in 17.4% of cases; uncomplicated enamel & dentine fractures (without pulp exposure) appear in 36.7% of cases, and fractures with pulp chamber exposure happen in 11.3% of cases [21, 22, 23, 24]. In different sources information on the prevalence of dental trauma among different age groups is rather diverse and sometimes quite controversial [22]. Certain authors report that in adulthood the peak of injury belongs to the age groups from 30 to 49 years. On the contrary, some other studies [25, 26] show that 71% to 92% of dental injuries happens in the age up to 19 years old.

There is an evidence that men suffer from traumatic injuries of their teeth more often than women, with the proportion of 1.8: 1 [27].

Ulf Kleodor in his 12-year review says that the activity, society, and surrounding circumstance play a much more important role in the aetiology of dental trauma rather than gender [28].

Some other researchers involved in the study of dental trauma, agree that the most frequent aetiological factor falling and domestic injuries, road accidents take the next place, then acts of violence and sports injuries [29].

In percents 39% of all cases belongs to falling, 16.4% to sport injuries, 12.3% to injuries from collisions and manifestations of aggression, and 11.3% to the road accidents [30, 31, 32, 33].

According to the aforementioned data [22], resin based composite restorations are the most commonly used (24.9%) method of treating dental traumatism. Orthopedic methods are used in 20.3% of cases. However, it should be noted that in almost one third of cases (36.6%) none of the methods of treatment is used, and in 6.2% of cases dental treatment was limited to polishing of sharp edges.

Taking into consideration the high prevalence of dental trauma, the issue dental trauma management in the frontal dentition is relevant, considering the principles of biological, economical feasibility and clinical features of each case.

## THE AIM

The purpose of this review article is to draw dentists' attention to the high prevalence of uncomplicated fractures of teeth (without pulp chamber exposure) and to highlight the most effective methods for their management; визначити їх недоліки та переваги; вказати їх клінічну ефективність та порівняти застосування консервативних методик лікування із ортопедичними (зокрема, із керамічними вінірами).

## MATERIALS AND METHODS

Writing this review article, we have processed about 50 scientific sources devoted to the treatment of traumatic lesions of teeth. Among them are articles, scientific researches, clinical cases, laboratory researches.

## REVIEW

### CONSERVATIVE METHOD (POLISHING)

Frequently the effects of dental injuries are not so significant that they may need serious interventions but still cannot be left without attention.

Indications: minor fractures (chipped enamel), uncomplicated fractures (enamel and dentine) of deciduous teeth [35].

Technique: using low abrasive bur and polishing systems sharp edges that can injure oral mucose should be smoothed, apply desensitizer applications.

Advantages: low invasion, fast method, simplicity.

Disadvantages: aesthetic parameters can be reduced in the anterior dentition, risk of hypersensitivity.

### REATTACHMENT OF THE TOOTH FRAGMENT

Advantages: preservation of natural color, brightness, shape, texture of the tooth, fast (single visit) and relatively cheap method, the degree of wear of the bonded fragment is less than the degree of composite wear, preservation of usual occlusive relations.

Disadvantages: a need in periodic monitoring, risk of color changing of the bonded fragment, difficulties in «endurance» prediction [35]. Regardless the technique, the operating field should be isolated with a rubberdam to prevent moisture leakage and contamination. Surfaces should be cleaned with microabrasive materials (eg, pumice powder), etched with 37% orthophosphoric acid (15-30 seconds).

Protocols of dental trauma management:

- «Simple bonding» technique

After etching an adhesive system should be used then the fractured fragment of the tooth should be fixed on a dual curing composite cement (the strength in the vestibular-lingual direction in this case is only 7-8 MPa that will make approximately 45.5% of the primary strength of teeth structures), if which is normally 16.5 MPa in vestibule-lingual direction in unaffected teeth).

- Bonding with modification of hard tissues of teeth

Methods of teeth surface preparation:

1. With an internal dentine groove. Preparation of this groove and its filling with resin-bases composites can strengthen the tooth and modify its color according to the properties of the material [36], [37].
2. With an enamel bevel. Creation of a bevel, both circular [38] and tongue [39], allows to increase the area of the etched enamel and, accordingly, the retention surface.
3. With an internal V-shaped enamel groove. Although there is data on the usage of this technique in combination with resin-bases composites its clinical performance remains questionable if take in consideration the thickness of the vestibular enamel layer of anterior teeth [40].
4. With an external chamfer. This technique in contrast to the above mentioned can be performed already after the procedure of adhesive fixation of the fragment if the fracture line remains visible. This technique could be performed circularly or from vestibular, or lingual side [37, 41].
5. Overlapping technique. Also can be used in cases of visibility of fracture line after adhesive fixation of the fragment. The essence of this technique lies in the preparation of enamel surface layer with a width of about 5 mm and depth of 0.3 mm and the covering of the prepared surface with a resin-based composite. This technique is often used in practice, but has a disadvantage in the darkening of resin-based composite over time [42].

The methods described above help to achieve on average 97.2% of strength of the reconstituted complex that is very close to the natural hardness of the hard tissues of the teeth (approx. 13.7 MPa).

Sometimes doctors combine the techniques of preparation. [43, 36].

#### METHOD OF DIRECT COMPOSITE RESTORATION

The broken fragment is not bonded to its place, but replaced with a light-curing resin-based composite material.

Normally direct restoration allows to restore up to 95.8% of tooth strength (approx. 15.8 MPa). This technique can be performed in a single visit and relatively cheap, however all light-curing resin-based composite materials have such disadvantages as colour change and luminosity loss. Also they may require periodical polishing.

#### REATTACHMENT OF A TOOTH FRAGMENT WITH A CERAMIC VENEER COATING

This technique allows to achieve strength within the range of 17-21 MPa (approx. 115% strength). Application of this technique allows achieving perfect aesthetic results and stability. However, this method requires 3-4 clinical visits and more expensive than direct restoration.

#### COMPOSITE RESTORATION IN COMBINATION WITH CERAMIC VENEER

Strength in the vestibular-lingual direction is 20-21 MPa (approx. 124% of normal tooth strength). Application of this technique is rather disputable. Due to different coefficients of thermal expansion and absorption between light-curing resin based composites, dental ceramic materials the stability of this complex rests questionable [44].

#### REPLACEMENT THE BROKEN FRAGMENT OF TOOTH WITH A MASSIVE CERAMIC VENEER.

The strength in vestibular-lingual direction is 27-28 MPa (approx. 167% of strength) [44,45].

#### VITALITY OF PULP IN CASES OF DENTAL TRAUMA

It should not be mentioned that dental traumatism often affects not only hard tissues of teeth but also periodontium. The traumatization of periodontium as well as apex closure raises a serious question of pulp survival, which, makes adjustments to the protocol of treatment (possibility of endodontic treatment). Generally, many doctors are unanimous in the opinion that treatment prognosis is the best in the case of injury to the hard tissues of the teeth rather than in the luxated teeth, especially if the issue relates to the sensitivity of the pulp [46, 47, 48]. According to Atabek, periodontal and hard tissues injuries are found in 17.6% of the cases and the incidence rate of injuries with unclosed tooth apex is 30.88%. Preservation of pulp vitality directly depends on the following factors: root formation, presence of periodontal injury, as well as the time of delay between the trauma and the visit to clinic. [49]. The aforementioned author in his study indicates that in 68 cases of uncomplicated fractures the pulp remained vital in all cases, regardless if the periodontium was injured or not, mentioning that the tooth apex remained unclosed. In the case of injuries of hard tissues of teeth with closed apex in combination with the dislocation of tooth, the pulp rested vital in 14.3% of cases.

According to Moule et al., the risk of pulp necrosis with uncomplicated dental injuries varies from 0 to 3.5% and increases to 25% if combined with luxation. The risk of pulp necrosis is the highest in deep angular fractures, especially if the visit to the doctor was delayed on more than 24 hours. [50]. The authors recommend endodontic treatment only in the cases of obvious signs of pulp necrosis or irreversible pulpitis, but it should be noted that sometimes clinical observations of this fact can be extended even for a year.

#### CONSLUSIONS

For the best results each stage of restoration protocols must be thoroughly executed. Isolation of the operating field is an important factor in maintaining the strength of adhesion, as moisture leakage significantly affects the strength of adhesive fixation. Also an important factor for augmentation of bonding strength is the creation of micro-retention (pumice powder, etching) and macro-retentional points on the surface of teeth (bevels, grooves, chamfers, etc.). The most effective techniques of preparation were the overlapping technique and the internal groove preparation (97.2% and 90.5% respectively) [36, 44].

Teeth restored with massive ceramic veneers are characterized by increased rigidity and reduced stress resistance, but according to the literature no problems are observed if the volume of ceramic mass remains moderate (replacement of the incisor edge up to 5.5 mm in vertical dimension) [45].

Although the usage of resin-based composites in combination with ceramic veneers improves elasticity of tooth structures and allows the veneer to be shifted to the incisal zone, their application remains questionable due to differences in thermal expansion and hydroscopicity of composite materials in comparison to ceramic and hard tooth tissues. These differences raise the question of the stability of «tooth-composite ceramics» complex if the thickness of resin-based composite material prevails over ceramic or in the case of its coverage with ceramics [45].

After having analyzed different techniques and results of researches, we can conclude that the most appropriate method of restoration of uncomplicated teeth fractures is the preservation of the fractured fragment of the tooth, followed by its reattachment using the adhesive protocol accompanied by the preliminary preparation of hard tissues of teeth. Affirming this fact, we rely on the factors of biomimetics and physical and mechanical properties of teeth structures and restoration materials. In order to achieve the best aesthetic parameters and increase the endurance of restoration it is expedient to cover the repartitioned fragment of teeth with ceramic veneers. Great attention should be paid to additional factors (apex closure, delay of visits, trauma of periodontium).

#### REFERENCES

1. Asnaashari M, Tavakkoli MA, Ardestani SS. Prognosis of Traumatic Injuries to the Anterior Teeth (Treated in Shahid Beheshti and Tehran Dental Schools During 1996-2001). IEJ. 2006;1(1): 37-42.

2. Hegde MN, Sajjani AR. Prevalence of permanent anterior tooth fracture due to trauma in South Indian population. *European Journal of General Dentistry*. 2015; 4(2): 87–91.
3. Holland TJ, O'Mullane DM, Whelton HP. Accidental damage to incisors amongst Irish adults. *Endod Dent Traumatol* 1994;10: 191–4.
4. Borssten E, Holm AK. Traumatic dental injuries in a cohort of 16-year-olds in northern Sweden. *Endod Dent Traumatol* 1997; 13: 276–80.
5. Petti S, Tarsitani G. Traumatic injuries to anterior teeth in Italian schoolchildren: prevalence and risk factors. *Endod Dent Traumatol* 1996; 12: 294–7.
6. Hamilton FA, Hill FJ, Holloway PJ. An investigation of dentoalveolar trauma and its treatment in an adolescent population. Part 1: The prevalence and incidence of injuries and the extent and adequacy of treatment received. *Br Dent J* 1997; 8: 182.
7. Perheentupa U, Laukkanen P, Veijola J, et al. Increased lifetime prevalence of dental trauma is associated with previous non-dental injuries, mental distress and high alcohol consumption. *Dent Traumatol* 2001; 17: 10–6.
8. Malikaew P, Watt RG, Sheiham A. Prevalence and factors associated with traumatic dental injuries (TDI) to anterior teeth of 11–13 year old Thai children. *Community Dent Health*. 2006;23: 222–7.
9. Hargreaves JA, Matejka JM, Cleaton-Jones PE, et al. Anterior tooth trauma in 11-year-old South-African children. *J Dent Child*. 1995;62:353–5.
10. Chen YL, Tsai TP, See LC. Survey of incisor trauma in second grade students of Central Taiwan. *Chan Gung Med J*. 1999; 22: 212–9.
11. Marcenes W, Beirut AN, Tayfour D, et al. Epidemiology of traumatic injuries to the permanent incisors of 9–12-year-old schoolchildren in Damascus, Syria. *Endod Dent Traumatol*. 1999; 15: 117–23.
12. Sgan-Cohen HD, Jakoby Y, Megnagi G. The prevalence of dental trauma and associated variables among 10–11 years old Jerusalem children. *J Dent Res* 2000; 796 (IADR Abstracts).
13. Artun J, Behbehani F, Al-Jame B, Kerosuo H. Incisor trauma in an adolescent Arab population: prevalence, severity, and occlusal risk factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2005; 128: 347–52.
14. Hamdan MM, Rajab LD. Traumatic injuries to permanent anterior teeth among 12-year-old schoolchildren in Jordan. *Community Dent Health*. 2003; 20: 89–93.
15. Locker D. Prevalence of traumatic dental injury in grade 8 children in six Ontario communities. *Can J Public Health*. 2005; 96: 73–6.
16. Kaste LM, Gift HC, Bhat M, Swango PA. Prevalence of incisor trauma in persons 6 to 50 years of age: United States, 1988–1991. *J Dent Res*. 1996; 75: 696–705.
17. Shulman JD, Peterson J. The association between incisor trauma and occlusal characteristics in individuals 8–50 years of age. *Dent Traumatol*. 2004; 20: 67–74.
18. Cortes MI, Marcenes W, Sheiham A. Prevalence and correlates of traumatic injuries to the permanent teeth of schoolchildren aged 9–14 years in Belo Horizonte, Brazil. *Dent Traumatol*. 2001; 17: 22–6.
19. Nicolau B, Marcenes W, Sheiham A. Prevalence, causes and correlates of traumatic dental injuries among 13-year-olds in Brazil. *Dent Traumatol*. 2001; 17: 213–7.
20. Marcenes W, Zabote NE, Traebert J. Socio-economic correlates of traumatic injuries to the permanent incisors in schoolchildren aged 12 years in Blumenau, Brazil. *Dent Traumatol*. 2001;17: 222–6.
21. Davis GT, Knott SC. Dental trauma in Australia. *Aust Dent J*. 1984;29:217–221
22. Brunner F, Krastl G, Filippi A. Dental trauma in adults in Switzerland. *Dental Traumatol*. 2009; 25: 181–184.
23. Stockwell A J. Incidence of dental trauma in the Western Australian School Dental Service Community Dent Oral Epidemiol. 1988; 16:294–298.
24. Oulis CJ, Berdouses ED. Dental injuries of permanent teeth treated in private practice in Athens. *Endod Dent Traumatol*. 1996; 12:60–66.
25. Glendor U. On Dental Trauma in Children and Adolescents: Incidence, Risk, Treatment, Time and Costs. *Swedish dental journal*. 200; 140: 1–52.
26. Davis GT, Knott SC. Dental trauma in Australia. *Aust Dent*. 1984; 29:217–21. 1996; 20:15–28.
27. Bastone E, et al. Epidemiology of dental trauma: A review of the literature *Australian Dental Journal*. 2000; 45:1.
28. Glendor U, Epidemiology of traumatic dental injuries – a 12 year review of the literature *Dental Traumatology*. 2008; 24: 603–611.
29. Crona-Larsson G, Norén JG. Luxation injuries to permanent teeth – a retrospective study of etiological factors. *Endod Dent Traumatol*. 1989; 5(4):176–9.
30. Martin IG, Daly CG, Liew VP. After-hours treatment of anterior dental trauma in Newcastle and western Sydney: a four-year study. *Aust Dent J*. 1990; 35: 27–31.
31. Caliskan MK, Turkun M. Clinical investigation of traumatic injuries of permanent incisors in Izmir, Turkey. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 210–213.
32. Onetto JE, Flores MT, Garbarino ML. Dental trauma in children and adolescents in Valparaiso, Chile. *Endod Dent Traumatol*. 1994; 10: 223–227.
33. Liew VP, Daly CG. Anterior dental trauma treated after-hours in Newcastle, Australia. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1986; 14: 362–366.
34. Flores MT, Andersson L, Andreassen JO. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. I. Fractures and luxations of permanent teeth *Dental Traumatology*. 2007; 23: 66–71.
35. Murchison DF, Burke FJT, Worthington RB. Incisal edge reattachment: indications for use and clinical technique. *British dental journal*. 1999; 186, 12 (26): 614–619.
36. Baratieri LN, Ritter AV, Monteiro Jr S, et al. Tooth fragment reattachment: an alternative for restoration of fractured anterior teeth. *Practical periodontics and aesthetic dentistry*. 1998; 10 (1): 115–125.
37. Reis A, Kraul A, Francci C et al. Re-attachment of anterior fractured teeth: Fracture strength using different materials. *Operative dentistry*. 2002; 27: 621–7.
38. Van der Vyver PJ, Marais JT. Reattachment of a fractured tooth fragment: a case report. *J Dent Assoc S Afr*. 1996; 51(10): 623–4.
39. Simonsen JR. Restoration of a fractured central incisor using original tooth fragment. *J Am Dent Assoc*. 1982; 105(4): 646–8.
40. DiAngelis AJ, Jungbluth M, et al. Reattaching Fractured Tooth Segments: An Esthetic Alternative. *The Journal of the American Dental Association*. 1992; 123(8): 58–63.
41. Silva Filho FPM, Esberard RM. Restauração de dentes anteriores fraturados com aproveitamento de fragmentos. *Revista Gaúcha de Odontologia*. 1982; 30: 99–103.
42. Peumans, M., Meerbeek, B., Lambrechts, P. et al. The 5-year clinical performance of direct composite additions to correct tooth form and position *Clinical Oral Investigations*. 1997; 1: 12.
43. Pagliarini A, Rubini R, Rea M, Campese M. Crown fractures: effectiveness of current enamel-dentin adhesives in reattachment of fractured fragments. *Quintessence Int*. 2000; 31(2):133–6.
44. Reis A, Francci C, Loguercio AD et al. Re-Attachment of Anterior Fractured Teeth: Fracture Strength Using Different Techniques. *Operative Dentistry*. 2001; 26: 287–294.
45. Magne P, Belser U. Bonded porcelain restorations in the anterior dentition: a biomimetic approach. *Quintessence*; 2002, p. 156-158.



46. Andreasen JO. Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth. 3rd edn. Copenhagen: Munksgaard, 1994.
47. Robertson A, Andreasen FM, Andreasen JO, Noren JG. Longterm prognosis of crown-fractured permanent incisors. The effect of stage of root development and associated luxation injury. *Int J Paed Dent.* 2000; 10:191–199.
48. Andreasen FM. Pulpal healing after luxation injuries and root fracture in the permanent dentition. *Endod Dent Traumatol.* 1989; 5:111–131.
49. Atabek D, Alacam A, Aydintug I et al. Pulp prognosis of crown-related fractures, in relation to presence of luxation injury and root development stage. *OHDM.* 2017; 16(1).
50. Moule AJ, Moule CA. The endodontic management of traumatized permanent anterior teeth: a review. *Australian Dental Journal Supplement.* 2007;52 (1):122–137.

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

**Authors’ contributions:**

*According to the order of the Authorship.*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest.*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Iryna M. Tkachenko**

Chair of propaedeutics of therapeutic dentistry

17 Zalizna Street, 36001, Poltava, Ukraine

tel: +380505353181

e-mail: tkachenkoirmix@gmail.com

**Received:** 20.06.2018

**Accepted:** 29.09.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## PRZEGLĄD KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO

### REVIEW OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MULTIPLE SCLEROSIS

**Aleksandra Pietruczuk, Adriana Zsybska, Konrad Rejda, Ewa Papuć**

KLINIKA I KATEDRA NEUROLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

#### STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SR) jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu immunologicznym, prowadzącą do zapalnej demielinizacji i uszkodzenia neuronów oraz ich aksonów. Istotą SR jest występowanie objawów neurologicznych związanych ze zmianami demielinizacyjnymi rozszanymi w czasie (DIT, ang. dissemination in time) oraz w przestrzeni (DIS, ang. dissemination in space) (występującymi w obrębie różnych struktur OUN, a w szczególności z uwzględnieniem dróg piramidowych i mózdzku). Celem pracy było przedstawienie ewolucji kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego na przestrzeni lat 1965-2017.

Analiza zmieniających się kryteriów pokazuje, iż na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat, czas niezbędny do rozpoznania choroby, uprzednio związany z wyczekiwaniem kolejnych objawów SR, obecnie jest zdecydowanie krótszy, a rozpoznanie można postawić jeszcze przed wystąpieniem kolejnego rzutu SR, uwzględniając m. in. badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** stwardnienie rozsiane, kryteria diagnostyczne, przegląd

#### ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune disease of the central nervous system, leading to inflammatory demyelination and damage to neurons and their axons. The essence of MS is the occurrence of neurological symptoms associated with the occurrence of demyelinating lesions disseminated in time (DIT) and space (DIS) (i.e. occurring within various CNS structures, in particular: pyramidal and cerebellar pathways). The aim of the article was to present the evolution of diagnostic criteria of multiple sclerosis in the years 1965-2017.

Analysis of the changing criteria reveal that over the last several years, the time necessary to diagnose the disease, previously associated with the anticipation of subsequent symptoms of MS, now is definitely shorter, and the diagnosis can be made before the next relapse of MS, including cerebrospinal fluid examination.

**KEY WORDS:** multiple sclerosis, diagnostic criteria, review

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1365-1371

#### WSTĘP

Stwardnienie rozsiane, SR (ang. *multiple sclerosis*, MS, łac. *sclerosis multiplex*, SM) stanowi jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych o prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym, prowadzącą do zapalnej demielinizacji i uszkodzenia komórek nerwowych oraz ich aksonów [1]. Schorzenie to dotyczy około 2,3 miliona osób na świecie, chociaż częściej obserwowane jest u przedstawicieli rasy białej, z dwukrotną przewagą w populacji kobiet w stosunku do mężczyzn (2:1) [2]. SR może wystąpić w każdym wieku, jednakże najwyższy odsetek pacjentów stanowią osoby młode w przedziale wiekowym od 20 do 40 r.ż. [3]. Dodatkowo liczne dane epidemiologiczne wskazują na fakt, iż pomimo znacznego postępu wiedzy na temat choroby oraz wdrożenia zaawansowanych metod leczenia SR, schorzenie to pozostaje nadal jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności wśród ludzi młodych.

Etiologia SR nie jest do końca poznana. Powszechnie wiadomo, iż jest to schorzenie związane z wieloogniskowym

uszkodzeniem istoty białej mózgowia i rdzenia kręgowego, które w efekcie prowadzi do zniszczenia osłonek mielino- wych włókien nerwowych oraz komórek glejowych, odpowiedzialnych za produkcję i regenerację białka mieliny.

W patogenezie choroby brane są pod uwagę zarówno czynniki środowiskowe, genetyczne, jak i infekcyjne. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia SR jest wyższe u pacjentów posiadających geny w rejonie kodującym HLA (*human leukocyte antigen*), umiejscowione na chromosomie 6, dodatkowo w populacji europejskiej wykazano u około 55–60% pacjentów z SR obecność haplotypu DRB1\*1501. Ponadto na uwagę zasługują badania nad rodzinnym występowaniem choroby, które również wskazują na udział czynników genetycznych w rozwoju stwardnienia rozsianego. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, iż u krewnych I stopnia pacjenta chorego na SR występuje 15-25-krotny wzrost ryzyka zachorowania, natomiast u bliźniaka jednojajowego płci

żeńskie ryzyko zachorowania dochodzi do 35% [4]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach epidemiologicznych podkreślana jest rola czynników środowiskowych, co jest związane z przewagą liczby zachorowań na SR w obszarach o klimacie umiarkowanym [5]. Wśród czynników infekcyjnych prowokujących wystąpienie zmian demielinizacyjnych najczęściej wymienia się infekcje wywołane wirusem Epsteina-Barr (EBV). Ponadto bierze się pod uwagę zakażenie ludzkim herpeswirusem 6 (HHV-6), HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus type 1*) oraz bakteriami z gatunku *Chlamydia pneumoniae* [6–8].

Podłoże patofizjologiczne choroby związane jest z przewlekłym, złożonym procesem autoimmunologicznym, prowadzącym do: uszkodzenia bariery krew–mózg, rozsialego procesu zapalnego zlokalizowanego w ośrodkowym układzie nerwowym, wtórnej demielinizacji osłonek nerwowych oraz do uszkodzenia aksonów neuronalnych. Ponadto w miarę progresji choroby można zaobserwować postępujący zanik neuronów ośrodkowego układu nerwowego, który leży u podłoża nieodwracalnego deficytu poznawczego [9, 10]. Istotą choroby jest występowanie objawów neurologicznych (zaburzeń czucia, zaburzeń funkcji układu autonomicznego, zespołu zmęczenia czy zaburzeń poznawczych) związanych ze zmianami patologicznymi rozsianymi w czasie (tzn. pojawiającymi się w różnych okresach) oraz w przestrzeni (tzn. występującymi w obrębie różnych struktur OUN, a w szczególności z uwzględnieniem dróg piramidowych i mózdzku [3, 11]. Ponadto charakterystyczne dla SR jest występowanie rzutów, czyli pojawianie się nowych objawów neurologicznych lub nasilenie się już istniejących, trwające co najmniej 24 h bez współistnienia gorączki oraz innych cech infekcji. Na podstawie przebiegu choroby oraz stopnia nasilenia objawów klinicznych do roku 2013 wyróżniano kilka postaci SM: rzutowo-remisyjną, wtórnie postępującą, pierwotnie postępującą oraz postępującą z rzutami [12, 13]. W roku 2013 dokonano modyfikacji klasyfikacji fenotypów klinicznych SM, według której wyodrębniono: zespół klinicznie izolowany (CIS) aktywny i nieaktywny, postać rzutowo-remisyjną aktywną i nieaktywną, postać postępującą aktywną z towarzyszącą progresją choroby, postać postępującą aktywną bez towarzyszącej progresji choroby, postać postępującą nieaktywną z towarzyszącą progresją choroby oraz postać postępującą nieaktywną bez progresji choroby [14].

Według aktualnych wytycznych w ramach diagnostyki zarówno postaci rzutowo-remisyjnej, jak i postępującej SR wskazane jest wykonanie nakłucia lędźwiowego i pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wraz z próbką krwi żyłnej. Również niezwykle ważne jest przeprowadzenie badań obrazowych, ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu magnetycznego (MR) [32]. Należy zauważyć, iż w dotychczas obowiązujących kryteriach McDonalda z 2010 r. jedynie diagnoza pierwotnie postępującej postaci SR wymagała badania płynu mózgowo-rdzeniowego [27]. W badaniu PMR charakterystyczny dla SR jest wzrost indeksu IgG do wartości ponad 0,7 oraz obecność prążków

oligoklonalnych, które nie są wykrywane w surowicy krwi, co świadczy o intratekalnej (wewnątrzoponowej) produkcji IgG oraz uszkodzeniu bariery krew–mózg. Prążki oligoklonalne wykrywane są u 85–90% pacjentów chorujących na SR [15–17].

Kryteria diagnostyczne SR ewoluowały na przestrzeni czasu w miarę pojawiania się nowych metod diagnostycznych, dążąc do łączenia objawów klinicznych choroby zarówno z wynikami badań neuroobrazujących jak i testów laboratoryjnych. Postęp, jaki dokonał się zwłaszcza w zakresie nowoczesnych technik neuroobrazowania (MRI) pozwolił na wcześniejszą diagnozę SR, zapewnił również większą czułość i swoistość rozpoznania. Ponadto progres, jaki dokonuje się systematycznie w zakresie badań pomocniczych wymusza jednocześnie okresową rewizję obowiązujących kryteriów diagnostycznych. Kolejne kryteria powinny stanowić próbę osiągnięcia kompromisu pomiędzy odpowiednią czułością (która pozwoli na postawienie odpowiedniego rozpoznania u chorego z SR) a swoistością (która pozwoli na uniknięcie błędu diagnostycznego u osoby, która SR nie ma). Dokonywane na przestrzeni czasu zmiany w kryteriach diagnostycznych SR pozwoliły na wcześniejszą diagnozę, a tym samym stworzyły możliwość szybszego wdrożenia terapii modyfikujących przebieg SR. W poniższym artykule dokonaliśmy przeglądu zmieniających się na przestrzeni czasu kryteriów diagnostycznych SR, wskazując jednocześnie na korzyści i ograniczenia związane z tymi zmianami.

## EWOLUCJA KRYTERIÓW DIAGNOSTYCZNYCH STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W 1965r. Schumacher i wsp. jako pierwsi pochylił się nad problemem stworzenia kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. Wprowadzili obowiązującą do tej pory zasadę, mówiącą o konieczności stwierdzenia występowania zmienności objawów klinicznych SR zarówno w czasie, jak i w przestrzeni oraz wykluczenia innych możliwych przyczyn prowadzących do wystąpienia nowych objawów neurologicznych. Powyższe kryteria wprowadziły dwie kategorie rozpoznania SR: klinicznie pewne (CDMS – *clinical definite multiple sclerosis*) i SR klinicznie prawdopodobne (CPMS – *clinical probable multiple sclerosis*), eliminując obecność rozpoznania tak zwanego możliwego SR, co miało być równoważne z klinicznie „wątpliwym” lub „podejrzanym” stwardnieniem rozsianym [18].

Z kolei Poser i wsp. w 1983 r. podali do publicznej wiadomości nowe kryteria diagnostyczne, na podstawie których SR rozpoznawano w oparciu o obserwację kliniczną kolejnych rzutów choroby. W związku z powyższym wyróżniono pięć grup diagnostycznych SR: klinicznie pewne, pewne i wsparte badaniami laboratoryjnymi, klinicznie prawdopodobne SR, wsparte badaniami laboratoryjnymi prawdopodobne SR i brak możliwości rozpoznania SR. Chcąc rozpoznać klinicznie pewne SR, musiały zostać spełnione określone kryteria: dwa rzuty choroby z obecnością

**Tabela I.** Kryteria rozpoznania SM według McDonalda 2001 [24].

Obraz kliniczny	Potrzebne dane dodatkowe
* 2 lub więcej ataków (nawroty) * 2 lub więcej obiektywnych objawów klinicznych	Żadne; dowody kliniczne wystarczą (dodatkowe dowody są pożądane, ale muszą być spójne z MS)
* 2 lub więcej ataków * 1 obiektywny objaw kliniczny	Rozpowszechnianie w przestrzeni, wykazane przez: *MRI *lub dodatnie (płyn mózgowo-rdzeniowy) CSF i 2 lub więcej zmiany w MRI zgodne ze stwardnieniem rozszianym *lub kolejny atak kliniczny obejmujący inną stronę
* 1 atak * 2 lub więcej obiektywnych objawów klinicznych	Rozpowszechnianie w czasie wykazane przez: *MRI *lub drugi atak kliniczny
* 1 atak * 1 obiektywny objaw kliniczny (jednoobjawowa prezentacja)	Rozpowszechnianie w przestrzeni wykazane przez: *MRI *lub pozytywny CSF i 2 lub więcej zmian w MRI zgodnych ze stwardnieniem rozszianym i Rozpowszechnianie w czasie wykazane przez: *MRI *lub drugi atak kliniczny
Naznaczona progresja neurologiczna sugerująca SM (Pierwotnie postępujące MS)	Jeden rok od progresji choroby (ustalenia retrospektywne lub prospektywne) i Dwa z następujących: a. pozytywny MRI mózgu (dziewięć zmian T2 lub więcej zmian T2 z dodatnim WPW); b. pozytywny MRI rdzenia kręgowego (dwie zmiany ogniskowe T2); c. pozytywny CSF

co najmniej dwóch ognisk demielinizacyjnych w badaniu obrazowym. Z kolei, aby rozpoznać pozostałe grupy diagnostyczne SR należało wykonać dodatkowo badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności prążków oligoklonalnych lub badanie elektrofizjologiczne potencjałów wywołanych. Powyższe kryteria nie przewidywały jednak konieczności powtarzania badań dodatkowych w celu wykazania czasowego i lokalizacyjnego rozsziania choroby, a ponadto nie definiowały postaci pierwotnie postępującej. Kryteria Posera i wsp. stanowiły podstawę rozpoznania SR przez ponad 15 lat, jednak pojawienie się nowych metod diagnostycznych, m.in. zwiększenie dostępu do badania MR, wymusiło potrzebę wcześniejszego rozpoznawania choroby [19].

W związku z rozwojem kolejnych technik badania MR na przestrzeni lat zostało utworzonych wiele nowych kryteriów rezonansowych rozpoznania SR. W 1988r. opublikowano kryteria Paty'ego [20], na podstawie których rozpoznanie SR było możliwe przy stwierdzeniu obecności: 4 ognisk uszkodzenia istoty białej (o średnicy  $\geq 3$  mm) w obszarach T2-zależnych lub 3 ognisk, z których jedno było umiejscowione przykomorowo. W badaniach prospektywnych, czułość i swoistość powyższych kryteriów w grupie chorych z CIS (zespół klinicznie izolowany ang.: *clinically isolated syndrome*) oceniono odpowiednio na 95 i 49%.

Następnie w tym samym roku upubliczniono kryteria Fazekasa [21], w których rozpoznanie SR było możliwe po spełnieniu następujących warunków: obecność co najmniej

3 ognisk hiperintensywnych w obszarach T2-zależnych, ale:

1. o średnicy większej niż 6 mm;
2. lokalizacji podnamiotowej i/lub wzdłuż ciała modzelowatego, a także o jajowatym kształcie, długą osią skierowanych prostopadle do komór bocznych, zwłaszcza gdy znajdowały się pomiędzy komorą boczną a korą mózgowia. Czułość i swoistość powyższych badań u chorych z CIS zostały ocenione na 90 i 71%.

Kolejno w 1997 r. pojawiły się kryteria Barkhofa [22] obejmujące następujące założenia: obecność jednej zmiany ujawniającej się po podaniu środka cieniującego lub 9 zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych w przypadku braku zmian wzmacniających się (modyfikacja Tintore — 2000) [23], przynajmniej 1 zmiana zlokalizowana podkorowo, przynajmniej 1 zmiana położona podnamiotowo, obecność co najmniej 3 zmian położonych przykomorowo, o średnicy większej niż 3 mm. W przypadku obecności zmian w rdzeniu kręgowym, 1 zmiana w rdzeniu była równoważna 1 zmianie w mózgowiu.

W 2000 r. *International Panel on MS Diagnosis* pod kierownictwem W. Iana McDonalda przygotował nowe kryteria diagnostyczne SR, które następnie zostały opublikowane w roku 2001 na łamach czasopisma *Annals of Neurology*. Powyższe kryteria odnosiły się przede wszystkim do obiektywnych wykładników rozsziania zmian demielinizacyjnych zarówno w czasie (wieloczasowość – w przypadku wykonania badania MR po 3 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych) stwierdzona przynajmniej jako pojedyncza zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu kontrastu, zlokalizowana



w innym miejscu niż wskazywałyby na to objawy kliniczne, jak i w przestrzeni (wielogniskowość), odnosząc się do kryteriów rezonansowych Barkhoffa i Tintore [24].

Według kryteriów zawartych w tabeli I wyróżniono trzy rodzaje rozpoznania SM: „stwardnienie rozsiane”; „nie-stwardnienie rozsiane” oraz „możliwe stwardnienie rozsiane” – w przypadku, gdy obraz kliniczny wskazywał na SR, ale nie zostały spełnione kryteria dotyczące badań dodatkowych.

#### KRYTERIA REZONANSOWE ROZPOZNANIA SR Z 2001R. [25]

- rozszanie w przestrzeni (DIS);  
- wymagane spełnienie co najmniej 3 z następujących warunków:

- a)  $\geq 1$  ognisko demielinizacji wykazujące wzmocnienie kontrastowe lub  $\geq 9$  ognisk na obrazach T2-zależnych (jeżeli nie stwierdzono ogniska ze wzmocnieniem kontrastowym),
- b)  $\geq 1$  ognisko umiejscowione podnamiotowo,
- c)  $\geq 1$  ognisko przylegające do kory mózgowej,
- d)  $\geq 3$  ogniska umiejscowione okołokomorowo.

Jedno ognisko w rdzeniu kręgowym uznano za równoważne jednemu ognisku w mózgu umiejscowionemu przykomorowo czy podkomorowo. Ponadto ognisko w rdzeniu kręgowym wykazujące wzmocnienie kontrastowe było równoważne ognisku w mózgu wykazującemu wzmocnienie kontrastowe.

#### ROZSIANIE W CZASIE (DIT)

Wymagane spełnienie 1 z następujących warunków:

1. w badaniu MR wykonanym  $\geq 3$  miesiące po wystąpieniu rzutu (odosobnionego zespołu klinicznego) wykryto  $\geq 1$  ognisko demielinizacyjne ze wzmocnieniem kontrastowym, znajdujące się w innej lokalizacji niż odpowiadającej objawom rzutu,
2. w badaniu MR wykonanym w którymkolwiek okresie choroby wykryto nowe ognisko demielinizacji na obrazie T2-zależnym, nieobecne w badaniu referencyjnym wykonanym  $\geq 3$  miesięcy po wystąpieniu rzutu (odosobnionego zespołu klinicznego).

W 2005 roku dokonano rewizji kryteriów McDonalda z uwagi na pewne niedociągnięcia dotyczące zwłaszcza badania MR. W związku z powyższym zespół 14 badaczy z różnych krajów (w tym dziesięciu ze składu Komitetu McDonalda) pod kierunkiem Polmana i wsp. wprowadził nowe algorytmy rozpoznania SR dotyczące wieloczasowości i wielogniskowości zmian demielinizacyjnych. Kryteria te zostały przedstawione poniżej [26].

#### KRYTERIA REZONANSOWE ROZPOZNANIA SR Z 2005 R. [26].

##### ROZSIANIE W PRZESTRZENI (DIS)

1. wymagane spełnienie co najmniej 3 z następujących warunków:

- a.  $\geq 1$  ognisko demielinizacji wykazujące wzmocnienie kontrastowe lub  $\geq 9$  ognisk na obrazach T2-zależnych (jeżeli nie stwierdzono ogniska ze wzmocnieniem kontrastowym),
  - b.  $\geq 1$  ognisko umiejscowione podnamiotowo,
  - c.  $\geq 1$  ognisko przylegające do kory mózgowej,
  - d.  $\geq 3$  ogniska umiejscowione okołokomorowo;
2. jedno ognisko w rdzeniu kręgowym zostało uznane za równoważne jednemu ognisku w mózgu umiejscowionemu podnamiotowo. Ognisko w rdzeniu kręgowym wykazujące wzmocnienie kontrastowe było równoważne ognisku w mózgu wykazującemu wzmocnienie kontrastowe. Ogniska demielinizacji w rdzeniu kręgowym i mózgu można było zsumować, ustalając łączną liczbę ognisk na obrazach T2-zależnych.

##### ROZSIANIE W CZASIE (DIT)

Wymagane spełnienie 1 z następujących warunków:

1. w badaniu RM wykonanym  $\geq 3$  miesiące po wystąpieniu rzutu (odosobnionego zespołu klinicznego) wykryto  $\geq 1$  ognisko demielinizacyjne ze wzmocnieniem kontrastowym, znajdujące się w innej lokalizacji niż odpowiadającej objawom rzutu;
2. w badaniu RM wykonanym w którymkolwiek okresie choroby wykryto nowe ognisko demielinizacji na obrazie T2-zależnym, nieobecne w badaniu referencyjnym wykonanym  $\geq 0$  dni po wystąpieniu rzutu (odosobnionego zespołu klinicznego).

Ponadto zmianie uległy zasady rozpoznawania postaci pierwotnie przewlekłe postępującej, według których należało stwierdzić rok postępu choroby oraz wykazać 2 z 3 poniższych kryteriów:

1. zmiany w badaniu MR głowy (9 zmian w sekwencji T2-zależnej lub alternatywnie 4 i więcej zmian w sekwencji T2-zależnej i nieprawidłowy wynik badania wzrokowych potencjałów wywołanych, WPW);
2. zmiany w MR rdzenia kręgowego;
3. nieprawidłowe badanie PMR (obecność prążków oligoklonalnych lub nieprawidłowy indeks IgG) [26].

Kolejno w 2010 r. ten sam panel ekspertów pod kierownictwem Polmana poddał modyfikacji kryteria diagnostyczne McDonalda z 2005 r., w których uproszczono i skrócono procedurę diagnozowania SR w stosunku do poprzedniej wersji (Tab. II). Powyższe kryteria stanowiły do końca 2017 r. złoty standard w diagnostyce stwardnienia rozsianego, a postawienie na ich podstawie rozpoznania było warunkiem włączenia pacjenta do leczenia w ramach programów lekowych [27]. Należy zauważyć fakt, iż zgodnie z powyższymi kryteriami jedynie diagnoza pierwotnie postępującej postaci SR wymagała badania płynu mózgowo-rdzeniowego i wykonania MR rdzenia kręgowego. Ponadto przy pierwszym typowo przebiegającym izolowanym epizodzie klinicznym sugerującym SR (CIS), umożliwiały one postawienie rozpoznania klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego, pod warunkiem wykazania współistnienia ognisk wzmacniających się po podaniu gadoliny (Gd+) i bez wzmocnienia kontrastowego (Gd-). W pozostałych przypadkach, gdy niezbędne było wyko-

**Tabela II.** Zmodyfikowane kryteria McDonalda rozpoznania stwardnienia rozsianego w modyfikacji Polmana z 2010 r. [27].

Postać rzutowo-remisyjna	
Obraz kliniczny	Potrzebne dane dodatkowe
* 2 lub więcej rzuty choroby (objawy z minimum 2 różnych ognisk (lub) objawy z 1 ogniska i w wywiadzie przebyte objawy rzutu)	Dodatkowe badania nie są wymagane
* 2 lub więcej rzuty choroby (objawy z 1 ogniska)	Rozsianie zmian w przestrzeni (DIS): co najmniej 1 ognisko demielinizacji w obrazach T <sub>2</sub> -zależnych w ≥2 z 4 lokalizacji anatomicznych typowych dla SR: a. przylegające do kory mózgowej, b. okołokomorowe, c. podnamiotowe i d) w rdzeniu kręgowym; (nie bierze się pod uwagę symptomatycznych ognisk umiejscowionych w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym) (lub) oczekiwanie na kolejny rzut
* 1 rzut choroby (objawy z minimum 2 różnych ognisk)	Rozsianie zmian w czasie (DIT): nowe zmiany w sekwencji T2-zależnej lub wzmacniające się po podaniu gadoliny (Gd+) w kolejnym MR w porównaniu z badaniem referencyjnym, niezależnie od czasu wykonania badania, lub równoczesna obecność asymptomatycznych zmian Gd+ i Gd-, niezależnie od czasu wykonania badania; (lub) oczekiwanie na drugi rzut choroby
* 1 rzut choroby (objawy z jednego ogniska – CIS ang. clinically isolated syndrome)	Wskazane wykazanie rozsiania w przestrzeni i czasie w badaniu MR zgodnie z definicjami podanymi powyżej
Postać pierwotnie postępująca	
Stałe pogarszanie się stanu neurologicznego bez aktywności rzutowej.	Rok progresji choroby oraz 2 z 3 poniższych kryteriów: 1. wykazanie rozsiania zmian w mózgu oparte na stwierdzeniu ≥1 ogniska w obrazach T2 zależnych w lokalizacji typowej dla SR (okołokomorowo, podkorowo, podnamiotowo); wykazanie rozsiania zmian w rdzeniu kręgowym oparte na stwierdzeniu ≥2 ognisk w obrazach T2-zależnych, obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym

nianie więcej niż jednego badania obrazowego, możliwe stało się szybsze postawienie rozpoznania, ze względu na zniesienie dotychczas wymaganego kryterium co najmniej 30-dniowego odstępu pomiędzy rzutem klinicznym i badaniem MR. Kolejną kwestią wartą odnotowania jest fakt, iż poprzednio stosowane kryteria diagnostyczne wymagały obiektywnego potwierdzenia wystąpienia ognisk uszkodzenia OUN (w badaniu neurologicznym lub w badaniach dodatkowych), natomiast według modyfikacji z 2010 r. dopuszczono uznanie rzutu SR na podstawie objawów neurologicznych, które wystąpiły w przeszłości (co do których brakowało obiektywnego potwierdzenia) w oparciu o dane z wywiadu uzyskanego od pacjenta. Należy jednak zauważyć, że przed postawieniem ostatecznej diagnozy, co najmniej jeden rzut choroby musiał być potwierdzony obecnością obiektywnych wykładników uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego [27, 28].

W związku z wciąż dokonującym się postępem badań oraz lepszym zrozumieniem patologii i przebiegu stwardnienia rozsianego uznano, że dotychczas obowiązujące definicje przebiegu klinicznego SR mogą nie odzwierciedlać w dostatecznym stopniu nowo zidentyfikowanych klinicznych aspektów choroby. Spowodowało to opracowanie w 2013 r. przez grupę ekspertów pod kierownictwem F. D. Lublina nowego podziału klinicznego stwardnienia rozsianego. Wyodrębniono w nim dwa główne typy przebiegu klinicznego choroby: rzutowo-remisyjny i po-

stępujący, a każdy z powyższych typów został dodatkowo skategoryzowany jako aktywny i nieaktywny. Aktywność w rzutowo-remisyjnej postaci choroby została określona na podstawie rzutów klinicznych i/lub aktywności w badaniu MR (obecne zmiany w obrazach T1- zależnych wzmacniające się po podaniu kontrastu lub nowe albo jednoznacznie powiększające się zmiany w sekwencji T2-zależnej oceniane co najmniej raz w roku). W przypadku gdy ocena w zalecanym odstępie czasu nie byłaby możliwa, zdefiniowano aktywność jako „nieokreśloną”. Należy nadmienić, iż CIS został włączony do spektrum postaci rzutowo-remisyjnej SR. Z kolei w postaci postępującej aktywność choroby sprecyzowano jako występowanie w czasie ostatnich 12 miesięcy progresji objawów neurologicznych, bez okresu remisji. Zaproponowano więc użycie terminu pogorszenie zamiast progresja, szczególnie wśród pacjentów z rzutami choroby, zastrzegając termin „progresja” tylko dla tych przypadków, u których obserwowano pogorszenie stanu neurologicznego w wyniku stopniowego, powolnego narastania stopnia niesprawności [14].

W związku z dokonującym się postępem w wielu dziedzinach technologii MR, członkowie grupy MAGNIMS w 2016 r. zaproponowali zmianę części kryteriów neuroobrazowania dotyczących rozsiania zmian demielinizacyjnych w przestrzeni. Według zmodyfikowanych kryteriów radiologicznych rozpoznania SR, rozsianie przestrzenne zmian demielinizacyjnych można było potwierdzić wy-

kazując obecność powyższych zmian w co najmniej 2 z 5 obszarów ośrodkowego układu nerwowego:

- ≥3 zmiany okołokomorowo
  - ≥1 zmiana podnamiotowo
  - ≥1 zmiana w rdzeniu kręgowym
  - ≥1 zmiana w nerwie wzrokowym
  - ≥1 zmiana w korze mózgowej lub przylegająca do kory [30].
- Analizując powyższe modyfikacje, należy zauważyć fakt, iż do potwierdzenia obecności zmian położonych okołokomorowo, jako kryterium rozszania przestrzennego, zwiększono liczbę ognisk z 1 do minimum 3 oraz dodano nową lokalizację w nerwie wzrokowym. Ustalono również podział zmian demielinizacyjnych na symptomatyczne i asymptomatyczne w celu określenia ich rozszania w czasie i przestrzeni. Natomiast w przypadku, gdy pacjent wykazywał objawy zajęcia pnia mózgu, rdzenia kręgowego lub zapalenia nerwu wzrokowego zmiany uwidocznione w badaniu MR były wliczane do ogólnej liczby ognisk demielinizacyjnych. Ponadto w przypadku pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego należało stosować te same kryteria rozszania przestrzennego, jak w postaci o początku rzutowym. Natomiast w sytuacjach dotyczących przypadków niepewnych klinicznie postaci pierwotnie postępującej SR, należało rozważyć analizę płynu mózgowo-rdzeniowego. Warto zasignalizować również fakt, iż pozostawiono bez modyfikacji kryteria neuroobrazowe rozszania czasowego oraz stwierdzono, iż obecne tzw. „czarne dziury” niewykazujące wzmocnienia kontrastowego, nie mogły być traktowane jako alternatywne kryterium „rozszania w czasie” u osób dorosłych. Dodatkowo ustalono, że w przypadku pacjenta z odosobnionym zespołem radiologicznym (który spełniał kryteria „rozszania w czasie i przestrzeni”), rozpoznanie SR było możliwe po wystąpieniu rzutu klinicznego [29, 31].

