Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr8

Rok założenia 1928

Aluna Publishing

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

Copyright: © ALUNA Publishing.

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

Zasady prenumeraty miesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2019

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

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

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

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

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

Cena prenumeraty zagranicznej: 120 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.

Wiadomości Lekarskie

Editor in-Chief
Prof. Władysław Pierzchała

Deputy Editor in-Chief:
Prof. Aleksander Sieroń

Statistical Editor
Dr Lesia Rudenko

Polskie Towarzystwo Lekarskie:
Prof. Waldemar Kostewicz – President PTL
Prof. Jerzy Woy-Wojciechowski – Honorary President PTL
Prof. Tadeusz Petelenz

International Editorial Board – in-Chief:

Marek Rudnicki — Chicago, USA

International Editorial Board – Members:

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

Managing Editor:
Agnieszka Rosa — amarosa@wp.pl

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

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

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

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

REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Miesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz poglądowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23%VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest członek Rady Naukowej czasopisma lub zespołu recenzentów – za druk nie pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23%VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac poglądowych – do 36 000 znaków (20 stron).
5. Strona tytułowa powinna zawierać:
   – tytuł w języku angielskim i polskim,
   – pełne imiona i nazwiska autorów,
   – afiliację autorów,
6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200-250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
8. Słowa kluczowe (3-6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus http://www.nim.nih.gov.mesh/MBrower.html). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawisach okrągłych).
10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w poglądowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwołanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6]. Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
   – zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
   – zależności osobiste,
   – współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
   – sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.

   Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednie lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zapora ghostwriting).
16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidlines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy nof Sciencees' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określanymi przez Komisję Etyczną.
17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce" (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejęcie praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

SPIS TREŚCI

ARTYKUŁ REDAKCYJNY / EDITORIAL ARTICLE

Józef Bremer, Aleksander Sieroń
ON THE USE OF SPEECH ACTS IN MEDICAL PRACTICE
O SZTUCE KOMUNIKACJI W PRAKTYCE LEKARSKIEJ 1447

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Agnieszka Staciwa, Marta Sprawka, Hubert Stachowicz, Weronika Topyła, Anna Orzeł, Robert Ściślak, Agnieszka Wójtowicz, Norbert Stachowicz, Agata Smoleń
WIEDZA I UMIEJĘTNOŚCI WYKONYWANIA SAMOBADANIA JĄDER – PRACA ANKIETOWA
TESTICLES SELF EXAMINATION – KNOWLEDGE AND ABILITIES – SURVEY STUDY 1456

Zlatoslava O. Shaienko, Nataliia I. Vynnyk, Lyudmila Ye. Bobyreva, Alla O. Popruga
CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF COMORBID PATHOLOGY AND IT'S CORRECTION
PRZEWLEKŁY STAN ZAPALNY W PATOGENEZIE CHORÓB WSPÓŁISTNIEJĄCYCH I ICH WYRÓWNANIA 1463

Marta Mędrek-Socha, Jan Chojnacki, Janusz Śmigielski, Paulina Konrad, Cezary Chojnacki
CHANGES IN THE LIPID PROFILE OF PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION
ZMIANY PROFILU LIPIDOWEGO U OSÓB Z BEZOBJAWOWYM I OBJAWOWYM ZAKAŻENIEM *HELICOBACTER PYLORI* 1467

Radosław Szpruch, Łukasz Kikowski
ROLA KRIOTERAPII OGÓLNOUSTROJOWEJ W LECZENIU OSÓB Z ROZPOZNANĄ CHOROBĄ ZWYRODNIENIOWĄ KRĘGOSŁUPA
THE ROLE OF WHOLE-BODY CRYOTHERAPHY IN THE TREATMENT OF PEOPLE WITH DEGENERATIVE SPINE DISEASE 1474

Maria Matla, Jakub Rajtar-Zembaty
POPRAWA SPRAWNOŚCI FIZYCZNEJ I FUNKCJONALNEJ ZE WZGLĘDU NA CZAS TRWANIA KINEZYTERAPII U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH NA ODDZIALE GERIATRYCZNYM
IMPROVEMENT OF PHYSICAL AND FUNCTIONAL FITNESS IN PATIENTS HOSPITALIZED AT A GERIATRIC WARD DEPENDING ON THE DURATION OF KINESITHERAPY 1480

Nataliya Matolinets, Helen Sklyarova, Alexander Sklyarov
NITRIC OXIDE AND HYDROGEN SULFIDE – MARKERS OF ACUTE PERIOD OF POLYTRAUMA
TLENEK AZOTU I SIARKOWODÓR – MARKERY W OSTREJ FAZIE URAZU WIELONARZĄDOWEGO 1489

Віра Г. Марченко, Костянтин А. Степанченко
РОЛЬ СІМ'Ї ТА ШКОЛИ В РОЗВИТКУ ПЕРВИННОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ У ПІДЛІТКА
THE ROLE OF FAMILY AND SCHOOL IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY HEADACHES IN ADOLESCENTS 1492

Włodzisław Kuliński, Oktawia Bębenek
EVALUATION OF THE EFFECTS OF PHYSICAL THERAPY ON EVERYDAY FUNCTIONING IN STROKE PATIENTS
OCENA WPŁYWU POSTĘPOWANIA FIZYKALNEGO U CHORYCH PO UDARZE MÓZGU NA FUNKCJONOWANIE W ŻYCIU CODZIENNYM 1497

Inna Krynytska, Mariia Kushynska, Iryna Pavlenko, Mariya Marushchak
THE EFFECT OF FLAVONOID QUERCETINE ON THE INDICES OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN RATS WITH CHRONIC ENTEROCOLITIS COMBINED WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES
WPŁYW FLAWONOIDU KWERCETYNY NA WSKAŹNIKI UKŁADU TLENKU AZOTU U SZCZURÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM JELIT I CUKRZYCĄ INDUKOWANĄ STREPTOZOTOCYNĄ 1504

Алла Б. Гурьева, Вилюйа А. Алексеева, Валериан Г. Николаев, Пальмира Г. Петрова, Никита А. Золотарев
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕНЩИН ЯКУТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ (ОТ 18 ДО 89 ЛЕТ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ
ANTHROPOMETRIC INDICES OF WOMEN OF THE YAKUT NATIONALITY (FROM 18 TO 89 YEARS) DEPENDING ON THE VARIANT SPEED OF AGING 1509

Vladyslav V. Bezrukov, Natalia Yu. Bachinskaya, Oksana O. Kopchak, Victor O. Kholin, Oleksandr R. Pulyk
AGE RELATED CHARACTERISTICS OF COGNITIVE CHANGES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
CHARAKTERYSTYKA ZMIAN FUNKCJI POZNAWCZYCH W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM 1515

Елена М. Ковалева, Валерий И. Похилько, Андрей И. Белорус, Галина А. Соловьева, Юлия И. Чернявская, Наталия Н. Адамчук
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ И ПУТИ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ
PREDICTING THE OCCURRENCE OF SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES AND WAYS TO PREVENT THEIR DEVELOPMENT IN PRETERM INFANTS 1524

Sergii G. Melashchenko, Oleh O. Ksenchyn
IMPROVING DIAGNOSTIC EFFICACY OF MULTICHANNEL INTRALUMINAL IMPEDANCE-pH-MONITORING OF THE ESOPHAGUS BY MEANS OF EVALUATING POST-REFLUX SWALLOW-INDUCED PERISTALTIC WAVES AND BASAL IMPEDANCE
POPRAWA EFEKTYWNOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ POMIARU pH W PRZEŁYKU PRZY WYKORZYSTANIU WIELOKANAŁOWEGO IMPEDANCYJNEGO pH-METRU PRZY POMOCY OCENY IMPEDANCJI PODSTAWOWEJ ORAZ POREFLUKSOWYCH FAL PERYSTALTYCZNYCH INDUKOWANYCH PRZEŁKNIĘCIEM 1531

Mykola Garas, Serhii Sazhyn, Gennadii Lekhkun, Roman Goncharuk, Nataliya Gorenko
INDICES OF NONSPECIFIC BRONCHIAL REACTIVITY IN SEVERE ASTHMA PHENOTYPE DETERMINATION IN SCHOOLCHILDREN
WSKAŹNIKI NIESWOISTEJ REAKTYWNOŚCI OSKRZELI U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ASTMY – OKREŚLENIE FENOTYPU U DZIECI W WIEKU SZKOLNYM 1537

Сергій О. Шерстюк, Алла Б. Зотова, Тетяна О. Храмова Михайло С. Мирошниченко
ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ПОСТНАТАЛЬНОЇ ТА ЗМІШАНОЇ ГІПОКСІЇ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ
EFFECT OF EXPERIMENTAL ACUTE POSTNATAL AND MIXED HYPOXIA ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF THE RATS LIVER STROMAL COMPONENT 1541

Ludmyla M. Semeniuk, Volodymyr K. Likhachov, Tetyana Y. Yuzvenko, Ludmyla M. Dobrovolska, Oleg G. Makarov
RISK MARKERS OF REPRODUCTIVE LOSS IN WOMEN WITH HYPERANDROGENISM
MARKERY RYZYKA ZABURZEŃ FUNKCJI ROZRODCZYCH U KOBIET Z HIPERANDROGENIZMEM 1550

Vitalii E. Kondratiuk, Yuliia P. Synytsia
EFFECT OF QUERCETIN ON THE ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH GOUT AND ESSENTIAL HYPERTENSION
WPŁYW KWERCETYNY NA PARAMETRY ECHOKARDIOGRAFICZNE FUNKCJI ROZKURCZOWEJ LEWEJ KOMORY U OSÓB Z DNĄ I PIERWOTNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM 1554

Lesia V. Rasputina, Daria V. Didenko, Maria V. Ovcharuk
LIFE QUALITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH COMBINATION OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
PARAMETRY JAKOŚCI ŻYCIA U PACJENTÓW Z WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ STABILNĄ CHOROBĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA ORAZ PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBĄ PŁUC 1560

Tetiana I. Koval, Liudmyla M. Syzova, Halyna M. Dubynska, Nataliia O. Pryimenko, Stanislav S. Rudenko, Olena H. Marchenko, Oksana A. Shlykova
TLR4 AND TLR7 GENETIC POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HIV/HCV-COINFECTION: PREVALENCE AND GENDER-RELATED FEATURES
POLIMORFIZM TLR4 ORAZ TLR7 U PACJENTÓW Z KO-INFEKCJĄ HIV/HCV: WYSTĘPOWANIE I CHARAKTERYSTYKA W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI 1566

Szymon Czajka, Andrzej Grabowski, Paweł Małek, Anna Wyciszczok, Wojciech Korlacki
HOW OFTEN DOES URINARY INCONTINENCE REALLY AFFECT PRIMARY SCHOOL CHILDREN?
JAKA JEST RZECZYWISTA CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NIETRZYMANIA MOCZU U DZIECI W WIEKU SZKOLNYM W POLSCE? - BADANIE ANKIETOWE 1571

PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES

Ярослава І. Августинович, Василь М. Михальчук, Віктор М. Пащенко
БІЗНЕС-ПЛАНУВАННЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ РЕФОРМУВАННЯ ПМСД
BUSINESS PLANNINGAS AS A TOOL FOR REFORMING PHC 1582

Angelika Baranowska, Magdalena Stefanowicz-Rutkowska, Wojciech Matuszewski, Elżbieta Bandurska-Stankiewicz
NOWE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE: STAN OBECNY I PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA
NEW ANTIDIABETIC DRUGS: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS - A REVIEW OF THE LITERATURE 1588

Volodymyr H. Hryn, Yuriy P. Kostylenko, Yulia P. Yushchenko, Anna V. Lavrenko, Olena B. Ryabushko
GENERAL COMPARATIVE ANATOMY OF HUMAN AND WHITE RAT DIGESTIVE SYSTEMS: A BIBLIOGRAPHIC ANALYSIS
ANATOMIA PORÓWNAWCZA UKŁADU TRAWIENNEGO CZŁOWIEKA I BIAŁEGO SZCZURA. ANALIZA PIŚMIENNICTWA 1599

Karol Wiśniewski, Anna Pawłowska, Marcin Bobiński, Karolina Okła, Jan Kotarski, Iwona Wertel
WYBRANE STYMULATORY ANGIOGENEZY I TERAPIE ANTYANGIOGENNE W LECZENIU RAKA JAJNIKA
CHARACTERIZATION OF CHOSEN PRO-ANGIOGENIC FACTORS AND ANTI-ANGIOGENIC THERAPIES IN OVARIAN CANCER 1603

Beata Łabuz-Roszak, Maciej Horyniecki, Beata Łącka-Gaździk
KWAS ACETYLOSALICYLOWY W PREWENCJI I LECZENIU CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH
ACETYLSALICYLIC ACID IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES 1608

Izabela Stadnicka, Barbara Strzałka - Mrozik, Krzysztof Solarz, Antoni Stadnicki
ZNACZENIE UKŁADU KALIKREINA–KININY W CHOROBACH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO
SIGNIFICANCE OF KALLIKREIN-KININ SYSTEM IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES 1615

Małgorzata Paszkowska
PRAWO PACJENTA DO DOSTĘPU DO DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ A LEKARSKI OBOWIĄZEK JEJ UDOSTĘPNIENIA
THE PATIENT'S RIGHT TO ACCESS THE MEDICAL RECORDS AND THE DOCTOR'S OBLIGATION TO MAKE IT AVAILABLE 1621

Aleksandra Bełz, Mateusz Stolecki, Marek Kudła, Joanna Głogowska-Szeląg
WITAMINA D - PERSPEKTYWA GERIATRY
VITAMIN D - A GERIATRIC POINT OF VIEW 1628

OPISY PRZYPADKU / CASE REPORTS

Szymon Skoczyński, Patrycja Rzepka-Wrona, Antonio M. Esquinas, Władysław Pierzchała, Adam Barczyk
INFLUENCE OF NONINVASIVE VENTILATION ON CLINICAL STATUS, DYSPNEA SENSATION AND SUBSEQUENT COPD DIAGNOSIS
WPŁYW NIEINWAZYJNEJ WENTYLACJI MECHANICZNEJ NA ODCZUWANIE DUSZNOŚCI, STAN KLINICZNY I PROCES DIAGNOSTYCZNY W POCHP 1632

Pavel Dyachenko, Anatoly Dyachenko, Olha Smiianova, Victoria Kurhanskaya, Ruslan Efremin
IDENTIFICATION OF HUMAN HERPESVIRUS 7 IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF ADULT UKRAINIAN WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. A CASE STUDY
IDENTYFIKACJA WIRUSA HSV-7 W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM U PACJENTA Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO. OPIS PRZYPADKU 1636

ARTYKUŁ REDAKCYJNY
EDITORIAL ARTICLE

ON THE USE OF SPEECH ACTS IN MEDICAL PRACTICE

O SZTUCE KOMUNIKACJI W PRAKTYCE LEKARSKIEJ

Józef Bremer[1], Aleksander Sieroń[2]
[1]JESUIT UNIVERSITY IGNATIANUM, KRAKOW, POLAND
[2]INSTITUTE OF PHYSICAL EDUCATION, TOURISM AND PHYSIOTHERAPY, JAN DLUGOSZ UNIVERSITY, CZĘSTOCHOWA, POLAND

"WORDS ARE THE MOST POWERFUL TOOL A DOCTOR POSSESSES,
BUT WORDS, LIKE A TWO-EDGED SWORD, CAN MAIM AS WELL AS HEAL [1]."

ABSTRACT

Introduction: The history of philosophy testifies to the applicability of rhetorical techniques to the content of therapeutic interlocution. Our methods of influencing people through processes of verbal interaction have developed over several hundred years, and this has also delivered a fruitful framework for evaluating these processes.

The aim: To carry out an analysis of contemporary philosophical speech-act theories – viewed as elements of a form of therapeutic interlocution – and to interpret their efficiency in this regard.

Materials and methods: We examine the well-known speech-act theories of J.L. Austin and John Searle, but also – albeit indirectly – ideas stemming from Ludwig Wittgenstein. The conception of language they propose is similar to that of rhetoric: namely, viewing language as a tool for accomplishing something. In our case, the relevant goal is that of healing, or helping to heal, patients.

Preview: First of all, we outline what it could mean to "create reality" through making use of the power of words. Thus, we initially seek to outline the main points of Greek rhetoric, before then presenting the "speech act" theory of language: a model of language analogous to rhetoric that makes reference to Wittgenstein's conception of language games. After that, we illustrate the possibility of using speech-act utterances in doctor-patient interactions and, so to speak, in a kind of mode contrary to speech acts themselves, wherein the unintended expressing of something *via* words or sentences resembles the effects brought on by a placebo. Finally, in the last part of this article, we anatomize Plato's model of rhetorical utterance as something employed for the transmission of truth between doctor and patient. We will concentrate there, above all, on the question of what it means to be engaged in telling the patient the truth about his or her state of health.

Conclusions: On the one hand, the reference to speech-act theories provides a philosophical background for the use of words in some specific doctor-patient scenarios, while on the other it serves to exhibit the complex structures of our language itself: e.g. its interwovenness with actions such as touching, or its possible efficacy as a placebo, as in some instances of unintentional expressive utterance. Furthermore, using examples of different kinds of speech act, we can specify a number of truth-related and other conditions in force during doctor-patient interlocution.

KEY WORDS: evidence based medicine, narrative based medicine, placebo effect, rhetoric, speech acts, touch acts.

STRESZCZENIE

Wstęp: Historia filozofii potwierdza możliwość zastosowania technik retorycznych w treści rozmów terapeutycznych. Nasze metody wpływania na ludzi poprzez procesy interakcji werbalnych rozwinęły się na przestrzeni kilkuset lat, a to umożliwia konstruktywną ocenę tych procesów.

Cel pracy: Przeprowadzenie analizy współczesnych filozoficznych teorii aktów mowy – postrzeganych jako elementy formy rozmowy terapeutycznej – oraz interpretacja ich skuteczności w tym zakresie.

Materiały i metody: Analizie poddano powszechnie znane teorie aktów mowy J.L. Austina i Johna Searle'a, a także – choć pośrednio - koncepcje Ludwiga Wittgensteina. Proponowana przez nich koncepcja języka jest podobna do tej retorycznej, a mianowicie do postrzegania języka jako narzędzia do osiągnięcia czegoś. W naszym przypadku właściwym celem jest wyleczenie lub pomoc w leczeniu pacjentów.

Wyniki: Przede wszystkim, nakreślimy, co może oznaczać „tworzenie rzeczywistości" poprzez wykorzystanie siły słów. Dlatego początkowo staramy się zarysować główne punkty retoryki greckiej, a następnie przedstawić teorię „aktów mowy" języka: model języka analogiczny do retorycznego, który odwołuje się do koncepcji gier językowych Wittgensteina. Następnie ilustrujemy możliwość użycia wypowiedzi „aktów mowy" w interakcjach lekarz-pacjent oraz w pewnym sensie, w trybie przeciwstawnym do samych aktów mowy, gdzie niezamierzone wyrażanie czegoś za pomocą słów lub zdań przypomina skutki wywoływane przez placebo. Wreszcie, w ostatniej części tego artykułu, analizujemy model retorycznej wypowiedzi Platona jako coś, co służy do przekazywania prawdy pomiędzy lekarzem a pacjentem. Skoncentrujemy się przede wszystkim na tym, co to znaczy być zaangażowanym w mówienie pacjentowi prawdy o jego stanie zdrowia.

Wnioski: Z jednej strony, odniesienie do teorii aktów mowy stanowi filozoficzne tło dla użycia słów w niektórych konkretnych scenariuszach lekarz-pacjent, podczas gdy z drugiej strony służy do przedstawienia złożonych struktur naszego języka jako takiego: np. jego przeplatanie się z działaniami takimi jak dotykanie lub jego potencjalna skuteczność jako placebo, jak w niektórych przypadkach niezamierzonej ekspresywnej wypowiedzi. Ponadto, używając przykładów różnych rodzajów aktów mowy, możemy określić szereg uwarunkowań związanych z prawdą i inne uwarunkowania obowiązujące podczas rozmowy lekarz-pacjent.

SŁOWA KLUCZOWE: medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na narracji, efekt placebo, retoryka, czynności mowy, dotknięcie fizyczne

INTRODUCTION

What is language? How does it function? Answering such questions is no simple matter. Language forms the basis for our individual and social being, and it is very difficult, if not impossible, to go beyond it. Amongst all of the philosophers and scientists, perhaps no one knew this as well as the Austrian philosopher Ludwig Wittgenstein (1889-1951). His name is associated with the phrase "linguistic turn", which groups together philosophy with the rest of the humanities in terms that grant primacy to research concerned with the relationship between language and philosophy on the one hand, and language and the world on the other. His own struggles with language found their expression in two philosophical works: his early publication the *Tractatus Logico-Philosophicus*, and the later *Philosophical Investigations* [2]. Each of these works displays a different conception of language of the sort that figure in philosophical research centred on language: on the one hand, there is the Tractarian idea of an artificial language and of descriptive, truth-oriented sentences, and on the other there is the conception found in *Philosophical Investigations*, where language is conceived in terms of language games woven together into one or more forms of life. The kind of language that matches the first of these is usually encountered in the natural sciences and in mathematics, while that which fits with the second is typically present in the social and humanistic sciences, as well as in common-sense communication. Both of these ways of thinking about language, moreover, as conceived by Wittgenstein, have figured in some way or other in the history of philosophy and continue to inform contemporary philosophy and linguistics.

The classical rhetoricians stood for a conception of language that is, in this regard, quite similar to a part of what contemporary philosophers of language have in mind: both would, after all, unhesitatingly assert that language should make a difference. In what follows, in discussing contemporary philosophers, we shall have in mind the likes of John L. Austin and John Searle, but also – albeit indirectly – the later Wittgenstein. The conception of language they propose involves viewing it as a tool for doing something, as is the case with "speech acts".