Z uwagi na niezadawalającą czułość i specyficzność dotychczasowych kryteriów diagnostycznych SR, w lutym bieżącego roku na łamach *The Lancet Neurology* podano kolejną aktualizację kryteriów McDonalda, tym razem z 2017 roku (Tab. III) [32]. Ustalono m. in., iż u pacjentów z CIS, spełniających kryteria radiologiczne SR dla rozszania w przestrzeni, przy obecności prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym i pomimo braku informacji na temat rozszania w czasie, obecnie możliwe jest rozpoznanie SR.

Zmodyfikowane kryteria radiologiczne rozszania w czasie (DIT) i przestrzeni (DIS), 2017 r. [32].

- rozszanie w przestrzeni manifestujące się jako obecność jednej lub więcej zmian w sekwencji T2, które są charakterystyczne dla stwardnienia rozsianego w ≥2 z 4 obszarów ośrodkowego układu nerwowego:
  - okołokomorowo,
  - w korze lub podkorowo,
  - podnamiotowo,
  - w rdzeniu kręgowym;
- rozszanie w czasie manifestujące się poprzez: jednoczesną obecność zmian wzmocniających się po gadolinie i nie wzmocniających się po podaniu kontrastu lub przez nowe zmiany w sekwencji T2 lub zmiany ulegające wzmocnieniu kontrastowemu w kolejnych badaniach MR.

Ponadto należy zaznaczyć, iż w nowych kryteriach diagnostycznych objawowe i bezobjawowe zmiany w badaniu MR mogą być brane pod uwagę przy ustalaniu rozszania w czasie i przestrzeni, z wyjątkiem zmian demielinizacyjnych w nerwie wzrokowym u pacjentów z pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego. Kryteria diagnostyczne dotyczące pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w modyfikacji z 2017r. pozostały bez zmian w stosunku do roku 2010, z wyjątkiem usunięcia konieczności rozróżnienia między objawowymi a bezobjawowymi zmianami w badaniu MR i z uwzględnieniem obecności zmian korowych. Wykazując rozszanie w przestrzeni, ogniska korowe należy traktować równorzędnie z podkorowymi [32].

## WNIOSKI

Stwardnienie rozsiane pozostaje nadal jedną z najczęstszych przewlekłych, a zarazem postępujących chorób neurodegeneracyjnych OUN, której przebiegu nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. Jednakże ważne jest, aby uzmysłowić sobie fakt, iż pomimo obecności tego samego typu choroby każdy pacjent choruje inaczej, a różnice te wynikają głównie z lokalizacji ognisk demielinizacyjnych w obrębie OUN. W oparciu o przedstawione powyżej kryteria diagnostyczne SR można stwierdzić, iż na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat czas niezbędny do rozpoznania choroby, uprzednio znacznie wydłużony, związany z wyczekiwaniem kolejnych objawów SR, stał się zdecydowanie krótszy, a rozpoznanie można postawić jeszcze przed wystąpieniem kolejnego rzutu SR, co umożliwia wcześniejsze włączenie leków modyfikujących przebieg choroby.

## PIŚMIENNICTWO

- Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:201-211.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-1024.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2002;359:1221-1231.
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004;3:104-110.
- Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(12 Suppl):3-9.
- Salveti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:201-216.
- Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med.* 2007;204:2899-2912.
- Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:268-277.
- Maggs FG, Palace J. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? *Mult Scler.* 2004;10:326-329.
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17: 210-218.
- O'Connor P. Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 2002;59(6 Suppl. 3):S1-S33.
- Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:423-447.



**Tabela III.** Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego – kryteria McDonalda 2017 r. [32].

Obraz kliniczny	Potrzebne dane dodatkowe
* 2 lub więcej rzuty choroby (objawy z minimum 2 różnych ognisk)	Dodatkowe badania nie są wymagane.
* 2 lub więcej rzuty choroby (objawy z 1 ogniska i w wywiadzie przebyte objawy rzutu z innej lokalizacji anatomicznej)	Dodatkowe badania nie są wymagane.
* 2 lub więcej rzuty choroby (objawy z 1 ogniska)	Wykazanie rozsiania zmian w przestrzeni (DIS) w badaniu rezonansu magnetycznego (lub) oczekiwanie na kolejny rzut
* 1 rzut choroby (objawy z minimum 2 różnych ognisk)	Wykazanie rozsiania zmian w czasie (DIT) w badaniu rezonansu magnetycznego (lub) oczekiwanie na drugi rzut choroby (lub) obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym
* 1 rzut choroby (objawy z jednego ogniska – CIS)	Wykazanie rozsiania w przestrzeni w badaniu rezonansu magnetycznego i wykazanie rozsiania w czasie lub obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym

- Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: prospects and promise. *Ann Neurol.* 2013;74:317-327.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112:133-146.
- Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive – relapsing and relapsing–progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122:1941-1950.
- Selmaj K. Stwardnienie rozsiane — kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005;1, 3:99-105.
- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 1965;122:552-568.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13:227-231.
- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology.* 1988;38:180-185.
- Fazekas F, Offenbacher H., Fuchs S., Schmidt R., Niederkorn K., Horner S., Lechner H. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology.* 1988;38:1822-1825.
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997;120:2059-2069.
- Tintoré M, Rovira A, Martinez MJ et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:702-706.
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-127.
- Simon JH, Li D, Traboulsee A et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:455-461.
- Polman CH, Reingold SC, Edan C et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;56:840-846.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.
- Nielsen JM, Uitdehaag BM, Korteweg T, Barkhof F, Polman CH. Performance of the Swanton multiple sclerosis criteria for dissemination in space. *Mult Scler.* 2010;16:985-987.
- Rovira A, Wattjes MP, Tintore M et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:471-482.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
- Wattjes MP, Rovira A, Miller D et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:597-606.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

**Konflikt interesów:**

Wszystcy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

**AUTOR KORESPONDUJĄCY****Aleksandra Pietruczuk**

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,  
ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin;  
tel. +48 81 7244720;  
fax. +48 81 7244540  
e mail: pietruczukaleksandra@wp.pl

**Nadesłano:** 04.07.2018

**Zaakceptowano:** 02.08.2018



PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## WSPÓŁCZESNE LECZENIE NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH

### CURRENT TREATMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS

**Barbara Bober<sup>1</sup>, Martyna Zaleska<sup>2</sup>, Maciej Kołodziej<sup>1</sup>, Elżbieta Deptuła-Krawczyk<sup>1</sup>, Marek Saracyn<sup>1</sup>**<sup>1</sup>KLINIKA ENDOKRYNOLOGII I TERAPII IZOTOPOWEJ WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY W WARSZAWIE, WARSZAWA, POLSKA<sup>2</sup>WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

#### STRESZCZENIE

Nowotwory neuroendokrynne (NEN – *neuroendocrine neoplasms*) to rzadko występujące nowotwory, których częstość ocenia się na około 35 przypadków/100000. W ostatnim trzydziestolecu zaobserwowany jednak został pięciokrotny wzrost częstości zachorowań na NEN. Obecnie jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie NEN jest leczenie chirurgiczne. Wykorzystywane są również operacje laparoskopowe i zabiegi endoskopowe. Nowotwory te wykrywane są zwykle już w zaawansowanym stadium, z przerzutami odległymi, kiedy postępowanie chirurgiczne nie jest już możliwe. W tej grupie pacjentów wykorzystywane są terapie systemowe oraz miejscowe, takie jak analogi somatostatyny, chemioterapia czy terapie celowane. Wybór odpowiedniej metody zależy nie tylko od lokalizacji nowotworu i jego wielkości, ale również objawów klinicznych wywoływanych przez sam guz lub substancje przez niego wydzielane. Nadzieje wiąże się z nowymi terapiami uwarunkowanymi molekularnie i terapiami obecnie badanymi, wykorzystującymi m.in. wirusy onkolityczne.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nowotwory neuroendokrynne, leczenie chirurgiczne, leczenie systemowe, chemioterapia

#### ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasms (NEN) are group of rare neoplasms, which frequency is estimated on about 35 cases/100000. Though, during last 30 years the number of NEN new cases increased five-times. Nowadays the only method which allows to cure NEN is surgical treatment. Laparoscopic surgery and endoscopic treatment are also used. These neoplasms are usually diagnosed in advanced stadium, with distant metastases, when surgery is not an option. In this group of patients systemic and local therapies are used, such as somatostatin analogues, chemotherapy or targeted therapy. The choice of proper method is determined not only by neoplasm's localization or its size, but also clinical symptoms caused by tumor itself or by substations released by it. One place hopes in novel molecular-based therapies and currently investigated therapies using i.a. oncolytic viruses.

**KEY WORDS:** neuroendocrine neoplasms, surgical treatment, systemic treatment, chemotherapy

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1372-1378

#### WSTĘP

Nowotwory neuroendokrynne (NEN – *neuroendocrine neoplasms*) to zwykle guzy wolno rozwijające się. Niestety, najczęściej rozpoznawane są w zaawansowanym stadium, kiedy obecne są już przerzuty odległe. W związku ze stopniowym poszerzaniem się wiedzy dotyczącej biologii tych nowotworów obserwuje się obecnie postęp w zakresie zarówno ich diagnostyki, jak i leczenia. Charakteryzują się one różnicowaniem w kierunku komórek układu neuroendokrynnego, co wiąże się również z wydzielaniem peptydów charakterystycznych dla poszczególnych układów. Co więcej, może to wywoływać pewne charakterystyczne zespoły objawów [1]. Należy pamiętać, że jedyną dostępną współcześnie opcją terapeutyczną pozwalającą na całkowite wyleczenie chorych z NEN jest zabieg operacyjny. Z uwagi na fakt, że większość przypadków wykrywanych jest już w stadium zaawansowanym, gdy doszczętna resekcja zmiany nie jest możliwa, na tym etapie stosowane są inne metody leczenia, takie jak np.: terapia analogami somatostatyny, chemioterapia bądź leczenie celowane.

#### LECZENIE CHIRURGICZNE NEN ZLOKALIZOWANYCH W TRZUSTCE

Leczenie operacyjne w przypadku guzów neuroendokrynnych zlokalizowanych w trzustce pozostaje postępowaniem z wyboru. Decyzje dotyczące rodzaju proponowanej choremu operacji oparte są na stopniu złośliwości guza. Zależą również od jego rozmiaru, lokalizacji, naciekania sąsiednich narządów oraz ewentualnej obecności przerzutów odległych. Ponadto bierze się również pod uwagę stan ogólny chorego i możliwość kontroli objawów klinicznych. Zabieg operacyjny może mieć charakter radykalny bądź też paliatywny, mający na celu poprawę jakości życia chorego [2].

W przypadku zmian nieczynnych hormonalnie zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*) wielkość guza koreluje z jego potencjalną złośliwością. W przypadku zmian o średnicy mniejszej niż 2 cm, niskim indeksie proliferacyjnym – Ki-67% (bezobjawowa zmiana G1 lub G2), przy braku radio-

logicznych cech złośliwości, lokalizacji w głowie trzustki, to takie zmiany możemy obserwować [3]. Jeśli wykryty zostanie guz o średnicy przekraczającej 2 cm, zalecane jest postępowanie oszczędzające mięsz trzustki lub rozległa resekcja [3]. Niezależnie od wielkości zmiany, jeśli wywołuje ona objawy, zaleca się jej usunięcie [2].

Jeśli guz położony jest w głowie trzustki wykonuje się zwykle pankreatoduodenektomię. W przypadku nowotworów położonych w trzonie lub ogonie narządu zalecane jest wykonanie resekcji obwodowej, z lub bez usunięcia śledziony [2]. W piśmiennictwie znajdujemy doniesienia potwierdzające, że w przypadku zmian małych i dobrze odgraniczonych możliwe jest wykonanie resekcji nietypowych, włączając w to wyłuszczenie i resekcję środkowego segmentu [4, 5]. Należy podkreślić, że wyłuszczenie jest możliwe w przypadku zmian zlokalizowanych w odległości co najmniej 3 mm od przewodu Wirsunga, gdyż konieczne jest zachowanie jego ciągłości [6, 7]. Uszkodzenie lub zamknięcie przewodu trzustkowego niesie za sobą ryzyko takich powikłań jak ostre pooperacyjne zapalenie trzustki i przetoka trzustkowa [2]. Memeo i wsp. opublikowali również przegląd piśmiennictwa, w którym przeanalizowali 12 artykułów z danymi dotyczącymi łącznie prawie 600 chorych, mający na celu ocenę możliwości wykonania i bezpieczeństwa laparoskopowych resekcji NEN trzustki. W swoich wynikach autorzy donoszą o porównywalnym czasie trwania operacji i porównywalnej utracie krwi w przypadku operacji laparoskopowych i klasycznych. Liczba konwersji zależała od ośrodka wykonującego zabieg, a średni odsetek konwersji wynosił 13,7%, i w większości przypadków decyzja ta podyktowana była trudnościami w resekcji zmiany [8]. Z uwagi na fakt, że guzy trzustki często są zmianami złośliwymi, w trakcie resekcji zmiany należy usunąć regionalne węzły chłonne. Obecnie uważa się, że nie powinno się operować rozsianych NET trzustki G3 [9].

W przypadku NEN trzustki wydzielających gastrynę, czyli gastrinoma, które w 60–90% przypadków są guzami złośliwymi, istnieją wskazania do regionalnego usunięcia węzłów chłonnych. Guzy te lokalizują się głównie w głowie trzustki [10, 11]. Zależnie od umiejscowienia i wielkości guza zakres zabiegów waha się od wyłuszczenia, resekcji środkowego segmentu lub resekcji dystalnej do pankreatoduodenektomii [2]. Norton i wsp. oceniali wartość wykonywania operacji w grupie pacjentów ze sporadycznie wykrytym zespołem Zollingera-Ellisona i negatywnymi wynikami badań diagnostyki obrazowej [12]. Autorzy w swojej pracy wykazali, że aż 98% NEN zostało znalezionych w trakcie operacji przez doświadczonych chirurgów. W ten sposób wyleczono 46% chorych, co daje wyniki porównywalne z grupą osób, u których zmiany zlokalizowane zostały w trakcie przedoperacyjnej diagnostyki obrazowej [12]. Należy podkreślić fakt, że NEN wydzielające gastrynę często są zmianami mnogimi i mogą występować w dwunastnicy, dlatego zaleca się wykonanie duodenektomii i dokładnego badania jamy brzusznej oraz pola trzustkowo-dwunastniczego [2, 3]. Ponadto, w przypadku gastrinoma wykazano, że resekcja węzłów chłonnych może wydłużać przeżycie, zatem sugeruje się, by resekować węzły chłonne okolicy guza w trakcie każdej

operacji [2]. Podobny zakres operacji i schemat postępowania zalecany jest w przypadku rzadko i bardzo rzadko występujących NEN trzustki hormonalnie czynnych [2].

Kolejnym typem NEN, często zlokalizowanym w trzustce, jest guz wydzielający insulinę, czyli insulinoma. Zmiany te, które w 90% przypadków są łagodne, nie wymagają zwykle resekcji regionalnych węzłów chłonnych [2]. Ponadto zwykle możliwe jest wyłuszczenie guza. Jeśli podejrzewa się charakter złośliwy guza lub mamy do czynienia ze wznową, zalecane jest leczenie radykalne, łącznie z resekcją ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych [2].

W celu zmniejszenia nasilenia objawów i redukcji masy guza w przypadku chorych z zaawansowanymi czynnymi hormonalnie NEN trzustki, jeśli możliwe jest usunięcie co najmniej 90% masy guza, zaleca się operacje cytoredukcyjne [2]. Dotyczy to również chorych z przerzutami zlokalizowanymi w wątrobie [13]. Zastosować można również ablację prądem o wysokiej częstotliwości, krioablację i ablację mikrofalową – wszystkie znajdują zastosowanie w przypadku zmian o średnicy nie przekraczającej 5 cm [14]. Za bezpieczne w grupie pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby uznawane są również: selektywna embolizacja tętnicy wątrobowej, chemoembolizacja i embolizacja z użyciem radioizotopu [15, 16].

Wyselekcjonowanych chorych z nasilonymi objawami związanymi z produkcją hormonów kwalifikować można do przeszczepienia wątroby. Korzyści z takiego postępowania odnoszą zwłaszcza osoby poniżej 50. roku życia, z guzami o niskiej ekspresji Ki-67 oraz niemające przerzutów poza wątrobą [17].

Brak jest konsensusu co do optymalnego schematu postępowania w przypadku NEN G3 i raków neuroendokrynnych zlokalizowanych w trzustce. Opiswane w piśmiennictwie znaczne różnice w skuteczności leczenia tych guzów związane są najpewniej ze znaczną różnorodnością zmian w obrębie tej grupy [2].

## **LECZENIE ENDOSKOPOWE I CHIRURGICZNE NEN ZLOKALIZOWANYCH W ŻOŁĄDKU, JELICIE CIENKIM LUB JELICIE GRUBYM**

Szacuje się, że endoskopowo usunąć można około 20% NEN zlokalizowanych w żołądku, 10% NEN zlokalizowanych w dwunastnicy i aż 70% NEN odbytnicy [18]. Do wycięcia endoskopowego powinny być kwalifikowane tylko zmiany ograniczone do błony śluzowej i podśluzowej [18]. Nie jest zalecane wykonywanie klasycznej polipektomii z wykorzystaniem pętli do elektrokoagulacji, gdyż jej wykorzystanie często prowadzi do otrzymywania dodatniego marginesu resekcji [18]. W wytycznych sugeruje się, że optymalnym jest wykonanie resekcji błony śluzowej lub endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej. Najczęstszymi powikłaniami związanymi z wykorzystaniem wyżej wymienionych metod są krwawienie i perforacja, obserwowane odpowiednio w 7 i 5% przypadków, a częściej zdarzają się one przy resekcji zmian zlokalizowanych w żołądku lub dwunastnicy, niż w NEN odbytnicy [18]. W piśmiennictwie dostępne są dane sugerujące wyższy odsetek resekcji

R0 w przypadku wykorzystania endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej, a zatem powinna być ona uważana za metodę z wyboru w przypadku decyzji o leczeniu endoskopowym NEN [18, 19].

Metody endoskopowe znajdują swoje zastosowanie również w przypadku leczenia paliatywnego NEN. Wykorzystywane jest między innymi protezowanie dróg żółciowych lub przewodu pokarmowego, w przypadku ich niedrożności, tamowanie krwawienia lub neurolyza splotu trzewnego pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej w przypadku dolegliwości bólowych [18].

### NEN ŻOŁĄDKA

W przypadku wysoko zróżnicowanych NEN o średnicy do 1 cm zalecana jest obserwacja i kontrolne wykonywanie badania endoskopowego co rok lub endoskopowe wycięcie zmiany. Natomiast, jeśli średnica wysoko zróżnicowanego guza przekracza 1 cm, a w endoskopowym badaniu ultrasonograficznym nie jest opisywane naciekanie mięśniówki, metodą z wyboru jest endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa, a następnie wykonywanie kontrolnego badania endoskopowego co 12 miesięcy [20, 21]. W przypadku zmian głęboko naciekających ścianę narządu lub nowotworów typu 3 zalecany jest zabieg chirurgiczny [21].

### NEN DWUNASTNICY

Podobnie jak w przypadku NEN żołądka, jeśli mamy do czynienia ze zmianą o średnicy nie przekraczającej 1 cm, po wykluczeniu przerzutów, możemy kwalifikować chorego do endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej. W przypadku guzów o średnicy 1–2 cm bez przerzutów sugerowane jest wycięcie miejscowe zmiany. Guzy o średnicy powyżej 2 cm i każdy guz dający przerzuty powinien być kwalifikowany do radykalnego zabiegu chirurgicznego [21].

### NEN JELITA CIENKIEGO

W przypadku NEN o takiej lokalizacji postępowaniem z wyboru jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja jelita z limfadenektomią. Może być ona wykonana zarówno jako postępowanie radykalne, jak i operacja cytoredukcyjna, jeśli możliwe jest zmniejszenie masy guza o około 90% [22]. Należy dążyć do usunięcia ogniska pierwotnego, nawet w przypadku stwierdzenia przerzutów do wątroby, kiedy to należy również podjąć próbę ich resekcji lub wyluszczenia [23].

### NEN WYROSTKA ROBACZKOWEGO

Nowotwór neuroendokryny wyrostka robaczkowego może być również wskazaniem do wykonania prawostronnej hemikolektomii. Zabieg ten wskazany jest w przypadku zmian o średnicy przekraczającej 2 cm o stopniu dojrzałości G1 lub G2, położenia guza u podstawy wyrostka (co nie jest związane z samą zmianą, a z wyższym ryzykiem powikłań pooperacyjnych, niż w przypadku klasycznej

appendektomii), NEN naciekających kreskę wyrostka, obecności guza w marginesie resekcji lub wątpliwości co do doszczętności operacji oraz zmian naciekających naczynia krwionośne, naczynia chłonne lub nerwy [24]. Jeśli chory ma przerzuty do wątroby, zalecane jest wykonanie prawostronnej hemikolektomii i usunięcie przerzutów, również paliatywne przy pomocy np. chemoembolizacji [23–25].

### NEN OKRĘŻNICY

W przypadku NEN okrężnicy zalecenia dotyczące jego leczenia chirurgicznego są analogiczne do rekomendacji leczenia gruczolakoraka. Jeśli u chorego nie stwierdza się przerzutów odległych, rekomendowane jest by wykonać operację resekcyjną wraz z limfadenektomią. Jeśli uwi-docznione zostaną przerzuty odległe, a guz ma cechę G1 lub G2, zalecana jest resekcja wraz z limfadenektomią lub maksymalna cytoredukcja NEN. Jeśli NEN nacieka przylegające narządy, powinno się wykonać wycięcie wielonarządowe w połączeniu z lewo- lub prawostronną hemikolektomią [26].

### NEN ODBYTNICY

Tylko około 30% NEN odbytnicy nie kwalifikuje się do leczenia endoskopowego. Wtedy chorym proponowane są klasyczne techniki, takie jak przednia niska resekcja odbytnicy i brzuszno-krzyżowa lub brzuszno-kroczo- wa amputacja odbytnicy. Ponadto wykorzystywane są metody małoinwazyjne, np. przezodbytowa endoskopowa mikrochirurgia. Wykonywane są również operacje resekcyjne z dostępu laparoskopowego [26].

Leczenie endoskopowe lub metody mikrochirurgiczne zarezerwowane są dla wysoko zróżnicowanych zmian o średnicy poniżej 1 cm, w przypadku których nie stwierdza się zajęcia węzłów chłonnych. Wskazania do postępowania małoinwazyjnego można poszerzyć do zmian o średnicy nieprzekraczającej 2 cm, jeśli brak jest niekorzystnych czynników rokowniczych [26]. Zainteresowanie budzi obecnie przezodbytowa endoskopowa mikrochirurgia, gdyż w piśmiennictwie znajdziemy dane świadczące o możliwości uzyskania wolnych marginesów w badaniu histopatologicznym aż u 97, do nawet 100% chorych [27, 28].

Operacją z wyboru w przypadku zmian o średnicy przekraczającej 2 cm, a według niektórych autorów 1,5 cm, jest przednia resekcja odbytnicy z całkowitym wycięciem mezorektum, z ewentualnym wyłonieniem stomii protekcyjnej [26]. Operacja radykalna zalecana jest również w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych takich, jak: wysoki indeks mitotyczny nowotworu, naciekanie naczyń limfatycznych lub krwionośnych lub dodatnia ekspresja HES77 [29, 30]. Warto pamiętać, że nawet w przypadku guzów zaklasyfikowanych jako T3 lub T4, wraz z zajęciem lokalnych węzłów chłonnych, możliwe jest osiągnięcie doszczętności onkologicznej, jeśli tylko nie stwierdza się przerzutów odległych [26]. Amputacja



brzuszo-kroczoza lub brzuszo-krzyżowa jest operacją z wyboru w przypadku zmian zlokalizowanych nisko lub naciekających zwieracze. W piśmiennictwie sugeruje się, aby przyjąć średnicę guza 15 mm za punkt odcięcia, kiedy to podejmowane są decyzje czy wykonać resekcję miejscową, czy też brzuszo-kroczożową amputację odbytnicy. W wyżej wymienionym przypadku wykonanie dyssekcji podśluzówkowej obarczone jest znacznym ryzykiem niepowodzenia onkologicznego, a w sytuacjach szczególnych, takich jak na przykład brak zgody pacjenta na zabieg radykalny, sugerowane jest wykonanie raczej interwencji z zakresu przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii [26]. W wytycznych sugeruje się, aby w przypadku NEN zaawansowanych miejscowo i systemowo nie wykonywać radykalnych operacji, gdyż w tej grupie chorych przeżycie wynosi 6–9 miesięcy od momentu rozpoznania [26, 31]. Operacje paliatywne wykonywane są w przypadku niedrożności przewodu pokarmowego wywoływanej przez zmianę lub krwawienia z guza niepoddającego się miejscowej hemostazie [26].

## LECZENIE SYSTEMOWE

### ANALOGI SOMATOSTATYNY

Wprowadzenie analogów somatostatyny do terapii uważane jest za największy postęp w leczeniu wysokozróżnicowanych NEN przewodu pokarmowego [18]. Swoją efekt antyproliferacyjny wywierają one bezpośrednio poprzez wiązanie się z receptorem somatostatynowym, co powoduje m.in. zatrzymanie cyklu komórkowego oraz efekt proapoptotyczny oraz pośrednio, poprzez zahamowanie angiogenezy, zahamowanie wydzielania hormonów i działania immunomodulacyjne [32]. Analogi somatostatyny początkowo wykorzystywane były głównie do leczenia objawowego NEN [33]. Redukują one sekrecję hormonów i innych substancji hormonalnie czynnych, przez co kontrolują objawy choroby oraz istotnie poprawiają jakość życia chorych [18]. Preparaty długodziałające pozostają leczeniem z wyboru w przypadku występowania objawów zespołu rakowiaka, glukagonoma lub VIPoma, natomiast preparaty krótko działające znajdują zastosowanie m.in. w leczeniu przełomu rakowiaka [18].

Możliwość stabilizacji choroby potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślełą próbą. Pierwsze z nich, ukryte pod nazwą PROMID, objęło analizą 85 chorych z wysoko zróżnicowanymi NEN ze środkowej części prajelita (tzw. *midgut*), zarówno czynnymi, jak i nieczynnymi hormonalnie, z przerzutami. W badaniu tym stosowano oktreotyd, co wiązało się z wydłużeniem średniego czasu do progresji guza oraz stabilizacją choroby u 2/3 chorych po 6 miesiącach leczenia. Autorzy tej pracy donoszą również o istotnym wydłużeniu mediany czasu do progresji, który to w grupie otrzymującej analog somatostatyny wynosił 14,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej 6 miesięcy. W badaniu tym uzyskano stabilizację wzrostu guza, co wiązało się z przedłużonym czasem do progresji [34]. Do drugiego

badania nazwanego CLARINET włączono 204 chorych z NET G1 i G2 nieczynnymi hormonalnie. W trakcie 2-letniego leczenia lanreotydem zaobserwowano brak progresji choroby lub śmierci u 65% osób w grupie badanej, w porównaniu do 33% w grupie kontrolnej. Leczenie analogiem somatostatyny istotnie statystycznie wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, której to nie osiągnięto w grupie otrzymującej placebo, a w grupie badanej wynosiła 18 miesięcy [35]. Na podstawie wyżej wymienionych badań sugeruje się wykorzystanie analogów somatostatyny zarówno w stabilnej, jak i progresywnej chorobie oraz również w chorobie o nieustalonym jeszcze przebiegu. Jest to obecnie terapia pierwszego rzutu w NEN ze środkowej części prajelita i trzustki [18]. Są to preparaty na ogół dobrze tolerowane, a działania niepożądane związane z ich stosowaniem są rzadko odnotowywane [18].

### CHEMIOTERAPIA

Dostępny jest szereg protokołów chemioterapii w przypadku wysoko zróżnicowanych NEN G1 i G2. Oparte są one głównie na lekach alkilujących (takich jak streptozocyna, dakarbazyna i temozolomid) w monoterapii lub w połączeniu z antymetabolitami (np. 5-fluorouracylem lub kapecytabiną). Warto podkreślić, że w piśmiennictwie brak jest danych sugerujących wybór optymalnego schematu leczenia i odpowiedniej kolejności wyboru terapii [33]. Chemioterapia jest rozważana wyłącznie w grupie pacjentów z zaawansowaną chorobą, a jej miejsce zależy od stopnia zróżnicowania guza, jego umiejscowienia, dynamiki rozwoju choroby, stanu ogólnego chorego i chorób współistniejących [18]. Warto zauważyć, że w piśmiennictwie zagranicznym sugeruje się wykorzystanie schematów opartych na streptozocynie. Lek ten obecnie jest niezarejestrowany i niedostępny w Polsce, a wykorzystywane są schematy oparte na temozolamidzie i kapecytabinie (CAPTEM) [18]. Chemioterapia pozostaje do rozważenia w przypadku NEN trzustki u chorych, u których obserwuje się progresję choroby w trakcie leczenia analogami somatostatyny lub przy niepowodzeniu terapii celowanych. U osób z chorobą zagrażającą wydolności narządu lub z silnymi i trudnymi do opanowania objawami można włączyć terapię dwulekową [18]. W przypadku NEN innych części przewodu pokarmowego chemioterapia powinna być, zgodnie z wytycznymi, rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych możliwości, a jej stosowanie powinno zostać ograniczone do łagodzenia objawów choroby [18].

### NOWE TERAPIE UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE

Leki te uważane są za efektywną i bezpieczną terapię w grupie osób z NEN. Ich mechanizm działania polega między innymi na blokowaniu czynności receptorów związanych z procesem angiogenezy, proliferacją komórek nowotworowych lub przerzutowaniem [18].

Do tej grupy leków zaliczany jest między innymi ewerolimus – selektywny inhibitor szlaku m-TOR (*mammalian*



*target of rapamycin*). Hamuje on proliferację komórek nowotworowych i spowalnia wzrost guza. Lek ten zarejestrowany jest m.in. do leczenia chorych z NEN zlokalizowanych w trzustce. W piśmiennictwie znajdujemy dane, że wydłuża on medianę czasu przeżycia bez progresji choroby do 11 miesięcy, w porównaniu do 4,6 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Ewerolimus został również zarejestrowany do leczenia chorych z progresywnymi NEN zlokalizowanymi w jelitach lub w płucach. Co więcej, uważa się, że występuje synergizm przy stosowaniu ewerolimusu w połączeniu z analogami somatostatyny, a kombinacja ta stosowana jest zwykle w grupie osób z postępującą chorobą [33].

Również sunitynib – inhibitor receptora kinazy tyrozynowej zaliczany jest do leków z grupy nowych ukierunkowanych molekularnie terapii. W międzynarodowym badaniu z randomizacją, kontrolą placebo i podwójnie ślełą próbą, do którego włączono ponad 170 osób, wykazano skuteczność sunitynibu co do wydłużania czasu wolnego od progresji choroby oraz zmniejszenia liczby zgonów w przypadku chorych z NEN o lokalizacji trzustkowej [36]. Brak jest obecnie danych dostępnych w piśmiennictwie oceniających skuteczność sunitynibu w przypadku NEN zlokalizowanych poza trzustką.

Z uwagi na fakt, że NEN są guzami o dobrym unaczynieniu i wysokiej ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) i receptorów dla niego, przeprowadzono badania mające na celu ocenę skuteczności zastosowania bewacyzumabu, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi preparatami uprzednio opisanymi już w tym artykule. Bewacyzumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem łączącym się z VEGF w krwi pacjentów i zapobiegającym jego przyłączeniu się do receptorów. Nie wykazano jednak korzyści płynących z jego stosowania [33].

## ZNAKOWANE RADIOIZOTOPOWO ANALOGI SOMATOSTATYNY

Większość NEN wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych, a substancje będące znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny pozwalają na zarówno zobrazowanie, jak i leczenie tych nowotworów [33]. Do leczenia przy pomocy tych substancji kwalifikowani są chorzy z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi guzami neuroendokrynnymi w stopniu złośliwości G1 lub G2. Obecnie brak jest wskazań do stosowania takiej terapii w przypadku osób po radykalnym leczeniu operacyjnym [18]. Brak jest również jednoznacznych danych określających rolę leczenia radioizotopowego w nowotworach zróżnicowanych, o wysokim indeksie mitotycznym [18]. Obecnie wykorzystywane są głównie DOTA-Tyr3-okreotyd i DOTA-Tyr3-okreotate znakowane lutetem 177 lub itrem 90. W piśmiennictwie znajdujemy dane pochodzące z badań klinicznych bez randomizacji mówiące, że częściowe lub całkowite remisje można uzyskać u 8–46% chorych otrzymujących tę terapię, a mediana czasu wolnego od wystąpienia progresji wynosi 25–36 miesięcy [18].

W 2017 roku opublikowano wyniki badania NETTER-1. Było to badanie 3. fazy dotyczące stosowania znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny (<sup>177</sup>Lu-Dotatate) w dawce 7,4 GBq w grupie chorych z NEN wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita. Do analizy włączono niemal 230 chorych z zaawansowanymi NEN, u których zaobserwowano progresję choroby podczas terapii analogami somatostatyny i losowo przyporządkowano ich do 2 grup: grupy otrzymującej co 8 tygodni wyżej wymieniony znakowany izotopowo analog somatostatyny (wraz z długodziałającym analogiem somatostatyny w dawce 30 mg) lub grupy otrzymującej sam oktreotyd w wysokich dawkach (60 mg co 4 tygodnie). Autorzy pracy 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 ( $p < 0,001$ ). Autorzy w podsumowaniu swojej pracy podkreślają istotne korzyści płynące z włączenia badanej terapii [37].

## RADIOTERAPIA

Istnieje przekonanie o stosunkowo niskiej radiowrażliwości NEN, które jednak nie znajduje potwierdzenia w danych dostępnych w piśmiennictwie. Należy pamiętać, że wskazania do włączenia radioterapii pozostają indywidualne, a zastosowanie znajduje ona głównie jako leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym lub leczenie paliatywne [18]. Obecnie wykorzystywana jest ona najczęściej w przypadku występowania zmian przerzutowych do kości lub mózgu, w tym również radioterapia stereotaktyczna przezczaszkowa. Ponadto może być również stosowana jako alternatywa dla leczenia chirurgicznego w nieoperacyjnych guzach przewodu pokarmowego oraz jako radioterapia uzupełniająca po resekcjach R1 w przypadku NEN zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym [18].

## NOWE TERAPIE

Immunoterapia jest w chwili obecnej prężnie rozwijającą się dziedziną leczenia różnego typu nowotworów. Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o wysokim powinowactwie do receptora dla PD-1 (*programmed death receptor*). Jego skuteczność wykazana została między innymi w raku nerkowokomórkowym, raku z komórek Merkla i rakach płuc. Obecnie toczy się badanie oceniające wykorzystanie tego przeciwciała w szeregu zaawansowanych guzów litych (włączając NEN), w grupie osób u których zaobserwowano progresję choroby w przypadku stosowania standardowego leczenia [33].

Toczą się również badania z wykorzystaniem wirusów onkolitycznych (głównie adenowirusów) w grupie chorych z NEN. Są to wirusy zmodyfikowane tak, by selektywnie atakować komórki nowotworowe, a następnie się w nich replikować i je zabijać. W przypadku NEN wirusy te zawierają geny promotora ludzkiej chromograniny A i motyw wiążący oktreotyd, w celu wiązania receptorów dla soma-

tostatyny, aby zapewnić wybiórcze atakowanie komórek guza [33, 38].

Prowadzonych jest obecnie także szereg badań wykorzystujących nowe leki. Są to zarówno badania I, jak i II lub III fazy. Próbuje się wykorzystywać m.in. inhibitor kinazy fosfotydyloinozytolu (alpesilib), inhibitory kadheryny 5, inhibitory polimeryzacji tubuliny, inhibitory proteasomu (carfilzomib) lub inhibitory cyklu komórkowego, na przykład inhibitory kinaz zależnych od cyklin [33].

## PODSUMOWANIE

Nowotwory neuroendokrynnne to rzadko występujące nowotwory. W związku ze stopniowym poszerzaniem się wiedzy dotyczącym ich biologii obserwuje się stały postęp zarówno w zakresie diagnostyki, jak i leczenia tych nowotworów. Dostępnych jest szereg terapii stosowanych w leczeniu tego typu guzów, jednak nadal jedyną umożliwiającą wyleczenie pozostaje endoskopowe lub chirurgiczne usunięcie guza. Większość przypadków wykrywanych jest jednak w stadium zaawansowanym, gdy doszczętna resekcja zmiany nie jest możliwa, a zastosowanie znajdujących wówczas inne metody leczenia takie, jak: terapia analogami somatostatyny, chemioterapia bądź leczenie celowane.

## PIŚMIENNICTWO:

- Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1855-1863.
- Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017;68(2):169-197.
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171.
- Watzka FM, Laumen C, Fottner C et al. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):431-40.
- Al-Kurd A, Chapchay K, Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H. Laparoscopic resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4908-16.
- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120-134.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
- Memeo R, Roselli S, Lupo L et al. Laparoscopic management of neuroendocrine tumors: state-of-the-art. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:109.
- Oberg K, Knigge U, Kwakkeboom D et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
- Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39(6):735-752.
- Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Kusnierz K et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2013;64(6):459-79.
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 2012;256(3):509-517.
- Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016;159(1):311-318.
- Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(1):46-55.
- Haugvik SP, Labori KJ, Waage A et al. Pancreatic surgery with vascular reconstruction in patients with locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. Jul 2013;17(7):1224-1232.
- Ito T, Hijioka S, Masui T et al. Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan. *J Gastroenterol*. 2017;52(1):9-18.
- Shrikhande SV, Sirohi B, Goel M et al. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Indian J Gastroenterol*. 2013;32(1):3-17.
- 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.
- Lee EJ, Lee JB, Lee SH et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors--1,000 colorectal ESD cases: one specialized institute's experiences. *Surg Endosc*. 2013;27(1):31-39.
- Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207-213.
- Lipinski M, Rydzewska G, Foltyn W et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms, including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017;68(2):138-53.
- Bolanowski M, Bednarczuk T, Bobek-Billewicz B et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2013;64(6):480-493.
- Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery*. 2016;159(1):320-333.
- Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017;68(2):223-36.
- Pape UF, Niederle B, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):144-52.
- Starzynska T, Londzin-Olesik M, Baldys-Waligorska A et al. Colorectal neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017;68(2):250-60.
- Kim HR, Lee WY, Jung KU et al. Transanal endoscopic microsurgery for the treatment of well-differentiated rectal neuroendocrine tumors. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012;28(4):201-204.
- Wu J, Srirajakanthan R, Ramage J. Rectal neuroendocrine tumor. *Dig Endosc*. 2014;26(4):532-3.
- Jernman J, Hagstrom J, Maenpaa H et al. Expression of Stem Cell-associated Marker HES77 in Rectal Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res*. Jul 2015;35(7):3767-3772.

30. Ni SJ, Sheng WQ, Du X. Pathologic research update of colorectal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*. 2010;16(14):1713-1719.
31. Caplin M, Sundin A, Nilsson O et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88-97.
32. Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E. GEP-NETs UPDATE: Biotherapy for neuroendocrine tumours. *European journal of endocrinology*. 2015;172(1):R31-R46.
33. Uri I, Avniel-Polak S, Gross DJ et al. Update in the Therapy of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(12):72.
34. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-4663.
35. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(3):191-9.
36. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-513.
37. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135.
38. Leja J, Yu D, Nilsson B et al. Oncolytic adenovirus modified with somatostatin motifs for selective infection of neuroendocrine tumor cells. *Gene Ther*. 2011;18(11):1052-1062.

**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:** 06.07.2018

**Zaakceptowano:** 07.08.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕСОСТІЙКОСТІ ТА АДАПТИВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПРИ НАВЧАННІ ЛІКАРІВ В ПІСЛЯДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ

### CHARACTERISTICS OF STRESS RESISTANCE AND ADAPTIVE POTENTIAL IN THE TRAINING OF DOCTORS IN THE SYSTEM OF POSTGRADUATE EDUCATION

**Світлана П. Кошова, Анатолій Г. Круть**

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНА

**Svitlana P. Koshova, Anatolii H. Krut**

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** В статті розглядаються особливості стресостійкості лікарів в умовах екзаменаційних стресів в післядипломній освіті як структурно-функціональна, динамічна, інтегративна властивість особистості, як результат транзактного процесу зіткнення індивіда зі стресогенним фактором, що включає когнітивну репрезентацію, об'єктивну характеристику ситуації та вимоги до особистості. Перебіг і діагностика адаптивних можливостей розглядається з точки зору стану фізичного, емоційного і психічного потенціалу, здатності до соціальної адаптації, забезпечення успішної самореалізації, досягнення життєвих цілей, збереження гомеостазу, працездатності та здоров'я.

**Мета дослідження** - визначити вплив розвитку навчального та екзаменаційного стресу на процес адаптації лікарів в післядипломній освіті під час безперервного професійного розвитку; вивчити заходи, які дозволять запобігти розвитку стресу.

**Матеріали і методи:** У роботі використаний комплекс методів: контент-аналіз, бібліосемантичний, системного підходу, аналіз продуктів діяльності.

**Огляд:** У організмі людини існує механізм, який сприяє адаптації до різних травмуючих факторів навколишнього середовища, які можуть привести до змін функціонування організму. Ця відповідь організму називається загальним адаптаційним синдромом або стрес-реакцією, основні питання якої були опрацьовані засновником теорії стресу Гансом Сельє. Значне збільшення шкідливої дії різних факторів на організм порушує його життєдіяльність і викликає напруження всіх адаптаційних систем і в подальшому може привести до значних пошкоджень організму.

На даний час вченими розглядаються декілька видів стресу: біологічний, психологічний, професійний, емоційний, спортивний, навчальний, екзаменаційний та ін. Навчальний та екзаменаційний стрес займає одне з провідних місць серед причин, що викликають психічне напруження у лікарів у післядипломній освіті. Не вдало зданий іспит може стати психотравмуючим фактором і буди пусковим механізмом реактивної депресії.

Навчальний стрес відноситься до хронічного стресу в той час як екзаменаційний можна віднести до гострого стресу.

**Висновки:** Отже, слід відмітити, що часте й тривале напруження поступово накопичується та може спричинити проблеми зі здоров'ям. Будь-яка стресова ситуація викликає зміни в гемодинаміці. У цілому, на думку вчених, ті люди, які вміють справлятися зі стресом, мають менше проблем зі здоров'ям, ніж ті, хто занадто сильно переживає в результаті стресових ситуацій. Тому для управління стресом необхідно навчитися контролювати себе та свої емоції та більш впевнено підходити до вирішення нестандартних ситуацій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мотивація навчання, післядипломна освіта лікарів, стресостійкість, адаптивний потенціал, стресогенні умови

#### ABSTRACT

**Introduction:** The article deals with the peculiarities of physicians' stress in conditions of exam stress in postgraduate education as a structural-functional, dynamic, integrative property of the person, as a result of transactional process of collision of an individual with with the individual stress factors, which includes cognitive representation, the objective characterization of the situation and requirements for the individual. The course of diagnosis and adaptive capacity is considered in terms of physical, emotional and mental capacity, ability for social adaptation, to ensure the successful fulfillment, achievement of life goals, maintain homeostasis, efficiency and health.

**The aim** of the research is to determine the impact of the development of teaching and exam stress on the process of adaptation of doctors in postgraduate education during continuous professional development; to study measures that will prevent the development of stress.

**Materials and methods:** In the work is used a range of methods: content analysis, bibliosemantic, systematic approach, analysis of products of activity.

**Review:** In the human body there is a mechanism that promotes adaptation to various traumatic environmental factors that can lead to changes in the functioning of the organism. This response to the body is called a general adaptive syndrome or stress response, the main issues of which were worked out by the founder of the theory of stress Hans Selye. Significant increase in the harmful effects of various factors on the body disturbs its livelihoods and causes the stress of all adaptation systems and in the future can lead to significant damage to the body.

At present, scientists are considering several types of stress: biological, psychological, professional, emotional, sports, educational, exam and others.

Academic and exam stress is one of the leading places among the causes that cause psychological stress in doctors in postgraduate education. Not successful in building exam can become a psycho-traumatic factors and create a trigger mechanism for reactive depression.



Training stress refers to chronic stress while examinations can be attributed to acute stress.

**Conclusion:** Therefore, it should be noted that frequent and prolonged stresses are gradually accumulating and may cause health problems. Any stressful situation causes changes in hemodynamics. In general, according to scientists, those people who are able to cope with stress have fewer health problems than those who are too stressed out of stress. Therefore, to manage stress, you need to learn how to control yourself and your emotions and more confidently approach non-standard situations.

**KEY WORDS:** training motivation, postgraduate education of doctors, stress, adaptive potential, stressful conditions

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1380-1384

## ВСТУП

У житті людей часто виникають напружені ситуації, які призводять до стресів - неспецифічних реакцій організму на ситуацію, яка вимагає більшої чи меншої функціональної перебудови організму та відповідної адаптації.

Лікарі у післядипломній освіті при безперервному професійному розвитку постійно адаптуються до різних форм проведення навчального процесу та здачі іспитів, при цьому включаються фізіологічні, психологічні та соціальні механізми адаптації.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даної роботи є аналіз впливу навчального та екзаменаційного стресу на процес адаптації лікарів в післядипломній освіті під час безперервного професійного розвитку; вивчення заходів, які дозволять запобігти розвитку стресу.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використаний комплекс методів: контент-аналіз, бібліосемантичний, системного підходу, аналіз продуктів діяльності.

## ОГЛЯД І ОБГОВОРЕННЯ

Досвід свідчить, що освіта допомагає індивідам поліпшити життя, домогтися більш високого статусу, вести більш активну діяльність в медичній, педагогічній, економічній, політичній та інших сферах. Сучасні технологічні та інформаційно-комунікативні технології викликають необхідність навчання людей практично протягом усього життя.

У концепціях навчання дорослих враховується, перш за все, те, що воно відрізняється від освіти дітей та підлітків. Воно повинно відповідати цілям, які обумовлені конкретними специфічними потребами даної категорії тих, хто навчається, мати безпосередню цінність для них. Структура і форми навчання дорослих повинні бути адекватні їхнім запитам, причому вони самі повинні мати можливість обирати предмети і форми навчання [1].

Що спонукає дорослих вчитися? Вивчення мотивів дорослих людей дозволяє зробити висновок: їх навчання стимулюють два типи причин - зовнішні чинники та внутрішні мотиви.

Важливий зовнішній фактор - це трансформація ринку праці від виробничої до ринкової економіки послуг. Входження в «світову економіку», лібералізація та інтернаціоналізація торгівлі привели до конкуренції не тільки на національному, а й світовому ринку. Інший зовнішній чинник - перехід від централізованої до ринкової економіки. Ця зміна вплинула на зміну професійної структури, появу нових професій. Ще один фактор - це, як зазначалося, впровадження інформаційно-комунікативних технологій в усі сфери суспільного життя. Нові технології, наприклад, глобальна інформатизація суспільства, змінюють умови роботи і пред'являють нові вимоги до людських ресурсів і людського капіталу, тобто до навичок і здібностей людей.

Тепер про внутрішню мотивацію навчання дорослих. Безліч досліджень з цієї проблеми було проведено в США. Так, в 1961 р Гаул (Houle) запропонував 3 типи орієнтацій навчання дорослих. Це - орієнтація а) цілі, б) діяльності, в) процесу навчання. Дослідження в цьому плані були продовжені іншими вченими. Деякі з них: Шефїлд (Sheffield), Бургесс (Burgess), Бошер (Bosher), Грабовські (Grabowski) і ін. слідували за типологією орієнтації Гаул; інші - Нокс (Клох), Відебек (Videbeck) - запропонували включити психологічні мотиви [2]. Проблема визначення мотивів і чинників, що впливають на рішення дорослих продовжувати навчання, продовжує залишатися актуальною.