In this article, we will first outline the issue of what it could mean to "create reality" through making use of the power of words. Thus we initially seek to outline the main points of Greek rhetoric, before then presenting the "speech act" theory of language: a model of language analogous to rhetoric that makes reference to Wittgenstein's conception of language games [3]. After that, we illustrate the possibility of using speech-act utterances in doctor-patient interactions and, so to speak, in a kind of mode contrary to speech acts themselves, wherein the unintended expressing of something *via* words or sentences resembles the effects brought on by a placebo. Finally, in the last part of this article, we will anatomize Plato's model of rhetorical utterance as something employed for the transmission of truth. We will concentrate there, above all, on the question of what it means to be engaged in telling the patient the truth about his or her state of health. Throughout the article, we seek to adhere to the principle of only making use of examples taken directly from actual medical practice. To be ill we understand as to be in a state of need. Such a state of being expresses itself as a cry for help.

RHETORIC

Already, in the dialogue "Gorgias", Plato distinguishes two kinds of use and understanding of language: 1. descriptive language, through which we inform somebody about something, and in which the importance of the truth or falsity of sentences remains central, and 2. the language of rhetoric. Plato understood the latter as serving to "create a conviction" in somebody about something. As Gorgias the rhetorician, convinced of the efficacy of skilful language use, tells Socrates:

Oh yes, Socrates, if only you knew all of it, that it encompasses and subordinates to itself just about everything that can be accomplished. And I'll give you ample proof. Many a time I've gone with my brother or with other doctors to call on some sick person who refuses to take his medicine or allow the doctor to perform surgery or cauterization on him. And when the doctor failed to persuade him, I succeeded be means of no other craft than oratory [4].

A rhetorician, according to Gorgias, has the ability to speak against everyone on every subject, so as to be all the more persuasive in any sort of social gathering, and when discussing just about anything. But the fact that he has the ability to despoil doctors or other craftsmen of their reputations doesn't give him any more of a reason to actually do it. He should use rhetoric justly, as he would any competitive skill. Gorgias trusts in the power of spoken words. Socrates, on the other hand, views rhetoric from another perspective, connecting as his does the act of speech with the question of truth. Classical rhetoric, meanwhile, sought an answer to the question of how, with the help of language, one might bring about any kind of change (e.g. in the emotions), accomplish something, or create social institutions.

Aristotle sees the rhetorician as a person who is able to consistently discern what will count as persuasive. Hence, rhetoric is specified as the ability to see what is potentially persuasive in every given case. He distinguishes three kinds of persuasion in this field:

Of the modes of persuasion furnished by the spoken word there are three kinds. The first kind depends on the personal character of the speaker [ethos]; the second on putting the audience into a certain frame of mind [pathos]; the third on the proof, or apparent proof, provided by the words of the speech itself [logos]. Persuasion is achieved by the speaker's personal character when the speech is so spoken as to make us think him credible [5].

In fact, Aristotle's three kinds of persuasion could be adapted to apply to almost every sort of instance of speaking. They function to invoke and enhance credibility, evoke and stir up emotion, and prompt action. They constitute appeals to character (ethos – appealing to the authority or

honesty of the speaker), emotion (pathos – appealing to the audience's emotions), and logic or reason (logos – used to describe facts).

Rhetoric is, furthermore, not exhausted by thinking of it as just some form of psychologically captured prodding or exhortation. Behind the rhetorician's idea of one's being able to exert a linguistically effected influence on somebody, or on the world itself, stands a wider theory, which is concerned with how an interpersonally constituted world comes to be created. It is about a process of creation that, to be sure, emerges from the psychological immediacy of one's beliefs and instances of persuasion, but which is also ultimately about bringing somebody into a permanently altered state – about wielding strong-minded influence.

SPEECH ACTS

Still, the fact remains that we have two competing conceptions – both introduced by Plato – of the function and nature of language. In the first of them, words serve the description of the objective world, and the sentences created from them are liable to evaluation according to the categories of truth and falsehood. For supporters of the second conception, on the other hand, language is first of all a tool for accomplishing something, and the utterances created in language are, in the first instance, speech acts. We do not evaluate them according to the categories of truth and falsehood, but rather in terms of those of appropriateness or effectiveness (as this pertains to some activity or other).

Accepting the second conception in no way entails rejecting the first. The question about the descriptive meaning of the words used, and about the truth-conditions of sentences uttered, are in such cases approached in the context of research into the function which the language performs in concrete forms of social interaction. Speech act theory tries to understand the ways in which meaning is created within a given speech-context. Consequently the term "speech act" refers not only to an utterance's being performed, but also, in the appropriate way, to the complete situational context surrounding it. This permits us to consider the fact that whenever we say something we are also accomplishing something.

Where speech acts are concerned, then, such sentences come to be known as *performative utterances.* In English the transitive verb "to perform" is used not only to describe something occurring within a given reality, but also something that may itself count as changing social reality. Cf. the following dictionary definition: "to do in a formal manner or according to prescribed ritual",[6]. Their surface appearance may remind one of statements (they are, after all, grammatical correct indicative sentences), but they do not in fact describe or affirm anything: they are not reports, so they are neither true nor false. In his definition of performatives, J.L. Austin mentions two characteristics:

1. Performative utterances are neither true nor false – that is, they are not truth-evaluable; instead, when something is wrong with them then they are said to be "infelicitous", while if nothing is wrong they are considered "felicitous".
2. The uttering of a performative is, or is part of, the carrying out of a certain kind of action, the performance of which, again, would not normally be described as just "saying" or "describing" something [7, 8].

The uttering of a performative is not in the first instance a mere transferring of information, but rather a certain *type* of act of issuing a statement: one that we accomplish by employing the right words, with the right intention (purpose) and in the right context (circumstances), as these pertain to the performing of some action or other. An utterance that performs an act or creates a state of affairs does so simply by virtue of its having been uttered under conventionally established or otherwise appropriate circumstances. For example, a competent person can name a newly built ship just by stating aloud "I name this ship 'The Sun'!" – thus performing the act of naming a ship as it figures within the ship-naming ceremony. Similarly, just uttering the words "I promise" is tantamount to performing the act of promising. A speech act might include just one word, as in "Sorry!", or a number of words or sentences, as in "I'm sorry I forgot your name day. I really don't know how it happened." An example of a request would be "Could you close the door, please?"

We perform speech acts when we issue an invitation, an apology, a greeting, a request, a complaint, a compliment, a consolation, etc. "Do not lose hope!", spoken by a doctor in conversation with the patient or his or her family, is itself an act of consolation,.

Features of speech act theory have made their mark in a lasting way across a variety of different disciplines, including epistemology, social philosophy, theories of culture, jurisprudential theory and the philosophy of justice. Prior to anything else, in and amongst the sentences of natural language Austin has enabled us to recognize performatives as a distinct class, classifiable not in terms of truth-value but rather according to their efficacy.

AUSTIN'S AND SEARLE'S CLASSIFICATIONS OF SPEECH ACTS

Indeed, Austin went further than this, using a more complex classification to speak about three potential aspects of speech acts. According to him, there are three levels of speech act: [9, 10]:

a. locutionary acts are acts of uttering a sentence with a meaning. For example: "It is cold outside!" Locutionary acts are the most basic utterance acts generating meaningful expressions;
b. illocutionary acts are performed *via* the (conventional) communicative issuing of an utterance. Such an act of utterance is performed with some kind of function in mind: e.g. to request that the bus driver stop the bus. Someone might issue an utterance in order to make an offer, to furnish an explanation, or for some other communicative purpose. Illocutionary acts refer to locutionary acts, since underlying them is the communicative force of some locutionary act itself;

c. The third and last aspect of speech acts is their perlocutionary force, meaning the effect of the utterance on the hearer, construed as something that depends on specific circumstances (in short, the speaker's achieving certain intended effects). Perlocutionary acts would include such outcomes as persuading, embarrassing, intimidating, boring, irritating, or inspiring the hearer.

The theory of speech acts presented here aims to do justice to the fact that even though it is the case that words (sentences) encode information (locutionary acts), we do more with words than just convey information (illocutionary act), and that when we do convey information, we often actually convey more than the words themselves encode. While the emphasis of speech act theory has been on utterances, and mainly on those performed in conversational and other face-to-face situations, the phrase "speech act" should be taken generically as standing for any sort of language use, be it oral or otherwise. Speech acts, whatever the medium of their performance, fall under the extensive category of intentional action, with which they share certain general features.

Austin's analysis focuses on the performance of illocutionary acts, since perlocutionary acts have long been studied in the domain of rhetoric. An illocutionary act is neither true nor false, but it can be felicitous or infelicitous, in that the performance of the act depends on conditions of satisfaction being met.

A particularly pertinent feature here is that when one acts intentionally, one generally has a set of nested intentions. Suppose, for example, that a nurse on duty in a hospital ward utters the words "The ward will be closed in ten minutes". She is thereby performing the locutionary act of saying that the ward will be closed in ten minutes (from the moment of speaking). In saying this, the nurse is also performing the illocutionary act of informing the patients' visitors of the approaching closure, and presumably also that of urging them to bring their conversations to a speedy end. In fact, then, the nurse intends to perform the perlocutionary act of causing the visitors to believe that the ward is about to close, and of getting them to say goodbye. She performs all these speech acts just by uttering certain phrases in certain circumstances.

This, of course, prompts one to wonder about exactly where, and when, a realized action can be acknowledged as a speech act. One answer to this is proposed by John Searle, who analyses the act of promising. Searle introduces his listing of the conditions needed to actualize a speech act (which we shall summarize below) in the following terms: "If a speaker S utters a sentence T in the presence of a hearer H, then, in the literal utterance of T, S sincerely and non-defectively promises that p to H if and only if…" [11, 12].

Searle's conditions may be briefly stated as follows:

1. hearer (H) and speaker (S) both know how to speak the language, and are both conscious of what they are doing (normal input and output conditions);
2. S expresses the proposition that p in the utterance of T;
3. in expressing that p, S predicates a future act A of S;
4. H would prefer S's doing A to his not doing A, and S believes H would prefer his doing A to his not doing A;
5. it is not obvious to both S and H that S will do A in the normal course of events (the act must have a point);
6. S intends to do A;
7. S intends that the utterance of T will place him under an obligation to do A;
8. S intends (i-I) to produce in H the knowledge K that the utterance of T is to count as placing S under an obligation to do A; S intends to produce K by means of the recognition of i-I, and he intends i-I to be recognized in virtue of (by means of) H's knowledge of the meaning of T;
9. The semantical rules of the dialect spoken by S and H are such that T is correctly and sincerely uttered if and only if conditions 1-8 obtain.

After specifying the necessary conditions for a speech act of promising, Searle sets out to determine the Semantical Rules for Promising, which are as follows:

a. Propositional Content Rule – P is to be uttered only in the context of a sentence the utterance of which predicates some future act A of the speaker S;
b. Preparatory Rule 1 – P is to be uttered only if the hearer H would prefer S's doing A to his not doing A, and S believes that about H;
c. Preparatory Rule 2 – P is to be uttered only if it is not obvious to both S and H that S will do A in the normal course of events;
d. Sincerity Rule – P is to be uttered only if S intends to do A;
e. Essential Rule – the utterance of P counts as the undertaking of an obligation to do A.

These are all constitutive rules, although only (e) is expressed as a "counts as" rule. Conditions 1-9 are known as 'felicity' conditions: speech acts, as we saw, cannot be 'true' or 'false', but they can be felicitous or infelicitous. For example, if a doctor tells a patient that he or she must stay in hospital for a medical inspection, then we (although perhaps not the patient!) might consider this felicitous – the doctor is in a position of professional competence that enables him to perform this action. However, if somebody went up to someone in hospital and said "You must stay in hospital!", then we would probably judge this infelicitous, as the speech act of keeping someone there cannot usually be performed by a random person.

According to Austin, every linguistic act has both "conditions of felicity" (under which it is appropriate) and "conditions of satisfaction" (under which it is completed). Searle's overall classification of speech acts is presented below.

- Assertives: these commit the speaker to something's being the case. The different kinds are: suggesting, putting forward, swearing, boasting, and concluding. E.g. Doctor (D): "Some of the fMRI pictures that I'll take from you today will be looked at in medical centre, and from these I'll decide whether you require treatment or not." Assertive speech acts are utterances in which the speaker's words mirror the world truthfully.
- Directives: these try to make the addressee perform an

action. The different kinds are: asking, ordering, requesting, advising, inviting and begging. E.g. D: "Could you close your eyes?" or D: "Just let me have a look at you! Come and sit opposite to me, open your mouth, head slightly forward!"

- Commisives: these commit the speaker to doing something in the future. The distinct kinds are: promising, opposing, planning, vowing, and betting. E.g. D: "I'm going to read the history of your illness." D: "I promise you that you're safe here, you're in competent hands."
- Expressives: these express how the speaker feels about the situation. The distinct kinds are: thanking, welcoming, apologising and deploring. E.g. D: "I'm very sorry to tell you that your dad is ill."
- Declaratives: these change the state of the world in an immediate way. E.g. D: "In the future you really must stop drinking; so long as you keep on drinking you'll have more problems with your stomach".

In the speech act theories presented above, the multidimensional structure of such actions is taken into consideration. In doing anything at all, we are governed by such questions as: For what purpose? In what way? To what effect? Theories of speech acts seek to take into account all of these questions.

Say, for example, that the doctor speaks to the patient in a language with which both of them are familiar (see conditions 1-9 above): "I promise you that I really will take a good look at the history of your illness". This implies that he is speaking about a future action, that the patient wills that the doctor should have a look at the history of his illness, that with the normal course of events the doctor will do it, that the doctor will remain true to his promise, and that if he said "I promise that…", then he has indeed made a commitment to take a look at the history of the illness.

The doctor's intention was to generate in the patient the knowledge that when he says "I promise that…" he himself then has an obligation to have a look at the history of the patient's illness. If we also take into account rules (a) – (e), then we also have a speech act thanks to which there comes into being, between the patient and the doctor, the reality of having promised. There is a real difference between this and a merely locutionary informing of the patient that "The history of your illness will be reviewed tomorrow".

More and more often, medical personnel are coming to see that the art of healing depends not only on the role of medicines and computer-based technology as these figure in modern-day medicine, but also on the adoption of a sensitive, human-centred approach to suffering and pain. This is the principal message of the abovementioned book by Lown. Where the human face of medicine is concerned, what is really fundamental is our conscious employment of words. The theoretical background to this, together with appropriate examples of such use, can be uncovered in the theory of speech acts.

SPEECH ACTS IN THE CONTEXT OF THEIR SURROUNDINGS: TOUCH

Some speech acts (e.g. expressives or declaratives) are often loaded with emotional significance and convey information about the interpersonal relation(s) involved. When we have exhausted the power of speech acts themselves, we can extend them by inducing a change in our surroundings. We can reinforce their effectiveness through non-verbal communication: e.g. through touch [13]. The expressiveness of touch is well captured in our everyday vocabulary: "keep in touch!", "don't touch!", "out of touch", "a touch of frost", "her death touched nobody", or "I'm touched by your nice words". In ordinary speech we engage the sense of touch to create metaphors for physical and psychic closeness or distance, and for the desired presence or untouchable absence of the other. The circumstances that bear on one's exhibiting empathy are, ultimately, one's connection with the other, affirmed frequently through touch, which may vary from a handshake (e.g. "a handshake with both hands", "a handshake with shoulder", "a handshake with a bow"), through clasped hands, to caressing somebody.

Aristotle insists that touch is the most acute of man's senses [14]. And touch is certainly more definite, more "pressing", and somehow more ancient than our other senses. Touch appears such a natural way to characterize our psychic being that we name our inner states, as well as the entire dynamic of our affective lives, "feeling". Unlike with our other senses – we can, for example, watch and not see, hear an utterance but not attend to it, speak and not be heard – touching is a double-sided affair. It has an essential nearness: one cannot touch without being touched by what one is touching. In touching, the doctor and the patient are simultaneously a subject and object, they are being active and passive, a toucher and a receiver of a touch.

A recent study suggests that touch establishes a complex and differentiated signalling system. It communicates distinct emotions (anger, fear, happiness, sadness, disgust, love, gratitude, and sympathy) and does so in a robust fashion [15]. Moreover, the accuracy rates for the emotions ranged, on average, from 50% to 70%, which is comparable to the accuracy rates observed in facial and vocal studies of emotion. After all, particularized coding has documented specific forms of tactile behaviour that are associated with each of the emotions.

Each instance of touch is analysable not just at the level of expression, but also at that of meaning. If the physical form of tactile gestures is to be described in terms of bodily configuration and movement, the semantic structures are to be analysed as a form of communicative meaning. The gestures in question could be investigated using ideas and terminology taken from the speech act theories, yielding a taxonomy of *physical-contact gestures* using the concepts already developed by Austin and Searle. We might thus have a comparative correlation of sorts between certain speech acts and certain tactile acts (Tab. 1) [16].

Tactile gestures have speech-like properties, and 1. communicate in a similar fashion, 2. reinforce the causal effect. Body movements that substitute for speech in the form of touch can be interchanged with or linked to spoken utterances, and they can configure, similar to speech, a rule based, learnable, and culturally determined symbol system.

One of the greatest losses resulting from the abandoning of forms of intimate tactile interaction with patients is

Table1. Relations between speech act and touch act.

Speech act	Touch act
Locutionary act: Utterance	Hand movement
"The drugs and the alcohol will kill you!"	Doctor shakes hand with elbow
Expressives (deploring)	Expressives (deploring)
Perlocutionary act: Causal Effect	Causal Effect
"Yes, I know"	Patient shakes doctor's hand more strongly

the loss of the sort of human bonding that can engender confidence and trust. Speaking, listening and touching connect doctor and patient, helping to define their distinctive medical-social identity as human beings.

Tactile communication correlates with the use of speech in communication. One thing that should be kept in mind is that tactile action involves an invasion of privacy (of another person's personal sphere). Therefore, it can either be unwelcome or construed as harassment, or be very welcome, as when it reflects being wanted and warmth. The physical gesture needs the spoken word, for otherwise it becomes aggressive or invasive, and may even restrict freedom of choice by making impartial judgement impossible and creating emotional bonds that lack any basis in a harmony of understanding.

WORDS AND THEIR PLACEBO EFFECT

Speech acts are conscious actions, based on premeditated utterings of performatives. Some performances used by doctors in their practice show that words uttered in non-intentional, accidental ways can also lead to the creation of a new reality and, in medical circumstances, to the gradual improvement of health. These are cases that begin to diverge from those of speech acts themselves.

The situation with such an understanding of verbal utterance could be compared with the opposite of the placebo: namely, the nocebo. In many cases it happens that the patient receives a substance or treatment that is without any active therapeutic effect. A placebo may be given to a person or a patient in order to mislead the recipient into thinking that it is an active treatment. Even though they do not act on the disease, placebos affect how some people feel. It should be mentioned that when using a placebo the effect sometimes goes in the opposite direction, in that it seems to cause unpleasant symptoms (such "side effects" as, say, headaches or nervousness). The unpleasant effects that occur after receiving a placebo are sometimes called the "nocebo effect". There could also be another, third sort of case, in which the belief that something does harm to the patient may lead not only to his or her feeling worse, but also to an impairment of his or her physical condition.

Let us now turn to a relevant example of such a placebo effect. Dr Lown believes that the "placebo effect" isn't limited only to the giving of medical substances or treatments. It is a far broader phenomenon. The words of doctors and other medical personnel are the most potent placebos of all. The capacity of a doctor's words to either heal or maim is determined by the physician's behaviour – the certainty with which information is communicated, the level of empathy displayed, and, above all, a readiness to listen.

The placeboic power of words was brought home to Dr Lown by a critically ill sixty-year-old patient. Two weeks after a heart attack, he was still in a coronary intensive-care unit. He had experienced nearly every complication in the book. He could not sit up due to dizziness and near-syncope. Breathless and weak, he had no energy to eat; he also lacked appetite, as the smell of food provoked nausea. Sleep was restless and disrupted. He was cyanotic and periodically gasped for air as though drowning.

Each morning, medical rounds were like visitations from a morose bunch of undertakers. Dr Lown's team had exhausted all of the encouraging platitudes. In any case, Dr Lown believed that any reassurance would have insulted the patient's intelligence and further undermined his trust. The team sped up the morning visits to avoid his scared, questioning stare. Every day the situation worsened. One morning, however, the patient looked and claimed to feel better and, indeed, his vital signs had improved. Dr Lown could not account for the change, but had him transferred to a care unit. The patient was discharged a week later.

After about six months he showed up in Dr Lown's office, looking remarkably fit. The doctor was astonished and puzzled. "A miracle?" "Hell! No! This was no miracle!" the patient responded. "What happened?" asked Dr Lown.

The patient specified precisely when the so-called miracle happened. He was aware that the team had reached the end of its possibilities as far as helping him was concerned. Dr Lown's team had convinced him that it had given up hope. The patient continued: "One Thursday morning... you come in with your gang, surround the bed, and look as though I was already in a casket. You put your stethoscope on my chest and urge everyone to listen to the 'wholesome gallop'. Ifigured that if my heart was still capable of a healthy gallop, I couldn't be dying, and so I got well" [17, 18]. So – according to the patient – it was no miracle. It was mind over matter. The patient was, of course, unaware that a gallop was a bad sign. A wholesome gallop is an oxymoron, and Dr Lown had been referring to the galloping sound of his heart – paradoxically a poor prognostic sign in relation to conditions involving heart failure.

Words are the most powerful equipment a doctor possesses. As Dr Lown writes: "Patients crave caring, which is dispensed largely with words" (see the previous footnote).

Although talk can be therapeutic in itself, it more often affects health outcomes indirectly by, for example, building trust and increasing adherence [19]. It is one of the most underestimated tools in the physician's toolbox. Medical experience constantly furnishes examples to remind us of the healing power of carefully chosen words.