Існують різні наукові підходи до розуміння стресу. У цілому в проблематиці стресу найбільш повно представлені його біологічні та фізичні аспекти [1]. Медичні уявлення про стрес склалися на основі досліджень І. М. Сеченова, І. П. Павлова, В. М. Бехтерева, І. Кеннока, Л. А. Орберті та ін., які стверджували єдність у людині психічного і соматичного. У численних вітчизняних і закордонних дослідженнях відзначається, що стрес супроводжується мобілізацією енергії організму та викликає зміни в серцево-судинній, дихальній, м'язово-руховій, ендокринній та інших системах. Але найпоширенішою теорією стресу є теорія, котру запропонував канадський фізіолог Ганс Сельє. Саме він помітив прояви цілісного синдрому у відповідь організму на будь-яку вимогу до нього, яка спрямована на створення адаптації на пристосування його до труднощів [3].

Психологічні ж проблеми стресу досліджувалися вченими набагато менше. У працях із цієї тематики доводиться залежність поведінки під час стресу від ступеня значущості ситуації, від психологічної стій-

кості особистості. Відзначається також особлива роль у виникненні психологічного стресу інтелектуальної діяльності та мотивації.

Під час аналізу впливу стресу на діяльність особистості одні автори відзначають, що він її дезорганізує, інші визнають за ним деякі позитивні ефекти. У більшості робіт вітчизняних вчених поширене розуміння стресу як стану психологічної напруги, що виникає під впливом складних умов. Одним із критеріїв, що вказує на такий стан, багато авторів називають фізіологічні зрушення. Це пов'язано з тим, що стрес, як стан високої активації, стосується всього організму. Однак використання тільки фізіологічних показників обмежене: під поняття стрес потрапляють різні психологічні явища, що дають аналогічні фізіологічні зрушення [4].

У дослідженнях стресу існує чимало проблем. Таким, наприклад, є питання відокремлення психічного від фізіологічного в реакції організму на емоційний стрес.

Щодо дослідження психологічних наслідків впливу емоційного стресу у вітчизняній психології досвіду замало. На жаль, мало вивчаються проблеми стресів та їх подолання у вітчизняних дослідженнях з навчального процесу.

Стрес не завжди шкідливий, він є важливою частиною повсякденного життя. Вимоги та зміни, що породжують стрес, розкривають можливості для адаптації в нових умовах життя та діяльності.

При дії на організм слабких подразників та циклічній дії середнього стимулу виникає «реакція тренування», розвивається поступове підвищення резистентності організму до дії стресора. На цьому побудований процес тренування, закалювання та адаптації до навчання. Кінцевою метою цього активного пристосування організму, розширення гомеостатичних меж окремих фізіологічних констант, забезпечення високопродуктивної діяльності, підвищення здатності до навчання [5]. Таким чином реакція організму на слабкий та середній стимули не приводить до патологічних змін та енергетичного виснаження організму, як це відбувається при стресі.

У організмі людини існує механізм, який сприяє адаптації до різних травмуючих чинників середовища, які можуть привести до змін функціонування організму. Ця відповідь організму називається загальним адаптаційним синдромом або стрес-реакцією, основні питання якої були опрацьовані засновником теорії стресу Гансом Сельє. Значне збільшення шкідливої дії різних чинників на організм порушує його життєдіяльність і викликає напруження всіх адаптаційних систем і в подальшому може привести до значних пошкоджень організму [6].

Навчальний та екзаменаційний стрес займає одне з провідних місць серед причин, що викликають психічне напруження у лікарів. Важливу роль відіграє процес адаптації лікарів до навчання у післядипломній освіті.

З практичної точки зору проблема стресостійкості і адаптивного потенціалу особистості має декілька

аспектів, а саме: прогнозування наслідків впливу стресогенних факторів на людей; прогнозування поведінки людей в умовах стресу. Тому проблема прогнозування поведінки людей в умовах стресової діяльності, а також оцінка вірогідності збереження їх адаптивного потенціалу, здоров'я і працездатності після впливу стрес-факторів привертає увагу багатьох дослідників.

Адаптивні можливості особистості мають багаторівневу детермінацію і зумовлюються як характеристиками змінених умов навколишнього середовища, так і індивідуально-психологічними особливостями [1].

Проблема вивчення механізмів будь-яких психологічних явищ надзвичайно важлива для розуміння суті цих явищ, але вкрай утруднена через методичні і теоретичні суперечності в розумінні цих явищ. В стресогенних умовах у людини включаються три основні типи адаптаційних механізмів, що забезпечують гомеостаз і нормальне функціонування організму: фізіологічні, біохімічні і психологічні [7].

Аналіз літературних джерел стосовно психологічних механізмів свідчить про те, що в основному виділяють два їх типи: механізми психологічного захисту, компенсації (захисні механізми) і копінг-механізми, психологічні механізми додання стресу (Ю.А. Александровський, К.В. Судаков, В.В. Суворова).

Низка авторів визнає «механізми психологічного захисту», виділяючи активний і пасивний їх варіанти (P. Kohn, K. Lafreniere, M. Gurevich). Інші дослідники припускають паралельне існування «механізмів психологічного захисту» і «копінг-механізмів» (S. Folkman, R. Lazarus). Треті автори розглядають «захисні механізми» як пасивний вид копінг-поведінки (H. Krohne) [4].

Більшість авторів розглядає механізми психологічного захисту і механізми копінг-поведінки як способи адаптації до стресової ситуації, де копінг-поведінка визначається як стратегія дій особистості, спрямована на усунення ситуації психологічної загрози.

Серед психологічних механізмів копінг-поведінки низка авторів розглядає когнітивну сферу психіки, її свідомий і несвідомий компоненти (І.Б. Лебедев, Т.А. Данилова, О.В. Дашкевич, С. Holohan, R. Moos) [4].

Чіткого аналізу механізмів стресостійкості в роботах, що аналізувались, ми не виявили. Так, до антистресових механізмів, що визначають стійкість до стресу, відносять генетичні та онтогенетичні фактори. В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що у формуванні стійкості до різних стресових станів (гіпокінезія, біль, психоемоційна і фізична напруга і ін.) істотне значення мають спадкові (генетичні) властивості організму.

Серед чинників індивідуального (онтогенетичного) розвитку організму найбільше значення у формуванні стійкості до стресу має досвід, який набувають при тривалих стресових впливах. Цей досвід практично є проявом адаптованості організму до стресу, яка дає змогу людині зберігати стійкість у реалізації різноманітних форм діяльності та адекватно регулювати поведінку в стресових ситуаціях.

Таким чином, перебіг і діагностика адаптивних можливостей останнім часом переважно розглядалось з точки зору стану фізичного, емоційного і психічного потенціалу, здатності до соціальної адаптації, забезпечення успішної самореалізації, досягнення життєвих цілей, збереження гомеостазу, працездатності і здоров'я. Вплив психотравмуючих ситуацій може призводити до дезадаптивних або психосоматичних розладів. Недостатня розробленість проблеми психодіагностики адаптивних можливостей особистості в стресогенних умовах та її актуальність у сучасних умовах життєдіяльності потребує нового підходу до визначення її сутності, структурних елементів, функцій та діагностики в процесі навчання і професійного становлення і розвитку.

На думку вчених, стресостійкість - це бар'єр психічної адаптації. Психологи основою стресостійкості вважають саморегуляцію людини, яка складається із певних ланцюгів і є стилістично різноманітна.

Інші автори-психологи відносять до даної характеристики різноманітні когнітивно зумовлені механізми долаття стресора (копінг-механізми) і механізми психологічного захисту. На копінг стратегії має вплив: локус-контроль, етнічний фактор, тип ВНД, психічні і соматичні захворювання.

Зі стресостійкістю ототожнюють емоційну стійкість і здатність контролю емоцій; здатність переносити великі навантаження і успішно розв'язувати задачі в екстремальних ситуаціях; здатність долати стан емоційного збудження при виконанні складної діяльності; властивість темпераменту, що дозволяє надійно виконувати цільові завдання діяльності за рахунок оптимального використання резервів нервово-психічної емоційної енергії; стабільну спрямованість емоційних переживань за їх змістом на позитивне вирішення завдань; стійке переважання позитивних емоцій; інтегративну властивість особистості, що характеризується такою взаємодією емоційних, вольових, інтелектуальних і мотиваційних компонентів психічної діяльності людини, що забезпечують оптимальне досягнення цілі діяльності в складній ситуації [6].

Ще одна точка зору – стресостійкість особистості на соціально-психологічному рівні розглядається як: збереження здатності до соціальної адаптації; збереження значущих міжособистісних зв'язків; забезпечення успішної самореалізації, досягнення життєвих цілей; збереження працездатності; збереження здоров'я.

Збереження або підвищення стресостійкості особистості пов'язано з пошуком ресурсів, що допомагають їй в подоланні негативних наслідків стресових ситуацій. Під ресурсами маються на увазі внутрішні і зовнішні фактори, що сприяють психологічній стійкості в стресогенних ситуація [1].

Г. Сельє виділив два види адаптаційних ресурсів людського організму при стресі: поверхневу адаптаційну енергію і глибоку адаптаційну енергію. Поверхневі ресурси організму активізуються за першою вимогою, вони легко відновлюються. Якщо відбувається віднов-

лення адаптаційних ресурсів, то в передхворобливий стан організм не переходить. Поверхнева адаптаційна енергія відтворюється за рахунок глибокої, яка мобілізується шляхом адаптаційної перебудови гомеостатичних механізмів організму [3].

Активізація глибокої адаптаційної енергії відбувається тоді, коли людина довго знаходиться в стресовій ситуації і виснажені поверхневі енергетичні ресурси. У деяких осіб темп включення «глибоких» резервів буває недостатнім для нейтралізації дії стресора, відповідно такі індивіди відрізняються зниженою стресостійкістю. Виснаження глибоких ресурсів призводить до старіння та смерті організму.

Е. Фромм виділив три психологічні ресурси, що допомагають людині в подоланні важких життєвих ситуацій: надію, раціональну віру та душевну силу [8].

Надія - психологічна категорія, що сприяє життю і зростанню. Це активне очікування і готовність зустрітися з тим, що може з'явитися.

Раціональна віра - переконаність в тому, що існує велика кількість реальних можливостей і потрібно вчасно виявити ці можливості. Віра - раціональна інтерпретація теперішнього часу.

Душевна сила - мужність. Душевна сила - здатність чинити опір, піддати небезпеці надію і віру, зруйнувати їх, перетворюючи на «голий оптимізм» або в ірраціональну віру.

Соціальна підтримка є важливим ресурсом збереження психологічної стійкості особистості в стресових ситуаціях. Багато авторів відзначають, що позитивне соціальне оточення (сім'я, друзі, колеги) також може бути одним з найважливіших чинників збереження стресостійкості особистості. У зв'язку з цим соціальне оточення може розглядатися як соціально-психологічний ресурс подолання стресу.

Наступний ресурс стресостійкості - психологічна компетентність індивіда, рівень його психологічної освіченості і культури. Разом із соціальним досвідом вона визначає конкретні форми адаптивних процесів в стресогенних ситуаціях.

До найбільш вивчених на даний час особистісних ресурсів подолання стресу належать наступні:

Активна мотивація подолання, відношення до стресів як можливості набуття власного досвіду і можливостей особистісного зростання. Сила Я-концепції, самоповага, самооцінка, власна значимість, «самодостатність». Активна життєва установка: чим активніше відношення до життя, тим більша психологічна стійкість в стресових ситуаціях. Позитивність і раціональність мислення. Емоційно-вольові якості. Фізичні ресурси (стан здоров'я і відношення до нього як до цінності).

До інформаційних та інструментальних ресурсів належать:

Здатність контролювати ситуації (ступінь їх впливу на людину оцінюється адекватно). Використання методів або способів досягнення бажаних цілей (майстерність, здібності, успішність). Здатність до адаптації,



інтерактивні техніки, що дають можливість змінювати себе і навколишні ситуації, інформаційна і діяльнісна активність з перетворення ситуації взаємодії особистості і стрес-ситуації. Здатність до когнітивного структурування і осмислення ситуації.

Матеріальні ресурси: високий рівень матеріального доходу і матеріальних умов (що дають змогу відновлювати первинні фізіологічні потреби), безпека життя, стабільність оплати праці, хороші «гігієнічні» умови праці та життєдіяльності [5].

Стресостійкість особистості, на думку В. А. Абабкова, М. Перре, залежить від багатьох факторів, а саме: якості стресорів, особистісних властивостей, компетентності в подоланні навантажень та соціальних факторів [9].

Стресори викликають порушення адаптації лише в поєднанні з різноманітними зовнішніми і внутрішніми факторами. Дуже важливим фактором зі сторони індивіда є процес оцінювання стресора. Оцінка, що включає контрольованість, каузальні атрибуції і т.п. визначає вид та інтенсивність стресових реакцій.

Цей процес регулюється особистісними факторами, тенденціями подолання та його стилем, соціальною підтримкою. Особистісні якості та соціальні фактори можуть посилювати або послаблювати стресові реакції, впливаючи на її тип, інтенсивність та тривалість.

Адаптивність поведінки в стресовій ситуації залежить від ступеня контрольованості стресора. Наступна важлива характеристика ситуації полягає в її мінливості, тобто її динаміці без участі особистості.

Наступними параметрами ситуації є невизначеність стресора та вірогідність повторення події протягом певного часу, процесуальність, тобто нестатичність ситуації. Поведінка людини в стресовій ситуації залежить не лише від об'єктивних характеристик ситуації, а й від суб'єктивного сприйняття даної ситуації за наступними параметрами: валентності (суб'єктивного значення ситуації, що впливає на її стресогенність і є індивідуально зумовлено); контрольованості (суб'єктивної оцінки здатності контролювати стресову ситуацію); мінливості (суб'єктивної оцінки того, що стресова ситуація зміниться самостійно); невизначеності; повторюваності; освіченості (ступеня власного досвіду переживання подібних ситуацій).

Поряд з особистісними ознаками важливу роль відіграють характеристики соціального оточення, які є модераторами стресу. Саме соціальна підтримка (задоволення потреби в близькості, захисті, інформації, розрядці, підтримці, заспокоєнні) впливає на характер поведінки людини після дії стресогенних факторів.

З позицій когнітивно-поведінкового підходу подолання розглядається як сукупність когнітивних і поведінкових зусиль, що затрачаються індивідом для ослаблення стресу, або як стабілізуючий фактор, що допомагає людям підтримувати психосоціальну адаптацію протягом періодів стресу. Концептуалізація процесів подолання займає центральне місце в сучасних теоріях психологічного стресу [7].

Однак у даний час немає однозначного розуміння багатьох механізмів подолання. Наприклад, необхідно більш повне розуміння того, як подолання співвідноситься з факторами стресостійкості, а також того, як ситуаційні (зовнішні) фактори можуть опосередковувати подолання в процесі стресу. Психологічне призначення подолання полягає в тому, щоб якнайкраще адаптувати людину до вимог ситуації шляхом оволодіння, ослаблення або пом'якшення цих вимог, тим самим блокуючи стресовий вплив ситуації.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, стресостійкість особистості розглядається як структурно-функціональна, динамічна, інтегративна властивість особистості, як результат транзактного процесу зіткнення індивіда зі стресогенним фактором, що включає когнітивну репрезентацію, об'єктивну характеристику ситуації та вимоги до особистості. Адекватність оцінки ситуації та власних ресурсів визначає інтенсивність реакцій, спрямованих особистістю на зміну компонентів стресової ситуації, зміну когнітивної репрезентації, ставлення, мотиваційної, вольової орієнтації, копіткової поведінки, які здійснюються через провідну її функцію - когнітивно-феноменологічної перспективи та функції її окремих структурних компонентів, що зумовлюють рівень стресостійкості під час і після травматичних подій.

Стресостійкість розглядається в контексті індивідуальної здатності організму зберігати нормальну працездатність, зберігати необхідний ступінь адаптації до впливу стресових факторів середовища і професійної діяльності, як збереження здатності до соціальної адаптації, збереження значущих міжособистісних зв'язків, забезпечення успішної самореалізації, досягнення життєвих цілей, збереження адаптивного потенціалу працездатності, збереження здоров'я. Стресостійкість характеризує стан фізичного, емоційного і психічного виснаження, викликаного тривалою включеністю в емоційно-напружені й значимі ситуації.

## REFERENCES

1. Scherbatyih Yu. V. Psihologiya stressa i metodyi korrektsii – Spb.:Piter, 2006.-256s.
2. Krayn'yuk V.M. Psihogenni rozladi yak naslidok diyi ekstremalnih umov na osobistist V.M. Krayn'yuk. Aktualni problemi psihologiyi: zb.nauk. prats Institutu psihologiyi im. G.S. Kostyuka APN Ukrayini. za red. S.D. Maksimenka. - K., 2004. - T. V - Vip. 3. - p. 105-111.
3. Sel'e G. Strese bez distressa. G. Sele. - M.: Mir, 1979. - 432 s.
4. Shrayner K. Kak snyat stress. 30 sposobov uluchshit svoe samochuvstvie za 3 minutyi. K. Shrayner. - M.: Pedagogika, 1993. - 163 s.
5. Korol'chuk M.S., Krayn'yuk V.M. Sotsialno-psihologichne zabezpechennya diyalnosti v zvychnih ta ekstremalnih umovah: Navchalniy posibnik dlya studentiv VNZ. - K.: Nika-Tsentr, 2009. - 580 s.
6. Tsirkir V. I., Truhina S. I. Fiziologicheskoe osnovy psihicheskoy deyatelnosti i povedeniya cheloveka. - M.: Meditsinskaya kniga, 2001. - 524 s.



7. Krayn'yuk V.M. Mehanizmi formuvannya stresostiykosti osobistosti / V.M. Krayn'yuk. Zbirnik naukovih prats Institutu psihologiyi im. G.S. Kost'yuka APN Ukraini / za red. S.D. Maksimenka. - K., 2004. - T.6. - Vip. 7. p. 155-162.
8. Ababkov V.A, Perre M. Adaptatsiya k stressu. Osnovy teoryy, dyhnostyky, terapyu - psykholohycheskyi praktykum - SPb.: Rech, 2004.- 166s.
9. E. Fromm. Yskusstvo liubyt. SPb.: Azbuka-klassyka, 2004. - 224s

**Вклад авторів:**

*В порядку черговості авторства*

**Конфлікт інтересів:**

*Автори не заявляють про конфлікт інтересів*

---

**АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ**

**Світлана П. Кошова**

НМАПО імені П. Л. Шупика

вул. Дорогожицька 9, 04112, Київ, Україна

e-mail. svetlanatr4@gmail.com

**Надіслана:** 05.08.2018

**Затверджена:** 03.10.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE**POPYT NA USŁUGI MEDYCZNE POBUDZANY PRZEZ LEKARZY  
NA POZIOMIE PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ****PHYSICIANS INDUCED DEMAND IN THE PRIMARY  
HEALTH CARE LEVEL****Valentyn Bakhnivskiy<sup>1</sup>, Filip Furman<sup>2</sup>**<sup>1</sup>UNIWERSYTET EKONOMICZNY W KRAKOWIE, KRAKÓW, POLSKA<sup>2</sup>INSTYTUT OCHRONY ZDROWIA, WARSZAWA, WARSZAWA, POLSKA**STRESZCZENIE**

W ostatnich latach w krajach rozwiniętych wzrosły wydatki na opiekę zdrowotną. Zarówno ekonomiści w sektorze zdrowotnym, jak i inni specjaliści, stale poszukują nowych sposobów kontroli tego wzrostu. W niniejszej publikacji przedstawiono analizę teorii popytu pobudzanego przez lekarzy (PID) na podstawowym poziomie opieki zdrowotnej w takich krajach jak Dania, Francja i Holandia. Zaprezentowano analizę danych dostępnych w literaturze, a także omówiono możliwości przeprowadzenia badania PID w krajach Europy Wschodniej, traktując Ukrainę jako przykład. Zjawisko popytu pobudzanego przez lekarzy zależy przede wszystkim od asymetrii informacji między pracownikami sektora zdrowotnego i pacjentami, a także od możliwości wyboru przez pacjentów programu działań. Niniejszy temat jest bardzo wartościowy, ze względu na to, iż pozwala zastanowić się w jaki sposób w przyszłości będzie kontrolowany szybki wzrost wydatków w sektorze opieki zdrowotnej, co spowodowane jest dynamicznym rozwojem nowoczesnych drogich technologii i starzeniem się populacji.

**SŁOWA KLUCZOWE:** lekarze, popyt pobudzany, podstawowa opieka zdrowotna**ABSTRACT**

Spending on health care in developed countries with the market economics has been growing over the past few years. Health care economists, along with other professionals, are constantly looking for new ways to control these costs. In this publication, an analysis of the theory of physicians induced demand (PID) at the primary level of medical care in Denmark, France and the Netherlands is presented the analysis of available literature data. Also we discussed the possibilities of conducting this study in the countries of Eastern Europe, taking Ukraine as an example. The phenomenon of physicians induced demand depends primarily on the asymmetry of information between the medical sector workers and patients, as well as on the possibility of choosing the programme of actions for the latter. The topic is relevant in order to reflect on how we will control the rapid growth of expenditures in the health sector in future, as this growth is caused by the rapid development of modern expensive technologies and by aging of the population.

**KEY WORDS:** physicians, induced demand, primary health care

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1385-1391

**WPROWADZENIE**

Zdrowie stanowi jeden z najważniejszych zasobów w życiu człowieka. Zdrowie jest także podstawowym i najbardziej niezbędnym składnikiem rozwoju społeczno-gospodarczego każdego państwa<sup>1</sup>. Mimo szeregu pozytywnych zmian, do których doszło w ostatnim czasie w organizacji świadczenia pomocy medycznej w wielu krajach, takich jak wprowadzenie standardów technologii medycznych, protokołów klinicznych, reform podstawowej opieki zdrowotnej - stan zdrowia ludności wielu państw Europy Wschodniej (np. Ukraina) wciąż jest oceniany jako niedostateczny (1).

Nasuwa się pytanie, jakie czynniki mają wpływ na kształtowanie popytu na usługi medyczne. Zgodnie z twierdzeniem M. Grossmana, ekonomisty w zakresie opieki

zdrowotnej, popyt na usługi medyczne jest nie tylko silnie skorelowany z popytem na zdrowie, ale wręcz jest przez ten drugi implikowany (Folland, 2013). Zjawisko to nosi nazwę popytu pobudzanego przez lekarza (ang. *physician induced demand, PID*)<sup>2</sup>. Teoria popytu pobudzanego przez lekarza jest teorią funkcjonalną i służy wyjaśnieniu realiów, które nie odpowiadają regułom klasycznych teorii zachowania rynkowego. Wywołany przez lekarzy popyt na usługi medyczne jest przedmiotem badań zarówno ekonomii i innych nauk społecznych, jak i medycyny, zdrowia publicznego i wszelkich nauk okołomedycznych, których wyniki mogą stać się podstawą skutecznych reform systemu ochrony zdrowia i kreowania polityki zdrowotnej państwa.

<sup>1</sup> WHO, Bank Światowy, 2005<sup>2</sup> PID – ang. *physician induced demand*

## CEL PRACY

Celem artykułu jest przedstawienie teoretycznych podstaw rozwoju teorii popytu na usługi medyczne, pobudzanego przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, i jej wpływu na podejmowanie decyzji, przyjęcie reform i poziom opieki medycznej na przykładzie wybranych państw (Danii, Francji i Holandii), oraz ocena możliwości testowania teorii PID w krajach Europy Wschodniej (na przykładzie Ukrainy).

## PRZEGLĄD I OMÓWIENIE

Definiowanie pojęcia popytu na usługi medyczne pobudzanego przez lekarzy

Reguły rządzące popytem na usługi różnią się od reguł popytu na produkty. Specyfiką popytu na usługi jest jego mniejsza, w porównaniu do popytu na produkty, elastyczność. Dotyczy to szczególnie popytu na usługi zdrowotne, który, choć często wymagają możliwie szybkiego zaspokojenia (np. urazy, udary, zawały mięśnia sercowego), jest znacznie trudniejszy do wykreowania.

Specyficzną, w porównaniu do innych dóbr pierwszej potrzeby, właściwością popytu na usługi medyczne jest możliwość wpływania producentów tych usług (lekarzy) na zakres popytu. Zjawisko to nazywane jest popytem sprowokowanym przez propozycję lub popytem pobudzonym przez lekarza. Jeśli lekarze mogą pobudzać popyt w celu zwiększenia dochodów oznacza to, że działania na poziomie decydentów zdrowotnych, mające na celu poprawę systemu opieki zdrowotnej, mogą nie przynosić pożądanego skutku. Jeśli oddziaływanie PID jest dostatecznie silne, zmiany w liczbie lekarzy czy ich obciążeniu pracą, nie będą w stanie uszczelnić systemu ubezpieczeń tak, by nie powodować strat finansowych.

O pobudzaniu popytu mówimy wtedy, kiedy ostatecznie to sprzedawca/usługodawca decyduje o rozmiarach popytu na oferowane przez siebie dobra i korzystając z posiadanej nad kupującymi przewagi informacyjnej zwiększa popyt ponad poziom ekonomicznie efektywny, to znaczy ponad poziom wyznaczony przez równość krańcowych kosztów produkcji z krańcowymi korzyściami konsumenta. Takie zachowania sprzedawcy/usługodawcy mogą występować, jeśli wzrost sprzedaży gwarantuje im wzrost zysków (2).

W przypadku usług medycznych lekarze, aby przesunąć krzywą popytu, mogą korzystać z asymetrii informacji, występującej pomiędzy pacjentem a lekarzem. W związku z obecnością asymetrii informacji i autorytetu, lekarz może zlecić dodatkowe badania lub inne działania medyczne, usunąć z zestawu usług tanie produkty zastępcze, wybrać te rodzaje usług, które zapewniają większe przychody dla szpitali i przychodni. W tym przypadku informacyjna asymetria stanowi podstawę tzw. agencyjnych stosunków lekarza i pacjenta: posiadający lepszą wiedzę lekarz faktycznie tworzy popyt na określony zakres pomocy lekarskiej w imieniu swojego pacjenta i sam świadczy tę pomoc. W zależności od kształtu systemu opieki zdrowotnej i sposobu jego finansowania, tego typu działania lekarzy mogą wyglądać różnie. Od zachęcania do dodatkowo

płatnych usług w systemach silnie sprywatyzowanych, po niepotrzebne zatrzymanie pacjenta w szpitalu lub proponowanie niepotrzebnych mu usług, których limit nie został jednak określony przez płatnika i każda kolejna procedura stanowi zysk dla wykonującego ją szpitala.

## DLACZEGO POPYT NIE JEST POBUDZANY BEZ KOŃCA?

Odpowiedź na to pytanie niepokoi wielu ekonomistów, którzy zajmują się ochroną zdrowia, ponieważ powstaje dylemat, dlaczego tak naprawdę lekarze bez końca nie pobudzają popytu, a więc nie powiększają bez końca własnych dochodów. Występuje kilka wyjaśnień, dlaczego nie postępują w ten sposób: po pierwsze jest to wyjaśniane przez hipotezę celowego dochodu Evansa, po drugie lekarze czują niepoprawność zbyt dużego pobudzania, a po trzecie pacjent może poczuć nadmierne pobudzanie i zacząć poszukiwanie innego specjalisty, a to ogranicza lekarzy.

Jeszcze jedna osobliwość popytu na usługi medyczne polega na tym, że powstaje on nieoczekiwanie. Najczęściej, ludzie (potencjalni konsumenci usług) nie mają możliwości przewidzieć, kiedy będą potrzebowali pomocy lekarskiej. Na rynku usług istnieje mechanizm, który pomaga poradzić sobie z tym problemem, jest to mechanizm ubezpieczenia. Jednak podobnie jak w innych sferach również w branży ubezpieczenia zdrowotnego występują liczne zawodności rynku, związane tak z popytem (niedocenianie ryzyka schorzenia, i odpowiednio – niepełność popytu), jak z podażą usług ubezpieczeniowych. Najbardziej poważne kłopoty zostały spowodowane przez występowanie asymetrii informacyjnej, kiedy to, na przykład, klient firmy ubezpieczeniowej jest lepiej poinformowany o swojej chorobie i ewentualnych przyszłych kosztach, niż ubezpieczyciel. Dlatego w systemie prywatnego ubezpieczenia zdrowotnego dużo dyskutuję się o kwestii również kwestia ryzyka moralnego (moral hazard), w którego wyniku zakresy świadczonej pomocy medycznej nie odpowiadają społecznie optymalnym wartościom.

Formułując wstępny wniosek, należy zaznaczyć, że występowanie asymetrii informacyjnej wywołuje negatywny wpływ na rynek usług medycznych. Najczęściej, pacjenci (konsumenci) nie posiadają informacji o swojej chorobie, możliwości i skuteczności poszczególnych metod leczenia. Ponadto, wielu rodzajów pomocy lekarskiej człowiek potrzebuje nieregularnie lub tylko raz w życiu, co nie pozwala na wykorzystanie uzyskanego doświadczenia do podjęcia decyzji w przyszłości. Jeśli konsumenci nie mogą odróżnić dobrego leczenia od złego, to chyba nie będą oni celowo poszukiwać najlepszej propozycji usług lekarskich na rynku. W razie powstania choroby najprawdopodobniej zwrócą się oni do dostawcy, z którym mają nawiązane trwałe stosunki. Dostawca usług medycznych jest zainteresowany w utrzymaniu nieskazitelnej reputacji, przy czym natomiast dostawca otrzymuje wyłączną władzę nad konsumentem, co również obniża skuteczność interakcji rynkowych.

## TEORETYCZNE PODSTAWY ROZWOJU TEORII PID

Powstanie teorii PID wiąże się z M. Feldsteinem (1970), który wykrył, że liczba lekarzy per capita pozytywnie koreluje z ich dochodami (3). Zauważył on, że ta pozytywna korelacja jest sprzeczna z wynikami, które demonstrują konkurencyjne rynki, ponieważ liczbę lekarzy per capita można rozpatrywać jako stopień konkurencji na rynku usług lekarskich w konkretnym regionie. Zasugerował on, że w bardziej konkurencyjnym regionie (gdzie jest lepsze zaopatrzenie w lekarzy) przy występowaniu konkurencji lub przy jej wzroście dochody lekarzy mają ulegać obniżeniu w stosunku do innych regionów, lecz Feldstein znalazł przeciwną korelację (4,5). Później R. Evans (1974) w Kolumbii Brytyjskiej obserwował małe różnice w dochodach lekarzy mimo istotnej różnicy w liczbie w lekarzy w różnych miejscowościach. Ponieważ lekarze nie mogli ustalać cen na usługi, wniosek jest oczywisty – ilość usług na jednego pacjenta była proporcjonalna do poziomu zaopatrzenia w lekarzy (6). W 1978 roku Fuchs zapewnił teoretyczną interpretację opisanego przez Feldsteina fenomenu. Zgodnie z Fuchsem lekarze, którzy stykali się z obniżeniem dochodu wskutek zwiększenia stosunku lekarz-ludność, zwiększali popyt na usługi przez własny wpływ na pacjenta, w wyniku uzyskując zwiększenie dochodów. Na podstawie tego argumentu Fuchs zbadał, że 10%-owy wzrost liczby chirurgów per capita prowadzi do 3% wzrostu wykorzystania usług lekarskich (7). I w końcu, zgodnie z badaniem przeprowadzonym w Japonii przez Nobuyuki Izumidę i jego kolegów (1999), ustalono, że przy wzroście liczby lekarzy per capita o 1% popyt na pomoc szpitalną wzrasta o 0,8%, a na pomoc w przychodniach – o 0,4%, przy tym poziom zdrowia utrzymuje się na stałym poziomie (6). Te fakty można również wyjaśnić przez klasyczne teorie rynku: czy popyt na usługi lekarskich dostosowała się do nowego popytu (zwłaszcza przez obniżenie cen), czy popyt regularnie wzrósł wskutek ulepszenia dostępności i jakości usług. To mianowicie w wyjaśnieniu tego fenomenu, który został potwierdzony również przez kolejne niezależne obserwacje, ukształtowały się różnice w jego interpretacji. Oponenty teorii PID udowadniali, że fenomen jest wyjaśniany w ramach konwencjonalnych teorii i brakuje możliwości udowodnienia PID. Z kolei zwolennicy PID upierali się, że rozbieżność na poziomie 200-400% nie mieści się w tych ramach i o wiele wykracza poza ramy wpływu wieku, płci, dochodu, stanu zdrowia pacjenta. Bardziej szczegółowa statystyczna analiza fenomenu została opublikowana w 1972 roku przez amerykańskich ekonomistów Fuchsa i Kramersa (8). W tej i kolejnych publikacjach innych specjalistów zaopatrzenie w lekarzy charakteryzowało się endogenicznością i zależało od atrakcyjności miejsca pracy. Jako niezależna zmiana równania popytu, endogeniczne zaopatrzenie w lekarzy miało istotny wpływ, co udowadniało występowanie efektu PID (9,10).

Takie podejście później spotkało się z metodologiczną krytyką i do wspierania teorii PID zostały wykorzystane inne metodologiczne podejścia. Na przykład w wielu

badaniach wykryto istotny wzrost ilości usług lekarskich wskutek zamrożenia bezpośredniej opłaty przez pacjentów, który można było wyjaśnić tylko przez PID. Chyba najbardziej zasługującym na uwagę randomizowanym kontrolowanym badaniem jest znany i dotychczas jedyny na świecie eksperyment Rand Health Insurance Experiment (11). Lekarze kliniki uniwersyteckiej byli w przypadkowy sposób podzieleni na dwie grupy. Lekarze jednej grupy otrzymywali pensję, a drugiej – wynagrodzenie od pacjentów (fee-for-service, FFS<sup>3</sup>). Pacjenci zostali w przypadkowy sposób podzieleni między lekarzami z obu grup. W toku eksperymentu okazało się, że lekarze, którzy otrzymywali wynagrodzenie za usługi zalecali prawie o 30% więcej kolejnych wizyt, z których większość, jak pokazała dalsza ocena ekspercka, nie była konieczna. Wyniki badania były o tyle przekonujące, że C. Phelps, najbardziej zdecydowany przeciwnik teorii PID, został jej gorliwym zwolennikiem (12).

Prawie wszyscy ekonomiści analizując sektor ochrony zdrowia zgadzają się z tym, że rynek usług medycznych ma swoje osobliwości. Co najmniej, rzecz jasna, że przy społecznym ubezpieczeniu pacjentów w zakresie opłaty usług medycznych oczekiwany jest zwiększony popyt – tak zwane ryzyko moralne (moral hazard), jak również jasne jest to, że usunięcie powstrzymujących mechanizmów w zakresie konsumpcji usług medycznych prowadzi do przesunięcia equilibrium rynkowego. Aktualność tych jasnych postulatów nie zależy od faktu ważności opieki medycznej i ubezpieczenia zdrowotnego jako składnika sprawiedliwości społecznej. Jednym ze skutków nieregulowanego rynku usług medycznych jest rozwój indywidualnego ubezpieczenia, gdzie powyższe efekty są jeszcze bardziej widoczne. Jednak zarówno w przypadku indywidualnego, jak również społecznego ubezpieczenia widoczne jest powiązanie obniżenia ryzyka ze zwiększeniem popytu, a więc – kosztów, dlatego większość ekonomistów wspiera kontrolę producenta usług medycznych jako ważną w zakresie stymulacji popytu (13).

Jeszcze bardziej kontrowersyjną sprawą jest motywacja lekarzy do PID. Koncepcja nieetycznego zachowania jest zgodna z teoriami ekonomicznymi, lecz została ona uznana za nieodpowiednią, ponieważ nie może wyjaśnić szeregu tendencji na rynku usług medycznych, w szczególności dramatycznych zmian ich konsumpcji (11). Bardziej stosowna jest teoria niepewności zawodowej, która dominuje w praktyce klinicznej i zakłada, że potrzeby lekarza składają się z zysku i doskonalenia zawodowego. Lekarze są przekonani, że bardziej intensywne leczenie jest związane z jego jakością. Zwiększenie liczby lekarzy obniża liczbę ich pacjentów i zwalnia lekarzowi czas dla bardziej szczegółowej i rzetelnej obsługi. A więc, gdy jest wielu lekarzy, prowadzi to do zmiany stosunku do pacjenta i stylu obsługi, gwarantuje więcej uwagi poświęconej choremu i zapewnia lekarzowi satysfakcję zawodową. Taka interpretacja PID jest związana z lepszą obsługą przez zawodowo umotywowanych i etycznie ukształtowanych lekarzy (14). Również należy podkreślić, że lekarze posiadają autonomię

<sup>3</sup> FFS – od ang. fee-for-service



kliniczną, kolektywną i osobistą (15). Autonomia kliniczna obejmuje prawo lekarza do samodzielnego decydowania o sposobie diagnozowania i leczenia każdego pacjenta (użycie sprzętu, leków), a także do samodzielnej oceny osiągniętych efektów. Autonomia kolektywna przejawia się prawem kształtowania zasad organizowania systemu, szczególnie poprzez określanie klinicznych i jakościowych standardów. Autonomia indywidualna stwarza możliwości decydowania o organizacyjnych aspektach pracy. Z tego wynika postulat (15), iż zewnątrz kontrola, która tak naprawdę ingeruje i ogranicza autonomię lekarza jest mało pożądana, a nawet niedopuszczalna. Ale z czasem w praktyce autonomia ta jest ograniczana, przykładowo przez dążenia do racjonalizowania wydatków czy kontrolę sprawowaną przez firmy ubezpieczeniowe (15).

W należyty sposób opracowana teoria PID ma udzielić odpowiedzi na jeszcze jedno pytanie: co motywuje lekarzy, a mianowicie, dlaczego lekarze nie maksymalizują zmiany popytu i zostawiają możliwości zwiększenia własnego dochodu czy po prostu czasu wypoczynku bez realizacji (11). Do tego nie dochodzi, jeśli lekarz nie posiada niezbędnych informacji o rynku, zwłaszcza dotyczy to elastyczności popytu względem ceny, lub nie jest on nowatorem. W takich warunkach, które odpowiadają praktyce, możliwy jest cały zakres różnego zachowania lekarzy. Nieuzasadnione podniesienie cen na usługi przez poszczególnego lekarza czy nawet przez grupę lekarzy bez mocy rynkowej prowadzi do takiego obniżenia popytu, że dalsze eksperymenty są już niemożliwe. Odwrotnie, jeśli liczba pacjentów obniża się w związku ze wzrostem konkurencji, zachowanie PID może zwrócić straconą ilość usług.

#### ANALIZA PROBLEMU POPYTU NA USŁUGI MEDYCZNE POBUDZANEGO PRZEZ LEKARZY W WYBRANYCH PAŃSTWACH – PRZYKŁAD DANII, FRANCJI I HOLANDII

Siła lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) na rynku usług medycznych, jak wspomniano powyżej, jest oparta na asymetrycznym podziale informacji. Lekarz POZ posiada więcej informacji na temat usług medycznych niż pacjenci. Pacjenci rzadko są na tyle świadomi, by wiedzieć, ile i jakich usług zdrowotnych potrzebują. Niektóre publikowane dane o pobudzonym przez lekarzy POZ popycie wskazują na używanie przez lekarzy faktu asymetrii informacji i wpływu na popyt, jeżeli jest on mniejszy niż oczekiwano. Oznacza to, że liczba potencjalnych pacjentów wpływa na proces produkcji usług: im mniej jest pacjentów, tym bardziej lekarze POZ będą się skłaniać do pobudzania (generowania) dodatkowego popytu.

PID pojawia się, gdy dostawcy usług (w tym przypadku lekarze POZ) starają się dostarczyć więcej usług niż potrzebuje społeczeństwo, lub więcej od tego, co założyli w pierwotnych kalkulacjach.

Pobudzanie popytu może trwać do czasu, kiedy produkcja usług marginalnych zaczyna powodować dyskomfort i przekracza krańcowe opłaty serwisowe (ze względu na zbyt dużą liczbę pacjentów). Następuje wtedy tendencja

do zmniejszania liczby usług dodatkowych, określana terminem „normalizacja” (16).

W tej części pracy przeanalizowane zostanie badanie PID na przykładzie Danii, Francji i Holandii oraz omówione zostaną możliwości korzystania z wypracowanych metod badawczych w krajach Europy Wschodniej (na przykładzie Ukrainy).

Lotte Andersen, duński ekonomista, wraz z zespołem badawczym szukał odpowiedzi na pytanie: „czy duńskie placówki POZ o niewielkiej liczbie pacjentów (krótka lista) dostarczały więcej usług na jednego pacjenta w porównaniu do placówek POZ z dużą liczbą pacjentów (długa lista)?” oraz wyjaśnienia związku zebranych danych z PID lub regulacjami. Badaną hipotezą było założenie, że jeśli standardy opieki zdrowotnej są ściśle uregulowane, to liczba usług świadczonych jednemu pacjentowi, nie powinna różnić się od całkowitej liczby pacjentów w danym zakładzie opieki zdrowotnej (16).

Badanie Andersena zostało oparte na informacjach pozyskanych z rejestru firmy ubezpieczeniowej, zawierającego dokładny opis przypadków, w których łącznie stosowano 70 różnych usług. Standardy zawodowe wymagają skontaktowania się pacjentów z lekarzami POZ, jeśli posiadają bardziej poważne problemy zdrowotne, ale nie wystarczająco mocne ściśle zawodowe nie regulują wybór między regularnymi konsultacjami i jego alternatywami. Dlatego, oczekuje się, że liczba pacjentów podłączonych do POZ (wpisanych na listę) wpłynie na liczbę alternatyw pracochłonnych do zwykłych konsultacji. Badanie zostało zaprezentowane jako wstępna analiza całkowitych podstawowych usług i terapii kognitywnej.

Za planowanie, organizowanie i dostarczanie podstawowych usług dla obywateli, w tym usług zdrowotnych, są w Danii odpowiedzialne poszczególne hrabstwa. Jednak płatnikiem za usługi lekarzy POZ jest Państwowa Agencja Ubezpieczenia Zdrowotnego, w której każdy lekarz posiada osobiste konto. System płatności obejmuje płatność za procedurę (*fee-per-item*), płatność za pacjenta za procedurę (*fee-per-patient-per-item*) oraz stałą kwotę dla lekarza. Płatności są ustalane w umowie pomiędzy lekarzem POZ a Państwową Agencją Ubezpieczenia Zdrowotnego. Przyjmuje się, że wypłaty Agencji stanowią około 75% przychodów lekarzy POZ. Pozostałe przychody pochodzą z usług opłacanych bezpośrednio przez pacjentów. Umowa między lekarzem POZ a Państwową Agencją Ubezpieczeń Zdrowotnych określa m. in. warunki i terminy przyjmowania pacjentów, w zależności od pilności przypadku. „Pacjenci pilni” powinni być przyjmowani w tym samym dniu, a w przypadku mniej pilnej sytuacji powinni uzyskać pomoc medyczną w ciągu 5 dni. Dzięki odpowiedniemu planowaniu i podziałowi udało się uniknąć sytuacji, w których najbliższy lekarz znajdowałby się daleko lub nie był w stanie przyjąć pacjenta w wymaganym umową terminie.

To z kolei sprawia, dostępność alternatywnego wyjaśnienia małego prawdopodobieństwa istnienia związku pomiędzy liczbą pacjentów i liczbą usług. Ostatnie alternatywne wyjaśnienie nie może zostać łatwo wyłączone. Można stwierdzić, że wielkość listy nie jest w Danii endogenna. Je-

żeli liczba pacjentów na jednego GPs jest większa niż 1600, lekarz ma prawo do zamknięcia listy i nieprzyjmowania innych pacjentów. W przypadku, gdy GPs wynosi ponad 2411 pacjentów, lista zamyka się automatycznie. Badanie Andersena Lotte w roku 2005 przedstawia analizę regionu, w którym w praktyce było 133 otwartych i 130 zamkniętych list, i jedna lista, która przekroczyła limit i została automatycznie zamknięta. Do najważniejszych usług na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej należy konsultacja. Telekonsultacje (przez telefon lub inne usługi elektroniczne) są szybszą i tańszą alternatywą konwencjonalnych konsultacji. Andersen i jego zespół zostali poproszeni o przetestowanie trzech hipotez (16):

1. Całkowita liczba porad na jednego pacjenta jest niezależna od wielkości listy pacjentów;

2. Liczba wizyt jednego pacjenta zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby pacjentów u wyżej wymienionych GPs;

3. Liczba terapii poznawczych zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby pacjentów wymienionych GPs.

Hipotezy te testowano metodą regresji najmniejszych kwadratów zwykłych.

Andersen wraz z kolegami otrzymali następujące wyniki: liczba porad na pacjenta nie zależy od wielkości listy, co potwierdza pierwszą hipotezę; liczba pacjentów wpływa na liczbę terapii kognitywnej na karcie pacjenta. Ponadto ustalono, że starsi lekarze nie wykorzystują terapii poznawczej tak często, jak młodszy, co może być interpretowane jako istnienie różnych zwyczajów, a terapia poznawcza jest dość nową usługą; liczba wizyt zależy od liczby pacjentów na liście. Zweryfikowano także pozytywne skutki wysokiego bezrobocia, które pokazują częstsze wizyty u lekarzy w obszarach z problemami społecznymi (16). Wyniki generalnie potwierdziły wszystkie trzy hipotezy w tym badaniu. Powyższe wyniki potwierdzają teorię Andersona, że dana usługa medyczna jest ściśle regulowana standardami zawodowymi, liczba usług na pacjenta nie zależy od wielkości listy oraz liczba usług na pacjenta zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby pacjentów na liście lekarzy. Jednak należy pamiętać, że wielkość listy może być endogenna i że rozwiązanie tego problemu nie jest doskonałe (zawartość zmiennych społeczno-demograficznych można sterować za pomocą standardowych zmiennych zależnych, takich jak wiek i płeć pacjenta).

Oba procesy PID i regulacja mogą prowadzić do negatywnego związku pomiędzy liczbą usług na jednego pacjenta, a liczbą pacjentów na jednego GP. Kilka badań empirycznych szczegółowo opisuje te relacje, np. Evans 1974, Richardson i Peacock 2006. Także, Sorensen & Grytten w 1998 roku prezentowali trzy alternatywne wytłumaczenia negatywnego związku między wielkością listy i liczbą usług na jednego pacjenta: po pierwsze, jeżeli opłata nie jest stała i sami pacjenci opłacają usługi, to będzie trudno odróżnić wpływ efektu cenowego od wpływu indukcji (Evans, Robert G., 1974). Niewielka liczba pacjentów na jednego GP potrafi doprowadzić do obniżenia cen, co z kolei zwiększy popyt na usługi. Po drugie, zabezpieczenie lekarzami (np. jak długo pacjent będzie czekać na świadczenie) będzie wymagać zmiany.

Pacjenci, którzy nie decydują się na wizytę u lekarza tak często, jak powinni, ponieważ trzeba czekać wiele dni lub lekarz jest daleko. Po trzecie, liczba pacjentów na lekarza może ulegać zmianie jeśli GP samodzielnie będzie określać wielkość listy pacjentów. Lekarze, którzy posiadają pacjentów potrzebujących szerszej opieki, będą chcieli mieć mniejsze listy i odpowiednio mniej pacjentów (11).

Innym pytaniem jest, czy stosowanie się do standardów i etyki zawodowej może hamować chęć wywołania popytu? Grytten, Skau, Sorensen i Aasland twierdzą, że czynniki te mogą kontrolować zachowanie GP, a zatem ograniczać działania wywołujące popyt. Istnienie PID, jak wspomniano powyżej, w literaturze często traktowane jest jako kontrowersyjne. Z jednej strony Richardson & Peacock (2006) twierdzą, że PID daje zadowalające wyjaśnienia zmian popytu na australijskim rynku medycznym, również Delattre i Dormont (2003) stwierdzili, że ekonometryczne wyniki dają silne poparcie dla istnienia PID (szczegóły poniżej). Z drugiej strony Grytten i Sorensen (2007) stwierdzili, że długie listy pacjentów w Norwegii nie prowadzą do normalizacji, a krótkie listy nie zwiększają liczby świadczonych usług.