Nevertheless, the doctor's possibilities for performing the role of a placebo are not limited to words: they also involve nonverbal gestures. Minimizing the waiting time begins the process. Greeting a patient with a warm handshake, followed by an unhurried, uninterrupted visit, further enhances the placebo effect. A careful history, taken without disruption to the patient's state, fosters trust. Affirmative behaviour, a ready smile, a positive word, speech that is direct rather than equivocating, all help the doctor connect with other persons and form a durable relationship.

Even in the most far gone situation one can discover a ray of hope. This, as with speech acts, has little to do with truth or falsehood. It flows from the deepest aspiration of doctors, which is to help the patient rise to the circumstances. "Even when a cure is impossible, that does not mean healing is impossible" [20].The very sick are not taken in by fictitious optimism, but they are eager for the warmth of touch and the caress expressive of human concern. While medical science has limits, hope does not. Dr Lown believes in the maxim proposed by the physician Edward Trudeau about a century ago: "To cure sometimes, to relieve often, to comfort always." Miracles, for Dr Lown, reside in our capacity for comforting and healing. Doctors are only reclaiming their medical professionalism by resuming the role of a "placeboist" [21].

Natasha Campbell and Amir Raz call physicians "walking placebos", and use language that could easily fit with that of Dr Lown: "One can be both a scientific physician and a walking placebo; that is, a physician's bedside manner and personality can be as scientifically informed and astute as their knowledge of, for instance, the treatment of respiratory infections. Through this perspective, we frame the distinction between curing and healing: physicians can cure abnormalities of the body and heal the problems that arise from a patient's subjective experience of those abnormalities" [22]. Physicians have the competence to change expectancy, effect, experience and outcome, by capitalizing on certain socially conditioned cues, and choosing their words wisely, in order to create the most helpful healing environment.

ACTS OF TRUTH VERSUS ACTS OF SATISFACTION

How – using speech act theory – to tell the patient the bad news that he or she has cancer or is dying? The theory of speech acts has brought to the philosophy of language a conception of truth in which the concept of truth turns out to be much less robust and consistent than in the well-known classical definition of truth as *adaequatio rei et intellectus* ("the intellect (of the knower) must be adequate to the thing (known)").

For Searle, "Wherever the illocutionary force of an utterance is not explicit it can always be made explicit" [11]. The latter judgement is, for Searle, an instance of the principle of expressibility, which states that whatever can be meant can be said, and – what follows – whatever can be implied can be said. So whatever can be meant as true can be said as true, and consequently each true sentence can be the object of an utterance [11].

Searle notes the parallelism between the structure of speech acts and the structure of intentional states. Just as speech acts have propositional content that determines their conditions of satisfaction, with the latter being truth conditions in the case of belief, obedience conditions in the case of commands, and fulfilment conditions in the case of promises, so intentional states also have conditions of satisfaction, these being truth conditions in the case of belief, fulfilment conditions in the case of desire, and so on. Much as the typical analytical philosopher engaged in analysing a sentence will analyse it in terms of its truth conditions, on Searle's account, in which this is further generalized, speech acts themselves can be analysed in terms of their conditions of satisfaction [23].

When we reflect on this generalization we realize that the satisfaction conditions of elementary illocutionary acts cannot be reduced to the truth conditions of their propositional contents. An important contribution made by Searle to the theory of meaning thus consists in precisely this analysis of satisfaction, in that it entails the need for an expansion or refinement of the classical notion of truth conditions so as to allow for the incorporation of all forms of illocutionary force.

Using examples of different kinds of speech act, we can specify a number of truth and other conditions operative in doctor-patient communication:

a. Performatives such as "I say" and "I apologize" are self-referential (i.e. in such a context the verbs "say" and "apologize" refer to what the speaker (doctor/patient) of the utterance is doing now), they are self-verifying (meaning they include their own truth conditions), and they are non-falsifiable (i.e. they can never be untrue).
b. Some cases of such performatives as [doctor says:] "I hereby promise you that I will use appropriate medical procedures!" – spoken somewhere or other – will not make sense, if the relevant felicity conditions are not observed. Felicity conditions apply pre-eminently to performatives associated with formally defined events. In the example analysed here, the utterance can only be appropriately and successfully uttered by a special person (the doctor) in a specified clinical situation.
c. Felicity conditions making speech act (b) count as successful would doubtless include:

- that there be a conventional medical procedure with an expected (by doctor and patient) conventional effect,
- that the clinical circumstances and both of the persons be appropriate,
- that the procedure be executed flawlessly and exhaustively, and
- that doctor and patient have the requisite thoughts, feelings and intentions. If the implementation of any further medically significant practices is specified, then patients will also be obliged to undergo this.

The doctor-patient conversation is a process that generates various requirements as regards satisfaction generally and felicity in particular. Thus, on a speech-act account of language we have requirements for truth that are self-referring with respect to the speech-situation, requirements for truth that refer to the objective world (germ-line theory, medicaments, Evidence Based Medicine – EBM [8, 24, 25]), requirements for normative validation pertaining to the social circumstances (medical ethics, informed consent, cooperation, trust), and requirements for sincerity referring to the subjective world of the patient (attempting to convince or console without resorting to cheap tricks or strategic manouvres, etc.).

Significantly, these different requirements link up dialectically within the actual communicative speech-act scenario connecting protagonists as co-participants in the interaction. As regards the requirements for truth pertaining to medicine as it relates to the human body, even though doctor-patient communication is not a relationship of equal communicative opportunities, this asymmetry can be diminished thanks to education, the accessibility of medical information, sociocultural development, and medical evolution influenced by pressure from more demanding participants, be they patients or doctors.

Over and above this, within the speech-act context (as one which is both constructed and regulated in accordance with rule-based norms and necessary conditions), medical authority holds legitimate sway, as does the patient's right to receive a second opinion and clear and correct information. For example, patients are normally assessed by teams consisting of specialists who must also maintain a symmetrical relationship with one another, as is typical for the kind of contexts in which assertive speech acts are required to be oriented towards specialized diagnostic rigour and the weighing up of alternative treatments. Despite the basic asymmetry, both doctor and patient can, within the speech-act-based communicative scenario, meet the inherent demands corresponding to other requirements pertaining to normative validation and authenticity.

It is necessary to notice that the doctor-patient relationship inhabits certain socio-economic horizons, its importance being grounded in the acknowledgement it receives from a normative body that institutionally confirms the right to health, to receiving whatever positive information may be necessary to ensure patient-involvement in decision-making, and to Narrative-Based Medicine (NBM), whose language is based on illocutionary and perlocutionary speech acts. Despite the asymmetry and the unequal grasp of medical knowledge here, it is in fact possible, based on normative linguistic considerations, to have a maximally balanced doctor-patient relationship. This view allows for an approach to doctor-patient communication that falls reasonably between mere acts of communication on the one hand, and mere argumentative discourse on the other.

CONCLUSION

Within the field of Narrative Based Medicine, we may note that both the conscious use of language in speech acts and the unconscious uttering of words may engender the "placebo-effect" described here, which may be said to have its roots at least partly in ancient rhetoric. The patient is viewed as a narrator, and as someone capable of understanding and operating with the different kinds of language game encountered in the context of artificial language, truth-oriented descriptive language, and language as conceived in speech act theory. Medical procedures based on evidence (Evidence Based Medicine) are, quite often, treated as more basic when it comes to assuring proper healthcare. Speech act theory – as used in the Narrative Based Medicine – throws light on the social aspects of language, and through this on the interpersonal relations obtaining between doctor and patient. Words have the power to influence, to heal and to affect and control others, but can also reflect their power back to speaker as a reaction to his or her words.

Speech acts, as one model form of language game, can be used as a theoretical tool to describe how to go about handling patients with care. At the same time, this theoretical tool is embedded in a multifaceted system of rules and conditions that is, more often than not, also supported by nonverbal forms of behaviour.

In spite of being prone to elaboration, narratives also figure in and are created by communication – which also means "speech acts". As we saw, speech acts engender a unique sort of textual genre, with a linguistically unique textual structure quite different from other such genres –for instance, a descriptive argument or a report. These patterns can also emerge in the course of a doctor-patient medical consultation or conversation. We may thus specify some features of how narrative may figure in speech acts relevant to medical practice.

As regards the use of speech acts in medical praxis, and considering this form of interaction from the doctor's perspective, we may observe that he or she always has a particular recipient in mind (so that an utterance can never be performed in exactly the same way twice), and always has an individual patient – one who brings with them their own particular experiences and feelings. Such speech acts, moreover, relate to discernibly distinctive stages of the healing process: orientation, complexity, consultation and evaluation. If the speech-act situation contains information that is not an essential part of the conversation, the doctor must register this fact and react accordingly. But he or she can also – with nonverbal elements – reinforce the illocutionary power of some act or other. The content is the speaker's choice, what he or she regards as relevant to the patient's narrative, and thus is an act of meaning creation. The speech act possesses an attractive force, "pulling one into the speech-event" and, as a consequence, enabling the experience of "being involved" and not just "being informed".

Narratives at the level of the speech act follow an inherent drive for perfection: to impart the relevant contextual information, to dispense with irrelevant information, and to take into consideration the rules of interaction mentioned above – and, in this way, to achieve the concluding of the

conversation within a reasonable time-frame. This last consideration is highly important for medical specialized personnel operating under rigorous time constraints, who may well fear being overwhelmed by their patients' stories if they (the doctors) happen to tap into an extensive source of unforeseen troubles or problems the patient has. Theoretical knowledge about speech acts can, moreover, itself form an element of the larger narrative that unfolds in the doctor-patient encounter. Taking all of this into account, it seems crucial to recommend a form of medical training that will impart both a grasp of the appropriate use of words and an appreciation of their healing power.

REFERENCES

1. Lown B. The Lost Art of Healing: Practicing Compassion in Medicine. Boston: Houghton Mifflin, 1996 (2nd edition: 1999).
2. Wittgenstein L. Tractatus Logico-Philosophicus, translated by C.K. Ogden and F.P. Ramsey, London: Routledge & Kegan Paul, 1922.
3. Wittgenstein L. Philosophical Investigations, 4th edition, P.M.S. Hacker and Joachim Schulte (eds. and trans.), Oxford: Wiley-Blackwell, 2009,
4. Plato, Gorgias. In: Cooper JM (ed.) Plato. Complete Works, Indianapolis: Hackett Publishing Company, 1997, [This dialogue translated by D.J. Zeyl].
5. Aristotle Rhetoric. il: Complete Works of Aristotle. vol 2: The Revised Oxford Translation, Edited by J. Barnes, Princeton: Princeton University Press, Bollingen Series, LXX, 2, 1991.
6. Merriam-Webster <https://www.merriam-webster.com/dictionary/perform> access: 12.07.18.
7. Austin JL. How to Do Things with Words, Oxford: Clarendon Press, 1962, 2.
8. Kalitzkus V, Matthiessen PF. Narrative-Based Medicine: Potential, Pitfalls, and Practice. Permanent J, 2009;1(13):80-86 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/PMC3034473/> access 14.08.18.
9. Palmer FR. Semantics. Cambridge: Cambridge University Press, 1981.
10. Černý M. On the Function of Speech Acts in Doctor-Patient Communication, 2007, <http://www.phil.muni.cz/linguistica/art/cerny/cer-001.pdf > access: 18.08.18.
11. Searle J. Speech Acts. An Essay in the Philosophy of Language. Cambridge: Cambridge University Press, 1969, 57-58.
12 Smith B. Towards a History of Speech Act Theory. In: Burkhardt A (ed.) Speech Acts, Meanings and Intentions. Critical Approaches to the Philosophy of John R. Searle, Berlin/New York: de Gruyter, 1990.
13. Goldschmidt B, van Meines N. Comforting Touch in Dementia and End of Life Care: Take My Hand, London: Singing Dragon, 2012, 25-36.
14. Bremer J. Aristotle on touch, Forum Philosoph, 2011;1(16):73-87.
15. Hertenstein MJ, Holmes R, McCullough M, Keltner D. The Communication of Emotion via Touch. Emotions, 2009;4(9):566-573.
16. Lynn U. Gestures in dictionaries: Physical contact gestures, in: C. Mueller et al (ed.), Body – Language – Communication. vol. 2, Berlin: Walter de Gruyter, 2014, 1502-1511.
17. Lown B. The Lost Art of Healing, Boston: Houghton Mifflin, 1996 (second edition: 1999), 82.
18. Morin P, Reiss G. Inside Coma: A New View of Awareness, Healing, and Hope, Santa Barbara/CA: ABC-CLIO, LLC, 2010, 80.
19. Macdonald LM. Expertise in Everyday Nurse–Patient Conversations. The Importance of Small Talk, Global qualitative nursing research, 3, 2016; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5342634/> access: 02.09.18.
20. Dr Bernard Lown's Personal Blog, <http://bernardlown.wordpress.com/2008/11/18/the-doctor-as-a-placebo/> access: 04.09.2018.
21. Strauss MB (ed.), Familiar Medical Quotations, Boston: Little Brown and Co., 1968, 410.
22. Campbell NKJ, Raz A. Placebo science in medical education, in: Amir Raz and Cory Harris, Placebo talks: Modern perspectives on placebos in society, Oxford Scholarship Online, 2016, p. 83-98.
23. Searle JR Speech Acts, Mind and Social Reality, in: G. Grewendorf, G. Meggle (eds.), Speech Acts, Mind, and Social Reality: Discussions with John R. Searle, Dordrecht: Springer, 2002, p. 3-16.
24. Miles A. On a medicine of the whole person: away from scientistic reductionism and towards the embrace of the complex in clinical practice, Journal of Evaluation in Clinical Practice, 15, 2009, p. 941-949.
25. Meza JP, Passerman DS. Integrated Narrative Medicine and Evidence-Based Medicine. The Everyday Social Practice of Healing, London: CRC Press, 2011.

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

CORRESPONDING AUTHOR
Józef Bremer
Jesuit University Ignatianum in Krakow
Kopernika St. 26
31-501 Kraków, Poland
Phone: (+48) 12 3999500
e-mail: jozef.bremer@ignatianum.edu.pl

Received: 30.10.2018
Accepted: 14.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

WIEDZA I UMIEJĘTNOŚCI WYKONYWANIA SAMOBADANIA JĄDER – PRACA ANKIETOWA

TESTICLES SELF EXAMINATION – KNOWLEDGE AND ABILITIES – SURVEY STUDY

Agnieszka Staciwa[1], Marta Sprawka[1], Hubert Stachowicz[1],Weronika Topyła[1], Anna Orzeł[1], Robert Ściślak[1], Agnieszka Wójtowicz[1], Norbert Stachowicz[2], Agata Smoleń[2]

[1]STUDENCKIE KOŁO NAUKOWE PRZY KATEDRZE I ZAKŁADZIE EPIDEMIOLOGII I METODOLOGII BADAŃ KLINICZNYCH; UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA
[2]KATEDRA I ZAKŁAD EPIDEMIOLOGII I METODOLOGII BADAŃ KLINICZNYCH; UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

SRESZCZENIE

Wstęp: Nowotwór jąder jest najczęściej występującym nowotworem w grupie mężczyzn pomiędzy 20. a 44. rokiem życia. W 90% przypadków pacjent jest w stanie wyczuć guzek, zmianę konsystencji czy wielkości jądra. Warto sobie uświadomić, że wczesne wykrycie zmian nowotworowych umożliwia prawie 100% wyleczenie. Dlatego właśnie wykonywanie badania jader jest tak ważne.

Cel pracy: Oszacowanie wiedzy i umiejętności badanych w kwestii samobadania jąder.

Materiały i metody: Badanie zostało przeprowadzone poprzez internetowy kwestionariusz, zawierający 13 pytań. W badaniu wzięły udział 204 osoby, w tym 53% kobiet i 47% mężczyzn. 93% badanych było związanych ze środowiskiem medycznym. Średnia wieku wynosiła 23,5 lat. Udział w badaniu był dobrowolny i anonimowy.

Wyniki: Tylko 41% respondentów regularnie bada swoje jądra. 53% respondentów nie jest pewna czy wykryli zmiany niepokojące. Poszukując pomocy w 86% przypadków mężczyźni zwróciliby się do lekarza ogólnego oraz w 37% w kierunku porady internetowej. Na pytanie czy badani czuliby się pewnie badając jądra pacjenta 78% odpowiedziało negatywnie. Co więcej 88% nigdy nie miało okazji badać jąder podczas toku studiów. Tylko 33% respondentów miało kiedykolwiek w życiu zbadane jądra podczas wizyty u lekarza. Zapytano również, czy badani mieli okazję zaobserwować kampanie edukacyjne na temat badania jąder i 80% badanych odpowiedziało negatywnie.

Wnioski: Świadomość potrzeby samobadania jąder jest na poziomie niedostatecznym. Chociaż wiedza na temat nowotworu jąder jest duża, badani nie dbają o wczesną diagnostykę w odpowiednim stopniu. Co bardziej niepokojące, większość badanych stanowiły osoby związane ze środowiskiem medycznym. Powinniśmy położyć większy nacisk, na efektywność szkolenia..

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwór jąder, samobadania jąder, badanie jąder, jądra

ABSTRACT

Introduction: Testicle cancer is a common malignant cancer among young men (20 to 44 years). In 90% of cases we can feel nodule or change of consistency, which means during testicles self examination we can quickly discover cancer.

The aim: To estimate the level of knowledge about testicles self examination among men and also medical stuff and students.

Materials and methods: We gathered the data through the internet questionnaire, which contained of 13 questions. There were 204 respondents (53% women and 47% men). 93% were related with medicine. Average age was 23,5 years old. The participation in the study was voluntary and annonymous.

Results: Only 41% of our respondents perform self examination. When asked if They every had Their testicles checked by a doctor only 33% responded positively. Most of the respondents almost correctly point out symtpoms and risk factors of testicles cancer. Only 22% of medical related respondents feel confident while performing testicles examination with the patient and just 12% of them had a chance to do it during studies. We also asked our respondents if They have ever seen a social campaign about priopriate testicles self exmiantion and 80% of them respondet negatively.

Conclusions: The level of education about testicles examination is on low level. Men are usually aware of the risk, but They neglect it. In most cases doctors do not examine testicles and are not confident about it. We have to put more concern to that case..

KEY WORDS: testicles cancer, testis, testicles self examination

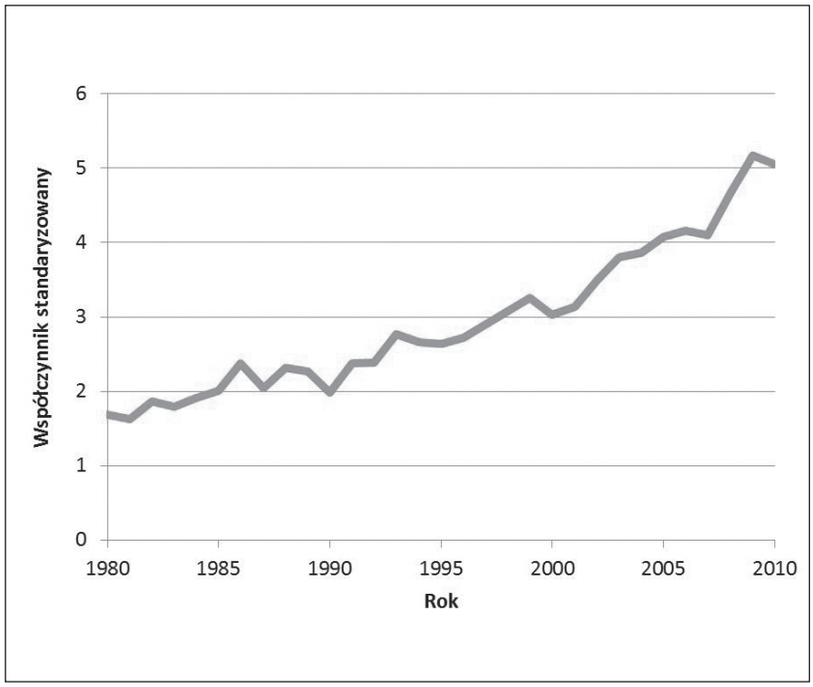
Wiad Lek 2018, 71, 8, 1456-1462

WSTĘP

Nowotwór jąder jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w grupie mężczyzn pomiędzy 20. a 44. rokiem życia, w tym w grupie wiekowej pomiędzy 20. a 34. rokiem życia odnotowuje się najwyższy wskaźnik zgonów. W 90% przypadków pacjent jest w stanie wyczuć guzek lub zmianę konsystencji czy wielkości jądra [1, 2]. Dlatego właśnie wykonywanie badania jąder jest tak ważne,

	Najczęstsze typy nowotworów złośliwych	Szacowane nowe przypadki 2018	Szacowana śmiertelność 2018
1.	Rak piersi (kobiety)	266,120	40,920
2.	Rak płuc i oskrzeli	234,030	154,050
3.	Rak prostaty	164,690	29,430
4.	Rak jelita grubego	140,250	50,630
5.	Czerniak skóry	91,270	9,320
6.	Rak pęcherza moczowego	81,190	17,240
7.	Chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin lymphoma)	74,680	19,910
8.	Rak nerki i miedniczki nerkowej	65,340	14,970
9.	Rak macicy	63,230	11,350
10.	Białaczka	60,300	24,370
	-	-	-
24.	Rak jądra	9,310	400

Ryc. 1. Przypadki nowotworu jąder w 2018 roku (dane z maja); National Cancer Institute.



Ryc. 2. Nowotwór jąder - trendy czasowe pod względem liczby przypadków; Krajowy Rejestr Nowotworów. Źródło: http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jadra-c62/

bo często pacjent nie odczuwa innych objawów (a to nie skłania go do wizyty u lekarza).

Korzystając z danych *National Cancer Institute : Surveillance, Epidemiology and End Results Program* oszacowano, że już w samym 2018 roku zdiagnozowano prawie 10 tysięcy przypadków nowotworów jądra w Stanach Zjednoczonych (dane z maja 2018 roku) (Ryc. 1) [2].