Odpowiadając na pytanie - „kiedy lekarze wywołują popyt na swoje własne usługi?”, możemy odpowiedzieć jednoznacznie, że indukcja występuje tylko w przypadku, gdy brakuje pacjentów. Odpowiedź taka budzi kontrowersję w środowisku ekonomistów z obszaru ochrony zdrowia. Również z literatury wiemy, że systemy opieki zdrowotnej nie posiadają jednoznacznej normalizacji w przypadku zbyt dużej liczby pacjentów. Andersen Lotte (2005) uważa, że dostawca indukcji, czyli lekarz i rozporządzenia różnią się od rodzaju usługi: natomiast podczas gdy jego zespół badawczy nie znalazł dowodów na indukcję lekarzami popytu dla ogólnej liczby kontaktów z GPs, liczba pacjentów na jednego GPs znacząco wpływała na stosowanie pracochłonnych alternatyw do zwykłej konsultacji (16). GPs z niewielką liczbą pacjentów mogą świadczyć więcej usług na jednego pacjenta niż lekarze z dużą ilością pacjentów, co może oznaczać, że motywy ekonomiczne mogą mieć istotne znaczenie w wyborze usług dla pacjentów i ich liczby.

Inne, ale nie mniej ważne wyniki badania PID wśród GPs prowadzone przez kluczowych specjalistów ochrony zdrowia we Francji (2003) i Holandii (2006) są przedstawione poniżej.

Francuscy naukowcy Eric Delattre i Brigitte Dormont (2003) przeprowadzili analizę zmian w zachowaniu GP na reprezentatywnej próbie, która obejmowała 4500 samozatrudnionych (self-employed) GP, w okresie od 1979 do 1993 roku. We Francji 99% mieszkańców objętych jest ubezpieczeniem zdrowotnym, co stanowi około 70% wydatków prywatnych na ochronę zdrowia. Dla każdego typu usług diagnostycznych lub terapeutycznych określonych stałą ceną, lekarze dostają odpowiednią opłatę za świadczone usługi (FFS). Ekonometryczne wyniki badania wykazały silne poparcie dla istnienia PID we francuskim systemie opieki zdrowotnej dla pacjentów ambulatoryjnych (17). Jednakże wyniki te różnią się od wyników badań Carlsen i Grytten (18), Sorensen i Grytten (18), Grytten i

Sorensen (20): nie znaleźli oni żadnych dowodów empirycznych PID wśród norweskich GPs, podobnie jak we Francji przy systemie stałej opłaty za usługi medyczne. Z kolei Sorensen i Grytten przyznają, że ich konkluzje są sprzeczne z wynikami Redisch, który analizował zachowanie amerykańskich lekarzy i stwierdził, że liczba wizyt do GP zmniejsza się wraz ze wzrostem liczby lekarzy, podczas gdy lekarze uzupełniali brak pacjentów przyznawaniem im usług dodatkowych (18).

W celu wyjaśnienia istniejących różnic, Sorensen i Grytten wskazują na to, że współczynnik liczby lekarzy na danym terenie w USA jest znacznie wyższy niż w Norwegii, z drugiej strony zwracają uwagę, że układ stałej opłaty w Norwegii nie dopuszcza do wprowadzenia płatności, co ma miejsce na obszarach Stanów Zjednoczonych o dużej liczbie lekarzy i gdzie ceny są przez nich ustalane. Autorzy badania doszli do wniosku, że system stałych opłat zmniejsza atrakcyjność obszarów o dużej liczbie lekarzy, co z kolei sprzyja efektywnej dystrybucji lekarzy i nie daje zachęty dla PID (19). Podobnie jak w Norwegii, francuscy lekarze otrzymują stałą opłatę za usługi medyczne (FFS), jednakże zachowanie PID lekarzy w obu krajach jest całkowicie przeciwstawne. Wnioski przedstawione powyżej można wyjaśnić z dwóch perspektyw: po pierwsze, zastosowanie badania panelowego (Francja) pozwala uwzględnić niejednorodności niewidoczne oraz inne szczegółowe właściwości ściśle związane z korelacją liczba lekarzy - popyt. Po drugie, poziom współczynnika liczby lekarzy na danym terenie jest we Francji bardzo wysoki (podobny lub nawet większy niż w Stanach Zjednoczonych), w każdym razie znacznie wyższy niż w Norwegii.

Holenderscy naukowcy Christel E. Van Dijk, Bernard Van den Berg wraz z kolegami, stosując analizę wielopoziomowej regresji Poissona, zbadali wpływ zmian w rozkładzie kosztów kompensacji z danych elektronicznego rejestru 32 lekarzy i 35 336 pacjentów w latach 2005-2007. Wykazali oni, że zniesienie podziału kosztów prowadzi do zwiększenia liczby usług dla prywatnie ubezpieczonych pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Wprowadzenie opłat za usługi ubezpieczenia zdrowotnego doprowadziło do wzrostu liczby usług zainicjowanych przez lekarzy, co było najbardziej widoczne w odniesieniu do osób w wieku 25-54 lat. Te różnice w trendach można zdefiniować jako PID-efekt (21).

Istnienie zależności dochodu GPs od liczby świadczonych usług może prowadzić do nieprzewidywalnych i niepożądanych skutków, w przypadku, gdy osobiste korzyści finansowe lekarz umieści wyżej w hierarchii wartości niż dobro pacjenta.

Przychody POZ w większości krajów zachodnich zależą od liczby (i rodzaju) usług świadczonych pacjentom, ponieważ w większości systemów zdrowotnych funkcjonują opłaty za usługi. Na Ukrainie, zgodnie z ustawą №3612-17 z dnia 07.07.2011, obecna edycja 04.20.2014 „O przeprowadzeniu reformy systemu opieki zdrowotnej w Winnickim, Dniepropietrowskim, Donieckim obwodach i w Kijowie”, w systemie opieki zdrowotnej świadczenia usług POZ zabezpieczają ośrodki podstawowej opieki zdrowotnej,

w skład której jako odrębne jednostki strukturalne wchodzi punkty medyczne, przychodnie, ośrodki zdrowia i gabinety medyczne, a także indywidualne praktyki lekarzy rodzinnych. We wcześniejszych klasyfikatorach specjalności medycznych takich lekarzy nie było, nie było także właściwych przepisów dotyczących podstawowej opieki zdrowotnej. W pierwszym okresie obowiązywania ustawy, na etapie realizacji projektu pilotażowego, w ośrodkach medycyny rodzinnej opiekę sprawowali lekarze powiatowi i pediatrzy. W następnym okresie uzupełniali oni swoje wykształcenie o specjalizacje w zakresie medycyny ogólnej i medycyny rodzinnej. Początkowo lekarze POZ na Ukrainie pracowali zgodnie z ustaloną stawką za określoną liczbę ludności limit wynosił 1200 osób na lekarza w obszarach wiejskich i 1500 w obszarach miejskich. Zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 30.12.2013 powstał system premiowania za ilość i jakość pracy, który był obliczany miesięcznie za pomocą odpowiednich algorytmów. Został on zniesiony 01.01.2017 wraz z wprowadzeniem dekretu o podwyższeniu płacy minimalnej. Według nowelizacji ustawy o reformie opieki zdrowotnej na Ukrainie, od 1 stycznia 2018 odbywa się przekształcanie zakładów opieki zdrowotnej z instytucji budżetowych na zakłady komunalne. W obecnym systemie prawnym, od 1 lipca 2018 roku lekarze POZ otrzymują pewną stałą kwotę na każdego pacjenta z ich listy, z której finansowane są także usługi diagnostyczne oraz wynagrodzenie lekarza. Przewidziano, że wynagrodzenie, przy średniej liczbie pacjentów na jednego lekarza POZ równej 1500, będzie wynosiło około 20 tys. UAN, przy czym nie wprowadzono żadnych ograniczeń dotyczących maksymalnej liczby pacjentów. W tym modelu mamy możliwość sprawdzenia prawdziwości hipotezy, która zakłada, że jeśli lekarz będzie chciał zaoszczędzić, to będzie to możliwe przez zlecenie mniejszej liczby usług diagnostycznych niż będą potrzebowali tego pacjenci. Wtedy krzywa popytu będzie odchyłać się w lewo, co według Christel E. Van Dijk i Bernard Van den Berg może być również postrzegane jako PID (21).

## PODSUMOWANIE

Analizując materiał przedstawiony powyżej, widać, że:

1. Teoretyczną podstawą teorii PID jest fakt asymetrii informacji między personelem medycznym a pacjentem. Dotyczy to również asymetrii decyzyjności, związanej również z autorytetem lekarza.
2. Teoria PID pozwala na znalezienie wzorów powiązań pomiędzy bezpośrednimi świadczeniodawcami usług medycznych (lekarzami) a skutecznością strategii państwa w zakresie kształtowania oraz kontrolowania kosztów i jakości świadczeń zdrowotnych. Skuteczność systemu ochrony zdrowia zależy bowiem nie tylko od czynników systemowych, ale w nie mniejszym stopniu od zachowania uczestników (w tym przede wszystkim pracowników) systemu.
3. Poszukiwanie dowodów empirycznych PID na podstawowym poziomie wśród GPs w różnych systemach opieki zdrowotnej, w tym na Ukrainie, jest dość skomplikowane i czasochłonne, ale jest istotną (decydującą)



wartością dla właściwego kształtowania systemu ochrony zdrowia. Fakt ten powinien zostać wykorzystany przy kreowaniu polityki zdrowotnej państwa.

4. Formułując jakiegokolwiek wnioski i rekomendacje dla ewentualnych reform, pamiętać należy jednak, że skuteczność każdej cząstkowej regulacji zależy od otoczenia, w którym dana regulacja znajduje zastosowanie. Nieuwzględnienie ścisłych interakcji pomiędzy różnymi elementami systemu ochrony zdrowia skazuje każdy wysiłek reformatorski na niepowodzenie.

#### PIŚMIENICTWO

1. Coroczny raport o stanie zdrowia ludności, sytuacji sanitarno-epidemiologicznej i wynikach działalności systemu ochrony zdrowia Ukrainy, 2015 rok. Pod red. W. W. Szafranskiiego. –Kijów, 2016, s. 10.
2. Golinowska Stanisława, Od ekonomii do ekonomiki zdrowia/ Podręcznik ekonomiki zdrowia. Wydawnictwo naukowe PWN SA, 2015, s. 8
3. Haruko Noguchi, Physician-Induced Demand for Treatments for Heart Attack Patients in Japan: Evidence from the Tokai Acute Myocardial Study (TAMIS). Haruko Noguchi, Satoshi Shimizutani and Yuichiro Masuda. ESRI Discussion Paper Series No. 147, Economic and Social Research Institute Tokyo, Japan - June 2005. p.5.
4. Feldstein, M., "The Raising Price of Physician Services." Review of Economics and Statistics 52(2): 121–133, 1970.
5. Nobuyuki Izumida, An Empirical study of the Physician-Induced Demand Hypothesis – The Cost Function Approach to Medical Expenditure of the Elderly in Japan. Nobuyuki Izumida, Hiroo Urushi, Satoshi Nakanishi. Review of Population and Social Policy. 1999; 8:11-25.
6. Evans R. Supplier induced demand: Some empirical evidence and implications, in Pearlman M. The economics of health and medical care. – Milan, London, 1974. p. 162-173
7. Fuchs, V. R. "The Supply of Surgeons and the Demand for Operations" Journal of Human Resources 13: 121–133, 1978.

8. Fuchs, M. Kramer // National Bureau of Economic Research, National Center for Health Services and Development. – 1972. –P. 17-31.
9. Fuchs V.R. Physician-induced demand: a parable. J. of health economics. 1986;5:367-383.
10. Fuchs V.R. The supply of surgeons and demand for operations. J. of Human Resources. 1978;13:21-34.
11. Richardson J. Supplier induced demand reconsidered in economics and health in 1998. Proceedings of the twentieth Australian Conference of health economic - Sydney, 1999
12. Phelps C. Health Economics. Addison-Wesley. – 1997.
13. Folland Sh., "The economic oh health and health care". Folland Sh., Allen C. Goodman, Miron Stano. Pearson Prentice Hall. – 2013.
14. Guire Mc. Handbook of health economics, ed. by Anthony J. Joseph P. Elsevier Science B.V. 2000 – Vol -1A.
15. Cezary Włodarczyk, Wykład „Systemy Zdrowotne w europejskim kontekście”, Uniwersytet Jagielloński, 2017
16. Andersen, Lote Bogh & Soren Serritzlew, Type of services and supplier-induced demand for primary physicians in Denmark, 2005
17. Delatre, Eric and Brigitte Dormont, „ Fixed fees and physicians-induced demand: A panel data study on French physicians, Health Economics 12: 2003, p.741-754
18. Carlsen F, Grytten J. More physicians: Improved availability or induced demand. Health Economics, 1998;7:495-508.
19. Sorensen RJ, Grytten J., Competitions and supplier-induced demand in a health care system with fixed fees. Health Economics, 1999; 8:497-508
20. Grytten J. Type of contact and supplier-induced demand for primary physicians in Norway. Health Economics. 2001;20:379-393.
21. Christel E. Van Dijk, Bernard Van Den Berg, Robert A. Verneij, Peter Spreuwenberg, Peter P. Groenewegen and Dinny H. De Bakker (2013) "Moral hazard and supplier-induced demand: empirical evidence in general practice" Health Economics, 22: 340-352

#### Konflikt interesow:

*Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.*

---

#### AUTOR KORESPONDUJĄCY

**Valentyn Bakhnivskiyi**

Al. 29 Listopada 48A, 1-425, Kraków, Polska

tel: +48576-588-771

e-mail: b.valik26770377@gmail.com

valentyn.bakhnivskiyi@poczta.pl

**Nadesłano:** 25.07.2018

**Zaakceptowano:** 16.09.2018



PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## ОСОБЕННОСТИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

### PECULIARITIES OF SUICIDAL BEHAVIOR OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH VARIOUS CLINICAL SYMPTOMS

**Ярослава Ю. Марункевич**

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА, ВИННИЦА, УКРАИНА

**Yaroslava Yu. Marunkevych**

NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA, VINNYTSYA, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Введение:** Суицидальное поведение при шизофрении представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной психиатрии.

**Цель** исследования – изучение суицидальной активности больных параноидной шизофренией в контексте клинической симптоматики.

**Материалы и методы:** Методом сплошного анализа изучена медицинская документация 407 мужчин и 409 женщин, которым был установлен диагноз «параноидная шизофрения» в период 1967-2017 годов на базе Винницкой областной психоневрологической больницы; анализировалась распространенность отдельных симптомов в соответствии со стандартными критериями МКБ-10 в контексте наличия суицидальных мыслей и суицидальных действий.

**Обзор и выводы:** Основная клиническая симптоматика параноидной шизофрении, а также отдельные дополнительные симптомы (хроническая галлюцинаторная и бредовая симптоматика, негативная симптоматика и поведенческие изменения) ассоциированы с суицидальными мыслями и суицидальными действиями; при этом у мужчин с суицидальными действиями значимо чаще выявляется нарушение речевой функции и кататоническая симптоматика.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** параноидная шизофрения, суицидальное поведение

#### ABSTRACT

**Introduction:** Suicidal behavior in schizophrenia is one of the most urgent problems of modern psychiatry.

**The aim** of the study was to study the suicidal activity of patients with paranoid schizophrenia in the context of clinical symptoms.

**Materials and methods:** The medical documentation of 407 men and 409 women who were diagnosed as “paranoid schizophrenia” in the period 1967-2017 on the basis of the Vinnytsia Regional Psychoneurological Hospital was studied by the method of continuous analysis; the prevalence of separate symptoms was analyzed in accordance with the standard ICD-10 criteria in the context of the presence of suicidal thoughts and suicidal actions.

**Review and conclusions:** The main clinical symptoms of paranoid schizophrenia, as well as certain additional symptoms (chronic hallucinatory and delusional symptoms, negative symptoms and behavioral changes) are associated with suicidal thoughts and suicidal actions; while in men with suicidal actions, a disturbance of the speech function and catatonic symptomatology are more often detected.

**KEY WORDS:** paranoid schizophrenia, suicidal behavior

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1392-1397

#### ВВЕДЕНИЕ

Суицидальное поведение представляет собой одну из важнейших проблем современной психиатрии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно более 800 тыс. человек умирают вследствие суицида, при этом около 78% самоубийств совершается населением стран с низким и средним

уровнем доходов. Самоубийство является второй по значимости причиной смерти среди молодежи в возрасте от 15 до 29 лет, и десятой ведущей причиной смерти среди всех возрастных групп [1-2]. В последние годы наблюдается стойкая тенденция к увеличению суицидальной активности населения, особенно молодежи, что привело к почти двукратному увеличению

**Таблица I.** Особенности клинической симптоматики у больных параноидной шизофренией, выявлявших суицидальные мысли

Критерии	Мужчины				Женщины				Вместе				p, мужчины	p, женщины	p, вместе
	Не выявлены		Выявлены		Не выявлены		Выявлены		Не выявлены		Выявлены				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
А. Эхо мыслей, ощущение вложения, отнятия или открытости мыслей	31	9,2	15	21,4	28	8,4	14	18,2	59	8,8	29	19,7	<0,01	<0,01	<0,01
В. Бред воздействия, влияния или пассивности, бредовое восприятие	152	45,1	40	57,1	148	44,6	47	61,0	300	44,8	87	59,2	<0,01	<0,05	<0,01
С. Вербальные галлюцинации	129	38,3	35	50,0	178	53,6	50	64,9	307	45,9	85	57,8	<0,01	<0,05	<0,05
Д. Стойкие бредовые идеи	255	75,7	57	81,4	257	77,4	70	90,9	512	76,5	127	86,4	<0,01	>0,05	<0,01
Е. Хронические галлюцинации с бредом	144	42,7	40	57,1	159	47,9	44	57,1	303	45,3	84	57,1	<0,01	<0,05	<0,01
Ф. Неологизмы, шпerrунги, разорванность речи	73	21,7	14	20,0	44	13,3	7	9,1	117	17,5	21	14,3	>0,05	>0,05	>0,05
Г. Кататоническая симптоматика	29	8,6	6	8,6	18	5,4	1	1,3	47	7,0	7	4,8	>0,05	>0,05	>0,05
Н. Негативная симптоматика	288	85,5	67	95,7	302	91,0	76	98,7	590	88,2	143	97,3	<0,01	<0,05	<0,05
И. Достоверные и выраженные изменения поведения	305	90,5	67	95,7	313	94,3	76	98,7	618	92,4	143	97,3	<0,05	>0,05	>0,05

количества суицидов среди молодежи в возрасте 15-24 лет за последние 15 лет [3]. Эксперты ВОЗ считают суицид одной из основных проблем общественного здравоохранения и подчеркивают недостаточный уровень профилактики суицидального поведения [1]. Государства-члены ВОЗ обязались способствовать реализации глобальной цели – снижению уровня самоубийств на 10% до 2020 года [3].

Больные шизофренией представляют собой одну из самых опасных групп в плане суицида [4-7]. Шизофрения сопровождается высокой суицидальной активностью как вследствие влияния психотической симптоматики, так и в результате значительного ухудшения социального функционирования больных [8-10].

В то же время в особенностях суицидального поведения больных шизофренией остается много неизученного, в частности, относительно соотношения клинической симптоматики и суицидальной активности, что существенно затрудняет разработку дифференцированных лечебных и профилактических мероприятий для данного контингента пациентов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы было изучение суицидальной активности больных параноидной шизофренией в контексте клинической симптоматики соответственно критериям Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования нами была изучена методом сплошного анализа медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, эпикризы) 816 больных, которые находились на стационарном лечении в Винницкой областной психоневрологической больнице им. А.И. Ющенко в период с 1967 по 2017 годы, и которым был установлен окончательный клинический диагноз «параноидная шизофрения» (код по МКБ-10 F20.00) в соответствии с МКБ-10 либо с действовавшими на момент установления диагноза нормативными документами. Среди пациентов было 407 мужчин и 409 женщин. Средний возраст больных составил 44,3±11,5 лет, мужчин – 43,9±9,6 лет, женщин – 44,7±13,2 лет. Продолжительность заболевания шизофренией у обследованных больных составила 19,5±9,0 лет (у мужчин – 20,7±7,8 лет, у женщин – 18,3±9,9 лет).

Анализировалась распространенность отдельных симптомов в соответствии со стандартными критериями МКБ-10.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики: точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона.

## ОБЗОР

Данные про особенности клинической симптоматики у больных параноидной шизофренией с наличием и



**Рис. 1.** Особенности клинической симптоматики у больных шизофренией, обнаруживавших суицидальные мысли (удельный вес больных с данным симптомом среди больных, у которых выявлены суицидальные мысли, в %)

отсутствием суицидальных мыслей приведены в табл. I и на рис. 1.

При анализе особенностей клинической симптоматики симптом эха мыслей, ощущение вложения, отнятия или открытости мыслей был выявлен у 19,7% больных с суицидальными мыслями (у 21,4% мужчин и у 18,2% женщин); этот симптом значительно чаще встречался у больных с суицидальными мыслями ( $p < 0,01$ ).

Наличие бреда воздействия, влияния или пассивности, бредовое восприятие также значительно чаще встречалось у больных с суицидальными мыслями: соответственно 59,2% ( $p < 0,01$ ), 57,1% ( $p < 0,01$ ) и 61,0% ( $p < 0,05$ ). Аналогично, вербальные галлюцинации также значительно чаще выявлялись у больных с суицидальными тенденциями: соответственно 57,8% ( $p < 0,05$ ), 50,0% ( $p < 0,01$ ) и 64,9% ( $p < 0,05$ ). Стойкие бредовые идеи были значительно более частым симптомом только у мужчин (81,4%,  $p < 0,01$ ) и в целом (86,4%,  $p < 0,01$ ); у женщин различия статистически не значимы. Для хронических галлюцинаций с бредом значимые различия выявлены и для мужчин, и для женщин (по 57,1%,  $p < 0,01$ ). Негативная симптоматика также чаще встречалась у больных с суицидальными мыслями: соответственно

97,3% ( $p < 0,05$ ), 95,7% ( $p < 0,01$ ) и 98,7% ( $p < 0,05$ ), а достоверные и выраженные изменения поведения – только у мужчин (97,3% 95,7% ( $p > 0,05$ ), 95,7% ( $p < 0,05$ ) и 98,7% ( $p > 0,05$ )). Два симптома второго уровня – неологизмы, шперрунги, разорванность речи и кататоническая симптоматика – не выявили значимых различий между больными с суицидальными мыслями и без них.

Важные результаты были получены при анализе особенностей клинической симптоматики у больных шизофренией, совершивших суицидальные попытки (табл. II, рис. 2).

Эхо мыслей, ощущение вложения, отнятия или открытости мыслей было выявлено у 18,6% больных, совершивших суицидальные попытки (у 21,1% мужчин и у 17,2% женщин), что значительно больше, чем у больных без суицидальных попыток ( $p < 0,01$ ). Аналогично, бред воздействия, влияния или пассивности, бредовое восприятие также значительно чаще наблюдалось у больных с суицидальными попытками: соответственно 60,8% ( $p < 0,05$ ), 63,2% ( $p < 0,01$ ) и 59,4% ( $p < 0,05$ ); также, как вербальные галлюцинации (соответственно 62,7% ( $p < 0,05$ ), 55,3% ( $p < 0,01$ ) и 67,2% ( $p < 0,05$ )) и стойкие бредовые идеи (соответственно 89,2% ( $p < 0,05$ ), 89,5% ( $p < 0,01$ ) и 89,1% ( $p < 0,05$ )). Среди симптомов

**Таблица II.** Особенности клинической симптоматики у больных параноидной шизофренией, выявлявших суицидальные действия

Критерии	Мужчины				Женщины				Вместе				р мужчины	р женщины	р вместе
	Не выявлены		Выявлены		Не выявлены		Выявлены		Не выявлены		Выявлены				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
А. Эхо мыслей, ощущение вложения, отнятия или открытости мыслей	38	10,3	8	21,1	31	9,0	11	17,2	69	9,7	19	18,6	<0,01	<0,05	<0,05
В. Бред воздействия, влияния или пассивности, бредовое восприятие	168	45,5	24	63,2	157	45,5	38	59,4	325	45,5	62	60,8	<0,01	<0,05	<0,05
С. Вербальные галлюцинации	143	38,8	21	55,3	185	53,6	43	67,2	328	45,9	64	62,7	<0,01	<0,05	<0,05
Д. Стойкие бредовые идеи	278	75,3	34	89,5	270	78,3	57	89,1	548	76,8	91	89,2	<0,01	<0,05	<0,05
Е. Хронические галлюцинации с бредом	161	43,6	23	60,5	164	47,5	39	60,9	325	45,5	62	60,8	<0,01	<0,05	<0,05
Ф. Неологизмы, шперрунги, разорванность речи	77	20,9	10	26,3	44	12,8	7	10,9	121	16,9	17	16,7	<0,01	>0,05	>0,05
Г. Кататоническая симптоматика	34	9,2	1	2,6	18	5,2	1	1,6	52	7,3	2	2,0	<0,05	>0,05	>0,05
Н. Негативная симптоматика	318	86,2	37	97,4	315	91,3	63	98,4	633	88,7	100	98,0	<0,01	<0,05	<0,05
И. Достоверные и выраженные изменения поведения	334	90,5	38	100	325	94,2	64	100	659	92,3	102	100	<0,01	<0,05	<0,05

второго уровня у больных с суицидальными попытками значимо чаще наблюдались хронические галлюцинации с бредом (соответственно 60,8% ( $p<0,05$ ), 60,5% ( $p<0,01$ ) и 60,9% ( $p<0,05$ )), негативная симптоматика (соответственно 98,0% ( $p<0,05$ ), 97,4% ( $p<0,01$ ) и 98,4% ( $p<0,05$ )), и достоверные и выраженные изменения поведения (выявлены у всех таких больных,  $p<0,05$ ). Что касается неологизмов, шперрунгов, разорванности речи, а также кататонической симптоматики, то различия значимы только для мужчин (соответственно 26,3% ( $p<0,01$ ) и 2,6 % ( $p<0,05$ )).

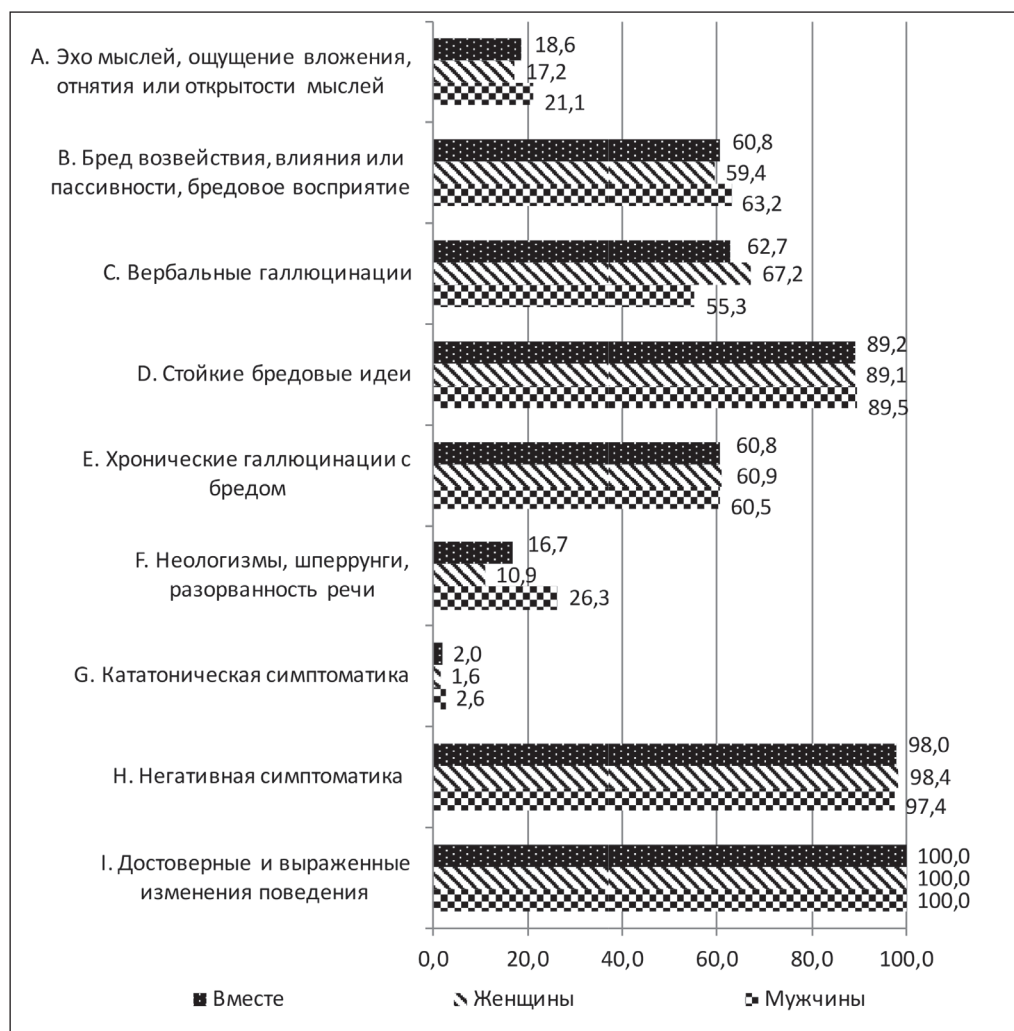
## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить значимые различия в характеристиках клинической симптоматики шизофрении у больных с суицидальными мыслями и суицидальными попытками, и у больных без суицидальных проявлений. В целом большая выраженность психотической симптоматики оказалась ассоциированной с более высоким риском

суицидальной активности, что согласуется с данными, представленными в обзорах Hettige N.C. et al. (2017) [4], Guloksuz R.S., van Os J. (2017) [7], Cassidy R.M. et al. (2017) [8], и не противоречит данным Jakhar K. et al. (2017) [6] относительно превалирования позитивной симптоматики и неудовлетворительного функционирования у больных шизофренией. При этом в нашем исследовании была проведена систематизация суицидальной активности (в форме суицидальных мыслей и суицидальных действий) в соответствии со стандартными критериями диагностики шизофрении.

В частности, было установлено, что распространенность суицидальных мыслей и суицидальных попыток у больных параноидной шизофренией ассоциирована с большей распространенностью основной клинической симптоматики шизофрении, такой как эхо мыслей, ощущение вложения, отнятия или открытости мыслей; бред воздействия, влияния или пассивности, бредовое восприятие; вербальные галлюцинации и стойкие бредовые идеи, а также некоторой дополнительной





**Рис. 2.** Особенности клинической симптоматики у больных шизофренией, совершивших суицидальные попытки (удельный вес больных с данным симптомом среди больных, совершивших попытки самоубийства, в %)

клинической симптоматики, такой как хронические галлюцинации с бредом; негативная симптоматика, и достоверные и выраженные изменения поведения. Полученные данные в целом коррелируют с данными обзора Cassidy R.M. et al. (2017) [8], указывающего на большую выраженность негативной и позитивной симптоматики по шкале PANSS у больных с суицидальными тенденциями, а также с исследованиями Ventriglio A. et al. (2016) [10], которые приводят данные о большей распространенности отдельных психотических симптомов (подозрительности, параноидальных убеждениях, умственной дезинтеграции, негативной симптоматики, депрессии и пессимизма, а также галлюцинаторной симптоматики) у больных шизофренией с суицидальными тенденциями.

В нашем исследовании для некоторых симптомов, таких, как неологизмы, шперрунги, разорванность речи и кататоническая симптоматика, была установлена большая ассоциированность с суицидальными попытками, и только для мужчин. Полученные данные уточняют и дополняют информацию, приводимую другими исследователями (Fuller-Thomson E., Hollister B., 2016 [9] относительно гендерных особенностей суицидального поведения больных шизофренией).

Полученные результаты дают основание рассматривать указанную клиническую симптоматику шизофрении в качестве предикторов суицидального поведения у больных шизофренией, что может быть использовано при разработке дифференцированных терапевтических, реабилитационных и профилактических мер для больных параноидной шизофренией.

## ВЫВОДЫ

Изучение особенностей клинической симптоматики шизофрении у больных параноидной шизофренией в контексте разных форм суицидальной активности позволило выявить спектр клинической симптоматики, значимо ассоциированной с суицидальными мыслями и суицидальными попытками. Наиболее тесно ассоциирована с суицидальной активностью, как на уровне суицидальных мыслей, так и суицидальных действий, основная клиническая симптоматика, а также отдельные дополнительные симптомы шизофрении, такие, как хроническая галлюцинаторная и бредовая симптоматика, негативная симптоматика и поведенческие изменения.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Preventing Suicide a Global Imperative; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.

2. Teti, G.L.; Rebok, F.; Rojas, S.M.; Grendas, L.; Daray, F.M. Systematic review of risk factors for suicide and suicide attempt among psychiatric patients in latin america and caribbean. *Pan Am. J. Public Health*, 2014; 36: 124–133.
3. WHO Mental Health Action Plan 2013-2020. – World Health Association, Geneva, 2012: 40 p.
4. Hettige N.C., Bani-Fatemi A., Sakinofsky I., De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia. *CNS Spectrums*. 2017; May, 24: 1-11.
5. Donker T., Calear A., Grant J.B., van Spijker B., Fenton K., Hehir K.K., Cuijpers P., Christensen H. Suicide prevention in schizophrenia spectrum disorders and psychosis: a systematic review. *BMC Psychology*. 2013; 1(1): 11-16.
6. Jakhar K., Beniwal R.P., Bhatia T., Deshpande S.N. Self-harm and suicide attempts in Schizophrenia. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017; Dec, 30: 102-106.
7. Guloksuz R.S., van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*. 2017; Vol. 48(2): 1-16.
8. Cassidy R.M., Yang F., Kapczinski F., Passos I.C. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2017; Vol. 9: 21-23.
9. Fuller-Thomson E., Hollister B. Schizophrenia and Suicide Attempts: Findings from a Representative Community-Based Canadian Sample. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2016; Vol. 16: 34-36.
10. Ventriglio A., Gentile A., Bonfitto I., Stella E., Mari M., Steardo L., Bellomo A. Suicide in the Early Stage of Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2016; Vol. 7: 116.

*Работа выполнена в рамках комплексной темы «Научное обоснование диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при эндогенных и экзогенно-органических психотических и непсихотических расстройствах» (0197U003347) кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом последипломного образования Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина).*

**Конфликт интересов:**

*Автор не заявляет о конфликте интересов*

---

**АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ****Ярослава Марункевич**

Ул. Зодчих, дом 12, кв. 29, 21037, Винница, Украина

тел. +380972190542

e.mail.: yaroslavamarunkevych@gmail.com

**Прислана:** 15.08.2018**Утверждена:** 03.10.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## COMPARATIVE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE GASTROINTESTINAL MUCOSA IN HUMAN AND WHITE RAT: A BIBLIOGRAPHIC ANALYSIS

### PORÓWNANIE HISTOLOGICZNEJ STRUKTURY BŁONY ŚLIZOWEJ PRZEWODU POKARMOWEGO CZŁOWIEKA I BIAŁEGO SZCZURA: ANALIZA BIBLIOGRAFICZNA

**Volodymyr H. Hryn, Yuriy P. Kostylenko, Yulia P. Yushchenko, Mykola M. Ryabushko, Dmytro O. Lavrenko**  
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** According to numerous domestic and foreign researchers, morphofunctional structure of the digestive system of humans and rats have much in common, therefore, rats are used as the laboratory animals during the experiments.

**The aim** of the paper was the comparative study of the histological structure of the gastrointestinal mucosa in human and white rat through the bibliographic analysis of the publications.

**Materials and methods:** The material for the investigation was current publications on the study of the histological structure of the intestine mucosa in human and white rat by analyzing, synthesizing and generalizing the resulting data.

**Review and conclusions:** Histologically, the gastrointestinal mucosa in white rat is similar to the human one. The gastrointestinal mucosa in white rats (with the exception of the generic difference in the structure of the stomach and the caecum), in its histological structure, is quite similar to the human one, to be studied in the experimental simulation of the specific lesions of the digestive system.

**KEY WORDS:** digestive system, mucosa, white rat, comparative histology

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1398-1403

#### INTRODUCTION

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

Currently, under the influence of the pathogenic ecological situation, the aggressive effect of food and various chemical agents on the gastrointestinal mucosa, there is a rapid growth of chronic diseases of the digestive system. Consequently, the novel trends in the investigation of the histological structure of the digestive tract of humans and mammals, and white rats, in particular, have emerged in recent years, since outbreed white rats are the main model for reproducing human pathologies in experimental conditions and preclinical testing of the new drugs [1, 2, 3].

#### THE AIM

The aim of the paper was the comparative study of the histological structure of the gastrointestinal mucosa in

human and white rat through the bibliographic analysis of the publications.

#### MATERIALS AND METHODS

The material for the investigation was current publications on the study of the histological structure of the intestine mucosa in human and white rat by analyzing, synthesizing and generalizing the resulting data.

#### REVIEW AND DISCUSSION

Generally, the mucous membranes have the common structure. Their base is represented by the layer of compacted fibrous connective tissue, which is known as lamina propria. On the side of the cavity the latter is covered with a layer of epithelium forming a barrier between the content of the lamina propria and the underlying connective tissue, which is the interstitial compartment of the internal environment of the body. The important detail is the presence of a basal membrane between the epithelium and the connective tissue, which serves as an elastic support for the epithelium and a barrier for filtration and diffusion of

substances [4]. In addition, the muscle plate belongs to mucosa, which occupies the boundary position between it and the submucous layer of loose fibrous connective tissue. The term "mucosa" is justified by the fact that throughout the digestive tract it is covered with a thin layer of thick viscous liquid, or mucus, which is the product of the secretion of the intramural glands and individual goblet cells that are the derivatives of the covering epithelium. Mucus, being a complex composition of glycosaminoglycans with proteins, performs mainly protective function for the mucosa. At the same, along with such ubiquitous purely mucous glandular formations, in gastrointestinal mucosa there are also intramural glands with more complex cytophysiological properties of secretory granulocytes, which, by the chemical composition of their secretion, determine the physiological properties of its respective segment. However, separate islets of lymphoid tissue known as lymphoid nodules are somehow related to the epithelial formations (covering epithelium and glands) of gastrointestinal mucosa. The publications report that, generally, the structure of gastrointestinal mucosa in human and rat is almost the same, though with some particular differences [5, 6, 7].

First of all, this difference is related to stomach, because rat stomach is two-cavity one. Due to the fact that its mucosa is separated from the muscle coat by a well-marked submucous layer, it, when emptying the stomach, forms numerous folds. The stomach filling leads to smoothing out the majority of them; only the more constant ones remain, two or three of which are the most typical. The transition of such folds of the esophagus into the pylorus can be observed. These folds often restrict a relatively deep longitudinal groove, the so-called "gastric path", which in the state of contraction of the stomach serves as a direct channel for conducting water and liquid solutions from the esophagus to pylorus and duodenum. At the border with the latter, gastric mucosa forms an annular fold, transforming the cavity of the pylorus into an oval hole. The presence of this fold is due to the tone of the pyloric sphincter, with the reduction of which the complete closure of the annular fold occurs, which leads to dissociation of the stomach and duodenum.

According to the publications [8, 9, 10], the thickness of the gastric mucosa varies within 2-3 mm, which depends on its functional state. Its connective tissue lamina propria is covered with a simple high (columnar) secretory epithelium. Therefore, the entire epithelial cover of the gastrointestinal mucosa is naturally regarded as a continuous glandular field producing a mucous secretion, a thin layer of which covers its entire surface. This layer of mucus forms a protective barrier to mucosa against damaging by hydrochloric acid and pepsin.

The analysis of this surface, using a binocular loupe, has shown that its entire area is dotted with an infinite number of small depressions, dimensions of which do not exceed 2 mm. These are the so-called gastric pits; on their bottom there are 2 or 3 holes, which are the orifices of the gastric glands. Noteworthy, the gastric pits along the periphery are bordered with thin, cylindrical folds, restricting

small, polygonal gastric fields. Due to the fact that venous microvessels are laid within their connective tissue base (under the epithelium), these gastric fields become more distinct when filled with blood.

There are innumerable simple branched tubular glands in the thickness of the gastric mucosa, which with their ducts enter into the gastric pit. The total secretion, which is produced by these glands, is called gastric juice, characterized by high acidity, due to the presence of hydrochloric acid in it. The increased acidity of this medium is detrimental to microflora. Despite this, some pathogenic microorganisms can exist in this aggressive environment, for example, *Helikobacter pylori* [11].

Importantly, the gastric glands, having a fundamentally identical structure, still differ among themselves in some cytophysiological properties of secretory glandulocytes depending on their location in the stomach. By this feature they are divided into three groups: cardial, fundal and pyloric. Cardial glands are located in mucosa in the circumference of the esophagus coming into the stomach, being actually a complete similarity of the esophageal glands, which differ from all other gastric glands by small sizes and simplicity of structure. Their acini consist of mucous cells (mucocytes), among which some parietal cells are located.

The most numerous are the fundal glands or, more correctly, the proper gastric glands, since they are distributed in its mucosa throughout the area from the cardial to the pyloric part. These glands produce almost all enzymes and hydrochloric acid, as well as some mucus. With their acini they reach the muscle plate of mucosa; they are the so-called fundal segments of the glands. Their middle segments are called cervical parts, and the short excretory duct that flows into the gastric pit is known as the isthmus. This division of each gland into three segments, being conditional, serves to determine secretory cells different by the cytophysiological properties, which are represented mainly by three types: mucous (mucocytes), zymogenic or major, and parietal. At the same time, the first of them are located mainly in the wall of the cervical part of the gland, and in the isthmus they convert into the integumentary epitheliocytes of the gastric pit, which, nevertheless, preserve the mucinogenic properties. The location of the zymogenic (main) cells is the fundal segments of the gastric glands; these cells are called main because they produce proenzyme pepsinogen, which in the acidic medium turns into an active form, pepsin is the main component of gastric juice. Acidic medium in the stomach is created, as is known, due to the production of hydrochloric acid by special cells, namely, parietal exocrine cells, which are located in all sections of the gastric glands, occupying a parietal position, outside of the mucous and main cells. Additionally, in the wall of the gastric glands there are more rare cellular elements that refer to the diffuse endocrine system. The publications report, that some of them serve as the receptor cells, reacting to the content of the stomach, and others - to its functional state (gastric dilatibility) and the chemical composition of the microenvironment. The content of the secretory granules of these endocrinocytes



is released into the connective tissue of lamina propria mucosa and then enters into blood microvessels [4, 12, 13].

The deepest layer of gastric mucosa bordering the submucosal layer is the muscle plate consisting of bundles of smooth muscle cells located along all directions in the plane of mucosa. Throughout the length individual bundles, which, permeating the thickness of mucosa, pass between the glands, ended in the basal membrane of their excretory ducts and integumentary epithelium. Due to the contractile activity of these smooth muscle structures, adaptive dynamic plasticity (change in thickness and shape) of mucosa itself, as well as an increase in secretion of glands secreted from the excretory ducts. Consequently, the gastric mucosa has its own autonomic contractile system. At the same time, the stomach as a whole has a common muscular membrane, which is separated from mucosa by a loose submucosal layer. Regulation of secretory and contractile function of the stomach is carried out through the intramural section of the autonomic (vegetative) nervous system, represented mainly by submucosal and muscle plexuses.

Generally, the contractile activity of multidirectional bundles of smooth muscle fibers in the gastric wall gives it the properties of a "mixer" in which a uniform mixing of food with gastric juice occurs. Its acid medium is an indispensable condition for the processes of primary enzymatic digestion (hydrolysis) of proteins and milk caseation. In this case, the products of this enzymatic process become soluble in water, and the resulting liquid mixture is called gastric chyme (pulp). The duration of the digestive process in human stomach takes about 4 hours, after which the pyloric flap opens and the gastric chyme is evacuated to the next section of the digestive tract, which is the duodenum.

It is known, that the first level of mucosa protection is the morphophysiological barrier, which is represented by the integumentary epithelium and its derivatives, namely, glandular structures. If the barrier is ineffective, the factors of the inherent immunity are included in the protection process, followed up (in the event of its insufficiency), by the adaptive reactions of the immune system, so-called immune system of gastrointestinal tract mucosa, which is mainly represented by associations of lymphoid tissue with epithelial structures, represented mainly by single and group (Peyer's plaques) lymphoepithelial nodules. But the latter occur only in mucosa of small and large intestine, as well as in the appendix, whereas they are completely absent in the stomach, as reported in the publications [12, 14]. In this case, gastric mucosa in this regard should not be included in the concept of the immune system of the digestive tract. Apparently, it has other methods of protection due to the high level of acidity of the gastric juice, as well as the mucous secretion of the glands and the integument epithelium. Incidentally, the publications on clinical immunology identifies the term "mucosa immune system" as mucosal immunity [8, 15], which in our opinion may be acceptable only for the gastric mucosa. However, it should be taken into account that in this sense this notion is not entirely sufficient, since in the mechanisms of protecting the gastric mucosa, along with the acid-mucosal factor, the

effector elements of the immune system are engaged, to which predominantly T-lymphocytes and secretory Class A immunoglobulin, which arise in response to immunization from the inductive section of the immune system of the digestive tract mucosa, which is represented by single and group lymphatic (lymphoid) nodules of small and large intestines, and appendix. This is one of the examples of "mucosa immune solidarity" phenomenon. It appears that gastric mucosa in some cases, shall possess these manifestations of immune reactions in the form of diffuse aggregations of the immunocompetent cells. This site is the connective tissue of gastric mucosa lamina propria.

Thus, the gastric mucosa, although it does not have such specialized lymphoepithelial formations as lymphoid nodules (single and group), but being associated with the general system of digestive tract immune reactions, should be included into the plan of our investigations.

According to the literature, stomach of white rats is not unilocular, in contrast to humans; it is separated into esophagus section or proventriculus and other, the larger section, which is actually a proper stomach. These two sections are partially divided by a well-defined ridge. It is believed that proventriculus is intended primarily for bacterial digestion, while the main section is responsible for enzymatic processing of food. Generally, the mucous membrane of proventriculus is of the same structure, i.e. the covering epithelium, lamina propria and the muscle plate is distinguished in it. The epithelial cover is of particular interest, since it, according to the literature, refers to a multilayered squamous keratinizing epithelium, consisting of 3 to 6 layers [5, 12, 16]. This indicate that in rats, the multilayer squamous non-keratinizing epithelium of esophagus mucosa acquires the properties of keratinization in proventriculus, which may be due to increased mechanical effects on mucosa in this part of the digestive tract. But it is not known which process causes these effects. After all, if we admit that the bacterial digestion is carried out in the proventriculus, then it hardly requires an increased load caused by its muscle membrane. The second feature of the proventriculus mucosa is the absence of any glandular structures in it, although a lot of them are found in the esophagus gets. In this regard, this part of rat digestive tract is called non-glandular, which is absent in humans.

The boundary between the proventriculus and the main part of stomach is defined by transition of multilayer squamous keratinizing epithelium into high (columnar) simple epithelium, which is characterized (similar to the human one) by cytological features of mucous secretion. According to the publications, the superficial relief of the white rat's mucous membrane of the main part of the stomach is similar to human one due to the numerous cluster-based stomach pits, entering into the gastric glands [10, 16]. Unfortunately, this information is only mentioned in the literature without cytologic analysis. However, this part of the stomach, in contrast to the proventriculus, is defined as the forestomach. The immunohistochemical analysis has shown that in normal mucous membrane of white rats forestomach has three types of mucins (MUC1, MUC,

5AC, MUC6) with specific zoning, similar to the human gastric mucosa. This gives the grounds to hypothesize that white rats' proventriculus could be the anatomical substrate in the experimental simulation of different pathological gastric states [13].

Mucous membrane of the human small intestine in its common structure possesses specific features and some morphological peculiarities in its different parts. The common anatomical sign is the presence of the longwise numerous transverse-circular folds, due to the loose submucosal interlayer and the tonus of smooth musculature. But their number and degree of pronouncedness gradually decreases towards the distal department of the iliac. In the duodenum the folding of the mucous membrane is somewhat different since from the medial wall of the descending part there is a permanent longitudinal fold, which is inferiorly becomes higher and ends with a large papilla. It opens with one common orifice of the biliferous duct and the pancreatic duct. Slightly higher from it there is the second papilla of the smaller size, on which the additional pancreatic duct is opened.

Mucous membrane of the small intestine in a straighten state is opaque and velvet due to the innumerable micro (1 mm) finger-shaped or foliate papillae, called the intestinal villi. They contribute to the enlargement of the absorbing surface of the covering epithelium of the small intestine. The longest microvilli are in the duodenum and jejunum, whereas they become 2/3 shorter in the distal segment of ileum. This is the reason of gradual decline of absorbing capacity of mucous membrane of the small intestine.