Ponadto, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych jądra ciągle rośnie (Ryc. 2). Co więcej, najwyższy wskaźnik zachorowalności zarejestrowano w grupie wiekowej mężczyzn pomiędzy 20. a 44. rokiem życia [3].

Wśród czynników ryzyka rozwoju nowotworu jądra wyróżnia się: przynależność do rasy kaukaskiej, występowanie nowotworu jądra u krewnych pierwszego stopnia oraz historii nowotworu w drugim jądrze, wnętrostwo, zespół Klinefeltera, brak wrażliwości na androgeny, zaburzenia rozwojowe jądra, zakażenie HIV [1, 4–6]. Nie potwierdzono związku pomiędzy urazem jądra a rozwojem nowotworu. Prawdopodobnie jednak wystąpienie urazu zwraca uwagę pacjentów na stan jąder i istniejące już zmiany [7]. Kwestią sporną jest również zakwalifikowanie używek jako czynników ryzyka rozwoju nowotworu jądra. Chociaż brakuje w tej sprawie jasnego stanowiska,

Tabela I. Wyniki zbiorcze część pierwsza – pytania ogólne dotyczące samobadania jąder.

Pytania	Odpowiedzi		
	Tak	Nie	Nie jestem pewien
1. Czy regularnie wykonujesz samobadanie jąder? *Pytanie skierowane tylko do mężczyzn	41,00%	59,00%	-
2. Czy kiedykolwiek wyczułeś jakiekolwiek zmiany niepokojące w obrębie jąder? *Pytanie skierowane tylko do mężczyzn	53,00%	41,00%	6,00%
3. Czy kiedykolwiek miałeś badane jądra przez lekarza? *Pytanie skierowane tylko do mężczyzn	33,00%	67,00%	
4. Czy czułbyś/abyś się pewnie wykonując badanie jąder u Pacjenta? *Pytanie skierowane do osób związanych ze środowiskiem medycznym	Ogółem : 22% Mężczyźni : 22% Kobiety : 11%	Ogółem : 78% Mężczyźni : 78% Kobiety : 89%	
5. Czy kiedykolwiek podczas toku studiów miałeś/aś okazję wykonać badanie jąder u Pacjenta? *Pytanie skierowane do osób związanych ze środowiskiem medycznym	Ogółem : 12% Mężczyźni : 9% Kobiety : 8%	Ogółem : 88% Mężczyźni : 91% Kobiety : 92%	

to jednak według wielu badań stosowanie kannabinoidów może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworu jądra i przed takim efektem negatywnym należy przestrzegać [8–11]

Głównym objawem nowotworu jądra jest obecność guzka lub zmiana wielkości czy konsystencji jądra. Pacjentom może również dokuczać uczucie dyskomfortu w mosznie, dolegliwości bólowe, objawy ginekomastii oraz bóle brzucha czy okolicy lędźwiowej, kaszel lub krwioplucie, które mogą wynikać z obecności przerzutów odległych [1, 6, 12–16]. Po stwierdzeniu objawów niepokojących, najczęściej obecności guza, pacjent kierowany jest na badanie USG jąder. Po potwierdzeniu obecności guza zostaje poddany zabiegowi chirurgicznego usunięcia jądra – orchidektomii. Materiał pooperacyjny wysyłany jest następnie na badania histopatologiczne, co umożliwia postawienie rozpoznania typu nowotworu oraz ocenę zaawansowania. Dodatkowo wykonuje się tomografię komputerową (TK) okolicy klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy w celu określenia występowania zmian przerzutowych. Badanie to ma również na celu ocenę skuteczności terapii. W przypadku podejrzenia przerzutów w mózgu lub rdzeniu kręgowym wykonuje się rezonans magnetyczny (MRI) [16–18]. W diagnostyce nowotworu jądra, ustaleniu stopnia zaawansowanie, właściwego leczenia i rokowania oraz w celu oceny skuteczności terapii konieczne jest również oznaczanie markerów biologicznych, takich jak: podjednostka beta gonadotropiny kosmówkowej (ßHCG), alfafetoproteina płodowa (AFP), dehydrogenaza mleczanowa. Dopiero wykonanie wszystkich tych procedur umożliwia postawienie rozpoznania i wprowadzenie najbardziej efektywnego leczenia [19, 20].

Równie ważnym aspektem jest prowadzenie odpowiedniej profilaktyki nowotworowej. Jako profilaktykę pierwotną w tym przypadku rozumiemy zwalczanie czynników ryzyka choroby. Niestety, w przypadku nowotworu jądra takie możliwości są nikłe. Większość czynników ryzyka nowotworu jądra jest niemodyfikowalna [21], ponadto w wielu przypadkach choroby ciężko jest zidentyfikować dane czynniki. Dlatego ważniejsza jest profilaktyka wtórna, która obejmuje wczesne rozpoznawanie choroby poprzez właśnie regularne wykonywanie badania jąder [22].

Nowotwory jądra najczęściej rozwijają się z nabłonka rozrodczego, rzadziej z podścieliska gonad i sznurów płciowych. Zwykle spotykane są nowotwory o dużej złośliwości ze wcześnie pojawiającymi się zmianami przerzutowymi. Znacznie rzadsze, nowotwory z podścieliska gonad i sznurów płciowych są przeważnie nowotworami łagodnymi [1, 16, 17]. Pomimo wysokiej złośliwości i szybko pojawiających się przerzutów odległych, nowotwory jądra charakteryzują się dobrym rokowaniem. Pięcioletnie przeżycie oceniane jest na poziomie 95%, a dziesięcioletnie na 88–91%. Dla stadium I zaawansowania klinicznego odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi 99%, dla stadium II – 95%, a III – 70–80% [1]. Te dane potwierdzają, że im wcześniej wykryty zostanie nowotwór, tym lepsze będzie rokowanie. Dlatego właśnie regularne wykonywanie samobadania jąder jest tak ważne. Niestety badanie jąder to nadal temat tabu. Brakuje edukacyjnych kampanii społecznych, lekcji w szkołach, rzetelnie przeprowadzanych badań u lekarza, a młodzi mężczyźni niejednokrotnie wstydzą się przyznać do takich zmian. Dlatego właśnie jako lekarze musimy wyjść z inicjatywą, edukować naszych pacjentów, uświadamiać ich w kwestii ryzyka, jakie niesie nowotwór jądra i korzyści wynikających z wczesnego wykrycia zmian, a przede wszystkim regularnie przeprowadzać badanie jąder u naszych pacjentów.

Celem tego badania było oszacowanie wiedzy i umiejętności badanych w przeprowadzaniu samobadania jąder oraz ocena podstawowych wiadomości badanych na temat nowotworu jądra. Badania zostało skierowane głównie do osób związanych ze środowiskiem medycznym, ponieważ to one powinny się wykazywać największą wiedzą i świadomością tej problematyki oraz stanowić przykład dla społeczeństwa.

Tabela II. Wyniki zbiorcze część druga – pytania szczegółowe dotyczące częstotliwości wykonywania samobadania jąder, źródeł wiedzy i pomocy na dany temat.

Pytania	Odpowiedzi					
1. Częstotliwość wykonywania samobadania jąder przez Respondentów. *Pytanie skierowane tylko do mężczyzn	**Co miesiąc**	**Co dwa tygodnie**	**Co tydzień**	**Codziennie**	**Rzadko**	**W ogóle**
	21,00%	3,00%	3,00%	6,00%	32,00%	35,00%
2. Wybrane przez Respondentów źródła wiedzy na temat samobadania jąder. *Pytanie skierowane tylko do mężczyzn	**Szkoła**	**Służba Medyczna**	**Media**	**Członek Rodziny**	**Nie umiem badać jąder**	
	46,00%	38,00%	11,00%	5,00%	32,00%	
3. Rozkład procentowy Podmiotów, do których Badani zgłosiliby się w przypadku wystąpienia tak zwanych objawów niepokojących. *Pytanie skierowane tylko do mężczyzn	**Lekarz rodzinny**	**Urolog**	**Onkolog**	**Chirurg**	**Internet**	**Nikt**
	86,00%	17,00%	6,00%	6,00%	37,00%	3,00%

MATERIAŁY I METODY

Badanie przeprowadzono poprzez autorski, internetowy kwestionariusz pytań w roku 2018. Udział w badaniu był dobrowolny oraz anonimowy. Autorzy skierowali ankietę głównie do osób związanych ze środowiskiem medycznym, ponieważ ta grupa osób powinna wykazywać się największą wiedzą w dziedzinie zdrowia oraz być przykładem zachowań prozdrowotnych. Ankieta składała się z 19 pytań, w tym 13 pytań dotyczyło kwestii nowotworu jąder oraz umiejętności badania jąder. Podzielono ją na część dotyczącą jedynie mężczyzn, kolejną skierowana do osób obu płci oraz część trzecią skierowaną tylko do osób związanych ze środowiskiem medycznym. W ankiecie wzięły udział 204 osoby, w tym 53% kobiet i 47% mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 23,5 roku. Wśród osób badanych 93% osób stanowiły osoby związane ze środowiskiem medycznym (63,5% lekarzy i studentów medycyny, 33,3% pielęgniarek i studentów pielęgniarstwa, 3,2% osób innych specjalności medycznych – ratownictwo medyczne, fizjoterapia etc.). Badanie było skierowane w dużej mierze do respondentów płci męskiej, jednakże udział respondentek miał znaczenie w przypadku wiedzy, umiejętności i pewności podczas wykonywania badania jąder u pacjentów.

WYNIKI

W pierwszej części badania zapytano respondentów płci męskiej czy dokonują regularnie samobadania jąder. Niestety, tylko 41% badanych odpowiedziało na to pytanie pozytywnie. 59% Badanych nie bada swoich jąder w ogóle lub robi to wyjątkowo rzadko (Tab. I).

Następnie postanowiono oszacować częstotliwość z jaką dana grupa respondentów dokonuje samobadania jąder. Jedynie 21% wykonuje samobadanie jąder z zalecaną częstotliwością – raz w miesiącu. 35% przyznaje, że nie bada swoich jąder w ogóle, a 32% robi to raz na jakiś czas. 6% badanych bada swoje jądra codziennie, a 3% raz na tydzień i 3% raz na dwa tygodnie. Tabela II pokazuje skalę problemu, jakim jest lekceważenie potrzeby samobadania jako profilaktyki wtórnej nowotworu jądra.

Ważnym aspektem badania jest wiek, w którym respondenci płci męskiej rozpoczęli przeprowadzanie samobadania jąder. W powyższej grupie badanych średnia wieku inicjacji samobadania jąder wynosiła 18 lat. Według różnych zaleceń wiek, w którym powinno się zainicjować wykonywanie samobadania jąder jest inny [23, 24]. Należy tutaj zwrócić uwagę, że nowotwór jądra może rozwijać się już w wieku 15 lat, w związku z tym rozsądnie byłoby rozpocząć samobadanie jąder w tym właśnie okresie [2, 3]. Badanie jąder powinno być wykonywane regularnie podczas okresowych badań lekarskich już przez pediatrów (w związku z innymi możliwymi patologiami tego narządu), a w momencie osiągnięcia dojrzałości umożliwiającej świadome wykonywanie samobadania jąder, powinno być ono wykonywane regularnie przez samego pacjenta. Taki model jest najbardziej zalecany.