Between the villi, at their base, in a proportional quantity there are tubular invaginations of the epithelium which penetrate into a depth of the lamina propria. They are known as the intestinal crypts, being essentially the simple intestinal (Lieberkuhn's) glands. In the duodenum they perforate the depth of the mucous membrane and bifurcate in submucous layer, and are specified as the Brunner's glands.

The epithelium of the mucous membrane of the small intestine, covering the intestinal villi and lining the glandular crypts, is represented by mainly (approx. 90%) single layer of high (columnar) microvillious cells. The distinctive feature of these cells is that their apical plasmolemma forms numerous, densely grouped microvillous projections, which, microscopically, resemble brush limbus. Cytologically, the similar masses are the hallmark of adaptation of these cells to the massive transmembrane transfer, which is the basis for the absorbing function of mucous membrane of small intestine [4, 17]. Among these cells less numerous goblet cells (approx. 10%) are evenly distributed. At the same time endocrine cells are few in numbers. The special focus is on Lieberkuhn's crypts because their bottom (terminal) parts contain stem (cambial) cells, the mitotic activity of which the permanent renewal of all types of enterocytes occurs during the process of differentiation. Additionally, acidophilic exocrine cells (Paneth cells) are distinguished in the glandular crypts.

Generally, the digestion in the small intestine consists of two interrelated processes: the final nutrient digestion

(mainly proteins, polysaccharides and fats) and absorption of hydrolysis final products through intestinal epithelium: amino acids, saccharides and glycerids. Such processes start in the duodenum from the moment when the chymus from the stomach is exposed to bilis and pancreatin. The last one has alkaline reaction that is necessary for neutralization of chymus acidic medium. As the digestion in the duodenum is hold with the help of secretion of glands out of digestive tract, it was named as distant or cavitory digestion in contrast to mucosal one held on the covering epithelium. The optimal act of cavitory digestion needs certain time for chymus staying in the duodenum. Its form and stable condition fit better than other parts of small intestine.

Absorbing of hydrolysis final products without antigenic specificity is holding over the total length of small intestine through the limbic epithelium of intestinal villi of connective tissue membrane where the central lymph capillary is surrounded by blood vessels. The lymph capillaries of intestinal villi absorb the products of fat hydrolysis as chylomicrons, just as blood vessels get other substances. Such absorbing selectivity remains unclear.

Mucous membrane of small intestine has more developed local representation of immune system as in terms of lymph epithelial assembly called lymphoid nodules.

Usually they are in a form of single nodules or aggregations. The first ones are represented in the form of whitish projections with the dimensions of a millet grain, evenly distributed longwise the small intestine. Their aggregations, widely known as Peyer's plaques, are attributable to the iliac only. Usually they have oblong shape from 2 to 10 cm. Their amount (20-30) has inverse dependence on the size. Each mass is the aggregation of single lymphoid nodules that cause surface tuberosity. As a rule they are in the mucous membrane from the side of ileum opposite to the place of mesentery attachment. The rest of the surface is covered with single lymphoid nodules. It confirms that the concentration of lymphoid tissue on the approach to large intestine is increasing due to rising of gastrointestinal microflora.

Numerous publications confirm that the abovementioned description of human mucous membrane of small intestine is similar to white rats' one. The single disadvantage of these publications is in poor illustrative description [7, 15, 17, 18, 19].

In the place where the iliac enters into the large intestine there are two folds (superior and inferior), which form a kind of wing valve, preventing fecal entry into small intestine. Throughout the rest length the mucous membrane of the large intestine is smooth due to the absence of the intestinal villi. But in comparison with small intestine it is thicker due to deeper proliferations of the covering epithelium similar to crypts of small intestine. The covering epithelium of large intestine mucosa is represented as a layer of high (columnar or prismatic) cells, limbic epitheliocytes, which are the morphological proof of absorbing function of mucous membrane. But the amount of such cells is less per unit area, than in the small intestine; the greater part of the covering epithelium is occupied by the goblet cells, the amount of which is increasing towards

the rectum. Almost the same ratio of abovementioned cells has the epithelium of large intestine crypts. It should be noted, that in comparison with the similar masses of small intestine, according to the publications, the crypts of large intestine do not contain Paneth cell, but they are found in the child age [4, 15]. However, this conclusion is not decisive according to our previous studies [20].

To generalize the issue on cytophysiological properties of the covering epithelium of large intestine mucosa, it can be concluded that all surface, the area of which, increased by hundred times due to its individual proliferations into the subjacent lamina propria in the form of crypts, is represented by the continuous filed, secreting mucus. Its main chemical components are mucins, i.e., glycosaminoglycan compounds (mucopolysaccharides) with proteins, bifurcated chains of which are capable of binding water.

Moreover, the colon mucosa contains a large number of lymphatic nodules; however, no aggregations of the Peyer's plaques are found (in contrast to the ileum. The exception is vermiform appendage (appendix) mucosa, where the concentration of lymph nodes is significantly higher than in other parts of digestive tract [21, 22].

Human vermiform appendage is an integral part of the caecum, the length, form and position of which vary individually in a wide range [20, 23]. At the same time it is subjected to apparent changes with age that linked with involutive processes of other lymphoepithelial masses of immune system such as thymus and tonsils.

The publications report that the structure of the colon mucosa in white rats is similar to human one [16, 18, 20]. The exception is an issue of the rectum and appendix. The caecum in white rats is more prominent as compared to other parts of the gastrointestinal tract; moreover, it doesn't have anatomically developed appendix, in contrast to other rodents. However, the publications report that its mucosa contains the high concentration of lymphoid nodules. Consequently, we hypothesize that the functions of bacterial digestion and immunological surveillance on microflora were not subjected to the anatomical separation in this part of the rat colon during the process of phylogenesis.

## CONCLUSIONS

Therefore, according to the publications, the white rats gastrointestinal mucosa (apart from generic difference in structure of stomach and caecum) is histologically similar to the human one to be an object of experimental modeling of pathological conditions of digestive system. In the course of bibliographic analysis we could prove, that these varietal masses have common structure of disease resistance, the immune system of gastrointestinal mucosa demands more detailed review.

## REFERENCES

- Tatarenko D. Aktualnost ispolzovaniya belykh laboratornykh kryis v eksperimentalnoy biologii i meditsine. *Dynamika naukowich badan* 2013;10: 73-74.
- Tatarenko D. Bioeticheskie aspekty ispolzovaniya laboratornykh zhivotnykh v eksperimentalnoy biologii i meditsine. *Wschodnie partnerstwo* 2013; 21: 38-41.
- Syich V, Drozhkina E, Smirnova E. Vliyanie potrebleniya dispergirovannoy pischi na morfologicheskie osobennosti slizistoy obolochki kishki belah kryis. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2006; 6: 11-14
- Hem A, Kormak D. *Gistologiya*. Moskva: Mir;1983[tom2]: 55.
- Makarova M, Ryibakova A, Guschin Ya, Shedko V, Muzhikyan A, Makarov V. *Anatomo-fiziologicheskaya harakteristika pischevaritelnogo trakta u cheloveka i laboratornykh zhivotnykh*. *Mezhdunarodnyy vestnik veterenarii* 2016; 1: 82-104.
- Nozdrachev A, Polyakov E. *Anatomiya kryisy (Laboratornyye zhivotnyye)*. Pod red. akademika A.D. Nozdracheva. SPb.: Iz-vo «Lan»; 2001.
- Kaschenko S, Tkacheva E. *Morfometricheskie parametry limfoidnykh obrazovaniy tonkoj kishki kryis v vozrastnom aspekte*. *Morfologiya* 2009;III (4): 25-28.
- Kostilenko Yu. *Anatomiya organov pischevaritelnoy sistemy: [uchebnoe posobie dlya studentov stomatologicheskikh fakultetov meditsinskih vuzov]* Poltava; 2003.
- Kostylenkolu, Starchenko I, Prylutskiy O, Hryn V. *Anatomiialiudyny (kurs lektsii) Navchalnyi posibnyk dlia studentiv stomatolohichnykh fakulteti vyshchyykh medychnykh navchalnykh zakladiv Ukrainy IV rivnia akredytatsii* Poltava; 2015.
- Cheraneva M. *Morfologicheskie parametry slizistoy obolochki zheludka besporodnykh belykh kryis, ispol'zuemykh v jeksperimente*. *Uchenye zapiski kazanskoj gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.Je. Baumana* 2011; 208: 407-12.
- Tsuji S, Tsujim, Murata H et al. *Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer: Underlying molecular and cellular mechanisms*. *World J. Gastroenterol* 2006; 21 (12): 1671-80.
- SamodelkinE, KosarevaP, ChetvertnyhL, ShinkarikO, NekljudovaV i dr. *Gistologicheskaja i gistometricheskaja harakteristiki slizistoj obolochki zheludka intaktnykh neinbrednykh belykh kryis*. *Biologija i jeksperimental'naja medicina*. *Permskij medicinskij zhurnal* 2011; XXVIII (2): 108-13.
- Mino-Kenudson M, TomitaSh, LauwersG. *Mucin expression in reactive gastropathy: an immunohistochemical analysis*. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2006; 131 (1): 86-90.
- Hlynov I, Chikunova M. *Znachenie slizisto-bikarbonatnogo bar'era zheludka pri kislotozavisimyh zabolovanijah*. *RMZh* 2016; 17: 1125-29.
- Kazmirchuk V. *Klinichnaimunologija i alergologija*. Vinnicja: Nova kniga 2006; 94-96.
- Tatarenko D. *Pishhevaritel'naja sistema belykh kryis: anatomo-funktional'nye osobennosti i jeksperimental'nye raboty: monografija*. M.: RUSAJNS; 2016.
- GusejnovaS, Gusejnov T. *Anatomija struktur slizistoj obolochki tonkoj kishki belykh kryis*. *Sovremennye naukoemkie tehnologii* 2010; 8: 140.
- GanievaA, GrigorenkoD, Gusejnov T. *Limfoidnaja tkan'v stenkah slepoj kishki kryis*. *Vestnik novykh medicinskih tehnologii* 2009;HVI (1): 176-77.
- Morozova E, Morozov V, Kuz'machuk D, Morgun Ju. *Vzgljad na morfogenez pejerovykh bljashek tonkoj kishki kryis*. *Visnik problem biologii i medicini* 2013; 2, 2(101): 27-32.
- Hryn V. *Budova ileotsekalnohovidilu kyshechnyku liudyny z intaktnymapendyksom ta pisliaapendektomii: avtoref. dys. na zdobuttiauchenohostupenia kand. med. nauk: spets. 14.03.01 «normalna anatomiiia»* Kharkiv; 2013.
- Hryn V. *Osobennosti stroeniya slizistoy obolochki ileotsekalnoy zaslonki pri intaktnom appendikse i posle appendektomii*. *Vlsnik problem biologii i meditsini* 2012; 2,2(93): 185-88.

22. Kostilenko Yu, Hryn V. Strukturno-funktsionalnaya harakteristika cherveobraznogo otrostka lyudey v vozrastnom aspekte. Svit meditsini ta biologiyi 2012; 2: 103-6.
23. Kostilenko Yu, Hryn V. Izmenchivost formy slepoy kishki i cherveobraznogo otrostka u lyudey zrelogo i preklonnogo vozrasta v predelah ogranichennoy vyiborki anatomicheskikh preparatov. Visnik morfologiyi 2011;3 (17): 501-5.

**Authors' contributions:**

*According to the order of the Authorship.*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest.*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Volodymyr H. Hryn**

Department of Human Anatomy  
Higher state Educational Establishment of Ukraine  
Ukrainian Madical Stomatological Academy  
Shevchenko 23 str., 36011, Poltava, Ukraine  
tel: +380(66)8126497  
e-mail: vogrin034@gmail.com

**Received:** 04.07.2018

**Accepted:** 05.10.2018



PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## PHARMACEUTICAL MARKETS REGULATION OVERVIEW OF THE SELECTED EUROPEAN UNION COUNTRIES

### PRZEGLĄD REGULACJI RYNKÓW FARMACEUTYCZNYCH WYBRANYCH KRAJÓW UNII EUROPEJSKIEJ

Katarzyna Pogorzelszyk<sup>1</sup>, Joanna Synowec<sup>2</sup>, Marlena Robakowska<sup>3</sup>, Daniel Ślęzak<sup>1</sup>, Piotr Holajn<sup>1</sup>,  
Piotr Robakowski<sup>4</sup>, Przemysław Żuratyński<sup>1</sup>, Klaudiusz Nadolny<sup>5</sup>

<sup>1</sup>DEPARTMENT OF EMERGENCY, MEDICINE FACULTY OF HEALTH, MEDICAL UNIVERSITY OF GDAŃSK, GDANSK, POLSKA

<sup>2</sup>UNIVERSITY CLINICAL CENTRE, GDANSK, POLSKA

<sup>3</sup>DEPARTMENT OF PUBLIC HEALTH & SOCIAL MEDICINE, MEDICINE FACULTY OF HEALTH, MEDICAL UNIVERSITY OF GDAŃSK, GDANSK, POLSKA

<sup>4</sup>UNIVERSITY OF GDAŃSK, GDANSK, POLSKA

<sup>5</sup>DEPARTMENT OF EMERGENCY, MEDICINE FACULTY OF HEALTH, MEDICAL UNIVERSITY OF BIAŁYSTOK, BIALYSTOK, POLSKA

#### ABSTRACT

**Introduction:** Pharmacy markets, operating in the European Union are regulated by national laws. In many of them, the main restrictions concern the process of creating a new pharmacy—institutions. They are basic criteria for entities that can carry out this form of business, as well as demographic and geographic factors regulating the possible location of a new pharmacy. In Poland, the Act of from the 7<sup>th</sup> of April 2017 has changed the pharmaceutical law and introduced new legal restrictions so far unknown on the Polish market.

**The aim:** To analyze the main changes in the Polish legal requirements focused on opening process of new pharmacies and review of regulations on European markets.

**Materials and methods:** The materials used in the study were concentrating on legal acts regulating the pharmacy markets of the European Community countries, as well as EU directives issued by the European Union Parliament. The analysis of the Polish market took place on the basis of the adopted amendment to the Pharmaceutical Law in the Act from April 7<sup>th</sup> 2017 (Journal of Laws 2017, No. 0, item 1015)

**Conclusions:** The amendment to the Pharmaceutical Law, brings the Polish pharmaceutical market standard to European conditions. The introduction of the restrictions on the pharmaceutical market in Polish will contribute to the fulfillment of the obligation to guarantee permanent and equal access to benefits for all citizens.

**KEY WORDS:** pharmacy for a pharmacist, pharmaceutical law, pharmaceutical market, restrictions

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Funkcjonowanie rynków farmaceutycznych prowadzących działalność w Unii Europejskiej jest uregulowane przez prawo poszczególnych krajów. W wielu z nich główne ograniczenia dotyczą procedur związanych z powstawaniem nowych aptek. One to, obok czynników demograficznych i geograficznych regulujących możliwą lokalizację nowej apteki, stanowią główne kryteria dla podmiotów rozpoczynających działalność. W Polsce ustawa z 7 kwietnia 2017 zmieniła prawo farmaceutyczne i wprowadziła nowe prawne ograniczenia, do tej pory nieznane na polskim rynku.

**Cel pracy:** Analiza głównych zmian w polskich wymaganiach prawnych dotyczących procesu otwierania nowych aptek oraz przeglądu regulacji na rynkach europejskich.

**Materiał i metody:** Materiał stanowiły akty prawne regulujące rynki farmaceutyczne w krajach Wspólnoty Europejskiej, a także dyrektywy UE wydane przez Parlament Europejski. Analiza polskiego rynku została przeprowadzona na podstawie przyjętej nowelizacji prawa farmaceutycznego w ustawie z kwietnia 7 th 2017 (Dz.U. 2017, Nr 0, poz 1015)

**Wnioski:** Nowelizacja prawa farmaceutycznego dostosowuje polski rynek farmaceutyczny do standardów europejskich. Wprowadzenie ograniczeń prawnych przyczyni się do obowiązkowego zagwarantowania stałego i równego dostępu do świadczeń dla wszystkich obywateli.

**SŁOWA KLUCZOWE:** apteka dla farmaceuty, prawo farmaceutyczne, rynek farmaceutyczny, ograniczenia

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1404-1408

#### INTRODUCTION

Striving the guarantee of proper and unrestricted access to medical services and medicines is a duty of the state. In Poland, the role of authority in this area is for example.: providing medical care financed from public funds, which is defined in the art. 68 of the Polish Constitution [1].

However, their reachability is limited by many economic and demographic factors.

Pharmaceutical laws are interdisciplinary, legal and organizational activities carried out as one of the basic tasks of the Ministry of Health. Ensuring that citizens have adequate access to safe and effective medicines while min-

imizing the financial contribution of patients during treatment is the fulfilment of the statutory obligation [2]. The Ministry of Finance and above all, the Ministry of Health, are standing for the current shape and principles behind Polish Pharmaceutical Law. The initiator and coordinator who is supervising the drug market is the President of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products, cooperating directly with the Minister of Health and the National Health Fund. The results of joint decisions made by the above mentioned bodies, are to provide patients with access to information, as well as optimization of medical costs, taking into account the accompanying socio-economic situation of the state.

In most of European countries, the pharmaceutical market is, as well as the one in Poland, regulated by governments [3]. The restrictions there are primarily those arising from the demographic or geographical criteria imposed. The attention is also paid to the pharmacy manager, in most cases they are pharmacists or companies where the majority of shares belong to them. Each country, according to EU Directive No. 2005/36 / EC from the 7<sup>th</sup> of September 2005 on the recognition of professional qualifications (Journal of Laws No. L 255, p. 22) [4], sets individual norms and rules for the creation of new pharmacies and patient access to medicines within its boundaries. Since the entry into force of the Pharmaceutical Law Act from September 6<sup>th</sup>, 2001 (Journal of Laws 2001, No. 126, item 1381)<sup>2</sup>, this document has been amended several times over the past 17 years. Change, known as Pharmacy for the Pharmacists, passed April 7, 2017 (Journal of Laws 2017, No. 0, item 1015) [5], this update assumes the introduction of legal and formal legal unknowns on the Polish pharmaceutical market so far.

### THE AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to analyze the juristic regulations in European countries on the basis of legal acts that constitute the pharmaceutical law in each of the countries included in the work, i.e.: selected countries belonging to the European Union. The comparison has been subject to regulations regarding the creation of new pharmacies, the requirements for their deployment - including size of the town and the total number of population, the minimum number of patients per one branch and the minimum distance between two pharmacies. Also taken into account are the provisions regarding entities that may operate such a branch.

### METHODS AND MATERIALS

The material analyzed in the work were legal acts constituting on pharmaceutical law dedicated to EU countries.

The work is also focusing on the EU directives issued by the European Parliament regarding standards, decisions that states can take individually, as well as the rules for harmonizing legislative acts in line with the achievement of Community objectives.

In the course of the paper, publications were also used on the pharmaceutical markets characteristic of given

countries and related to their amendments, transformations - socio-economic or legal problems.

### KEY FINDINGS.

#### LIMITATIONS OF THE POLISH MARKET

After Poland's accession to the European Union, national legislation constituting the appearance and operation of Polish Pharmaceutical Law had to undergo a wide scale of changes. For almost 14 years, the acts regulating health policy and, consequently, the pharmaceutical market have undergone transformations that bring them closer to the standards that accompany European Union Members [6]. The last update of this document, known as Pharmacy for the Apothecary, passed on the 7<sup>th</sup> of April 2017 (Journal of Laws 2017, No. 0, item 1015), assumes many changes, that so far were unparalleled with the solutions at the level of the power-legislation-pharmacy.

One of the main changes is the introduction of provisions regarding entities that may run a business like pharmacy. Under the new regulations, only people with higher education, a pharmacist with an important right to practice as a sole proprietor (bearing professional and financial liability) or pharmacists in the form of selected types of partnerships (general partnership and partner company) are allowed to open the pharmacy. The only exception will be the situation of acquiring the pharmacy from the heir in its entirety (the address remains unchanged) [5].

The amendment to the act, also contributes to the introduction of legal restrictions in the form of demographic and geographical regulations. In the process of locating a new pharmacy, it will be necessary to properly justify the selection of a place for a new pharmacy. The law update assumes that at least 3,000 residents will belong to the new institution. It does not at the same time specify the division into cities, smaller towns or villages. This number is fixed. An additional aspect is also the need to comply with the requirement to maintain a distance of at least 500m from an already existing pharmacy. The only exceptions to this rule is the purchase of the institution from the heir in its entirety with the current address, or if the distance from the selected place to locate a new pharmacy point to an already existing pharmacy is at least 1000m in straight line on the day of submitting the application for the permit to conduct this type of activity.

#### RESTRICTIONS ON EUROPEAN MARKETS

In the European Union, there is no uniform or even dominant model of the pharmacy market<sup>7</sup>. However, according to the four basic types of practicing pharmaceutical / pharmacy policy can be distinguished:

- countries which acts constituting pharmaceutical law are defined by many standards and limitations; the authorities' approach is defined as restrictive, examples are: Austria, Cyprus, Denmark, Finland, Iceland, Luxembourg, Liechtenstein, Slovenia or Germany,
- countries which approach to activity on the discussed

market is liberal, with the intention to start a business – there are no restrictions; examples are: the Czech Republic, the Netherlands, Ireland, Sweden, Norway, the United Kingdom and Switzerland,

- countries which defined as their policy the mix of features of the two above models; mixed model; Examples include Italy, Portugal, Spain, France, Greece, Croatia, Bulgaria, Latvia, Slovakia and Malta,
- countries which pharmacy policy is undergoing transformation, the so-called model in transformation, which occurs in Belgium, Estonia, Romania or Hungary [8].

The analysis of legal acts regulating the pharmaceutical law of the European Union countries makes it possible to notice the lack of unambiguous tendency when introducing or applying restrictions or exacerbations of running a pharmacy institutions, or on the other hand, the pharmaceutical production. However, one can distinguish four, most frequently occurring, restrictions of this area [9]. For 17 of the 32 analyzed countries, a common regulation is the limitation of the number of pharmacies owned by one entity to a maximum of four branches. The identification of an entity that can run such an economic activity using the pharmacy for a pharmacist principle is present in 14 countries (excluding Poland). Geographical and demographical complications, respectively 10 and 15 analyzed countries, turned out to be other barriers encountered in the files.

#### LIMITED NUMBER OF PHARMACIES / PHARMACY FOR A PHARMACIST

Limiting the maximum number of pharmacies (in most cases up to four branches), which may be owned by one entity, applies primarily in Estonia, Hungary, Denmark, Finland, Austria, Spain, as well as in France or Germany. Currently, over 60% of Europeans live in a country where the pharmacy can only be run by a pharmacist or pharmacists' company. This phenomenon has often been subject to legal review by the Court of Justice of the European Union. The problem here was the reduction of the establishment freedom. The restriction of this zone of the pharmaceutical market led to the introduction of restrictions on the necessity of a pharmacist practicing professionally as the owner of a pharmacy in France. In addition, at least 51% of shares in this type of facility must belong to pharmacists. The same situation occurs in Spain, Hungary (since 2011) and Estonia (since 2014). Another range of restrictions is recorded in Latvia. In this country, in the case of the desire to run a pharmacy, there are two types of solutions. Similarly to the ones discussed above, the owner, should be a pharmacist (there is no requirement to maintain professional practice) or the need to have qualified managers in human resources (50% of people holding this position).

#### DEMOGRAPHICAL AND GEOGRAPHICAL CRITERION

Demographical limitations - constituting a minimum number of patients, which a given pharmacy institution

can supply with drugs, as well as geographical, which determines the minimum distance that should be between successive pharmacies, are one of the most common in European legislation. For each country, these are individual regulations, such exacerbations occur in Great Britain, Spain, Slovenia, Portugal, Luxembourg, Finland, France, Estonia, Croatia, Denmark, Belgium, Austria, Lithuania, Italy and Malta. The characteristics of the discussed limitations for selected countries are presented in Table 1.

#### DISCUSSION

The Polish pharmaceutical market is a regulated market. As Krążyńska says in her work, this market can also be described as largely closed [10]. The drug policy implemented by the authorities, as well as the pharmaceutical law resulting from it directly affects the model of shaping the domestic market [11]. Regulations, which are determined by subsequent amendments, affect not only the drugs prices and the level of payment for them, but are also introducing the set of new restrictions in the case of opening a new pharmacy. The latest amendment to the Pharmaceutical Law Act from the 7th of April 2017 introduces a number of legal regulations unknown to the Polish pharmaceutical market [5]. As presented by the Supreme Pharmaceutical Chamber, more than 0.5 million people working in the so-called white staff, support the solutions contained in the latest statutory update [12]. The solutions that the latest amendment to the Pharmaceutical Law brought, is not new to the European markets. Poland is also not the only country that has recently taken a step towards increasing the level of legal regulations in this area or is planning to introduce them in the near future. As it is evident from the Gross and Volmer study carried out in Estonia, the use of just such changes as specifying requirements in relation to the potential owner of a pharmacy establishment, and the exacerbation of the location of such activities is a very good idea [13]. Importantly, these changes, work in favor of mini companies and pharmacies, which would be located in the villages. The same issue was recalled by the Supreme Pharmaceutical Chamber. He estimates that the Act on the amendment is a salvation for equals 4,500 Polish microenterprises. NIA talks about the consequences of adopting new provisions. Currently, nearly 60% of the pharmacy sector belongs to the pharmacy network [12]. The restrictions regarding the creation of new ones will therefore be, to some extent, helping to the family pharmacies, small outlets run in small towns, as well as those operating with a long tradition in a large urban agglomerations. However, this situation also has a second issue. These legal changes meet with constant negation on the part of representatives of pharmacy chains. The requirement that such activity, should be carried out by a pharmacist or restrictions to the legal form that may lead a pharmacy - a partnership or partner company also does not support the further expansion of the pharmaceutical market by the giants of this industry.

With the structures development of pharmaceutical markets in Europe - the introduction of subsequent changes to the pharmaceutical industry, there were many

**Table 1.** Demographical and geographical limitations – characteristics of selected European countries

Country	Demographical limitation (number of inhabitants / one pharmacy)	Geographical limitation (minimum distance between two pharmacies)
Spain	min. 2.800, except for the town with specific demographics	min. 250 m
France	In cities over 30,000 Residents – 3.000, smaller towns + villages – 2.500	-
Estonia	3.000 residents	min. 500m
Austria	5.500 residents	min. 500m
Italy	In cities over 12.500 residents – 5.000 residents, in smaller cities – 3.000 residents	min. 200m
Hungary	Cities over 50.000 residents – 4.000 people, smaller cities and villages – 4.500 people	min. 250m

discrepancies in the interpretation of the law. Referring to the expansion of pharmaceutical networks, in recent years, in accordance with the publications of subsequent amendments to the pharmaceutical law of EU member countries, many complaints and opinions issued by the European governing states. The main topic turned out to be the aforementioned choice of the pharmacy owner. Similarly to Poland, in Germany, this function can only be performed by a pharmacist [13]. In this case, a caveat for infringement of the freedom of establishment guaranteed by community law has been referred to the Court of Justice of the European Union. As can be read from the justification of the TS, a qualified specialist pharmacist has the ability to run a pharmacy not only for profit but also to perform professional duties [13]. The CJ also indicates that the private interest of the pharmacist is directly connected with his education, professional experience and the responsibility he bears for any violation of legal provisions or professional ethics (judgment of the Grand Chamber from the 19<sup>th</sup> of May 2009 in C 171 cases) / 07 and C 172/07; Apothekerkammer des Saarlandes) [13].

As presented in the amendment of the Pharmaceutical Law, the introduction of such solutions on the Polish market will result in the market ordering being started and will limit the violations that have occurred so far.

Another aspect that was often discussed was demographical and geographical limitations. Each country defines them individually, but such decisions are to be consistent with Community law - the Treaty on the Functioning of the European Union. Spain, specifying the requirements to be met in the case of setting up a new pharmacy establishment, also took into account areas that are not characterized by the same or similar demographic conditions as metropolitan areas. In spite of the dispute that arose around this decision, the TSEU issued a judgment on the rational action of the Spanish government. As can be read in the judgment of 1 June 2010 in cases C570 / 07 and C571 / 07, health and life have a higher significance than good and interests protected by the Treaty. Worth noting is also the position of the SE saying about the voluntary

level of ensuring public health protection and the form of obtaining this level. The Supreme Chamber of Pharmacists has a similar position with regard to the latest update of Polish law. As the chamber points out, the main objective of the Act is to restore the availability of medicines and services of pharmacists also in rural areas. The introduced obligation of demographical and geographical criteria will allow patients to have easier and more convenient access to pharmacies.

## CONCLUSIONS

The amendment of the Pharmaceutical Law Act, in spite of many extreme opinions, brings the Polish market of the pharmaceutical industry closer to the standards prevailing for decades in the area of the European Union community. Determined but also strict restrictions directed to entrepreneurs of the pharmaceutical market and contributes to the systematization of the process of increasing the number of pharmaceutical outlets in the country. The introduction of legal barriers standing in the way of locating new ones, will have a positive impact on the processes accompanying the guarantee of equal access to pharmaceutical care services for the society.

## REFERENCES

1. The Constitution of the Republic of Poland of April 2, 1997. (Journal of Laws of 1997 No. 78 item 483),
2. Act of 6 September 2001, Pharmaceutical Law (Journal of Laws of 2001 No. 126 item 1381),
3. Nojszewska E. The Health Care System in Poland. Warsaw: Wolters Kluwer, 2011.
4. Directive 2005/36 / EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications,
5. Pharmaceutical Law Act of April 7, 2017 (Journal of Laws 2017, No. 0, item 1015),
7. Michalik M, Mruk H, Pilarczyk B. Strategic marketing on the pharmaceutical market, Warsaw: Wolters Kluwer, 2011,
8. Szalonek K. New directions for marketing in the pharmaceutical market. In: Marketing and Management. Szczecin: University of Szczecin Publishing House, 2013, 77-86,



9. Pharmed Pharmaceutical Employers' Association, Report on restrictions on the pharmacy market in the European Union, Warsaw, 2015
10. Krążyńska K. Pharmaceutical pharmaceutical market and drug consumption in Poland. *Consump Develop.* 2013;2(5):109-119.
11. Czech M, Jasiński Z, Zięba P. Drug policy in the field of biological and biosimilar medicines. From the specificity of the molecule to the market situation - analysis in selected European Union countries. *Med News* 2013;82(4):277-287,
12. Supreme Pharmaceutical Chamber, Amendment to the Pharmaceutical Law Act (so-called "Apteka for the Apothecary"), <http://www.nia.org.pl/2017/06/26/nowelizacja-ustawy-prawo-farmaceutyczne-tzw-apteka-dla-aptekarza/> (access 12/03/2018),
13. Gross M, Volmer D. Restrictions to Pharmacy Ownership and Vertical Integration in Estonia-Perception of Different Stakeholders, Tallinn, 2013

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest.*

---

**CORRESPONDING AUTHOR**

**Daniel Ślęzak**

Chair and Clinic of Emergency Medicine,  
Medical Emergency Laboratory,  
Faculty of Health Sciences with the Division of Nursing  
and Institute of Maritime and Tropical Medicine,  
Medical University of Gdańsk,  
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk  
e-mail: daniel.slezak@gumed.edu.pl

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## CZY ZACHOROWANIA NA KRZTUSIEC ZALEŻĄ OD RODZAJU I LICZBY UŻYTYCH DO UODPORNIEŃ SZCZEPIONEK? ANALIZA DANYCH Z NADZORU EPIDEMIOLOGICZNEGO W LATACH 2012-2016

### DOES THE MORBIDITY ON PERTUSSIS DEPEND ON THE TYPE AND NUMBER OF VACCINES USED TO IMMUNIZE? ANALYSIS OF DATA FROM EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE IN 2012-2016

**Iwona Paradowska-Stankiewicz**

ZAKŁAD EPIDEMIOLOGII CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NADZORU NARODOWEGO INSTYTUTU ZDROWIA PUBLICZNEGO – PAŃSTWOWEGO ZAKŁADU HIGIENY, WARSZAWA, POLSKA

**STRESZCZENIE**

Krztusiec jest ostrą chorobą zakaźną, przebiegającą z przewlekłym, niezwykle męczącym napadowym kaszlem. Zainteresowanie krztuścem obserwowane wśród klinicystów, epidemiologów i specjalistów zdrowia publicznego na całym świecie wynika z faktu, że pomimo dobrze poznanych mechanizmów patogenezы choroby, procesu epidemicznego oraz metod profilaktyki, choroba wciąż „zaskakuje” zwiększając się liczbą zachorowań. Literatura medyczna dostarcza nowych danych świadczących o dynamicznie zmieniającej się sytuacji epidemiologicznej tej choroby. Jak dotąd wykonano niewiele badań dokonujących oceny skuteczności polskiej szczepionki pełnokomórkowej. Poniższe opracowanie jest próbą odpowiedzi na pytanie, czy krztusiec występuje częściej u osób zaszczepionych przeciw krztuścowi szczepionką DTwP, czy DTaP?

**SŁOWA KLUCZOWE:** krztusiec, szczepienia, DTwP, DTaP, odporność**ABSTRACT**

Pertussis is an acute infectious disease that occurs with a chronic, extremely tiring paroxysmal cough. The interest of pertussis observed among clinicians, epidemiologists and public health specialists around the world caused from the fact that despite well-known mechanisms of disease pathogenesis, epidemic process and prevention methods, the disease still “surprises” with the increasing number of cases. Medical literature provides new data demonstrating the dynamically changing epidemiological situation of this disease. So far, few studies have been carried out to assess the effectiveness of Polish whole-cell vaccine. The following study is an attempt to answer the question whether pertussis occurs more common in people vaccinated against pertussis with the DTwP or DTaP vaccine?

**KEY WORDS:** pertussis, vaccination, DTwP, DTaP, immunity

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1409-1417

**AKTUALNA SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA KRZTUŚCA**

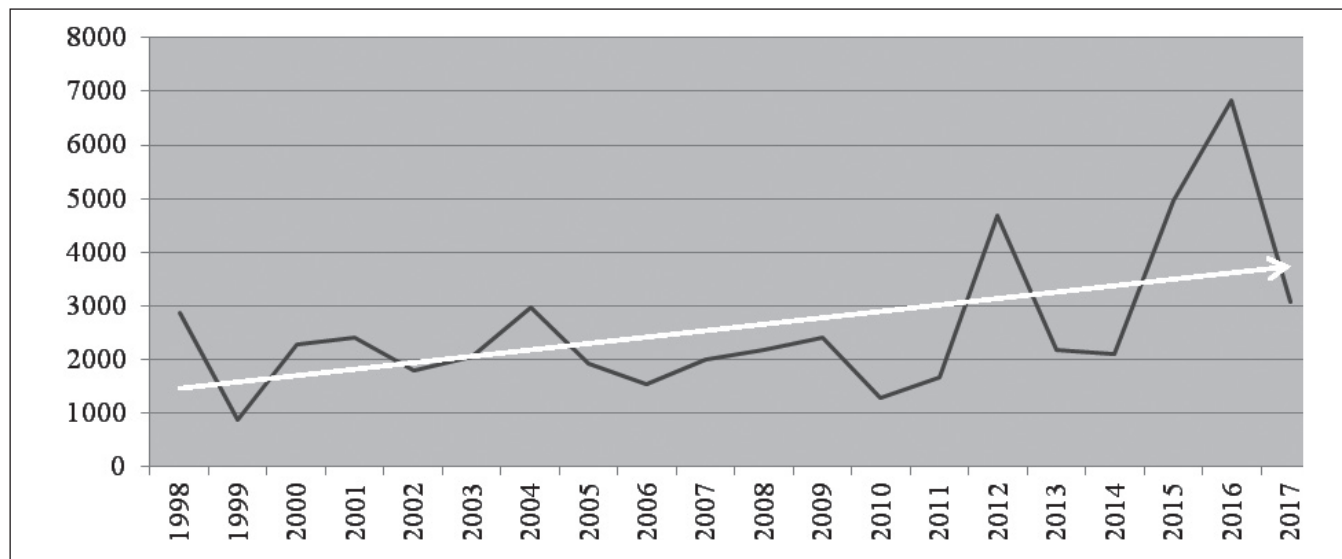
Raporty epidemiologiczne z ostatnich lat dotyczące zachorowań na krztusiec wskazują na ich utrzymujący się wzrost w wielu krajach, które wcześniej cechowały się dobrą kontrolą nad krztuścem [6].

Pomimo powszechnych szczepień przeciw krztuścowi i zaszczepieniu 5 dawkami szczepionki przeciw krztuścowi na poziomie powyżej 95%, w Polsce rejestruje się wysoką liczbę zachorowań na tę chorobę (Ryc. 1).

Krztusiec jest chorobą występującą cyklicznie z charakterystyczną, zwiększającą się liczbą zachorowań w kolejnych latach nasilenia epidemicznego. W 2012 r. wystąpił wzrost zachorowań, zaś lata 2013–2014 można traktować jako lata

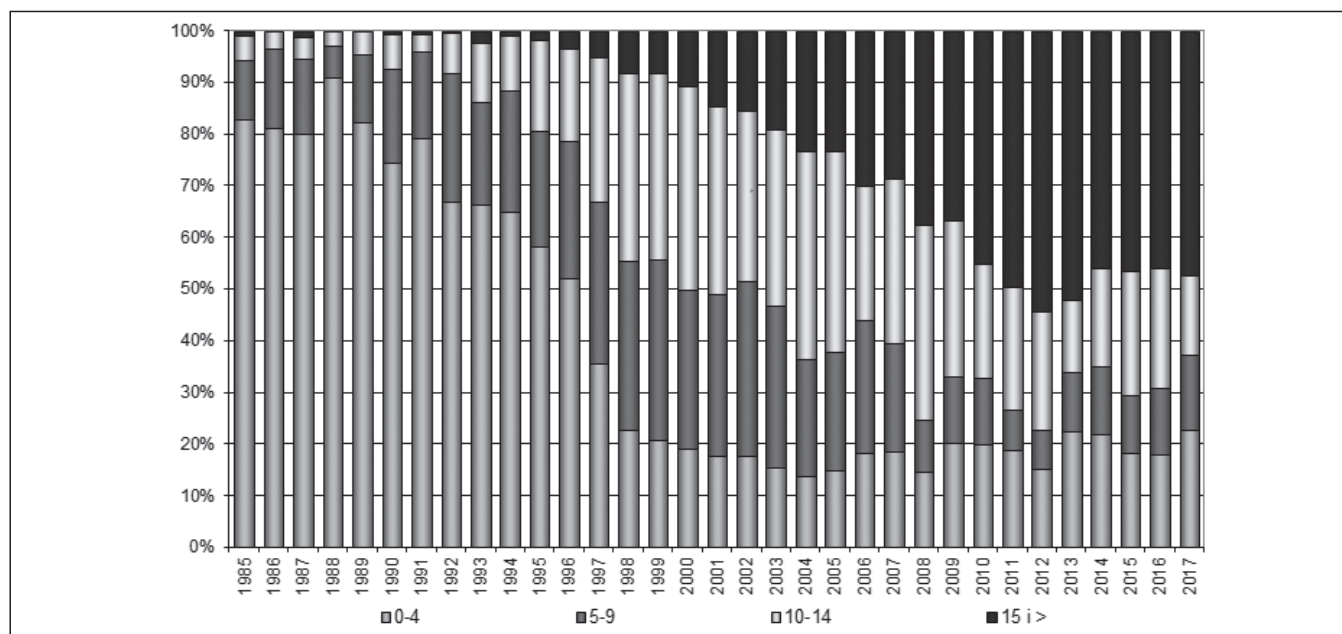
międzyepidemiczne. Lata 2015–2016 o znacząco wyższej zapadalności na krztusiec, w porównaniu do lat ubiegłych, były kolejnym nasileniem epidemicznym choroby. W 2016 r. zgłoszono 6 828 przypadków. Była to największa odnotowana liczba zachorowań od ponad 40 lat. Nie jest wykluczone, iż w najbliższych latach wystąpią kolejne wzrosty zachorowań.

Wzrost zapadalności na krztusiec zaobserwowano przede wszystkim wśród dzieci szkolnych, młodzieży i osób dorosłych. Takie przesunięcie zachorowań na starsze grupy wieku sprzyja powstawaniu rezerwuaru bakterii, który jest potencjalnym źródłem zakażeń dla nieuodpornionych lub nie w pełni uodpornionych noworodków i niemowląt. Publikowane w *Przeglądzie Epidemiologicznym* roczne opracowania dotyczące zachorowań na krztusiec w Polsce wskazują, że w latach



Źródło: Meldunki Epidemiologiczne, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP - PZH

Ryc. 1. Zachorowania na krztusiec w Polsce w latach 1998–2017.



Źródło: Meldunki epidemiologiczne, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP- PZH

Ryc. 2. Udział procentowy w zachorowaniach na krztusiec w latach 1985–2017 według grup wieku.

2012–2015 zachorowania osób w grupie wieku powyżej 15 lat stanowiły około 50% ogółu przypadków, a z grupą wieku 10–14 lat nawet około 75% wszystkich zachorowań [6–10].

W Polsce pięcioletnie mediany zapadalności za lata 2005–2009 i 2010–2014 wynosiły odpowiednio 5,2 i 5,5 na 100 tys. ludności. W roku 2015 wystąpił kolejny dynamiczny wzrost (o 136% w porównaniu z poprzednim 2014 r.) zapadalności do 12,86 na 100 tys. ludności. O ile tendencja występowania zachorowań na krztusiec u wysokiego odsetka osób dorosłych obserwowana w latach 2009–2011 (wyniki Ogólnopolskiego Badania Epidemio-

logii Krztuśca), w kolejnych latach, tzn. 2012–2014 uległa zahamowaniu, o tyle rok 2015 wskazuje na wystąpienie kolejnego wzrostu zachorowań o znacznie zwiększonej dynamice i dotyczącej różnych grup wieku (Ryc. 2) [7–10].

### PRZYCZYNY NAWROTU KRZTUŚCA

Celem stosowania szczepień przeciw krztuścowi jest uzyskanie ochrony przed zachorowaniem utrzymującej się kilka lat. Ma to szczególne znaczenie dla noworodków i niemowląt, z wspomnianych już powodów. Odporność po



Źródło: [www.szczepienia.info](http://www.szczepienia.info)

**Ryc. 3.** Utrzymywanie się przeciwciał ochronnych przeciw krztuścowi.

szczepieniu jest nietrwała, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z upływem czasu od podania ostatniej dawki szczepionki. Obecnie jest to 5 do 10-12 lat (Ryc. 3).

Pierwsze szczepionki przeciw krztuścowi składały się z zawiesiny całych zabitych bakterii *B. pertussis*. Po wprowadzeniu obowiązkowego szczepienia szczepionką DTwP gwałtownie spadła liczba zgłaszanych przypadków krztuśca. Niepożądane odczyny poszczepienne po zastosowaniu DTwP stanowiły jednak dość wysoki odsetek, niesłusznie przypisywano im również wywoływanie ciężkich odczynów niepożądanych w postaci encefalopatii [19]. W rezultacie działań ruchów antyszczepionkowych niektóre państwa wycofały szczepienia na pewien czas.

W odpowiedzi opracowano nieco mniej reaktywne szczepionki acelularne (DTaP), w skład których wchodziły wybrane antygeny pałeczki krztuśca. W latach 90. w wielu krajach szczepionki acelularne zastąpiły pełnokomórkowe. W Polsce pojawiły się one po raz pierwszy w 1998 r. Wraz z upływem lat ich udział rynkowy stopniowo się zwiększał, ale także ponownie zaznaczył się trend wzrostowy zachorowań na krztusiec, szczególnie w dwóch grupach wieku:

- u nastolatków, będących pierwszymi rocznikami, które mogły otrzymać szczepionki acelularne w ramach szczepień podstawowych;

- u osób starszych, u których poziom przeciwciał przeciwkrztuścowych obniżył się poniżej poziomu ochronnego z powodu braku naturalnego „boosteru”.

Ten fakt przyczynił się m.in. do pojawienia się pytania dotyczącego długości utrzymywania się odporności przeciwkrztuścowej po szczepieniu szczepionkami DTaP.

W wielu przeprowadzonych badaniach, których celem była ocena skuteczności szczepionek przeciwkrztuścowych (DTwP i DTaP) uzyskano wyniki, które wskazują na wyższą skuteczność szczepionek zawierających komponent pełnokomórkowy [4,5]. Metaanaliza dotycząca zbadania skuteczności szczepionek bezkomórkowych u młodzieży wykazała niższą skuteczność szczepionki acelularnej w zapobieganiu zachorowaniom na krztusiec w porównaniu ze szczepionką pełnokomórkową [16].

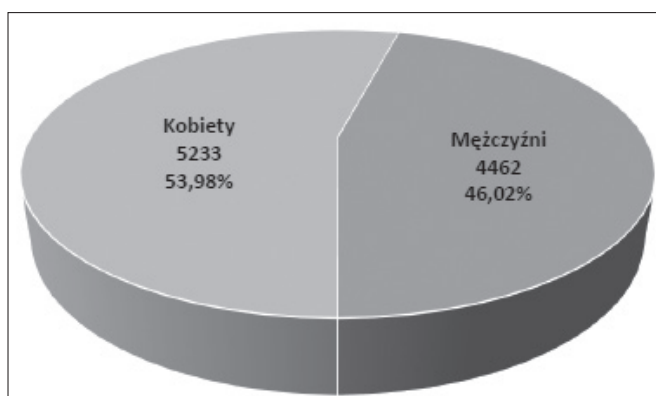
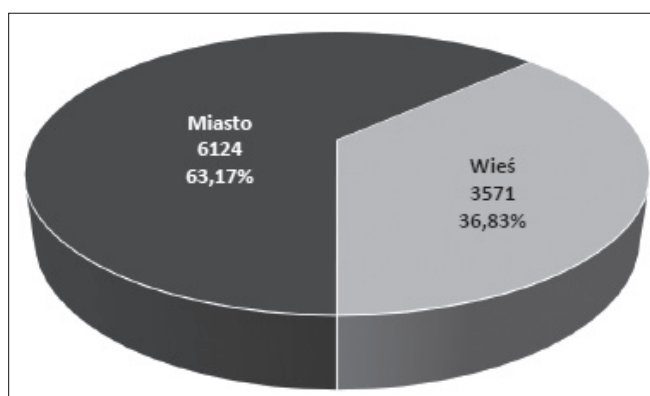
Inna metaanaliza badań skuteczności, w której poddano analizie krótkoterminowy efekt ochronny przeciw krztuścowi (3 lata po zakończeniu cyklu podstawowego), również wykazała większą skuteczność szczepionek pełnokomórkowych niż szczepionek acelularnych. Ustalono, że szczepionki pełnokomórkowe po zakończeniu podstawowego cyklu szczepień (>3 dawki, z dawkami przypominającymi lub bez nich) cechują się całkowitą skutecznością na poziomie 94% w porównaniu do szczepionek acelularnych, których całkowitą skuteczność oceniono na 84%. Niższa początkowa skuteczność szczepionek DTaP może być przyczyną pojawienia się zachorowań na krztusiec u dzieci, a także wyjaśnieniem, dlaczego odporność słabnie szybciej po zaszczepieniu szczepionkami DTaP. Powyższe wnioski mogą wskazywać dlaczego szczepionki bezkomórkowe nie zapobiegają wzrostowi zapadalności na krztusiec, pomimo wysokiego wskaźnika zaszczepienia [17].

Kolejna analiza skuteczności szczepionek [18] wykazała niższą skuteczność szczepionki DTaP. Autorzy wskazują na szybszy zanik odporności (nawet po początkowej wysokiej ochronie) po zastosowaniu tego rodzaju szczepionki. Do innych przyczyn zaliczono zmiany genetyczne w populacji



**Tab.I.** Schematy szczepień przeciw krztuścowi w Polsce.

Wiek dziecka	Możliwy wariant szczepienia	Komentarz
2 miesiące (>6 tydzień)	DTwP + IPV + Hib lub 5w1: DTaP-IPV-Hib	Szczepionka pełnokomórkowa DTwP według charakterystyki produktu leczniczego może być stosowana tylko do ukończenia 3 r.ż.
4 miesiące	DTwP + IPV + Hib lub 5w1: DTaP-IPV-Hib	
5–6 miesięcy	DTwP + IPV + Hib lub 5w1: DTaP-IPV-Hib	W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do podania DTwP oraz u wcześniaków / dzieci z niską masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować DTaP.
16–18 miesięcy	DTwP + IPV + Hib lub 5w1 DTaP-IPV-Hib	
6 lat	DTaP lub DTaP-IPV	
14 lat	dTaP	Obniżona zawartość antygenów błoniczych i krztuścowych

**Ryc. 4.** Struktura badanych według płci.**Ryc. 5.** Struktura badanych według miejsca zamieszkania.

*B. pertussis* obserwowane od czasu wprowadzenia szczepień, co mogło przyczynić się do tzw. „niewydolności szczepionki”.

Wyniki innego badania prowadzonego na ssakach naczelnych/myszach sugerowały, że szczepionki DTwP zapewniały lepszą ochronę przeciw bezobjawowym zakażeniom, co w konsekwencji zapobiegało przenoszeniu infekcji w populacji.

Podsumowując, do uznanych przyczyn odpowiadających za nasilenie zachorowań na krztusiec mogą należeć:

- spadek skuteczności szczepień wskutek pojawienia się szczepów antygenowo odmiennych w stosunku do szczepów wchodzących w skład szczepionki [19];
- zanikanie odporności poszczepiennej w miarę upływu czasu po szczepieniu;
- poprawa czułości systemu nadzoru;
- wzrost świadomości lekarzy nt. choroby i udoskonalone metody diagnostyczne (hodowla, PCR, rekomendacje dotyczące diagnostyki serologicznej).

## SZCZEPIENIA PRZECIW KRZTUŚCOWI W POLSCE

Najlepszym sposobem ochrony przed krztuścem jest profilak-

tyka. Masowe, obowiązkowe szczepienia przeciw krztuścowi znalazły się w polskim Programie Szczepień Ochronnych (PSO) ponad pół wieku temu w 1960 r. Od tego czasu są nieprzerwanie stosowane. Kilkukrotnie schemat szczepień ulegał modyfikacji na podstawie analizy aktualnej sytuacji epidemiologicznej kraju.

## SZCZEPIENIA OBOWIĄZKOWE

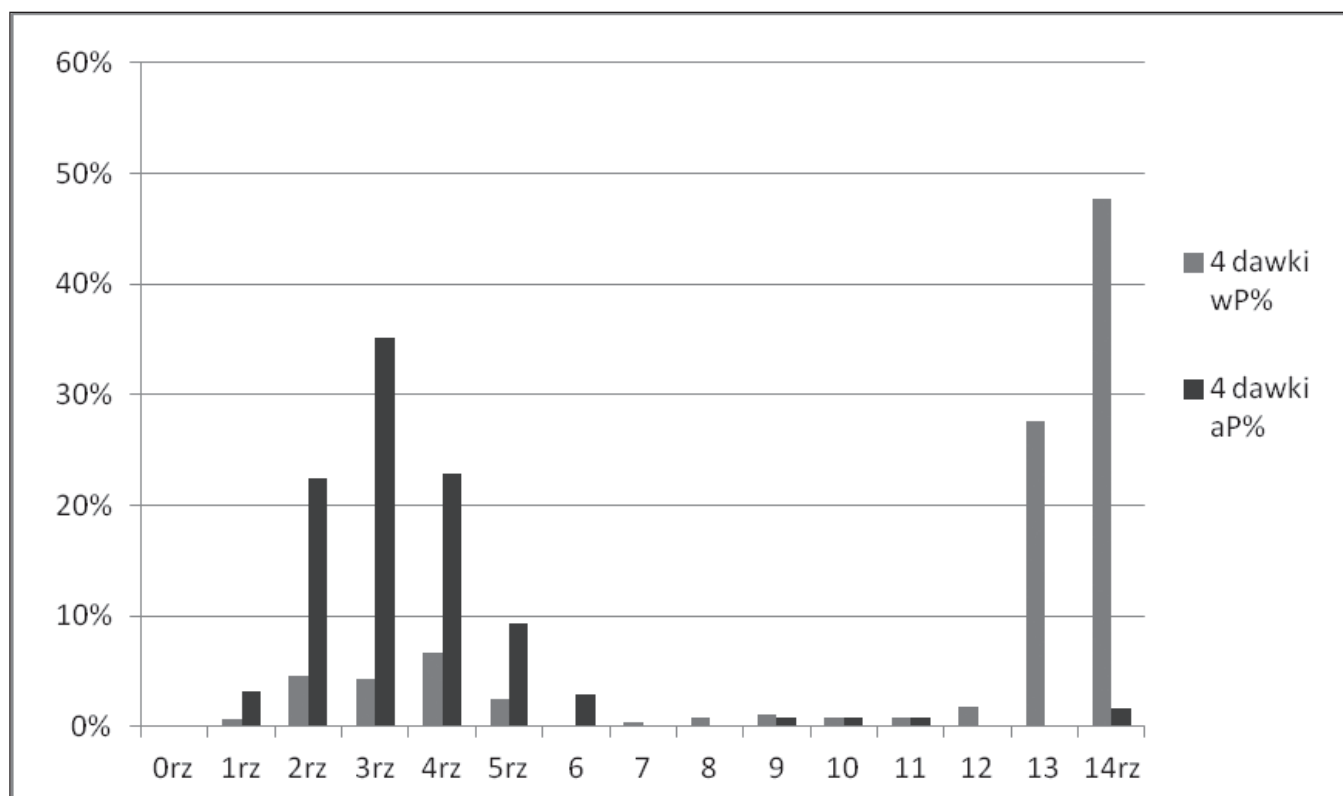
Aktualny PSO na 2018 r. zapewnia łącznie 6 obowiązkowych dawek szczepionki przeciw błoniczy, tężcowi i krztuścowi (Tab. I).

Stan zaszczepienia populacji polskiej, szczepionej według obowiązującego kalendarza szczepień na przestrzeni wielu lat utrzymuje się na wysokim poziomie, wynoszącym >95%. W 2015 r. poziom zaszczepienia dzieci w 2 r.ż. przeciw krztuścowi wynosił od 96,3% do 99,4% [1].

## SZCZEPIENIA ZALECANE PRZECIW KRZTUŚCOWI

Szczepienie dTaP zaleca się:

- dzieciom, które nie otrzymały dawki przypominającej DTaP w 6. roku życia;
- kobietom ciężarnym (po 28 tyg. ciąży) lub planującym ciążę;
- osobom z otoczenia noworodków i niemowląt do ukończenia 12 miesiąca życia, w tym personelowi medycznemu;



Ryc. 6. Zachorowania na krztusiec w latach 2012-2016, w zależności od zastosowanej szczepionki do uodpornienia.

- młodzieży w wieku 19 lat;
- wszystkim osobom dorosłym co 10 lat;
- osobom w podeszłym wieku.

Jednym z celów stosowania szczepień przeciw krztuścowi w wymienionych powyżej grupach jest upowszechnienie tzw. „strategii kokonu”. Jej istotą jest ochrona niemowląt, które jeszcze nie zostały zaszczepione, przed zachorowaniem i powikłaniami.

### CEL PRACY, METODOLOGIA, ANALIZA DANYCH I WYNIKI

Celem prezentowanej pracy była odpowiedź na pytanie, czy zachorowania na krztusiec zależą od rodzaju i liczby użytych do uodpornienia szczepionek?

Źródło danych wykorzystanych do prezentowanej publikacji stanowiły jednostkowe zgłoszenia zachorowań na krztusiec z pięciu lat (2012 – 2016) rutynowego nadzoru epidemiologicznego. Zgłoszenia kwalifikowano zgodnie z obowiązującą definicją przypadku [2].

Podczas przygotowywania danych chciałam odpowiedzieć na pytania: Jakimi rodzajami preparatów szczepionkowych realizowano cykl szczepień u osób, które zachorowały? W jakim okresie czasu od ostatniej dawki szczepionki wystąpiło zachorowanie na krztusiec?

W opracowaniu statystycznym uwzględniono 9 696 rekordów osób urodzonych w latach 1998–2016, które otrzymały cztery dawki szczepionki DTaP bądź DTwP. W obliczeniach pominięto osoby zaszczepione mniejszą liczbą dawek oraz osoby szczepione według mieszanych schematów. Analizę statystyczną wyników badania prze-

prowadzano przy wykorzystaniu programu Stata®/Special Edition, wersji 14.2.

W grupie objętych analizą, kobiety stanowiły ok. 54%. (Ryc. 4). W ośrodkach miejskich mieszkało ok. 63% badanych (Ryc. 5).

Około 95% wszystkich zgłoszonych zachorowań na krztusiec stanowiły osoby w wieku 0–20 lat.

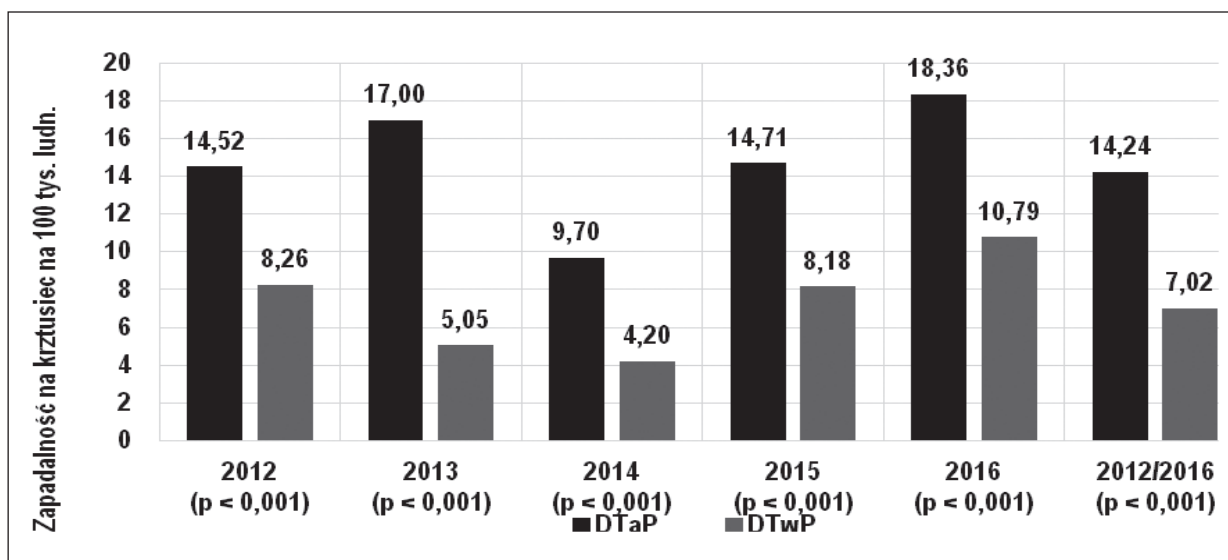
Proces wprowadzania szczepionek acelularnych w naszym kraju rozpoczął się w 1998r. (Infanrix: 14.08.1998 r.; Tripacel: 31.12.1999 r.). W kilku następnych latach, tj. 1998–2002 na rynku wciąż dominowała szczepionka pełnokomórkowa, natomiast preparaty acelularne zwiększały swój udział w rynku dopiero w późniejszych latach.

Powyżej wykres przedstawiający odsetek zachorowań na krztusiec w latach 2012–2016 w zależności od rodzaju szczepionki (Ryc. 6).

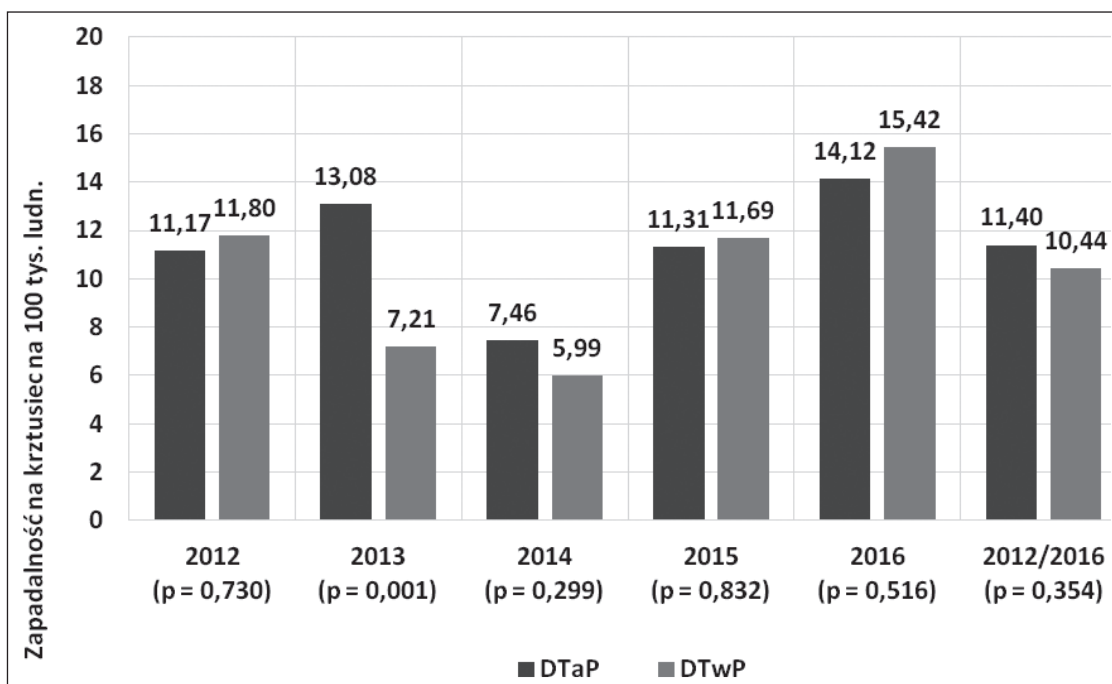
Zachorowania wśród nastolatków wystąpiły u osób, które były zaszczepione szczepionką DTwP. Osoby te jednak praktycznie nie miały możliwości zostać zaszczepione w schemacie podstawowym szczepionką bezkomórkową, gdyż był to czas wprowadzania tego rodzaju preparatu na rynek. Inaczej sytuacja przedstawiała się u młodszych roczników – większa bezwzględna liczba zachorowań u małych dzieci wystąpiła po szczepieniu aP.

W dalszej analizie uwzględniono jedynie dzieci w wieku 0–3 lata, szczepione 4 dawkami szczepionki wP lub 4 dawkami aP, wyłączając dzieci szczepione schematami mieszanymi. Ta grupa wieku jest najbardziej zagrożona powikłanymi zachorowaniami.

Po 2002 r. szczepionki z komponentą aP były wybierane przez lekarzy i rodziców coraz częściej. Według raportu NIK



Ryc. 7. Współczynniki zapadalności na krztusiec dzieci w wieku 0–3 lat w latach 2012–2016 według typu szczepionki – przy podziale rynkowym 50%/50%.



Ryc. 8. Współczynniki zapadalności na krztusiec dzieci w wieku 0–3 lat w latach 2012–2016 według typu szczepionki – przy podziale rynkowym 65%/35%.

z 2015 r. rodzice częściej decydowali się na zakup szczepionek acelularnych (60%), zaś 40% stanowili rodzice korzystający ze szczepionek wP. Natomiast zestawienie danych demograficznych GUS i danych sprzedaży z Zakładu Zamówień Publicznych z lat 2012–2016 wskazuje na średnie proporcje: 65% (aP) i 35% (wP) [3,11]. W obliczeniach statystycznych wykorzystano 2 warianty proporcji rynkowych:

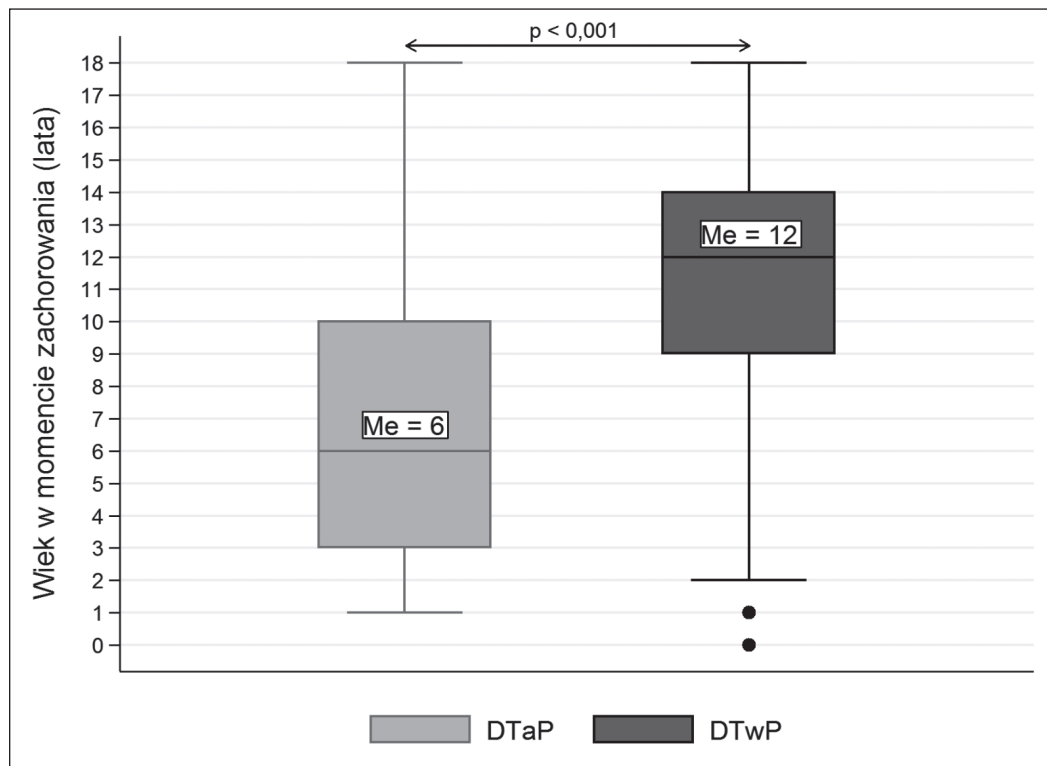
1. 50% DTaP vs. 50% DTwP (Ryc. 7);
2. 65% DTaP vs. 35% DTwP (Ryc. 8)

Przy przyjęciu proporcji 50%/50% stwierdzono wysoce istotne statystycznie różnice średniorocznych współczynników zapadalności na krztusiec w dwóch podgrupach – tj.

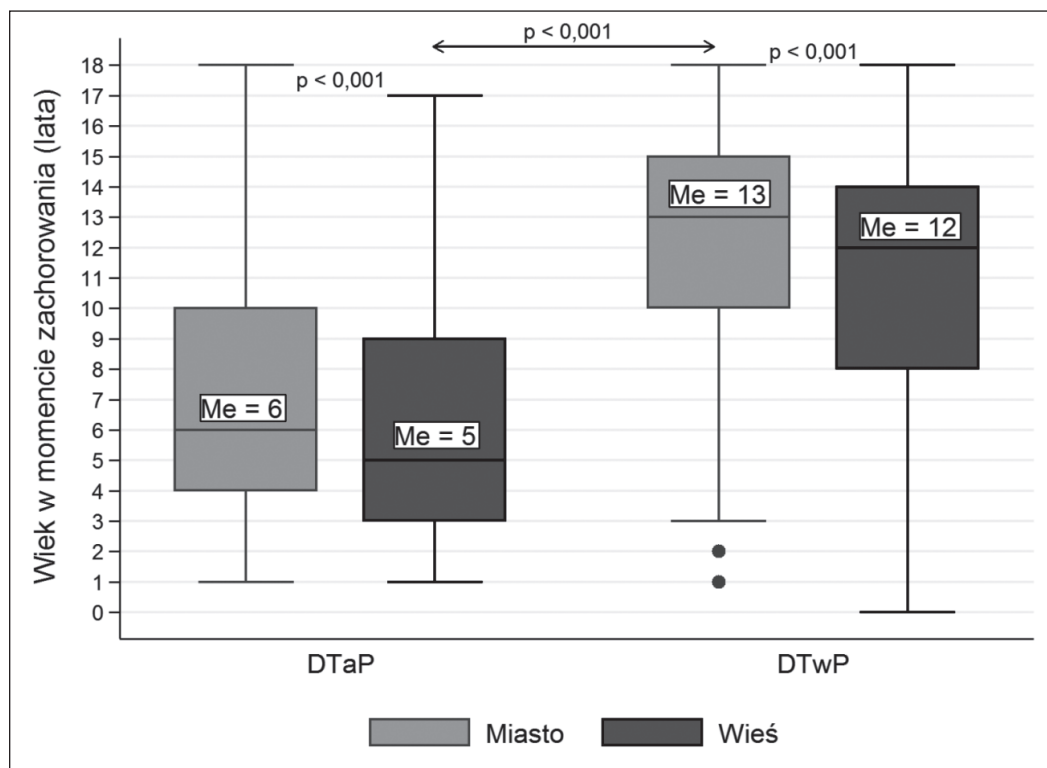
14,24 na 100 tys. osób dla DTaP i 7,02 na 100 tys. osób dla DTwP ( $p < 0,001$ ). Również dla każdego roku analizowanego oddzielnie różnice były wysoce istotne (Ryc. 7).

Przyjmując proporcje 65%/35%, stwierdzono, że różnice w zapadalności na krztusiec okazały się statystycznie istotne dla 2013 r. – tj. 13,08 na 100 tys. osób dla DTaP i 7,21 na 100 tys. osób dla DTwP ( $P = 0,001$ ) (Ryc. 8).

Analizę dotyczącą wieku i miejsca zamieszkania osób zaszczepionych preparatami DTaP i DTwP, które w latach 2012–2016 zachorowały na krztusiec przedstawiają ryciny 9 i 10. Średnia wieku osób, które zachorowały mimo otrzymania 4 dawek szczepionki DTaP, wynosiła 6,69 roku ( $\pm SD = 3,84$  roku), natomiast



Ryc. 9. Mediana, kwartyle i rozrzut zmiennej wieku osób zaszczepionych preparatami DTaP i DTwP, które w latach 2012–2016 zachorowały na krztusiec.

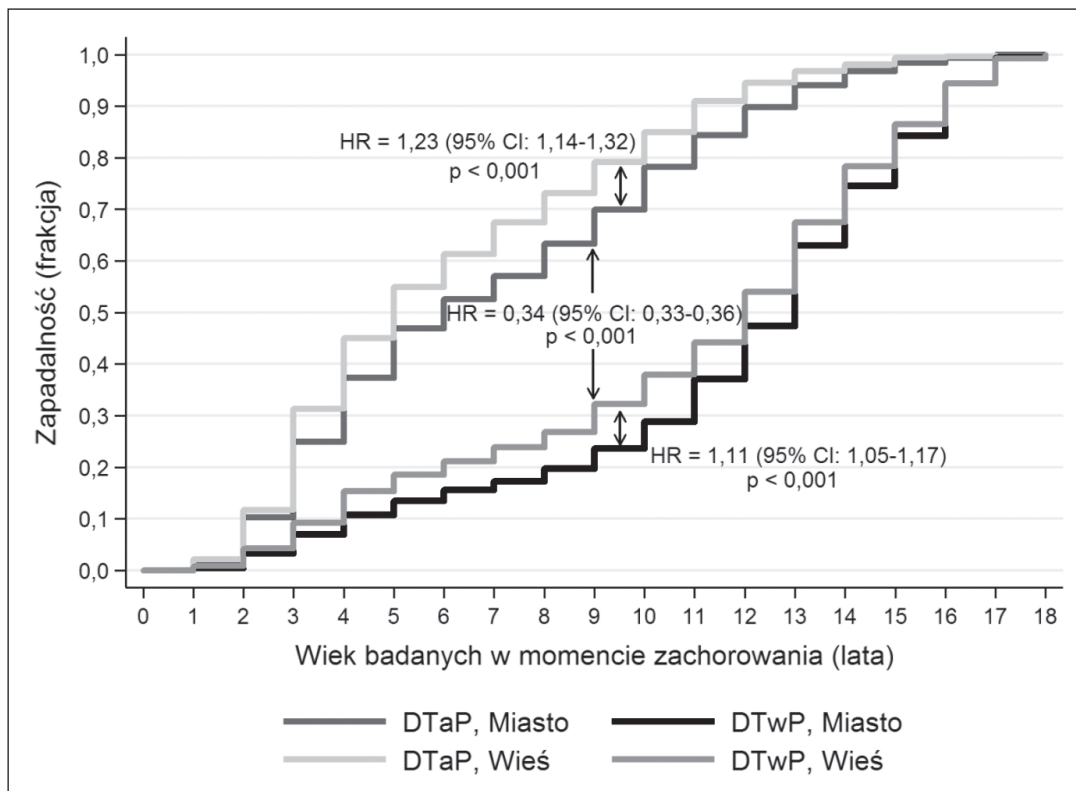


Ryc. 10. Mediana, kwartyle i rozrzut zmiennej wieku osób zaszczepionych preparatami DTaP i DTwP, które w latach 2012–2016 zachorowały na krztusiec, według miejsca zamieszkania.

po 4 dawkach szczepionki DTwP - 11,30 lat ( $\pm$  SD = 4,25 roku,  $p < 0,001$ ). Zachorowanie na krztusiec w grupie szczepionej DTwP następowało blisko dwukrotnie później niż w grupie DTaP.

Obserwowane różnice są statystycznie istotne dla rodzaju preparatu ( $p < 0,001$ ) i według miejsca zamieszkania ( $p < 0,001$ ) (Ryc.10).





**Ryc. 11.** Estymaty Kaplana-Meiera dla zapadalności na krztusiec wśród osób urodzonych w latach 1998-2016, które otrzymały cztery dawki szczepionek DTaP lub DTwP, według miejsca zamieszkania.

Ogólnie, na krztusiec przeciętnie o rok wcześniej zapadali badani mieszkańcy obszarów wiejskich w porównaniu do mieszkańców miast ( $p < 0,001$ ).

Jak obserwujemy na rycinie 10, zapadalność na krztusiec wzrastała w istotnie mniejszym tempie wśród obserwowanych osób, które otrzymały cztery dawki preparatu DTwP, aniżeli w przypadku osób, którym podano preparat DTaP ( $p < 0,001$ ). Hazard względny dla osób szczepionych preparatem DTwP był o 66% niższy w porównaniu do osób, które otrzymały cztery dawki szczepionki DTaP. Co interesujące, w obu badanych ramionach zapadalność na krztusiec zwiększała się w istotnie większym tempie u objętych obserwacją osób, które mieszkały na obszarach wiejskich, w relacji do badanych mieszkańców miast ( $p < 0,001$ ) (Ryc. 11).

## DYSKUSJA

W poszukiwaniu przyczyn obserwowanej tendencji wzrostowej zachorowań od lat toczy się dyskusja dotycząca skuteczności szczepień przeciw krztuścowi. W piśmiennictwie można znaleźć informacje potwierdzające wysoką skuteczność tej formy profilaktyki, wynoszącą 86–98% w zależności od liczby podanych dawek szczepionki oraz rodzaju użytego komponentu krztuścowego [12, 13, 20-24]. Stwierdzono, że skuteczność 4 dawek szczepienia podstawowego zależy od rodzaju użytego komponentu krztuścowego – pełnokomórkowego (wP) lub acelularnego (aP). Wskazywany jest fakt, że wyższą skuteczność zapewniają szczepionki oparte na komponentach pełnokomórkowym [19]. W Polsce od

1960 r. w Programie Szczepień Ochronnych do realizacji szczepień pierwotnych i uzupełniających stosowana jest szczepionka DTwP, uodparniająca dodatkowo przeciw tężcowi i błonicy.

Powyższa analiza jest zgodna z wnioskami płynącymi z literatury światowej dotyczącymi niższej skuteczności szczepionki acelularnej [14,15]. Pozwala jedynie na ostrożną interpretację otrzymanych danych, co jest związane m. in. z uwzględnieniem przybliżonych proporcji rynkowych.

Istotnym zagadnieniem związanym z omawianym tematem jest sposób zgłaszania zachorowań na krztusiec do nadzoru na podstawie objawów klinicznych, co zgodnie z przyjętą kwalifikacją przypadku na potrzeby nadzoru epidemiologicznego oznacza tzw. „przypadek możliwy”. O ile u dzieci nieszczepionych, niemowląt objawy krztuśca są charakterystyczne, o tyle u dzieci starszych i dorosłych objawy nie zawsze są patognomiczne, co oznacza zarówno możliwość występowania zjawiska *underreporting*, jak i *overreporting*. Dlatego istotne znaczenie dla potwierdzenia diagnozy ma wykonanie badań laboratoryjnych. Na podstawie analizy epidemiologicznej zachorowań na krztusiec wiadomo, że badania laboratoryjne wykonywane są tylko u co trzeciej osoby, a to oznacza, że ponad 60% zachorowań to przypadki możliwe. Niski odsetek wykonywanych badań laboratoryjnych wynika z faktu braku ich refundacji, co wiąże się z kosztami ponoszonymi przez pacjentów. Pozostałe przyczyny związane są z techniką pobrania materiału, tzn. pobraniem materiału do badania w odpowiednim czasie trwania choroby (np. dla PCR, najlepszy jest okres nieżytowy), techniką pobrania (wymaz z nosogardła) oraz w przypadku badań se-

rologicznych określenie rodzaju przeciwciał do badania (IgA i IgG), ustalenie daty pobrania krwi na powtórne badanie przeciwciał (od 4 do 6 tygodni po pierwszym pobraniu krwi) oraz interpretacja wyników (w oparciu o wywiad, historię szczepień przeciwkrztuścowych oraz wyniki badań laboratoryjnych).

W podsumowaniu należy podkreślić, w ślad za jednym z największych autorytetów w dziedzinie wakcynologii – prof. S. Plotkinem że: „jedyną możliwością, dopóki nie zostanie opracowana szczepionka przeciwkrztuścowa nowej generacji, pozostaje utrzymanie dotychczasowych szczepień zgodnie z krajowymi systemami szczepień”. Warto wspomnieć, że Światowa Organizacja Zdrowia z wyżej wymienionych powodów rekomenduje krajom stosującym szczepionkę pełnokomórkową dalsze jej stosowanie – do czasu wynalezienia szczepionki nowej generacji.

## WNIOSKI

1. Wyniki analizy częstości zachorowań na krztusiec w latach 2012-2016 wskazują na: częstsze występowanie krztuśca wśród dzieci w wieku 0-3 lata zaszczepionych 4 dawkami szczepionki z bezkomórkowym składnikiem krztuścowym w porównaniu z dziećmi, którym podano szczepionkę z pełnokomórkowym składnikiem krztuścowym.
2. Przeprowadzona analiza potwierdza światowe obserwacje przemawiające za stosowaniem szczepionek pełnokomórkowych w tych krajach, które nie zrezygnowały z jej stosowania w schematach szczepień populacyjnych.
3. Utrzymanie wysokiego odsetka osób zaszczepionych według kalendarza szczepień obowiązkowych, stosowanie szczepień zalecanych oraz przypominających co 10 lat może znacząco ograniczyć występowanie zachorowań na krztusiec, zwłaszcza w grupie nieuodpornionych najmłodszych dzieci.

## PIŚMIENNICTWO

1. Biuletyn „Szczepienia ochronne w Polsce”, NIZP-PZH.
2. Definicje przypadków chorób na potrzeby nadzoru epidemiologicznego, NIZP-PZH.
3. GUS, Liczba ludności w Polsce.
4. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1716-22.
5. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 2013 7;368(6):581-582.
6. Biuletyny „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”, NIZP-PZH, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru, Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej
7. Paradowska-Stankiewicz I, Rudowska J. Pertussis in Poland in 2012. *Przegl Epidemiol* 2014; 69:885-887
8. Paradowska-Stankiewicz I, Rudowska J. Pertussis in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol* 2015; 69(4):745-747.
9. Paradowska-Stankiewicz I, Rudowska J. Pertussis in Poland in 2014. *Przegl Epidemiol* 2016; 70(3): 327-332.
10. Paradowska-Stankiewicz I, Rudowska J. Pertussis in Poland in 2015. *Przegl Epidemiol* 2017; 71(4):481-485.
11. Najwyższa Izba Kontroli. Raport: System Szczepień Ochronnych Dzieci. 2016
12. Rosińska M., Zieliński A. Szczepionka przeciwko krztuścowi. In: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A (eds) *Wakcynologia*. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press, 2nd edn, 2007, 245-351.

13. Sheridan SL, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA*. 2012;308(5):454-456.
14. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1248-1254.
15. Mansour-Ghanaei R, Moradi-Lakeh M, Shakerian S et al. Acellular pertussis vaccine efficacy: An updated systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:451.
16. Fulton R, Phadke VK, Orenstein WA, Hinman AR, Johnson WD, Omer SB. Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2016;62(9):1100-1110.
17. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular, pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines* 2014;13(9):1081-1106.
18. Koj S, Ługowski C, Niedziela T. Neoglikokoniugaty lipooligosacharydu *Bordetella pertussis* – nowe potencjalne składniki szczepionki przeciwkrztuścovej. *Adv Hyg Experimen Med* 2015;69.
19. Popczyk E, Sadkowska-Todys M, Zieliński A. Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka. 7th edn. Bielsko-Biała: α-medica press, 2014.
20. Chen Z, He Q. Immune persistence after pertussis vaccination. *Human Vaccin Immunotherap*. 2017;13(4):744-756.
21. Dash N, Verma S. Pertussis and Rotavirus Vaccines – Controversies and Solutions. *Ind J Ped*. 2018;85(1):53-59.
22. Tan T, Dalby T, Forsyth K et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Ped Infec Dis J* 2015;34(9):e222-e232.
23. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane Library* 2014.
24. Dane Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/pertussis>.

## AUTOR KORESPONDUJĄCY

**Iwona Paradowska-Stankiewicz**

Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru  
Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego –  
Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie,  
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa  
e-mail: [istankiewicz@pzh.gov.pl](mailto:istankiewicz@pzh.gov.pl)

**Nadesłano:** 30.09.2018

**Zaakceptowano:** 11.10.2018

OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT**ENDOSKOPIA Z WYKORZYSTANIEM WĄSKIEJ WIĄZKI ŚWIATŁA NBI (NARROW-BAND IMAGING) W DIAGNOZOWANIU BRODAWCZAKÓW KRTANI TYPU DOROSŁYCH – OPIS PRZYPADKÓW****NARROW-BAND IMAGING ENDOSCOPY FOR DIAGNOSIS OF ADULT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS – CASE RAPORTS****Magdalena Waćławek<sup>1</sup>, Jarosław Miłośki<sup>1</sup>, Andrzej Kowalski<sup>1</sup>, Łukasz Kikowski<sup>2</sup>, Jurek Olszewski<sup>1</sup>, Hanna Zielińska-Bliźniewska<sup>1,3</sup>**<sup>1</sup>KLINIKA OTOLARYNGOLOGII, ONKOLOGII LARYNGOLOGICZNEJ, AUDIOLOGII I FONIATRII, II KATEDRY OTOLARYNGOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA<sup>2</sup>OŚRODEK TERAPII HIPERBARYCZNEJ CREATOR SP. Z O.O. NZOZ W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA<sup>3</sup>ZAKŁAD ALERGOLOGII I REHABILITACJI ODDECHOWEJ II KATEDRY OTOLARYNGOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA**STRESZCZENIE**

Brodawczaki krtani należą do grupy niezłośliwych nowotworów. Ryzyko zachorowania rośnie wraz z liczbą przygodnych kontaktów seksualnych, paleniem papierosów, nadużywaniem alkoholu czy nieleczonym refluksiem żołądkowo-przelykowym. W niniejszej pracy opisano pięć przypadków prezentujących różny poziom narażenia na czynniki zachorowania oraz zmienny przebieg brodawczakowości krtani u osób dorosłych. Osoby te oprócz rutynowej diagnostyki były badane za pomocą endoskopii z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła, która okazuje się być przydatnym narzędziem diagnostycznym w przypadku brodawczakowości krtani.

**SŁOWA KLUCZOWE:** krtani, brodawczaki krtani typu dorosłych, endoskopia z wykorzystaniem NBI**ABSTRACT**

The laryngeal papillomas belong to the group of non-malignant tumours. The risk of getting sick increases with the number of contingent sexual contacts, smoking, alcohol abuse and untreated gastro-oesophageal reflux. This paper describes five cases presenting different levels of exposure to the risk factors and variable course of adult laryngeal papillomatosis. These people, in addition to routine diagnostics, were examined using endoscopy with the use of narrow beam of light, which turns out to be a useful diagnostic tool in the case of laryngeal papillomatosis.

**KEY-WORDS:** larynx, adult laryngeal papillomatosis, NBI endoscopy

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1418-1423

**WSTĘP**

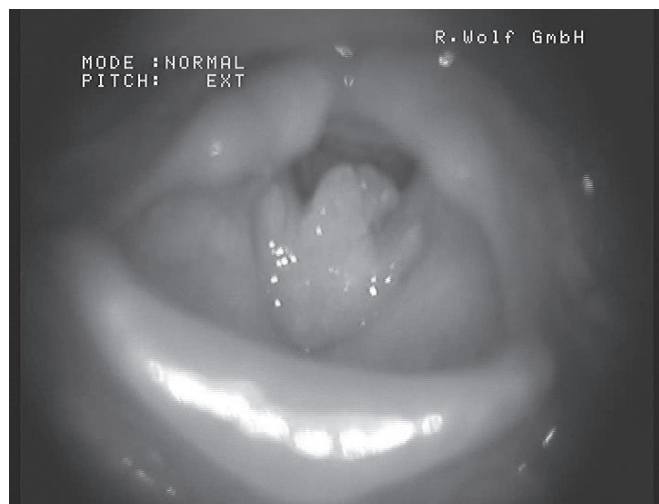
Brodawczaki krtani należą do grupy niezłośliwych nowotworów krtani u dorosłych. Częstość choroby w Stanach Zjednoczonych wynosi 1,8/100 000 w populacji dorosłych [1]. Szczyt zachorowań przypada na 3. dekadę życia [2, 3]. Główną drogę zakażenia stanowią kontakty seksualne, a szczególnie narażone są osoby z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi, uprawiające przypadkowy seks, często zmieniające partnerów [3, 4]. Ponadto, niektóre z innych czynników, tj.: nieleczony refluks żołądkowo-przelykowy, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu; oraz współzakażenie innymi chorobami wirusowymi mogą przyczynić się do bardziej agresywnego przebiegu [5-8].

Brodawczaki krtani charakteryzują się skłonnością do nawrotów, stąd w piśmiennictwie popularne jest określenie

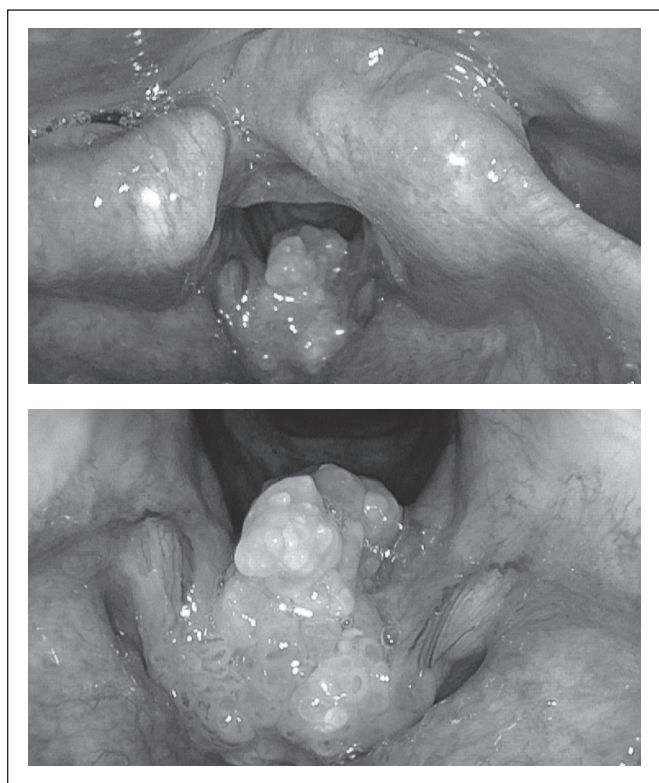
nawracająca brodawczakowość krtani (RRP – *recurrent respiratory papillomatosis*). Etiologia choroby często wiąże się z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV – *human papilloma virus*). W piśmiennictwie podaje się, że najczęściej izolowanymi typami wirusów są HPV-6 oraz HPV-11 [3, 4]. Rzadziej choroba wywoływana jest przez wirusy HPV-16 oraz HPV-18, ale wtedy wiąże się z dużym ryzykiem przemiany złośliwej, której istotne jest jak najwcześniejsze wykrycie [4, 5].

W diagnostyce brodawczaków krtani ważną rolę odgrywają metody obrazowe, tj. badanie wideolaryngostroboskopowe, a także badanie nasofiberoskopowe [9]. Coraz większe znaczenie zyskują nowoczesne metody obrazowania krtani, zwłaszcza endoskopia z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła (NBI – *Narrow-Band Imaging*). Popularność





**Ryc.1.** Badanie wideolaryngostroboskopowe: zmiana guzowata obejmująca spoidło przednie, a także fałdy głosowe oraz przedsionkowe.



**Ryc.2.** Badanie nasofiberoskopowe z oceną zmiany w świetle NBI: zmianę brodawczakowatą charakteryzują wyraźne palczaste wypustki z kontrastującym na ciemno rdzeniem.

tej metody polega na możliwości wcześniejszej identyfikacji zmian podejrzanych o rozrost nowotworowy, co w dzisiejszych czasach przekłada się na większe możliwości lecznicze, a tym samym lepsze rokowanie.

Endoskopia z wykorzystaniem NBI oparta jest na modyfikacji spektralnych właściwości wiązki fali z wykorzystaniem specjalnego filtra umieszczonego w systemie optycznym. Filtr ten wybiórczo przepuszcza światło, uzyskując wiązki o długości fal 400-430 nm (docelowo 415 nm)

oraz 525–555 nm (docelowo 540 nm) [10]. Endoskopia z użyciem NBI umożliwia identyfikację przebiegu naczyń krwionośnych błony śluzowej (400-430 nm) jak i błony podśluzowej (525–555 nm). Ocenia się je według klasyfikacji stworzonej przez Ni [11], gdzie naczynia o typie I–III uznaje się za zmiany o charakterze łagodnym, IV – zmianę obarczoną wysokim ryzykiem złośliwości (dysplazja wysokiego stopnia), V – zmiany o charakterze złośliwym. Zmiany o charakterze I–III można leczyć zachowawczo i obserwować, natomiast zmiany IV–V zawsze wymagają weryfikacji histopatologicznej.

Celem pracy było omówienie zastosowania metody obrazowania krtani z użyciem endoskopii NBI u pacjentów z brodawczakami krtani typu dorosłych.

## OPIS PRZYPADKÓW

W niniejszej pracy przedstawiono 5 przypadków pacjentów z brodawczakami krtani hospitalizowanych w Klinice Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM. w Łodzi, którzy po wykonanym badaniu podmiotowym, przedmiotowym, laryngologicznym, laboratoryjnym oraz obrazowych badaniach krtani zostali zakwalifikowani do mikrolaryngoskopii bezpośredniej z usunięciem zmian lub pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

Badanie obrazowe krtani obejmowało wideolaryngostroboskopię i badanie nasofiberoskopowe z użyciem światła NBI. Porównanie obrazów badań w dalszej części pracy (opisy przypadków)

### PACJENT NR 1

Mężczyzna, 35 lat. W wywiadzie pogłębiająca się chrypka oraz uczucie duszności w czasie wysiłku. Pali papierosy około 10 sztuk dziennie przez niecałe 15 lat. Do czasu wizyty w klinice nigdy nie diagnozowany laryngologicznie. Badanie wideolaryngostroboskopowe krtani (Ryc. 1), badanie nasofiberoskopowe z oceną w świetle NBI (Ryc. 2).

Na obydwu badaniach widzimy szparę głośni zwężoną przez zmianę guzowatą o nierównej powierzchni obejmującą spoidło przednie i oba fałdy głosowe oraz przedsionkowe w 1/2 przedniej. Badanie nasofiberoskopowe z oceną w świetle NBI uwidocznili guz złożony z palczastych wypustek, których rdzeń kontrastuje się na brązowawy kolor. Widoczne naczynia sugerują rozrost nowotworowy o charakterze łagodnym (naczynia gładkie, o zachowanej ciągłości, miejscowo poszerzone to typ I/II wg klasyfikacji Ni). W badaniu histopatologicznym (nr 919-22/2017 HIST) opisano: *Papilloma planoepitheliale cum dysplasia minoris gradus*.

### PACJENT NR 2

Mężczyzna, 42 lata. Zgłasza chrypkę o charakterze stałym od około pół roku. Ponadto w wywiadzie uczucie pieczenia w gardle oraz puste odbijanie. Pali papierosy okazjonalnie – 1–3 sztuki w miesiącu. Do wizyty w klinice nigdy nie



diagnozowany laryngologicznie. Badanie wideolaryngostroboskopowe krtani (Ryc.3), badanie nasofiberoskopowe z oceną w świetle NBI (Ryc. 4)

W badaniach zwraca uwagę pojedyncza zmiana o charakterze przerostowym umieszczona w okolicy lewej nalewki. W badaniu nasofiberoskopowym z oceną w świetle NBI zmiana wydaje się być bardziej nieregularna z ogniskami nieprawidłowego unaczynienia (naczynia o niezachowanej ciągłości oraz dodatkowo widoczne charakterystyczne ciemne plamki opisywane jako typ IV wg klasyfikacji Ni). W badaniu histopatologicznym (nr 3585-17 HIST) opisano: *Papilloma planoepitheliale exicio completa*.

### PACJENT NR 3

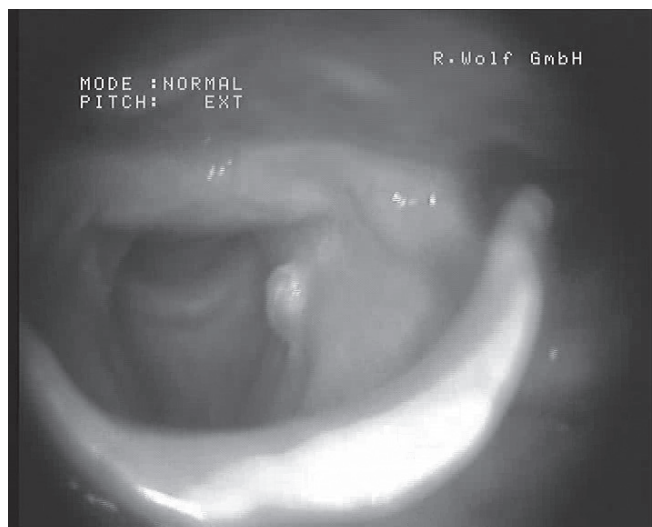
Kobieta, 69 lat. Zgłasza chrypkę o charakterze stałym od 4 miesięcy. Objawy pierwszy raz wystąpiły w czasie przeziębienia. Była leczona antybiotykami bez poprawy. W wywiadzie ponadto palenie papierosów – około 10 sztuk przez około 20 lat. Do tej pory nie diagnozowana laryngologicznie. Badanie wideolaryngostroboskopowe krtani (Ryc. 5), badanie nasofiberoskopowe z oceną w świetle NBI (Ryc. 6)

W obu badaniach nie widać typowej przerostowej zmiany podobnej do zmian z badań poprzednich. W badaniu VLS stwierdzono nieznaczne osłabienie fali śluzówkowej lewego fałdu głosowego w czasie fonacji, a także większy obrzęk i przekrwienie lewego fałdu głosowego. W badaniu nasofiberoskopowym w świetle NBI widać delikatnie odgraniczoną zmianę o charakterze leukoplakii znajdującą się w 2/3 przednich lewego fałdu głosowego (naczynia trudne do oceny, przysłonięte przez hiperkeratyczny nabłonek to typ III wg klasyfikacji Ni). Zmiana w badaniach wykazywała raczej charakter łagodnej zmiany przerostowej na tle przewlekłego zapalenia krtani. Wynik histopatologiczny (nr 6961-2/2017 HIST): Nabłonek z cechami neoplazji śródnabłonkowej małego stopnia (SIL-1). Rozrost o typie brodawczaka płaskonabłonkowego.

### PACJENT NR 4

Mężczyzna, 44 lata. W wywiadzie wielokrotnie operowany z powodu nawracającej brodawczakowości krtani (pierwszy raz w 4 r.ż., ostatni 8 lat temu). Zgłosił się na badanie kontrolne. Negował duszność, krwioplucie, istotną zmianę barwy głosu w ostatnim czasie. Pali papierosy – około 15 sztuk dziennie przez 3 lata. Badanie wideolaryngostroboskopowe krtani (Ryc. 7), badanie nasofiberoskopowe z oceną w świetle NBI (Ryc. 8)

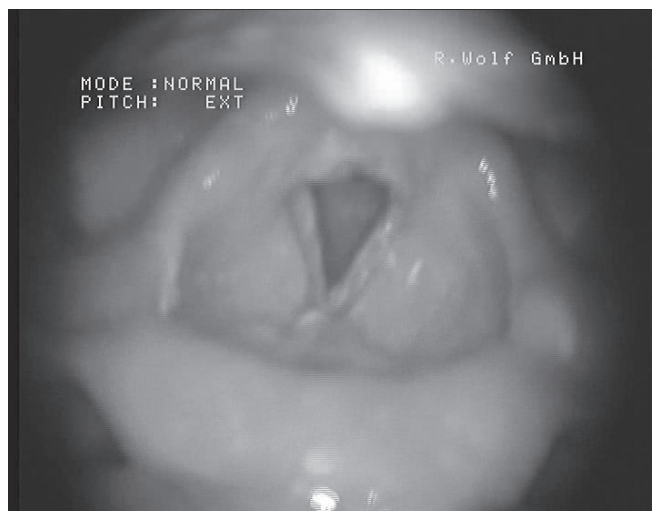
W obu badaniach widoczne jest zwężenie w 1/3 przedniej szpary głośni przez zmianę przerostową obejmującą spoidło przednie, lewy i prawy fałd głosowy. W badaniu VLS zmianę opisano jako zmianę o charakterze brodawczaka. W badaniu nasofiberoskopowym z oceną w świetle NBI ze względu na przebyte wielokrotne zabiegi operacyjne (zmiany bliznowate?) uwidocznienie naczyń było trudne – do różnicowania ze zrostem (jak w poprzednim badaniu – naczynia częściowo przysłonięte przez hiperkeratyczny



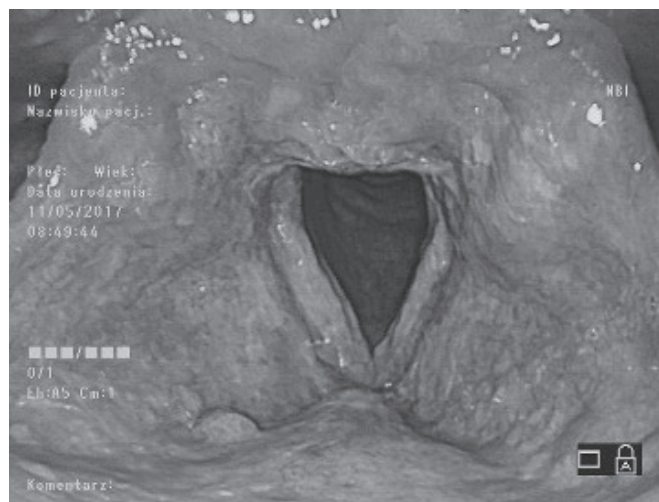
Ryc. 3. Badanie wideolaryngostroboskopowe: nieregularna zmiana przerostowa widoczna w okolicy lewej chrząstki nalewkowatej.



Ryc. 4. Badanie nasofiberoskopowe z oceną zmiany w świetle NBI: nieregularna zmiana wykazuje ogniska nieprawidłowego unaczynienia opisywane jako typ IV wg klasyfikacji Ni.



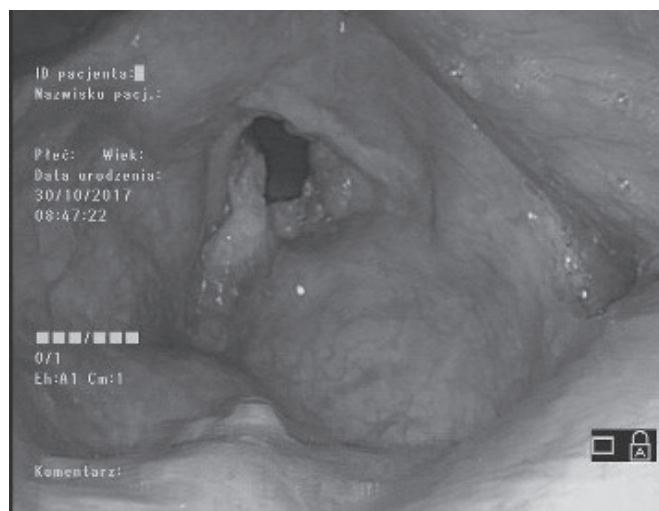
Ryc. 5. Badanie wideolaryngostroboskopowe: w badaniu zwraca uwagę obrzęk i przekrwienie lewego fałdu głosowego.



**Ryc. 6.** Badanie nasofiberoskopowe z oceną zmiany w świetle NBI: w 2/3 przednich lewego fałdu głosowego naczynia są trudne do jednoznacznej oceny, częściowo przysłonięte przez hiperkeratyczny nabłonek (typ III wg klasyfikacji Ni).



**Ryc. 7.** Badanie wideolaryngostroboskopowe: zwężenie w 1/3 przedniej szpary głosi przez zmianę przerostową obejmującą spoidło przednie, lewy i prawy fałd głosowy.



**Ryc. 8.** Badanie nasofiberoskopowe z oceną zmian w świetle NBI: widoczne zmiany bliznowate uniemożliwiają ocenę naczyń (jak w poprzednim badaniu – naczynia częściowo przysłonięte przez hiperkeratyczny nabłonek - typ III wg klasyfikacji Ni).

nabłonek należą do typu III wg klasyfikacji Ni). W badaniu histopatologicznym (nr 22815-17 HIST) opisano: Brodawczak płaskonabłonkowy.

#### PACJENT NR 5

Mężczyzna, 52 lata. Zgłasza zmianę barwy głosu, uczucie suchości w gardle, okresowe uczucie duszności. W wywiadzie wielokrotne operacje z powodu nawracających brodawczaków krtani. Pierwsza operacja przeprowadzona była 7 lat temu. Od tego momentu średnio wykonywany jest jeden zabieg operacyjny co roku. Badanie wideolaryngostroboskopowe krtani (Ryc. 9), badanie nasofiberoskopowe z oceną w świetle NBI (Ryc. 10)

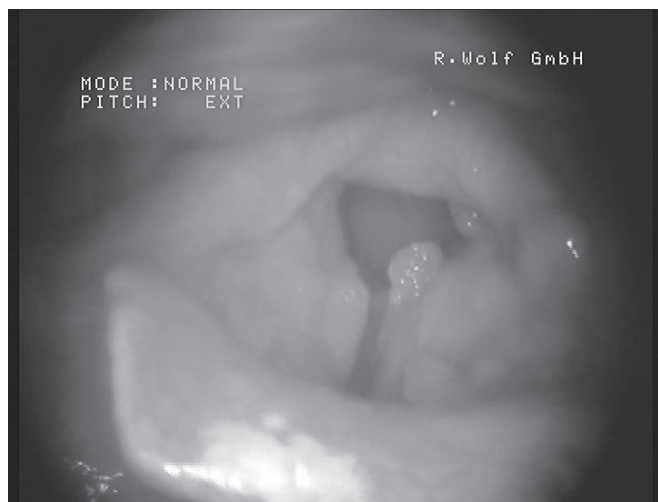
W badaniach opisano po stronie lewej twory brodawczakowate (jeden wychodzący prawdopodobnie z lewego fałdu głosowego, drugi z lewego fałdu przedsionkowego). Prawy fałd głosowy przesłonięty przez zmiany przerostowe prawego fałdu przedsionkowego. W badaniu nasofiberoskopowym z oceną w świetle NBI uwidoczniono zmiany o charakterze brodawczakowatym z cechami nieprawidłowego unaczynienia w świetle NBI mogące sugerować rozrost o charakterze złośliwym (naczynia o wyraźnym braku ciągłości – miejscowo „robakowato wygięte” charakterystyczne dla typu Vb wg klasyfikacji Ni; dodatkowo w ich sąsiedztwie obszary kontrastujących się na ciemno plamek). W badaniu histopatologicznym (nr 8112-3/17 HIST) opisano: Brodawczaki krtani.

#### DYSKUSJA

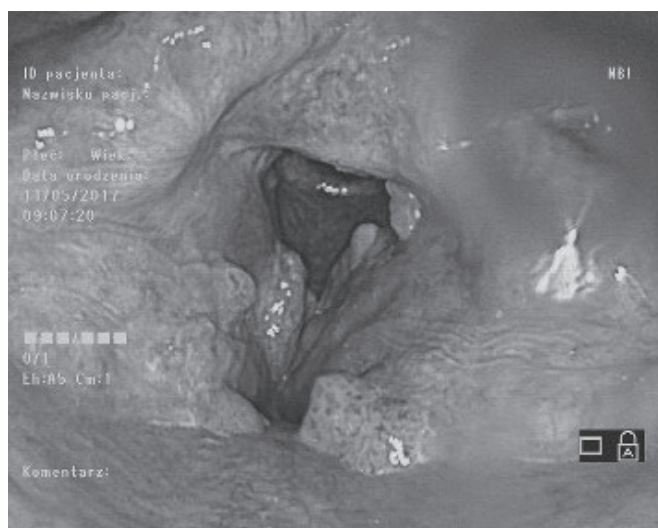
Brodawczaki są bogato unaczynionymi zmianami o charakterze łagodnym, zbudowanymi z nabłonka wielowarstwowego płaskiego, tworzącymi palczaste wypustki. Dzięki bogatemu unaczynieniu zmian możliwa jest ich dokładna ocena z wykorzystaniem NBI. Endoskopia z użyciem NBI dzięki dwóm wiązkom światła o różnych długości fal umożliwia identyfikację przebiegu naczyń krwionośnych błony śluzowej (400–430 nm) i błony podśluzowej (525–555 nm). Ponadto dzięki wykorzystaniu technologii High Definition Television (HDTV), w którą zaopatrzone są kamery niektórych endoskopów, jesteśmy w stanie uzyskać obraz o wysokiej rozdzielczości mniej więcej 4 razy lepszy niż w standardowej endoskopii. Brodawczaki dają dość charakterystyczny obraz w świetle NBI – palczaste wypustki z zakontrastowanym na brązowo rdzeniem (oznaczającym naczynia włosowate błony śluzowej). Rak płaskonabłonkowy z kolei daje obraz nieregularnych, poskręcanych, a miejscowo niewidocznych (o przerwanej ciągłości) naczyń błony śluzowej. Należy pamiętać, że oba opisane obrazy mogą ze sobą współistnieć.

Badania opisane w literaturze potwierdzają skuteczność endoskopii z użyciem NBI w różnicowaniu brodawczaków krtani ze zmianami o charakterze złośliwym. Lukes i wsp. [12] udowodnili, że mimo, iż rak płaskonabłonkowy może przypominać brodawczaka krtani, to w 86,6% pacjentów badanych w świetle NBI postawiono prawidłową diagnozę. W 4,9% przypadkach uwidoczniono nieprawidłowy przebieg naczyń, ale wynik histopatologiczny wykluczył złośliwy charakter zmiany. W ba-





**Ryc. 9.** Badanie wideolaryngostroboskopowe: widoczne wyraźne twory brodawczakowate lewego fałdu głosowego oraz lewego fałdu przedsionkowego. Prawy fałd głosowy przesłonięty przez zmiany przerostowe prawego fałdu przedsionkowego.



**Ryc. 10.** Badanie nasofiberoskopowe z oceną zmian w świetle NBI: zmiany o charakterze brodawczakowatym wykazują cechy nieprawidłowego unaczynienia (naczynia o wyraźnym braku ciągłości – miejscowo „robakowato wygięte”, w ich sąsiedztwie obszary „ciemnych plamek” – typ Vb wg klasyfikacji Ni).

daniach przeprowadzonych w Klinice Otolaryngologii Szpitala USK im. WAM obserwowano podobne zależności (pacjent nr 5 – podejrzenie złośliwego charakteru zmiany).

Dodatkową zaletą badania pacjentów w świetle NBI wydaje się być dokładna ocena marginesu zmiany. W badaniach wykazano, że metoda ta jest przydatna zarówno u przytomnych (niepoddanych znieczuleniu ogólnemu) pacjentów [13], jak i w czasie zabiegu operacyjnego [14]. W badaniach kontrolnych przeprowadzanych przez około rok po zabiegu operacyjnym nie obserwowano wznowy [14]. Wykorzystanie tej metody obrazowej w kwalifikacji do zabiegu operacyjnego może się więc przyczynić do zachowania odpowiedniego marginesu usunięcia zmiany, a tym samym zmniejszać ryzyko nawrotu i transformacji nowotworowej [15].

Endoskopia z użyciem wąskiej wiązki światła NBI wydaje się być przydatną metodą w diagnostyce nawracających brodawczaków krtani typu dorosłych. Dostarcza informacji na temat charakteru zmiany, marginesu zmiany, a ponadto jest nieinwazyjna, tolerowana przez pacjentów, a także szybka do wykonania przez lekarza.

## WNIOSKI

1. Endoskopia z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła NBI umożliwia wcześniejszą identyfikację złośliwego charakteru zmian, a tym samym przyczynia się do wdrożenia wcześniejszego leczenia i poprawy rokowania.
2. Endoskopia z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła NBI pozwala na zachowanie odpowiedniego marginesu usunięcia zmian, a tym samym zmniejsza ryzyko nawrotu i transformacji nowotworowej.

*Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z zadania badawczego nr 502-03/7-061-01/502-54-207.*

*Numer zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzane badania: RNN/137/16/KE z 10 maja 2016 roku.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Krstić M, Pavlović J, Stanković P, Milenković T. Etiopatogenesis of recurrent laryngeal papillomatosis and contemporary treatment strategies. *Acta Medica Medianae* 2014;53(4):64-74.
2. Hocevar-Boltezar I, Maticic M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, Zargi M. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:3255-3262.
3. Lehto L, Aaltonen LM, Rihkanen H. Longstanding recurrent laryngeal papillomatosis: impact on voice quality. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:777-782.
4. Mackiewicz-Narutowicz H, Doroszyńska-Tomczyk M, Laskowska K. Transformacja nowotworowa brodawczaków krtani u dorosłych. *Otarynolaryngologia* 2008;7(3):143-147.
5. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74: 7-14.
6. Gama Longubuco CE, Barroso dos Reis HL, Sampaio Cavalcante F, et al. Dysphonia as a sign of HPV laryngeal infection: a case report. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 898.
7. Tiple C, Chirila M, Dinescu FV, Cosgarea M. A case report of recurrent respiratory papillomatosis progressed into loco-regionally advanced laryngeal carcinoma. *HVM Int J Bioflux Med.* 2015;7(4):260-263.
8. Omland T, Akre H, Lie KA, Jepsen P, Sandvik L, Brøndbo K. Risk Factors for Aggressive Recurrent Respiratory Papillomatosis in Adults and Juveniles. *PLoS One.* 2014;24;9(11):e113584
9. Niemczyk K, Jurkiewicz D, Składzień J, Stankiewicz Cz, Szyfter W. *Otarynolaryngologia kliniczna. vol II, Warszawa: Medipage, 2015, 555-557.*
10. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:409-414
11. Ni XG, He S, Xu ZG et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol* 2011;125:288-296

12. Lukes P, Zabrodsky M, Lukesova E, Chovanec M, Astl J, Betka A. J, et al. The role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer. *BioMed Research International*. 2014, Article ID 285486, 7 pages
13. Ochsner MC, Klein AM. The utility of narrow band imaging in the treatment of laryngeal papillomatosis in awake patients. *J Voice* 2015;29(3):349-351.
14. Imaizumi M, Okano W, Tada Y, Omori K. Surgical treatment of laryngeal papillomatosis using narrow band imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147(3):522-524.
15. Waclawek M, Miłośki J, Olszewski J. Wykrywanie wczesnych zmian nowotworowych z użyciem światła o wąskim spektrum (NBI), *Onkol Dypł*. 2018;2

**Konflikt interesów:**

*Doktor n. med. Łukasz Kikowski jest dyrektorem Ośrodka Terapii Hiperbarycznej CREATOR Sp. z o.o. w Łodzi*

---

**AUTOR KORESPONDUJĄCY**

**Magdalena Waclawek**

Klinika Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej,  
Audiologii i Foniatrii  
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im WAM-CSK  
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź  
tel. 42 63 93 484  
e-mail: magdalena.waclawek@office365.umed.pl

**Nadesłano:** 06.08.2018

**Zaakceptowano:** 07.10.2018



OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT**GAZOWE ZAPALENIE PĘCHERZA MOCZOWEGO U CHOREJ  
NA CUKRZYCĘ TYPU 1 – TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE****EMPHYSEMATOUS CYSTITIS IN A PATIENT WITH TYPE-1  
DIABETES MELLITUS - DIAGNOSTIC DIFFICULTIES****Małgorzata Hadzik-Błaszczyk, Tadeusz M. Zielonka, Renata Krupa, Tomasz Rusinowicz, Katarzyna Życińska**

KATEDRA I ZAKŁAD MEDYCyny RODZINNEJ, WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

**STRESZCZENIE**

W artykule opisano przypadek 28-letniej chorej ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1, powikłaną neuropatią autonomiczną pod postacią gastroparezy, u której doszło do gazowego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego przez *Escherichia coli*. Jest to rzadko występujące zakażenie charakteryzujące się pojawieniem gazu w obrębie ściany bądź światła pęcherza moczowego, które występuje głównie u kobiet, w starszym wieku, chorujących na cukrzycę typu 2, powikłaną mikroangiopatią, neuropatią, z uropatią zaporową i z osłabioną odpornością. Trudności diagnostyczne i opóźnione postawienie rozpoznania w opisanym przypadku były spowodowane dominującymi w obrazie klinicznym objawami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz trudnościami w interpretacji badań obrazowych, takich jak RTG i USG jamy brzusznej. Dopiero wykorzystanie tomografii komputerowej pozwoliło postawić diagnozę i wybrać skuteczne leczenie. Niewykluczone, że jest to pierwszy przypadek gazowego zapalenia pęcherza moczowego opisany w Polsce.

**SŁOWA KLUCZOWE:** cukrzyca typ 1, diagnostyka obrazowa, *Escherichia coli*, gazowe zapalenie pęcherza moczowego, gastropareza**ABSTRACT**

A case report of 28 year old female with medical history of bed controlled type 1 diabetes mellitus complicated by autonomic neuropathy in the form of gastroparesis, suffered by emphysematous cystitis caused by *Escherichia coli* was described. Emphysematous cystitis is a rare urinary tract infection connected with the presence of gas in the bladder lumen or/and within the bladder wall, which occurs mainly in women, in older age, suffering from type 2 diabetes, complicated by microangiopathy, neuropathy, with urinary tract obstruction and weakness of immunity system. Diagnostic difficulties and the delay in correct diagnosis in described case were caused by the dominated complaint of the upper gastrointestinal tract and difficulties in interpretation of imaging methods, such as abdominal X-ray and ultrasound scan. Eventually the use of computed tomography allowed to achieved an accurate diagnosis and choose appropriate treatment. It is possible that this is the first case of emphysematous cystitis described in Poland.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus type 1, emphysematous cystitis, *Escherichia coli*, gastroparesis, imaging methods

Wiad Lek 2018, 71, 6, 1424-1428

**WSTĘP**

Gazowe zapalenie pęcherza moczowego (*emphysematous cystitis*) to rzadko występujące zakażenie charakteryzujące się obecnością gazu w obrębie ściany bądź światła pęcherza moczowego. Po raz pierwszy opisano je u mężczyzny z pneumaturią w 1671 r. [1]. Thomas i wsp. [2] znaleźli 135 przypadków opisanych w latach 1956–2006, a Toyota i wsp. [3] odnotowali 153 przypadki do 2011 r. Wśród chorych przeważały kobiety, głównie w starszym wieku (średnia 69 lat) i chorujące na cukrzycę typu 2 [3]. Najczęściej izolowanym patogenem była *Escherichia coli* (69–76%), a ponadto *Klebsiella pneumoniae* (25–29%) i *Enterobacter aerogenes* (8–9%) [2, 4].

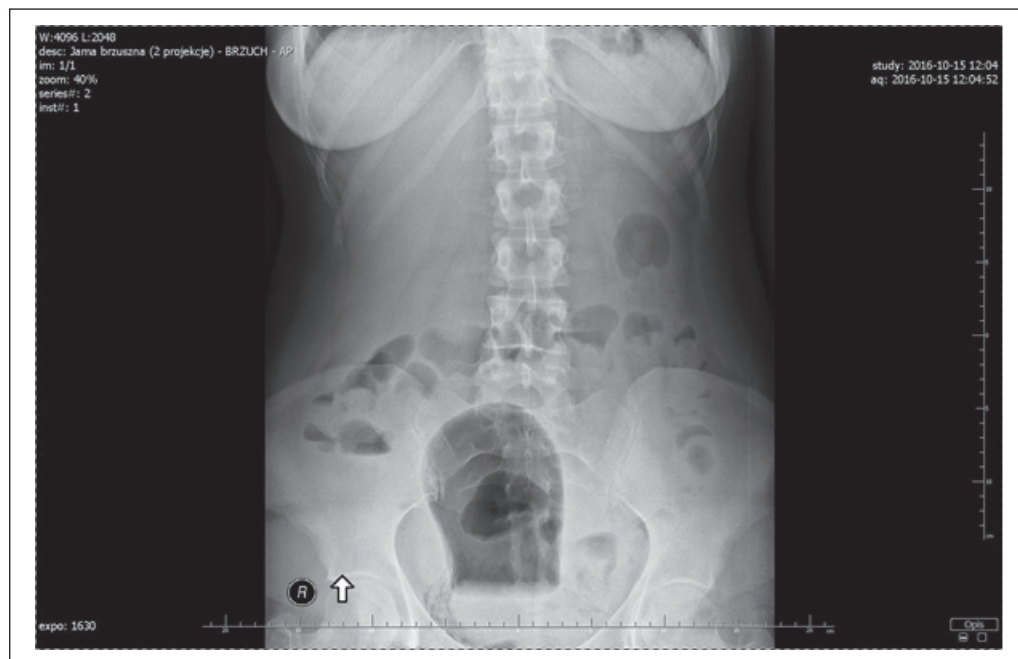
Istnieje wiele hipotez próbujących wyjaśnić przyczynę produkcji gazu przez wymienione patogeny. U chorych na cukrzycę dochodzi do gromadzenia się gazu będącego mieszaniną dwutlenku węgla i wodoru, które powstają w wyniku fermentacji glukozy w przebiegu hiperglikemii z cukromoczem w warunkach obniżonego pH moczu [4–6]. Natomiast u osób

niechorujących na cukrzycę substratami do powstania gazu są białka i albuminy [5, 7]. Czynniki sprzyjające temu procesowi u chorych na cukrzycę są: osłabienie odporności, mikroangiopatia (nefropatia cukrzycowa), neuropatia autonomiczna (pęcherz neurogeny), uropatia zaporowa, zabiegi urologiczne bądź nawracające zakażenia układu moczowego [8]. Choroba może przebiegać burzliwie, z dominującymi w obrazie klinicznym objawami ciężkiego zakażenia dróg moczowych z przerwaniem pęcherza moczowego, ale opisano także przypadki bezobjawowe [7].

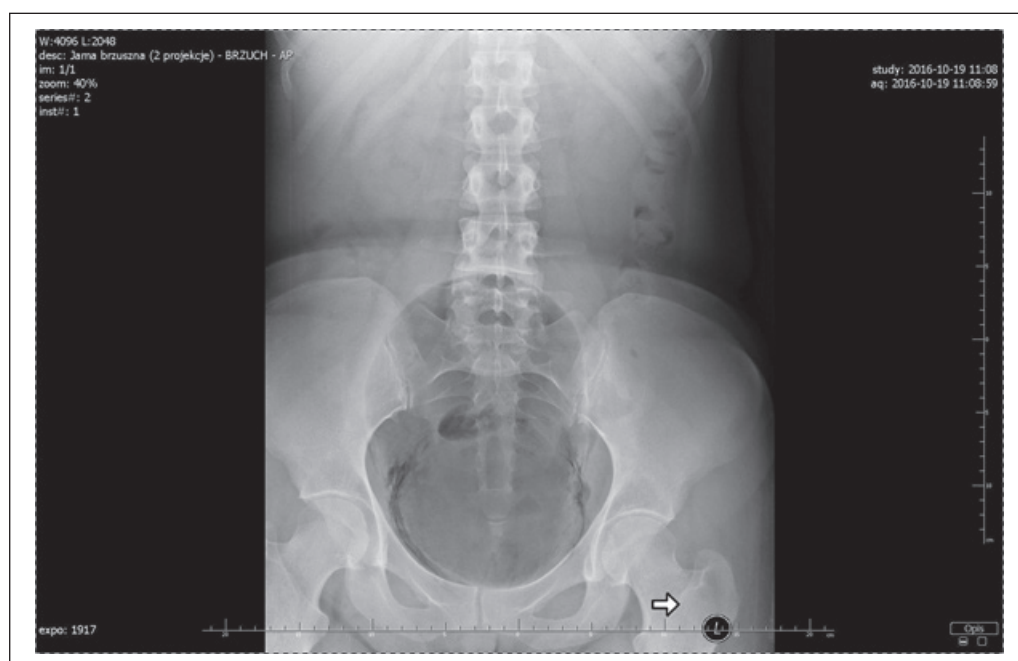
W dostępnych bazach nie znaleziono opisanego w języku polskim przypadku gazowego zapalenia pęcherza moczowego.

**OPIS PRZYPADKU**

28-letnia chora na cukrzycę typu 1 została przyjęta do kliniki z powodu kolejnego epizodu nudności, wymiotów, uczucia nadmiernej pełności po posiłku, wzdęcia, zgagi



**Ryc. 1.** Zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej w projekcji przednio-tylnej (AP). W rzucie podbrzusza środkowego cień 16x9,5 cm z poziomem płynu, mogący odpowiadać poszerzonej pętli jelita, do różnicowania z bańką odbytnicy.



**Ryc. 2.** Przeglądowe zdjęcie radiologiczne jamy brzusznej w projekcji AP. Obraz sugerujący obecność gazu w ścianie pęcherza moczowego.

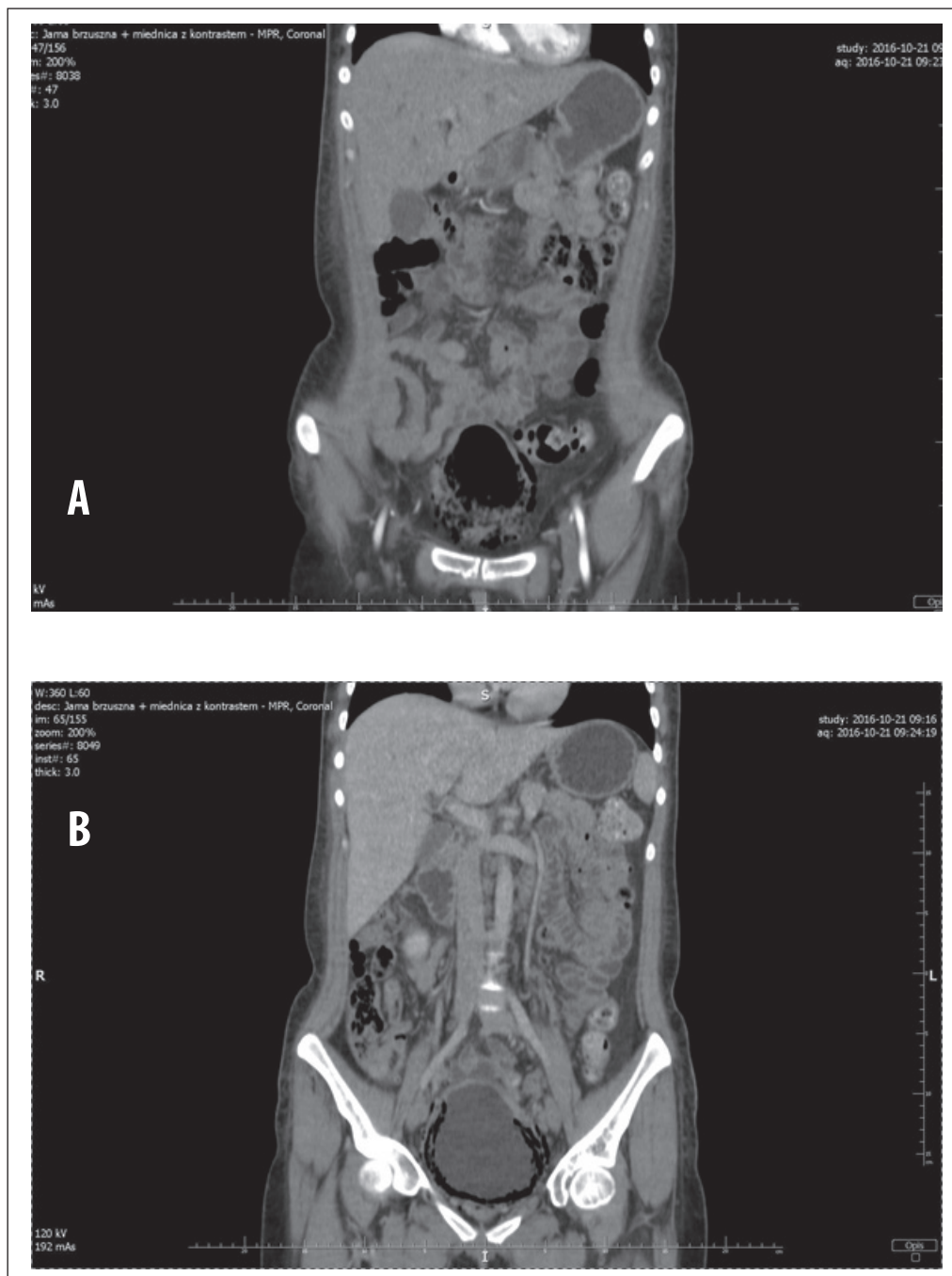
i utrzymujących się od dwóch dni dolegliwości bólowych w jamie brzusznej, głównie w nadbrzuszu. Chora nieregularnie przyjmowała dawki insuliny, a także ograniczyła przyjmowanie płynów i pokarmów.

Cukrzyca rozpoznana była w 16. roku życia i powikłana nefropatią, polineuropatią o charakterze mieszanym aksonalno-demielinizacyjnym oraz neuropatią autonomiczną (gastropareza i tachykardia zatokowa), z nadciśnieniem tętniczym stopień 2 wg ESC oraz z zaburzeniami depresyjnymi z somatyzacją. Leczona była metodą intensywnej insulinoterapii w modelu baza-bolus z zastosowaniem szybko działającego analogu lispro przed głównymi posiłkami oraz długodziałającego analogu glarginy, podawanego jako baza jeden raz dziennie wieczorem. Pomimo stosowanego leczenia, a także

wielokrotnie przeprowadzanego poradnictwa dietetycznego i edukacji, stwierdzano złe wyrównanie cukrzycy oraz wysoki odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Chora wielokrotnie była hospitalizowana z powodu podobnych objawów będących następstwem nieprzeżycia zaleceń.

W chwili przyjęcia chora była w stanie ogólnym średnio-ciężkim, przytomna z pełnym kontaktem słowno-logicznym, z cechami odwodnienia, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy był prawidłowy, czynność serca miarowa 110/min, RR 130/80 mm Hg, SaO<sub>2</sub> 95% (FiO<sub>2</sub> 21%), temp ciała 36,6°C, brzuch był miękki, bolesny w nadbrzuszu, bez objawów otrzewnowych, objaw Goldflama obustronnie ujemny.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiper-glikamię 379 mg/dL, bez cech kwasicy, osmolalność



**Ryc. 3.** Tomografia komputerowa jamy brzusznej w projekcji czołowej. A. Pęcherz moczowy z obecnością gazu w świetle i w ścianie. B. Obecność gazu w ścianie pęcherza moczowego oraz drobne przestrzenie gazowe położone przypęcherzowo.

surowicy 303 mOsm/kg, HbA1c 9,6%. Wykładniki stanu zapalnego były w granicach normy (CRP<0,4 mg/dL, leukocyty 9,1 K/ $\mu$ L), bez odchyień w morfologii krwi obwodowej (hemoglobina 12,9 g/dL, płytki krwi 257 K/ $\mu$ L). W badaniu ogólnym moczu obserwowano białkomocz, cukromocz (2744 mg/dL), ciała ketonowe >80 mg/dL, azotyny były nieobecne. W mikroskopowym osadzie moczu: nabłonki płaskie nieliczne w polu widzenia (wpw), nabłonki okrągłe 2–3 wpw, leukocyty luźno pokrywały pw, erytrocyty 2–5 wpw, bakterie liczne wpw, dość liczne pasma śluzu. Z uwagi na krwawienie miesięczne chora nie wykonała zleconego posiewu moczu.

W badaniu radiologicznym jamy brzusznej nie stwierdzono cech niedrożności lub perforacji przewodu pokarmowego, ale opisano poziom gazu, prawdopodobnie

w bańce odbytnicy. USG nie uwidocznilo patologii w dostępnych w badaniu pętłach jelitowych, pęcherz moczowy był niewypełniony, okołoaortalne węzły chłonne nie były powiększone i nie obserwowano wolnego płynu w jamie otrzewnej. W gastrokopii stwierdzono przepuklinę rozworu przełykowego przepony, refluks jelitowo-żołądkowy i zapalenie błony śluzowej żołądka.

Ponieważ w badaniu przedmiotowym dominowała bolesność w nadbrzuszu, a badanie palpacyjne prowokowało wymioty, uznano, że objawy są następstwem zaburzeń gastrycznych. Zastosowano ścisłą dietę, płyny infuzyjne (w tym 10% glukozę z dożylnym wlewem insuliny pod kontrolą glikemii), leki prokinetyczne, rozkurczowe i przeciwbólwe według drabiny analgetycznej (paracetamol, tramadol). Ze

względu na obserwowane obniżenie nastroju wysunięto sugestię somatyzacji zaburzeń psychicznych, a konsultujący chorą psychiatrą zlecił zastosowanie escitalopramu.

Po poprawie klinicznej, przy próbie włączenia płynnej diety doustnej objawy nawróciły. Rozpoczęto zatem żywienie parenteralne. Powtórzono badanie radiologiczne przewodu pokarmowego, w którym opisano cień długości 16 cm, szerokości 9,5 cm, z poziomem płynu w rzucie podbrzusza środkowego, sugerując poszerzoną pętlę jelitową, do różnicowania z bańką odbytnicy (Ryc. 1). Chora była konsultowana chirurgicznie, ale nie stwierdzono wskazań do operacji. Po zakończeniu miesiączki zgłosiła pneumaturię, a na zdjęciu radiologicznym miednicy uwidoczniła owalną strukturę o średnicy do 15 cm, z obecnością gazu (Ryc. 2). Wysunięto podejrzenie gazowego zapalenia pęcherza moczowego i wykonano tomografię komputerową, która uwidoczniła pęcherz moczowy z poziomem płyn-gaz, obecność gazu w ścianie pęcherza oraz drobne przestrzenie gazowe położone przy pęcherzu (Ryc. 3). W badaniu bakteriologicznym moczu stwierdzono *E. coli* w znamienym mianie, rozpoczęto antybiotykoterapię, początkowo empirycznie (piperacylina z tazobaktamem i gentamycyną), a następnie według antybiogramu (piperacylina z tazobaktamem i amikacyną). Zastosowane leczenie powodowało stopniową poprawę kliniczną (ustąpienie dolegliwości bólowych w jamie brzusznej, nudności, wymiotów), a także laboratoryjną (normalizacja glikemii, jałowy mocz) i radiologiczną (w kontrolnej tomografii komputerowej obserwowano pęcherz moczowy o nieco pogrubiałej ścianie, o gładkich, równych zarysach, bez cech gazu, wypełniony moczem, z niewidocznym gazem w jego obrębie). Chora w stanie ogólnym dobrym została wypisana do domu po konsultacji dietetycznej, z zaleceniami spożywania 6–7 małych posiłków według instrukcji dietetyka i stosowania analogów insulinowych w modelu czterech iniekcji.

## DYSKUSJA

Przedstawiono przypadek gazowego zapalenia pęcherza moczowego, do którego doszło u chorej z czynnikami ryzyka rozwoju tego zachorowania. Była to młoda kobieta ze źle kontrolowaną cukrzycą, powikłaną neuropatią autonomiczną pod postacią gastroparezy. Chora wyróżniała się wiekiem znacznie poniżej średniej chorych opisywanych z tym schorzeniem, co wynikało z 1 typu cukrzycy, podczas gdy częściej choroba była opisywana w cukrzycy typu 2 [3]. Cukrzyca opisywana była u 2/3 chorych na gazowe zapalenie pęcherza moczowego [3]. Chociaż w zestawieniu Toyota i wsp. [3] cukrzyca typu 1 stanowiła aż 42%, to w dostępnych bazach danych dominują opisy przypadków chorych na cukrzycę typu 2 i znaleziono jedynie pojedyncze doniesienia o chorych na cukrzycę typu 1, u których wystąpiło to schorzenie [4, 9].

Opisany przypadek potwierdza obserwacje, że choroba rozwija się na bazie złej kontroli cukrzycy, a utrzymująca się hiperglikemia toruje drogę do rozwoju patogenów produkujących gaz [2, 3]. Jedna z hipotez próbująca wyjaśnić

to zjawisko sugeruje, że wysokie stężenie glukozy w ścianie i w świetle pęcherza stanowi łatwo dostępny substrat do fermentacji [2, 8].

Wśród licznych powikłań związanych z cukrzycową neuropatią autonomiczną w opisanym przypadku na pierwszy plan wysuwały się objawy zaburzeń funkcji żołądka spowodowane gastroparezą cukrzycową. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono tego typu manifestacji neuropatii u chorych na gazowe zapalenie pęcherza moczowego. Najczęściej wymieniany jako klasyczny czynnik ryzyka był neurogeny pęcherz moczowy [10, 11]. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono bolesności w rzucie pęcherza moczowego, chora nie gorączkowała i nie zgłaszała objawów dyzurycznych. Prawidłowe wartości CRP i WBC również nie wskazywały na zakażenie. Dlatego też początkowo przychyłono się do interpretacji cienia widocznego w miednicy jako gazu w bańce odbytnicy lub poszerzonej pętli jelita. Dopiero kolejne zdjęcie zwróciło uwagę lekarzy w kierunku patologii w obrębie pęcherza moczowego.

Gazowe zapalenie pęcherza moczowego może przebiegać burzliwie, z objawami ciężkiego zakażenia dróg moczowych. Najczęściej zgłaszany był ostry ból w podbrzuszu (u 80% chorych), u 53% chorych opisywano bolesność w tej okolicy, a objawy otrzewnowe stwierdzano jedynie u 6% [4]. W opisanym przypadku dominowały objawy gastroparezy z nudnościami, wymiotami i bólami w nadbrzuszu, co utrudniało ustalenie rozpoznania zmian zapalnych w pęcherzu moczowym przebiegających jedynie z pneumaturią. Grupper i wsp. [12] odnotowali ten objaw w wywiadach u 27% chorych z gazowym zapaleniem pęcherza moczowego, ale u 70% chorych po założeniu cewnika do pęcherza moczowego. Opisano także bezobjawowy przebieg choroby, a rozpoznanie stawiane było przypadkowo w trakcie badań obrazowych wykonywanych z różnych powodów [13]. Grupper i wsp. [12] stwierdzili brak jakiegokolwiek objawu wskazującego na zakażenie układu moczowego u 18% opisanych przypadków.

Diagnostyka gazowego zapalenia pęcherza moczowego opiera się na badaniach obrazowych i bakteriologicznych. Niewykonanie przez chorą zleconego posiewu moczu z powodu krwawienia w przebiegu miesiączki opóźniło rozpoznanie choroby. Przeglądowe zdjęcie radiologiczne i ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej mogą uwidocznić gaz w miednicy, ale ograniczeniem klasycznego badania radiologicznego może być trudność w jednoznacznym określeniu jego lokalizacji. Rzadkość opisywanego schorzenia dodatkowo utrudnia prawidłową interpretację klasycznych zdjęć radiologicznych z powodu braku doświadczenia lekarzy oceniających badania obrazowe. USG nie wniosło istotnych informacji w opisanym przypadku, ale nie wykazuje ono dużej czułości w diagnostyce tego schorzenia [5]. Grupper i wsp. [12] odnotowali, że było ono wykonane w zaledwie w 24,5% przypadków, a jego czułość wyniosła 46,1%. Tomografia komputerowa jest badaniem z wyboru w diagnostyce gazowego zapalenia pęcherza moczowego wykonywanym praktycznie we wszystkich opisywanych ostatnio przypadkach [8, 12]. Metoda ta pozwala wykluczyć inne schorzenia przebiegające z obecnością gazu w miednicy mniejszej, takie jak przetoki jelitowe lub pochwowe, uchyłki



jelita grubego, nieswoiste zapalenia jelit, proces nowotworowy w obrębie jelita bądź pęcherza moczowego [5, 8].

O sposobie leczenia decyduje stan kliniczny. Leczeniem z wyboru jest antybiotykoterapia celowana zgodnie z antybiogramem i założenie cewnika do pęcherza moczowego [3]. W rzadkich sytuacjach konieczne jest chirurgiczne oczyszczenie pęcherza moczowego, a nawet częściowe lub całkowite jego usunięcie [5, 7, 8]. U opisanej chorej właściwa diagnoza oraz zastosowanie antybiotykoterapii pozwoliły na pomyślne zakończenia leczenia i uchroniły chorą przed niepomyślnymi konsekwencjami ciężkiego zakażenia, kończącego się w 7% zgonem [5, 7].

Gazowe zapalenie pęcherza moczowego, choć to rzadko spotykana jednostka chorobowa, powinno być brane pod uwagę w procesie diagnostycznym u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą, powikłaną neuropatią. Szybkie użycie właściwych metod diagnostycznych, pozwala na postawienie rozpoznania i wdrożenie optymalnego leczenia, dzięki czemu rokowanie jest pomyślne.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ergün T, Eldem HO, Lakadamyali H. A rare cause of acute lower abdominal pain: emphysematous cystitis. *Turk J Urol* 2014;40(1):65-67, doi:10.5152/tud.2014.32744.
2. Thomas AA, Lane BR, Thomas AZ, Remer EM, Campbell SC, Shoskes DA. Emphysematous cystitis: A review of 135 cases. *BJU Int* 2007;100(1):17-20, doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06930.x.
3. Toyota N, Ogawa D, Ishii K, Hirata K, Wada J, Shikata K, Makino H. Emphysematous cystitis in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Okayama* 2011;65(2):129-133.
4. Selley JK, Kane BG, Kane KE. Importance of obtaining a detailed medical history in diagnosing emphysematous cystitis. *J Am Osteopath Assoc* 2010;110(2):91-94.
5. Middela S, Green E, Montague R. Emphysematous cystitis: radiological diagnosis of complicated urinary tract infection *BMJ Case Rep* 2009;2009. pii: bcr05.2009.1832, doi:10.1136/bcr.05.2009.1832.
6. Sharma R, Mitra SK, Choudhary A, Majee P. Emphysematous cystitis-gas in bladder: a rare urological emergency. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015210836, doi:10.1136/bcr-2015-210836.
7. Sadek AR, Blake H, Mehta A. Emphysematous cystitis with clinical subcutaneous emphysem. *Int J Emerg Med* 2011;4:26, doi: 10.1186/1865-1380-4-26.
8. Eken A, Alma E. Emphysematous cystitis: The role of CT imaging and appropriate treatment. *Can Urol Assoc J* 2013;7(11-12):E754-756, doi: 10.5489/cuaj.472.
9. Lee SH, Cha BY. Emphysematous cystitis in a patient with type 1 diabetes. *Korean J Med* 2009;77(4):448-449.
10. Yoshida K, Murao K, Fukuda N, Tamura Y, Ishida T. Emphysematous cystitis with diabetic neurogenic bladder. *Intern Med* 2010;49(17):1879-1883.
11. Gheonea IA, Stoica Z, Bondari S. Emphysematous cystitis. Case report and imaging features. *Curr Health Sci J* 2012;38(4):191-194
12. Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysematous cystitis: illustrative case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86(1):47-53.
13. Sereno M, Gómez-Raposo C, Gutiérrez-Gutiérrez G, López-Gómez M, Casado E. Severe emphysematous cystitis: outcome after seven days of antibiotics. *McGill J Med* 2011;13(1):13.

### Konflikt interesów:

*Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.*

---

## AUTOR KORESPONDUJĄCY

### Tadeusz M. Zielonka

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa;  
tel/fax: +48 22 3186325;  
e-mail: tadeusz.zielonka@wum.edu.pl

**Nadesłano:** 24.02.2018

**Zaakceptowano:** 05.04.2018

OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT**LONG-TERM FOLLOW-UP OF A SCHWARTZ-JAMPEL SYNDROME CASE****ODLEGŁA OBSERWACJA PRZYPADKU ZESPOŁU SCHWARTZ–JAMPEL****Włodzisław Kuliński<sup>1,2</sup>, Mateusz Burak<sup>1</sup>, Agata Michalska<sup>1</sup>**<sup>1</sup>FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCE, JAN KOCHANOWSKI UNIVERSITY, KIELCE, POLAND<sup>2</sup>DEPARTMENT OF REHABILITATION, MILITARY MEDICAL INSTITUTE, WARSAW, POLAND**ABSTRACT**

Schwartz-Jampel syndrome (SJS) is a rare genetic disorder characterised by myotonia and bone dysplasia. It is inherited as an autosomal recessive trait and caused by mutations in the perlecan-encoding gene HSPG2. Its symptoms include muscular stiffness and hypertrophy. The aim of the study was to analyse the clinical presentation as well as the physical therapy and rehabilitation in a patient with SJS. A 20-year-old male patient with SJS was followed up by the authors for the past 3 years. The paper assesses the physical therapy and rehabilitation conducted at home and presents the possibilities of an extended programme that can be implemented at the multi-field Division of Physical Medicine. Patients with SJS represent an extremely difficult clinical and therapeutic problem.

**KEY WORDS:** Schwartz-Jampel syndrome, treatment, 3 years' follow-up**STRESZCZENIE**

Zespół Schwartz-Jampela (SJS) to rzadka choroba genetyczna charakteryzująca się miotonią i dysplazją kostną. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie i spowodowana mutacjami w genie kodującym perlekan HSPG2. Wśród objawów przeważają sztywność mięśni i hipertrofia mięśniowa. Celem pracy była analiza obrazu klinicznego oraz postępowania fizykalno-usprawniającego u chorego z SJS. Chory, lat 20, z zespołem SJS był obserwowany przez autorów przez ostatnie 3 lata. W pracy oceniono postępowanie fizykalno-usprawniające prowadzone w warunkach domowych oraz przedstawiono możliwości rozszerzonego programu do realizowania w warunkach wieloprofilowego Zakładu Medycyny Fizykalnej. Przypadek zaprezentowano ze względu na to, że chorzy z SJS stanowią bardzo trudny problem kliniczny i leczniczy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zespół Schwartz-Jampela, leczenie, obserwacja 3-letnia

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1429-1432

**INTRODUCTION**

Schwartz-Jampel syndrome is a rare genetic disorder characterised by myotonia and bone dysplasia. Its phenotype is not homogeneous as there are two types of the syndrome. They are both inherited as an autosomal recessive trait and differ in terms of symptom severity [3, 4]. The incidence of SJS is unknown and its influence on the length of life has not been clearly determined; the patients' lives can be affected by the discomfort associated with muscular stiffness and eyelid spasms. Skeletal anomalies and physical deformities may contribute to depression. SJS is found both in women and men irrespective of their race. The syndrome is results from mutations in the perlecan-encoding gene HSPG2 at 1p36.1 [1–6].

The main clinical symptoms include muscular stiffness and muscular hypertrophy. These dysmorphic features are already visible in newborns. Muscle weakness causes a motor development delay while muscle stiffness increases with age and hinders gait, mainly due to limited knee flexion. The following features are also found in the patients: narrowed palpebral fissures, blepharospasms, flattened face, short neck, kyphotic chest, and long bone abnormalities [7–13].

**CASE REPORT (3 YEARS' FOLLOW-UP)**

This patient with Schwartz-Jampel syndrome was 20 years old and would soon be taking his secondary school-leaving exam. He was fully able to perform all self-care activities and had a driving license.

He still had an athletic build (height: 164 cm, weight: 56 kg), poor facial expressions, narrowed palpebral fissures, and increased facial muscle tone. Postural abnormalities included considerably protracted shoulders, increased lumbar lordosis and thoracic kyphosis, pectus carinatum, elbow and radiocarpal joints in a flexion position, and a decrease in hand strength. There was a slight forward tilt of the pelvis. Muscle strength of the upper and lower limbs was +3 in the Lovett scale. An abnormal gait pattern persisted, with a stiff and swaying gait.

A physical examination revealed the following:

- bilateral contractures of the iliopsoas (Thomas test);
- bilateral contractures of the rectus femoris muscles (Ely's test);
- mild balance disturbances during a Romberg test with

eyes closed, no abnormalities found with eyes open;

- the result of a Timed Up and Go (TUG) Test was 9 seconds, which is considered a normal value;
- when standing on one leg with eyes closed, the patient had trouble maintaining his balance; he was able to hold the position for 10 seconds (both when standing on his right and left leg). With eyes open, the result was 30 seconds for each leg;
- soleus length test, which involves squatting with heels on the floor, showed that the heel was lifted off the floor mid-movement, indicating a contracture of the soleus;
- gastrocnemius length test revealed no contractures. During the test, the angle between the patient's lower leg and the ground was 50 degrees, which indicates a normal muscle length;
- popliteal angle test: patient in a supine position, the leg to be tested is flexed at the hip to 90 degrees and the knee is extended; the knee extension deficit is the popliteal angle; the popliteal angle in this patient was 23 degrees, showing a contracture of the ischiocrural muscles;
- Matthias test showed Grade 1 postural muscle impairment. After 25 seconds, the patient was unable to maintain an upright posture and his physiological thoracic kyphosis and lumbar lordosis increased;
- Patrick test showed a mild bilateral contracture of the adductors of the thigh;
- Dega wall test revealed a contracture of the pectoral muscles; the angle between the humerus and the wall during upper limb flexion was 45 degrees;
- Kraus-Weber test showed normal abdominal muscle strength;
- back muscle strength in the Lovett scale was assessed at 4 in flexion, 4 in extension, 3 in lateral flexion to the right and to the left, 4 in rotation to the left, and 3 in rotation to the right.

The patient scored 95 points in a functional assessment with the Barthel Index, which corresponds to mild impairment. Points were deducted for dressing and undressing as the patient was only able to perform half of the activity by himself and required help.

The patient's cardiovascular and respiratory performance was normal and EMG showed normal peripheral nerve conductivity; there were persistent myotonic reactions in the masseters, the orbicularis oris, and the orbicularis oculi.

Physical therapy and rehabilitation were conducted at the patient's house in a rural area (a place located more than a dozen kilometres from the nearest small village). Consequently, there were very limited possibilities of therapy. The program included: irradiation with a Sollux lamp, hydromassage of the whole body, upper limb massage, PNF exercises, functional application of the upper limbs, manual exercises with a board, respiratory and phonatory exercises, and the use of orthoses maintaining a physiological position of the upper limbs in the radiocarpal joints [14,15].

After 3 years of rehabilitation, we achieved:

- improved gait pattern (improved foot rolling),
- improved manipulative function of the hand (better

- use of cutlery, better pencil grip),
- more efficient changes of position (sitting to standing, supine to prone),
- partial decrease in spasticity,
- improvement with respect to self-care (using the toilet, getting up more efficiently after falls),
- improved central and peripheral stability.

## DISCUSSION

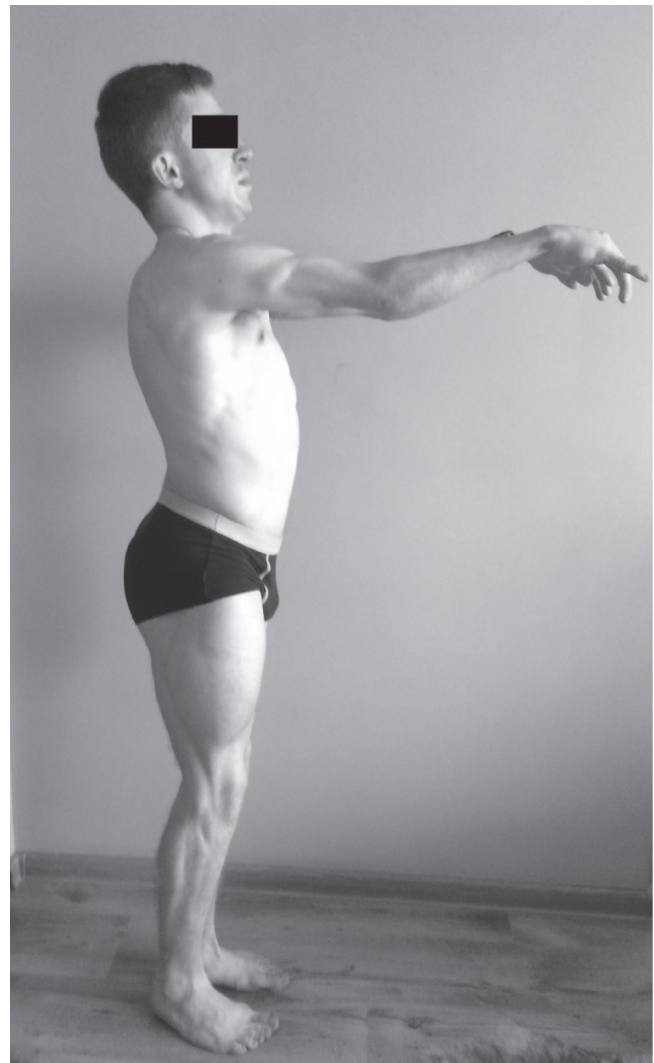
Schwartz-Jampel syndrome is a rare genetic disorder characterized by myotonia and bone dysplasia. It is caused by mutations in the perlecan-encoding gene. Perlecan is a heparan sulphate proteoglycan present in the basement membrane and in the extracellular matrix adjacent to cells. It is synthesized both by the vascular endothelium and smooth muscle cells and is found in the extracellular matrix. Perlecan is present early in utero, interacting with laminin and entactin to create the basement membrane architecture. It also facilitates the regulation of cell proliferation and migration and helps maintain the barrier function of the endothelium. Moreover, it plays an important role in angiogenic processes. It is a strong inhibitor of smooth muscle cell proliferation and thus participates in maintaining vascular homeostasis. Perlecan promotes the activity of fibroblast growth factor 2 (FGF2) and, consequently, stimulates endothelial growth and regeneration. As a non-collagenous protein, perlecan forms the bone structure and influences cartilage compressibility.

SJS may be progressive. The etiopathogenesis of the syndrome has been studied since the description of the first seven cases observed in Africa. The physical therapy and rehabilitation conducted at the patient's house are difficult due to persistent muscle stiffness that limits movement in the joints, especially in the knee, wrist, and upper limbs. This hinders changing positions and performing exercises. There is a tendency towards increased muscular stiffness on cold rainy days and during winter. In summer, the stiffness is reduced. Fast fatigability is connected with excessive sweating. After several hours of normal activities, the patient is very tired and after coming home from school, he is often not able to undress himself, open the door or perform basic household chores on his own. The programme of rehabilitation conducted at home is adjusted to the current physical condition of the patient and includes periodical breaks so as not to exhaust him.

The intellectual development of patients with SJS is usually normal, but in approx. 20% of cases there is mild intellectual disability. Intellectual impairment may be secondary and result from the abnormal development of speech and from motor problems caused by osteoarticular defects. Management of the patients requires the effort of numerous specialists. In the case of our patient, the rehabilitation takes place at home in a rural area, far from a multi-field facility where the patient could undergo an extended rehabilitation programme. The following procedures should be implemented: thermotherapy (paraffin compresses), selected electrotherapeutic



**Fig. 1A** and B present the patient's posture.



**Fig. 1A, B** – patient with Schwartz-Jampel syndrome.

procedures, alternating low-frequency magnetic fields, laser therapy, underwater massage, whirlpool massage, and carbonic acid baths.

The kinesiotherapy programme should be extended to include antigravity exercises, balance exercises, and occupational therapy. Due to very limited possibilities of rehabilitation at the place of residence, the patient should be systematically (1-2 times a year) referred for health resort hospital treatment to undergo a comprehensive programme of physical therapy and rehabilitation.

## CONCLUSIONS

1. Schwartz-Jampel Syndrome is a difficult diagnostic and therapeutic problem.
2. Physical therapy and rehabilitation constitute the basis for the treatment of this disorder.

## REFERENCES

1. Arya R, Sharma S, Gupta N et al. Schwartz Jampel syndrome in children. *J Clin Neurosci.* 2013;20(2): 313-317
2. Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol.* 1962;68:52-57.
3. Iwata S, Ito M, Nakata T et al. A missense mutation in domain III in HSPG2 in Schwartz-Jampel syndrome compromises secretion of perlecan into the extracellular space. *Neuromuscul Disord.* 2015;5(8):667-671.
4. de Oliveira Camacho FC, Lopes Amaral TM, de Barros Mourao JI. A successful anesthetic approach in a patient with Schwartz-Jampel syndrome. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(1):128-130.
5. Aberfeld DC, Hinterbuchner L, Schneider M: Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome). *Brain* 1965;88:313-322.
6. Viljoen D, Beighton P. Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *J Med Genet.* 1992;29:58-62.
7. Ho NC, Sandusky S, Madike V et al. Clinico-pathogenetic findings and management of chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel syndrome): a case report. *BMC Neurol.* 2003;3:3.
8. Arikawa-Hirasawa E, Le AH, Nishino I et al. Structural and functional mutations of the perlecan gene cause Schwartz-Jampel syndrome, with myotonic myopathy and chondrodysplasia. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1368-1375.
9. Farrell SA, Davidson RG, Thorp P. Neonatal manifestations of Schwartz-Jampel syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;27:799-805.



10. Giedion A, Boltshauser E, Briner J et al. Heterogeneity in Schwartz-Jampel chondrodystrophic myotonia. *Eur J Pediatr.* 1997;156:214-223.
11. Squires LA, Prangle J: Neonatal diagnosis of Schwartz-Jampel syndrome with dramatic response to carbamazepine. *Ped Neurol* 1996;15:172-174.
12. Morrison DA, Mellington FB, Hamada S et al. Schwartz-Jampel syndrome: surgical management of the myotonia-included blepharospasm and acquired ptosis after failure with botulinum toxin A injections. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:57-59.
13. Stum M, Girard E, Bangratz E et al. Evidence of a dosage effect and a physiological endplate acetylcholinesterase deficiency in the first mouse models mimicking Schwartz-Jampel syndrome neuromyotonia. *Hum Mol Genet.* 2008;17:3166-3179.
14. Kuliński W. Fizykoterapia, In: Fizjoterapia w pediatrii. Warsaw: Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2012, 315-350.
15. Kuliński W: Balneoterapia, In: Fizjoterapia w pediatrii. Warsaw: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2012, 350-359.

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest.*

---

**CORRESPONDING AUTOR**

**Włodzisław Kuliński**

Division of Physical Medicine,  
Jan Kochanowski University, Kielce,  
tel.: 503486095  
e-mail: wkulinski52@hotmail.com

**Received:** 19.06.2018

**Accepted:** 10.09.2018

ОПИС ПРИПАДКУ  
CASE REPORT**АНГИОДИСПЛАЗИЯ СЛИЗИСТОЙ ТОНКОЙ КИШКИ У ПОЖИЛЫХ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****ANGIOECTASIS OF THE DIGESTIVE TRACT IN THE ELDERLY: CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE****Наталья Б. Губергриц<sup>1</sup>, Елена А. Дядык<sup>2</sup>, Лилия С. Бабинец<sup>3</sup>, Ольга А. Бондаренко<sup>4</sup>, Александр Н. Агибалов<sup>5</sup>, Надежда В. Беляева<sup>1</sup>, Александр А. Супрун<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЛИМАН, УКРАИНА<sup>2</sup>НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. П. Л. ШУПИКА, КИЕВ, УКРАИНА<sup>3</sup>НВУЗ «ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО МЗ УКРАИНЫ», ТЕРНОПОЛЬ, УКРАИНА<sup>4</sup>ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Д. ГАЛИЦКОГО, ЛЬВОВ, УКРАИНА<sup>5</sup>МНОГОПРОФИЛЬНАЯ БОЛЬНИЦА «ВИТАЦЕНТР», ЗАПОРОЖЬЕ, УКРАИНА**Natalya B. Gubergrits<sup>1</sup>, Elena O. Dyadyik<sup>2</sup>, Liliya S. Babinets<sup>3</sup>, Olga O. Bondarenko<sup>4</sup>, Aleksandr N. Agibalov<sup>5</sup>, Nadezhda V. Belyaeva<sup>1</sup>, Aleksandr A. Suprun<sup>1</sup>**<sup>1</sup>DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LYMAN, UKRAINE<sup>2</sup>NATIONAL MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER P. L. SHUPYK, KYIV, UKRAINE<sup>3</sup>NVUZ "TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER I. YA. GORBACHEVSKY MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE", TERNOPIL, UKRAINE<sup>4</sup>LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER D. GALITSKY, LVIV, UKRAINE<sup>5</sup>MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL "VITACETR", ZAPORIZHIA, UKRAINE**РЕЗЮМЕ**

**Вступление:** Проблемы своевременной диагностики гастроинтестинальных ангиоэктазий связаны с редкой встречаемостью данного заболевания. Еще реже встречается сочетание гастроинтестинальных ангиодисплазий с эрозивным поражением различных отделов пищеварительной трубки. Представлено клиническое наблюдение гастроинтестинальной ангиоэктазии и эрозивно-язвенным поражением желудка, двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки, демонстрирующее сложности диагностики данной патологии. Авторы проанализировали литературу и представили данные о возможных причинах и факторах риска ангиоэктазов пищеварительного тракта.

**Цель работы:** Ознакомление специалистов-практиков с редким заболеванием - гастроинтестинальной ангиоэктазией.

**Представление случая:** Описан случай гастроинтестинальной ангиоэктазии у мужчины 76 лет, который сочетался с наличием эрозий и язв в различных отделах пищеварительного тракта. Заболевание проявлялось рецидивирующими желудочно-кишечными кровотечениями, результатом которых явилась тяжелая постгеморрагическая анемия. Причина кровотечений была выяснена с помощью капсульной эндоскопии. Проведена дифференциальная диагностика с гастриномой, абдоминальным ишемическим синдромом, воспалительными заболеваниями кишечника. Пациенту рекомендована медикаментозная терапия (сандостатин, препараты железа, гемостатическая терапия, прием невсасывающегося кишечного антисептика – альфа-нормикс по 200 мг 4 раз/сут на протяжении 10 дней каждого месяца), а при рецидивировании кишечного кровотечения – госпитализация в хирургический стационар. Однако больной категорически отказался от дальнейшего лечения и обследования.

**Выводы:** Гастроинтестинальная ангиодисплазия – редкая патология с недостаточно хорошо изученной этиологией. Своевременно диагноз устанавливают чрезвычайно редко. Видеокапсульная эндоскопия является основополагающим методом исследования в диагностике этой патологии. Консервативная терапия гастроинтестинальных дисплазий в большинстве случаев оказывается недостаточно эффективной. Аргонплазменная коагуляция, проводимая в ходе энтероскопии, может использоваться для лечения ангиодисплазии тонкого кишечника. Показанием к радикальному хирургическому лечению являются частые профузные кишечные кровотечения, сопровождающиеся развитием тяжелой анемии, неэффективность других методов терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ангиоэктазы пищеварительного тракта, клиника, диагностика, лечение, клиническое наблюдение

**ABSTRACT**

**Introduction:** The problems of well-times diagnosis of the gastrointestinal angioectasia are associated with a rare occurrence of this disease. More rarely, there is a combination of the gastrointestinal angioectasia and erosive damage of various parts of the digestive tract. Clinical observation of the gastrointestinal angioectasia and erosive and ulcerative lesions of the stomach, duodenal ulcer, jejunum and ileum, which demonstrates the difficulty of the diagnostics of these pathologies combination. The authors analyzed the literature data and presented data on possible causes and risk factors for digestive tract angioectasias.

**The aim** of the review was the presentation of information to practitioners about a rare disease - gastrointestinal angioectasia.

**Case presentation:** We described a case of gastrointestinal angioectasia in 76-year-old man, which had been combined with erosions and ulcers in various parts of the digestive tract. The disease was manifested by relapsing gastrointestinal bleeding, which resulted in severe posthemorrhagic anemia. The cause of bleeding was elucidated with the help of video capsule endoscopy. Differential diagnostics with gastrinoma, abdominal ischemic syndrome, inflammatory bowel diseases was carried out. The patient was recommended medication therapy (sandostatin, iron supplements, hemostatic therapy, non-absorbable intestinal antiseptics - alpha-normix 200 mg 4 times / day for 10 days of each month), and during recurrence of intestinal bleeding - hospitalization in a surgical hospital. However, the patient categorically refused further treatment and examination.

**Conclusions:** Gastrointestinal angiodysplasia is a rare disease with an insufficiently studied etiology. Well-timed diagnosis is very hard to establish. Video capsular endoscopy is a fundamental research method in the diagnosis of this pathology. Conservative therapy of gastrointestinal dysplasias in most cases is not effective enough. Argon plasma coagulation carried out during enteroscopy can be used to treat angiodysplasia of the small intestine. The indications for radical surgical treatment are frequent profuse intestinal bleeding, accompanied by the development of severe anemia, and ineffectiveness of other therapies.

**KEY WORDS:** angioectasias of the digestive tract, clinic, diagnosis, treatment, clinical case

Wiad Lek 2018, 71, 7, 1433-1440

## ВВЕДЕНИЕ

«Живительная влага» (кровь, лимфа), циркулирующая в наших сосудах, – это залог здоровья и длительного адекватного функционирования различных органов и систем. Потеря значительного количества этой бесценной жидкости чревата различными неблагоприятными последствиями, в том числе – летальным исходом. Одной из наиболее частых причин потери крови является кровотечение; в гастроэнтерологической практике кровотечение, как правило, ассоциируется с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки пищеварительного тракта, но иногда «съедает» человека не язва...

Гастроинтестинальные ангиоэктазы представляют собой расширенные (эктазированные) тонкостенные сосуды в слизистом или подслизистом слое пищеварительного тракта и являются самой частой сосудистой аномалией органов пищеварения.

Этиология и патогенез ангиоэктазов окончательно не определены. Возможно, имеет значение хроническая гипоперфузия с последующей релаксацией сосудов из-за симпатикотонии и избыточной экспрессии ангиогенных факторов [7, 10, 13]. Частота гастроинтестинальных ангиоэктазов не известна, т. к. в большинстве случаев они бессимптомны [12].

Ангиоэктазы чаще находят в толстой кишке, реже в верхних отделах пищеварительного тракта и в тонкой кишке [16]. Если же ангиоэктазы локализируются в тонкой кишке, то чаще в ее проксимальных отделах [1, 2, 17]; большинство пациентов имеют более одного ангиоэктаза в одном или более отделах пищеварительного тракта. Ангиоэктазы чаще обнаруживают у пожилых больных, у больных с аортальным стенозом, болезнью Виллебранда, хронической почечной недостаточностью [16].

При желудочно-кишечных кровотечениях неясной этиологии их причиной в 80% случаев являются ангиоэктазы тонкой кишки, причем в значительной части случаев кровотечения рецидивируют [6, 8, 9].

S. Nennstiel et al. (2017) [10] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 512 больных

с желудочно-кишечными кровотечениями неясной этиологии. При проведении капсульной эндоскопии ангиоэктазы тонкой кишки оказались источником кровотечения в 29,9% случаев. У большинства больных это были множественные ангиоэктазы в различных отделах тонкой кишки, преимущественно в ее проксимальных отделах (57%). Наиболее значимым независимым предиктором наличия тонкокишечных ангиоэктазов являлся возраст старше 65 лет. Причины данной особенности не изучены, но можно предположить, что имеют значение сопутствующие заболевания, прием различных лекарственных средств и хроническая гипоперфузия слизистой оболочки.

S. Nennstiel et al. (2017) [10] получили в своем исследовании результаты, подтверждающие роль хронической почечной недостаточности в качестве дополнительного предиктора тонкокишечных ангиоэктазов. E. Sakai et al. (2013) [15] ранее также выяснили, что терминальные стадии хронической почечной недостаточности являются предиктором наличия ангиоэктазов, но только у пациентов с очевидным (явным), а не occultным кровотечением.

В исследовании S. Nennstiel et al. (2017) [10] риск тонкокишечных ангиоэктазов незначительно повышен при сопутствующем циррозе печени, ишемической болезни сердца (ИБС) и аортальном стенозе. Повышение частоты тонкокишечных ангиоэктазов при циррозе печени подтверждается также другими исследованиями [5, 18]. Возможно, в генезе ангиоэктазов имеет значение портальная гипертензия и стаз крови в стенке кишки.

Роль ИБС как фактора риска тонкокишечных ангиоэктазов соответствует данным A. Igawa et al. (2015) [5] и G. Holleran et al. (2013) [4]. Авторы объясняют это хронической гипоперфузией слизистой тонкой кишки и гиперэкспрессией ангиогенных факторов роста.

Сочетание аортального стеноза и желудочно-кишечных кровотечений, преимущественно при наличии ангиоэктазов тонкой кишки, характерно для синдрома Хейде [11]. Показано, что прием нестероидных проти-

вовоспалительных препаратов (НПВП) повышает риск эрозий и язв тонкой кишки, но не ангиоэктазов [3, 14].

Как правило, ангиодисплазия сосудов пищеварительного тракта проявляется развитием внезапных желудочно-кишечных кровотечений, возникновению которых не предшествует появление болевого синдрома.

Диагноз подтверждается в ходе эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, видеокапсульной эндоскопии): обнаруживают четко очерченные участки слизистой оболочки бордово-синюшного цвета, плоские или возвышающиеся над поверхностью, с участками изъязвления [1, 2, 12, 19]. В некоторых случаях прибегают к селективной ангиографии, магниторезонансной томографии (МРТ) с контрастированием, радиоизотопным исследованиям.

Макроскопически пораженные участки, как правило, имеют размеры от 0,1 до 1,5 см, чаще менее 0,5 см. При гистологическом исследовании определяются изъязвления слизистой оболочки; в подслизистой основе выявляют множество расширенных, напоминающих коралловые рифы, извитых сосудов различного типа с тонкими стенками, а также анастомозы между расширенными капиллярами и венами. Изменения в слизистой оболочке могут варьировать от единичных расширенных капилляров до большого количества расширенных сосудов. Характерны также отек стенки и множественные кровоизлияния.

Эффективным методом лечения тонкокишечной ангиоэктазии считают аргоноплазменную коагуляцию при энтероскопии [10]. Показанием для радикального хирургического лечения являются частые профузные кишечные кровотечения, приводящие к выраженной анемизации больных, а также неэффективность других методов терапии [10, 12]. В случае наличия немногочисленных очагов ангиодисплазии и их доступности используют методы коагуляции. При диффузных поражениях, когда невозможно полностью удалить пораженные участки, прибегают к назначению гормональных препаратов (соматостатин).

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В данной публикации мы хотели бы ознакомить специалистов-практиков с достаточно редким заболеванием (гастроинтестинальной ангиоэктазией), с которым нам пришлось столкнуться в своей практической деятельности.

## ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Летом 2018 г. на консультацию в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса) обратился больной О., 76 лет, пенсионер, который на момент обращения предъявлял жалобы на умеренную общую слабость, одышку при физической нагрузке, снижение аппетита при сохранности массы

тела, склонность к запорам: опорожнение кишечника 1 раз в 2 дня, без примесей, периодически – черного цвета.

Считает себя больным с 1965 г., когда появились боли в эпигастральной области. Лечился по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК), проводимая медикаментозная терапия производила выраженный положительный эффект. Длительное время за медицинской помощью не обращался. Семь лет назад стал отмечать появление черного стула приблизительно 1 раз в 1–2 недели, изменение окраски каловых масс не сопровождалось возникновением абдоминального болевого синдрома. Периодически обследовался и лечился в хирургических отделениях по поводу желудочно-кишечных кровотечений неустановленной локализации. Постепенно развилась постгеморрагическая анемия, несмотря на проводимую гемостатическую, противоязвенную терапию, переливания эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. Курсами принимает препараты железа. За последний некалендарный год неоднократно госпитализировался в хирургические стационары (июль, ноябрь 2017 г.; март, апрель, май 2018 г.), где проводилась консервативная, симптоматическая терапия, неоднократно выполнялись трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы с заместительной и гемостатической целью. В ноябре (14.11.2017 г.) в хирургическом отделении больному произведена диагностическая лапаротомия в связи с рецидивирующими кровотечениями. Однако при тщательной ревизии источник кровотечения не обнаружен.

При неоднократных обследованиях фиксировались явления гипохромной анемии от тяжелой (гемоглобин – 52 г/л) до легкой (гемоглобин – 110 г/л после лечения) степени с признаками анизоцитоза, пойкилоцитоза, анизохромии. При этом изменения лейкоцитарной формулы не отмечались ни при одном из исследований, но имело место повышение скорости оседания эритроцитов до 15 мм/ч. В общем анализе мочи патологические изменения отсутствовали. Практически все показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, гамма-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, мочевины, креатинин) находились в пределах нормы, за исключением содержания железа в крови (17.11.2017 – 8,9 ммоль/л, 09.03.2018 – 5,7 ммоль/л при норме 12–29 ммоль/л) и уровня общего белка (53 г/л).

Пациенту неоднократно проводились эндоскопические исследования пищеварительного тракта. В ходе верхней эндоскопии (03.07.2017) обращали на себя внимание бледность слизистой оболочки желудка (эндоскопист описывал ее как «жемчужно-белую»), пролабирование слизистой желудка в пищевод, удлинение и опущение желудка. Несмотря на то, что другие характеристики желудка (содержимое, перистальтика, целостность слизистой) соответствовали норме, взята множественная биопсия. Эндоскопически в луковице



ДПК обнаружена рубцово-язвенная деформация, неравномерная отечность и гиперемия слизистой, а также плоские эрозии 0,6 см, прикрытые белесоватым налетом фибрина. В постбульбарном отделе патологии не выявлено, фатеров сосок имел улиткообразную форму. Сформулировано следующее заключение: «Эрозивный бульбит. Рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК. Гастроптоз. Недостаточность кардии. Косвенные признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, анемии». Гистологическое исследование биоптатов (03.07.2017) предоставило данные в пользу хронического неатрофического *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-ассоциированного активного антрального гастрита с полной тонкокишечной (I типа) метаплазией.

При проведении колоноскопии (02.11.2017) язвы и эрозии в толстом кишечнике не обнаружены.

В ходе эхокардиографии (04.07.2017) диагностирована выраженная гипертрофия левого желудочка с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса составляла 69%), отмечены стеноз устья аорты, уплотнение и кальцификация стенок аорты и створок аортального и митрального клапанов, кальциноз фиброзного кольца митрального и аортального клапанов; зоны локальной гипокинезии не выявлены. Сделано заключение в пользу недостаточности аортального клапана 2-й степени, недостаточности митрального клапана 2-й степени, умеренном стенозе устья аорты. Анализ электрокардиограммы (28.02.2018) подтвердил правильный (синусовый) ритм с частотой сердечных сокращений 79 ударов в минуту, а также выявил признаки горизонтального расположения электрической оси сердца и гипертрофии левого желудочка.

Пациент консультирован кардиологом (28.02.2018), выставлен следующий диагноз: «ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Кальциноз стенок аорты, митрального и аортального клапанов. Недостаточность аортального клапана 2-й степени, митрального клапана 2-й степени. Метаболическая кардиомиопатия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I ст.».

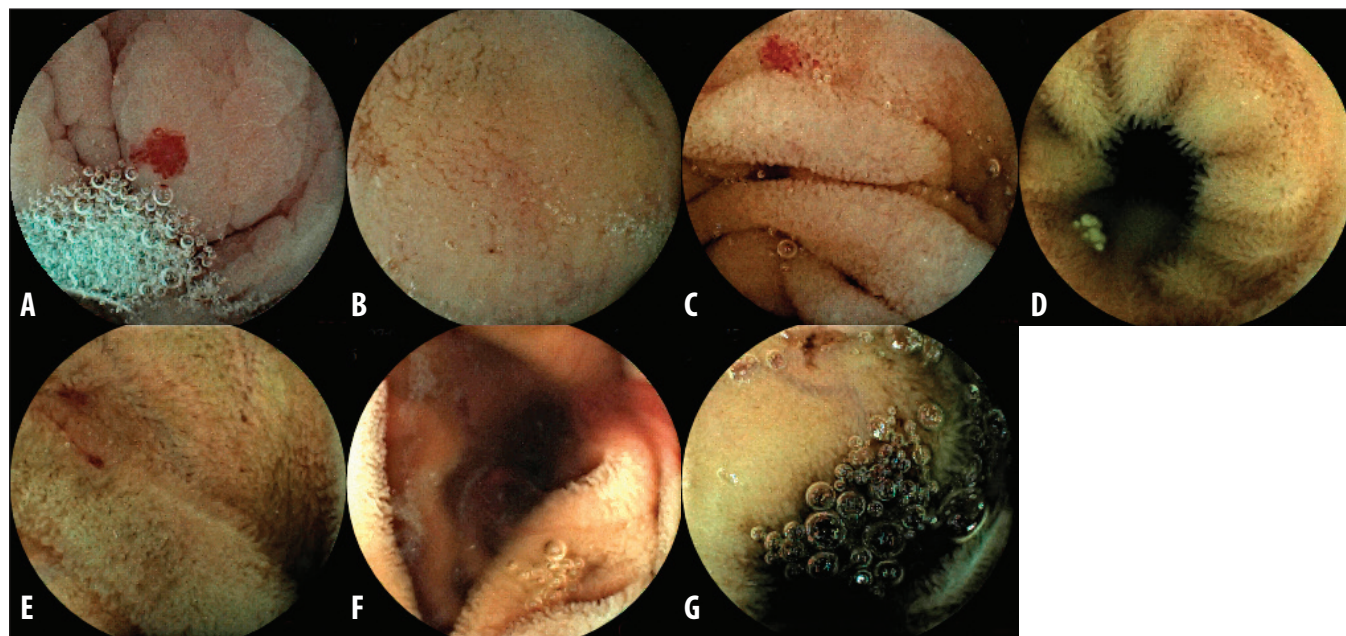
Выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (05.03.2018). Приводим описание исследования. «Печень – по среднеключичной линии, размер ее правой доли составляет 19,3 см, левой – 10,1 см. Контуры печени четкие, ровные, структура однородная, плотность паренхимы составляет +55 Ед. Н, внутрипеченочные протоки не расширены. Объемная патология достоверно не определяется. Воротная вена имеет диаметр 1,5 см. После введения контраста образования, патологически накапливающие контрастное вещество, не определяются. Желчный пузырь деформирован, размеры его составляют 6,9×2,3 см, контуры нечеткие, неровные, стенки уплотнены, не утолщены, содержимое пузыря неоднородное, рентгенконтрастные конкременты в просвете не определяются. Поджелудочная железа (ПЖ) имеет следующие размеры: головка – 3,0 см, тело – 2,4 см, хвост – 2,8 см, контуры ее нечеткие,

неровные, структура неоднородная. Вирсунгианов проток диаметром до 0,3–0,4 см, в дистальных отделах расширен до 0,7 см. Диаметр панкреатической части холедоха составляет 0,7 см, внепанкреатической – до 0,7 см, холедох рентгенконтрастные конкременты не содержит. По верхнему краю тела ПЖ обнаружено гиподенсивное образование размером до 0,7 см, без очевидного изменения плотности. Определены следующие размеры селезенки: 10,4×5,4 см, контуры четкие, ровные, структура однородная, плотность паренхимы +39 Ед. Н. Объемная патология не определяется. Диаметр селезеночной вены составляет 0,9 см. Лимфатические узлы забрюшинного пространства на уровне сканирования не увеличены». Обнаружен дивертикул нисходящего отдела ДПК, размером 2,5×2,3 см, и дополнительная петля нисходящего отдела ДПК. Диаметр аппендикулярного отростка составляет 0,9 см, не содержит воздух в своем просвете, жировая клетчатка по его периферии не изменена. В ножке левого надпочечника выявлено изоденсивное образование размером 1,6×1,4 см, с быстрым вымыванием контраста (аденома). В обеих почках обнаружены множественные кисты, размером от 5 до 11 мм в диаметре. Отмечено увеличение предстательной железы в размере до 5,6×4,6 см. Сформулировано следующее заключение: «КТ-картина псевдокисты ПЖ. Дивертикул ДПК. Аденома левого надпочечника. Кисты обеих почек. Аденома предстательной железы».

В ходе рентгенологического исследования органов грудной клетки (20.03.2018) диагностирован умеренно выраженный базальный пневмосклероз, выявлены плевральные наслоения на верхушке левого легкого, отмечена недостаточная структурность корней легких и возрастные изменения сердечно-сосудистой тени.

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, ВИЧ, вирусные гепатиты отрицает. Язвенная болезнь ДПК диагностирована в 1965 г. Отмечает неоднократные переливания эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы по поводу анемии. Из сопутствующей патологии отмечает хронический риносинусит. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены. Вредных привычек не имеет (курил на протяжении 10 лет, в течение последних 5 лет не курит, алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает).

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Достаточного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные, следов внебольничных инъекций нет. Отеки стоп и голеней. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела – 36,2 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной звук, аускультативно – несколько ослабленное везикулярное дыхание, в нижних отделах с обеих сторон – пнев-



**Рис. 1.** Результаты капсульной эндоскопии больного О.

Объяснение в тексте.

- А – участок измененной слизистой желудка;
- В – точечные эрозии ДПК;
- С – сливные эрозии тощей кишки;
- Д – лимфангиэктазия тощей кишки;
- Е – язва тощей кишки;
- Ф – геморрагическое содержимое тощей кишки;
- Г – сливные эрозии подвздошной кишки.

москлеротические хрипы. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5-2 см. Тоны сердца приглушены, деятельность ритмична, над всей предсердной областью выслушивается систолический шум. Частота сердечных сокращений – 84 удара в 1 минуту, пульс – 84 удара в 1 минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 120 и 85 мм рт. ст. Язык влажный, бледно-розовый, негусто обложен белым налетом. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания, по срединной линии послеоперационный рубец от мечевидного отростка до лобка. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Пальпация в зонах Шоффара, Губергрица-Скульского безболезненна. При глубокой пальпации отрезки толстой кишки обычных свойств, чувствительны. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Печень выступает из-под края правой реберной дуги на 1 см, нижний край гладкий, ровный, эластичный, безболезненный. Размеры печени по Курлову – 9×8×7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.

В клиническом анализе крови сохранялись явления гипохромной анемии, в биохимическом анализе кро-

ви – гипоферрумии, гипопропротеинемии (55 г/л при норме 65–85 г/л), гипоальбуминемии (30 г/л при норме 35–50 г/л) при неизменном содержании глобулинов различных фракций. При анализе кала на скрытую кровь (29.04.2018) получен положительный (++++) результат. Дополнительно определен уровень гастрина в крови (20.06.2018) и кальпротектина, лактоферрина в кале (25.06.2018). Содержание гастрина соответствовало нормативным показателям (86,3 пг/мл при норме 13,0–115,0 пг/мл), кальпротектин и лактоферрин в каловых массах не обнаружены.

Проведено доплеровское исследование аорты и ее ветвей (12.06.2018): диагностирован атеросклероз брюшной аорты без значимых нарушений гемодинамики.

На основании анализа жалоб, данных анамнеза болезни, жизни, объективного обследования, результатов лабораторно-инструментального исследования сформулирован следующий предварительный диагноз:

**Основной диагноз.** Язвенная болезнь ДПК, активная фаза, эрозивный бульбит, рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК. Активный *H. pylori*-ассоциированный антральный гастрит с полной тонкокишечной метаплазией I-го типа. Дивертикулярная болезнь: единственный дивертикул ДПК без явлений дивертикулита.

**Осложнение.** Хроническая постгеморрагическая (источник желудочно-кишечных кровотечений не определен) железодефицитная анемия средней степени тяжести.

**Сопутствующий диагноз.** Хронический панкреатит, стадия ремиссии, единичная киста в теле ПЖ. Диафрагмальная грыжа. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз брюшного отдела аорты. Кальциноз стенок аорты, митрального и аортального клапанов. Недостаточность аортального клапана 2-й степени, митрального клапана 2-й степени, стеноз устья аорты. Метаболическая кардиомиопатия. ХСН I ст.

Однако проведенные исследования и сформулированный предварительный диагноз не могли объяснить частое появление клинических признаков желудочно-кишечных кровотечений, поэтому в начале августа 2018 г. пациенту проведена капсульная эндоскопия (рис. 1).

Приводим описание исследования. «Время обследования желудка – 1 мин; режим работы капсулы – 2 снимка в секунду. Слизистая оболочка пищевода на участках, доступных осмотру, без видимой патологии. Слизистая оболочка желудка бледная, складки сохранены, перистальтика активная, в препилорическом отделе обнаружен участок измененной слизистой оболочки около 8 мм в диаметре (вероятно, ангиодисплазия) и пролапс слизистой оболочки желудка в просвет ДПК. Время пассажа капсулы по тонкой кишке составило 4 ч 37 мин; режим работы капсулы – 2 снимка в секунду. Слизистая оболочка ДПК бледная, имеются точечные эрозии до 1 мм в диаметре и рубцовые изменения слизистой до 2–3 мм в диаметре, ворсинчатость сохранена, просвет не деформирован, перистальтика активная. Слизистая оболочка тощей кишки бледная, в проксимальном отделе обнаружены сливные эрозии до 4 мм в диаметре без признаков кровотечения, слизистая проксимального отдела отечная с точечными лимфангиэктазиями до 2 мм в диаметре с единичными петехиальными кровоизлияниями до 3 мм в диаметре, выявлена язва до 3 мм в диаметре, без признаков кровотечения. В просвете тощей кишки визуализируется геморрагическое содержимое без видимого источника. Имеется участок измененной слизистой оболочки до 4 мм в диаметре (вероятно, ангиодисплазия). Просвет тощей кишки сегментарно заполнен непрозрачным пенистым содержимым, что значительно затрудняет обзор. Ворсинчатость тощей кишки сохранена, просвет не деформирован, перистальтика активная, сосудистый рисунок прослеживается. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледная, просвет сегментарно заполнен непрозрачным пенистым содержимым, которое значительно затрудняет обзор, имеются сливные эрозии до 3 мм в диаметре без признаков кровотечения, ворсинчатость кишки сохранена, просвет не деформирован, перистальтика активная. Просвет толстой кишки заполнен жидкими каловыми массами». Сформулировано следующее заключение: «Ангиодисплазия слизистой оболочки желудка, тощей кишки (?) Пролапс слизистой оболочки желудка. Эрозивная дуоденопатия. Эрозивно-язвенная еюнопатия. Тонкокишечное кровотечение. Лимфангиэктазии тощей кишки. Эрозивная илеопатия».

С учетом полученных данных окончательный диагноз был сформулирован следующим образом:

**Основной диагноз.** Ангиодисплазия пищеварительного тракта с преимущественным поражением желудка, тощей и подвздошной кишки; вторичная эрозивно-язвенная гастро-дуодено-еюно-илеопатия с умеренно выраженными отечным синдромом, гипопротеинемией и гипоальбуминемией, течение средней степени тяжести.

**Осложнение.** Рецидивирующие тонкокишечные кровотечения. Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия от средней до тяжелой степени тяжести.

**Сопутствующий диагноз.** Язвенная болезнь ДПК, активная фаза, рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК. Активный *H. pylori*-ассоциированный антральный гастрит с полной тонкокишечной метаплазией I-го типа. Дивертикулярная болезнь: единичный дивертикул ДПК без признаков дивертикулита. ХП, стадия ремиссии, единичная киста в теле ПЖ. Диафрагмальная грыжа. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Атеросклероз брюшного отдела аорты. Кальциноз стенок аорты, митрального и аортального клапанов. Недостаточность аортального клапана 2-й степени, митрального клапана 2-й степени, стеноз устья аорты. Метаболическая кардиомиопатия. ХСН I ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное тщательное инструментально-эндоскопическое исследование пищеварительного тракта не выявило вероятного источника кровотечения: не обнаружены язвы, новообразования, аномальные изменения стенок сосудов пищевода, желудка и толстой кишки, исключен инфекционно-воспалительный генез кровотечений. Выявлен одиночный дивертикул ДПК без признаков дивертикулита и кровотечения, который не мог являться причиной повторных массивных кровотечений. Ишемический генез повреждений (в результате тромбоза или эмболии ветвей мезентериальных артерий) являлся маловероятным: как правило, тромбоз или эмболия мезентериальных артерий (чего можно ожидать на фоне выраженного атеросклероза, имеющего место у нашего пациента) сопровождается выраженным абдоминально-болевым синдромом и характерной ультразвуковой-картиной. Однако у данного больного кровотечения развивались внезапно, на фоне относительного благополучия, без болевых ощущений; при проведении доплерографии признаков нарушения кровообращения в мезентериальных сосудах не обнаружено. Неизменный уровень гастрина позволил исключить гастриному как типичной, так и атипичной локализации. Отсутствие болей в животе, диареи, лихорадки, геморрагических высыпаний на симметричных участках кожных покровов, полиартрита, изменений в анализах мочи (гематурии, протеинурии) ставили под сомнение вероятность геморрагического васкулита.

Наши дальнейшие рассуждения протекали следующим образом. Фактически, эндоскопическому осмотру подверглись только верхний и нижний отделы пище-



варительного тракта, за исключением среднего участка – тонкой кишки. Вероятно, именно в этом отделе локализовался источник кровотечений. С учетом того, что КТ не обладает достаточной чувствительностью для исследования кишечника, достоверно исключить поражение тонкого кишечника нельзя. Среди возможных патологий, которые могли бы дать подобную клиническую картину, мы рассматривали ангиодисплазию слизистой оболочки тонкого кишечника, энтеропатию, индуцированную приемом НПВП, изъязвление дивертикула тонкого кишечника, опухолевое поражение, синдром Пейтца-Егерса (наследственный полипоз). Тщательный повторный опрос пациента, уточнение анамнеза жизни позволили отказаться от версии о НПВП-ассоциированной энтеропатии. Несмотря на отсутствие множественных мелких пигментных пятен на губах и слизистой рта (характерного раннего признака), специфических указаний об опухолевом поражении пищеварительного тракта у ближайших родственников, характерных результатов эндоскопических исследований, мы не могли исключить синдром Пейтца-Егерса (наследственный полипоз пищеварительного тракта с преимущественным поражением тонкого кишечника, в частности – тощей и подвздошной кишок). Маловероятным, но все же возможным оставался диагноз туберкулеза тонкого кишечника: отсутствовали длительная лихорадка, потливость, диарея, выраженное снижение массы тела, типичные рентгенологические изменения в легких, эндоскопические признаки язв и псевдополипов в верхних и нижних отделах кишечника, однако имели место частые повторные кишечные кровотечения. В редких случаях причинами появления крови в каловых массах являются амилоидоз и сифилис кишечника, отравление солями тяжелых металлов, анкилостомидоз (возможен у лиц, работающих в шахтах, тоннелях, на плантациях). Несколько позже сифилитическое поражение, глистная инвазия были исключены на основании специфических исследований, однако оставался ряд патологий, для исключения или подтверждения которых требовалось проведение капсульной эндоскопии.

В качестве наиболее вероятного заболевания мы считали ангиодисплазию слизистой оболочки тонкого кишечника. Эндоскопическое исследование тонкого и толстого кишечника, выполненное при помощи видеокапсулы, полностью подтвердило наше предположение, позволив установить верный диагноз, объяснить пациенту особенности его заболевания и вероятный прогноз, а также назначить необходимую терапию.

Пациенту рекомендована медикаментозная терапия (сандостатин, препараты железа, гемостатическая терапия, невсасывающегося кишечного антисептика – альфа-нормикс по 200 мг 4 раз/сут на протяжении 10 дней каждого месяца), а при рецидивировании кишечного кровотечения – госпитализация в хирургический стационар. Однако больной категорически отказался от дальнейшего обследования. По информации, полу-

ченной от наших коллег-хирургов, в сентябре 2018 г. пациент вновь был госпитализирован в хирургический стационар в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения; проводилось консервативное лечение, с помощью которого удалось стабилизировать состояние больного и остановить кровотечение.

## ВЫВОДЫ

1. Ангиодисплазия сосудов пищеварительного тракта является достаточно редким заболеванием, которое манифестирует появлением массивных безболезненных желудочно-кишечных кровотечений.
2. Для подтверждения диагноза ангиодисплазии необходимо проведение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, видеокапсульной эндоскопии).
3. Консервативная терапия гастроинтестинальных дисплазий в большинстве случаев оказывается недостаточно эффективной.
4. Аргоноплазменная коагуляция, проводимая в ходе энтероскопии, может использоваться для лечения ангиодисплазии тонкого кишечника при условии доступности очага поражения и небольших размеров последнего.
5. Показанием к радикальному хирургическому лечению являются частые профузные кишечные кровотечения, сопровождающиеся развитием тяжелой анемии, неэффективность других методов терапии (при условии регионарного ограниченного поражения).

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость детального анализа каждой клинической ситуации и упорной настойчивости врача в плане поиска источника кровотечения желудочно-кишечных кровотечений.

## REFERENCES

1. Carey E. J., Leighton J. A., Heigh R. I. et al. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 89–95.
2. DeBenedet A. T., Saini S. D., Takami M. et al. Do clinical characteristics predict the presence of small bowel angioectasias on capsule endoscopy? *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1776–1781.
3. Esaki M., Matsumoto T., Yada S. et al. Factors associated with the clinical impact of capsule endoscopy in patients with overt obscure gastrointestinal bleeding. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2294–2301.
4. Holleran G., Hall B., Hussey M. et al. Small bowel angiodysplasia and novel disease associations: a cohort study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; 48: 433–438.
5. Igawa A., Oka S., Tanaka S. et al. Major predictors and management of small-bowel angioectasia. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 108.
6. Jackson C. S., Gerson L. B. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109: 474–483.
7. Junquera F., Saperas E., de Torres I. et al. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1070–1076.



8. Lepileur L., Dray X., Antonietti M. et al. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 1376–1380.
9. Liao Z., Gao R., Xu C. et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71: 280–286.
10. Nennstiel S., Machanek A., von Delius S. et al. Predictors and characteristics of angioectasias in patients with obscure gastrointestinal bleeding identified by video capsule endoscopy. *UEG Journal.* 2017; 5 (8): 1129–1135.
11. Pate G. E., Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J. Heart Valve Dis.* 2004; 13: 713–716.
12. Raju G. S., Gerson L., Das A. et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2007; 133: 1697–1717.
13. Regula J., Wronska E., Pachlewski J. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22: 313–328.
14. Robinson C. A., Jackson C., Condon D. et al. Impact of inpatient status and gender on small-bowel capsule endoscopy findings. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 74: 1061–1066.
15. Sakai E., Endo H., Taniguchi L. et al. Factors predicting the presence of small bowel lesions in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Dig. Endosc.* 2013; 25: 412–420.
16. Sami S. S., Al-Araji S. A., Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia – pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 15–34.
17. Selby W. Can clinical features predict the likelihood of finding abnormalities when using capsule endoscopy in patients with GI bleeding of obscure origin? *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59: 782–787.
18. Yamada A., Niikura R., Kobayashi Y. et al. Risk factors for small bowel angioectasia: the impact of visceral fat accumulation. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21: 7242–7247.
19. Yamada A., Watabe H., Kobayashi Y. et al. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59: 676–679.

**Вклад авторов:**

*В порядке очередности авторства*

**Конфликт интересов:**

*Авторы не заявляют о конфликте интересов*

---

**АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Наталья Б. Губергриц**

абонентский ящик 342, 65114, Одесса, Украина

Тел: +380503269074

E-mail: profnbg@ukr.net

**Прислана:** 24.09.2018

**Утверждена:** 02.11.2018