W następnej kolejności postanowiono oszacować efektywność wykonywania samobadania jąder poprzez uzyskanie informacji zwrotnej, czy panowie mogą z całą pewnością stwierdzić, czy wykonując samobadanie wyczuli jakieś zmiany niepokojące bądź nie. Aż 53% mężczyzn stwierdziło, że nie są pewni, czy podczas wykonywania badania ich jądra były w stanie fizjologicznym, czy z obecnością zmian niepokojących. To oznacza, że badani nie posiadają dostatecznej wiedzy teoretycznej i praktycznej na temat anatomii tego narządu (Tab. I).

Ważnym aspektem tego badania było również oszacowanie, skąd respondenci otrzymali wiedzę na temat badania jąder oraz jak je wykonywać. Było to pytanie wielokrotnego wyboru. Pomijając fakt, że 33% respondentów nie wie, jak przeprowadza się badania jąder, to w przeważającej większości badani wskazywali szkołę (46%) oraz media, takie jak internet czy telewizja (38%) jako źródło informacji dotyczących badania jąder. Tylko w 11% badani wskazywali

Tabela III. Wyniki zbiorcze część trzecia – pytania szczegółowe dotyczące wiedzy na temat nowotworu jądra.

Pytania	Odpowiedzi								
1. Jakie znasz czynniki ryzyka rozwoju nowotworu jądra?	**Nowotwór zdiagnozowany u krewnego pierwszego stopnia**	**Nowotwór wcześniej zdiagnozowany w przeciwległym jądrze**	**Wnętrostwo**	**Zespół Klinefeltera**	**Stosowanie używek**	**Hipogonadyzm**	**Infekcja HIV**	**Uraz**	**Złe nawyki żywieniowe**
	85,00%	79,00%	62,00%	54,00%	52,00%	46,00%	33,00%	54,00%	35,00%
2. Jakie znasz objawy nowotworu jądra?	**Zmiana wielkości lub konsystencji jądra**		**Wyczuwalna masa**		**Dolegliwości bólowe**		**Ginekomastia**		
	94,00%		83,00%		83,00%		37,00%		

odpowiedź lekarz lub pielęgniarka. Warto tutaj wspomnieć, że nowa podstawa programowa nie zakłada lekcji dotyczących nowotworów oraz metod ich profilaktyki [25]. W związku z tym służba zdrowia musi położyć większy nacisk na prawidłową i rzetelną edukację pacjentów w tej dziedzinie (Tab. II).

Zapytano panów, do kogo zwróciliby się w razie wystąpienia tak zwanych objawów niepokojących. Było to pytanie wielokrotnego wyboru. Za pomocą tego pytania autorzy chcieli oszacować, kogo badani darzą zaufaniem w kwestii swojego zdrowia (lekarzy czy źródła internetowe). W przeważającej większości badani wskazywali lekarza pierwszego kontaktu (86%), urologa (17%), onkologa (6%) i chirurga (6%). 37% badanych w pierwszej kolejności jednak szukałoby rozwiązania swojego problemu w internecie (Tab II).

Ostatecznie postanowiono podjąć próbę oszacowania, czy badanie jąder stanowi jeden z elementów podstawowego badania fizykalnego w praktyce lekarskiej. W tym celu zapytano respondentów czy kiedykolwiek w życiu mieli badane jądra przez lekarza jakiejkolwiek specjalności. Tylko 33% badanych odpowiedziało pozytywnie. Nie może to stanowić oczywiście wiarygodnego i miarodajnego dowodu, że badanie jąder jest ogólnie pomijane przez lekarzy w trakcie badania fizykalnego, jednakże to zjawisko jest niepokojące i powinno zostać wzięte pod uwagę (Tab. I).

Kolejną część badania skierowaliśmy *stricte* do osób związanych ze środowiskiem medycznym (w tym lekarzy, pielęgniarek i studentów danych kierunków), którzy stanowili 93% biorących udział w badaniu osób. Zapytano respondentów (w tej części badania mogły wziąć udział również kobiety) czy w sytuacji wykonywania badania jąder u pacjenta czuliby się pewnie i komfortowo. Tylko 22% badanych odpowiedziało twierdząco (Tab. I). W grupie kobiet 8% odpowiedziało twierdząco, a w grupie mężczyzn 9%, co pokazuje, że obie grupy w podobnym zakresie nie czują się pewnie w dziedzinie wykonywania badania jąder.

Ponadto zapytano czy badani mieli okazję wykonać takie badania podczas studiów pod okiem specjalisty, w celu nabycia umiejętności praktycznych i doświadczenia. W tym przypadku odpowiedzi pozytywnej udzieliło tylko 12% (Tab. I). W tym miejscu warto nadmienić, że 20% badanych stanowiły osoby z wyższym wykształceniem, czyli lekarze i pielęgniarki, a 60% osób w trakcie studiów stanowili studenci 5. i 6. roku. Co więcej, w grupie kobiet tylko 11% miało okazję wykonać takie badanie w czasie studiów i odpowiednio 22% w grupie mężczyzn, co sugeruje, że mężczyźni mieli większe szanse na wykonanie takiego badania w czasie studiów. Ta część badania pokazuje, że zarówno studenci, jak i młodzi lekarze czy pielęgniarki nie są wystarczająco dobrze przygotowani do wykonywania badania jąder u pacjentów. Brakuje zajęć praktycznych, które umożliwiłyby nabycie doświadczenia niezbędnego w praktyce medycznej.

W ostatniej części badania skupiono się na oszacowaniu wiedzy badanych na temat znanych im czynników ryzyka rozwoju nowotworu jądra oraz objawów. Ogólnie, Badani prawidłowo wskazywali czynniki ryzyka jakimi są: nowotwór zdiagnozowany u krewnego pierwszego stopnia (85%), nowotwór wcześniej zdiagnozowany w przeciwległym jądrze (79%), wnętrostwo (62%), zespół Klinefeltera (54%), stosowanie używek (głównie kannabinoidów) (52%), hipogonadyzm (46%), infekcja HIV (33%) [4–6]. Badani wskazywali również jako potencjalne czynniki ryzyka uraz (54%) oraz złe nawyki żywieniowe (35%), warto jednak zwrócić uwagę, że nie udowodniono, aby te dwa czynniki prowadziły do rozwoju nowotworu jądra (Tab. III) [1].

W kwestii objawów badani prawidłowo wskazywali: zmiana wielkości lub konsystencji jądra (94%), wyczuwalna masa (83%), dolegliwości bólowe (83%), ginekomastia (37%) (Tab. III).

Nie wskazywano objawów takich jak uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej bądź innych, będących konsekwencjami występowania przerzutów odległych [12–14].

W tej części badania wyniki w grupach kobiet i mężczyzn były zbliżone, w związku z czym uznano za niepotrzebne podawanie rozdzielnych wartości dla obu grup w tabeli III.

Ostatecznie zapytano czy badani mieli okazję zaobserwować kampanie edukacyjne dotyczące badania jąder jako profilaktyki nowotworów. 80% badanych odpowiedziało, że „raczej nie". Co więcej, umożliwiliśmy rozwinięcie odpowiedzi o komentarz własny. Większość badanych stwierdziła, że brakuje kampanii edukacyjnych na ten temat, chociaż są one bardzo potrzebne, a co więcej, jeśli już zaobserwowali jakieś kampanie, to nie zawierały dostatecznych informacji na temat wykonywania samobadania jąder.

DYSKUSJA

Wczesne wykrycie nowotworu jądra jest kwestią najistotniejszą – umożliwia szybkie wprowadzenie terapii przeciwnowotworowej, a tym samym zwiększa przeżywalność pacjentów. W kwestii nowotworu jądra trudno wykryć czynniki ryzyka, których zniwelowanie umożliwiłoby zmniejszenie zachorowalności [21, 26, 27], dlatego należałoby położyć większy nacisk na profilaktykę wtórną. W tym przypadku stosowanie badań przesiewowych nie zostało poparte wynikami badań randomizowanych klinicznie oceniających ich skuteczność w nowotworach jądra [22, 28]. Nie potwierdzono związku pomiędzy badaniami przesiewowymi a zmniejszeniem śmiertelności w grupie pacjentów im poddanym, a ponadto zanotowano wzrost zbędnych procedur diagnostycznych (wraz z ryzykiem skutków niepożądanych) [29, 30].

Jednakże Europejskie Towarzystwo Urologiczne zaleca samobadanie jąder jako podstawowy środek wczesnego rozpoznawania nowotworu jądra [1, 24] mężczyznom z tak zwanej grupy podwyższonego ryzyka. Jednakże autorzy uważają, że samobadanie jąder powinno być zalecane wszystkim mężczyznom w każdej grupie wiekowej, ponieważ statystycznie nowotwór może rozwinąć się w każdej grupie wiekowej. Poza tym nie udało się odkryć wszystkich czynników ryzyka rozwoju nowotworu jądra, a więc precyzyjne określenie tak zwanych grup ryzyka nie jest możliwe. Samobadanie oraz regularnie przeprowadzane badanie jąder przez lekarza podczas wizyt kontrolnych stanowi podstawowy element wczesnego rozpoznawania nowotworu jądra.

WNIOSKI

Badanie wykazało, że świadomość potrzeby wykonywania samobadania jąder jest wśród jego uczestników na poziomie niedostatecznym lub jest ignorowana. Co więcej, przeważająca większość badanych nigdy nie miała przeprowadzonego badania jąder. Badani nie mają dostatecznej wiedzy na temat wykonywania samobadania jąder, a co więcej brakuje kampanii edukacyjnych oraz rzetelnych lekcji w szkołach mogących taką wiedzę zapewnić. W związku z tą sytuacją koniecznym jest położenie większego nacisku na edukację naszych pacjentów w tej dziedzinie.

Wiedza badanych na temat nowotworu jądra jest duża, jednakże nie dbają oni o wczesną diagnostykę w odpowiednim stopniu. Niepokojący jest fakt, że 93% badanych stanowiły osoby związane ze środowiskiem medycznym (lekarze, pielęgniarki oraz studenci).

Najważniejszym wnioskiem jest fakt, że studenci medycyny nie mają okazji do nabywania wiedzy poprzez praktykę, a co więcej nie są w stanie w sposób pewny i skuteczny przeprowadzać badania u swoich pacjentów. Koniecznym jest zwiększenie liczby zajęć symulacyjnych oraz praktycznych, umożliwiających nabycie wystarczającego doświadczenia w tej dziedzinie. Powinniśmy położyć większy nacisk na przełamywanie tematu tabu i zwiększyć wysiłki, aby szkolić w sposób bardziej efektywny.

Reasumując, według autorów koniecznym jest wprowadzenie podstawowych działań, które pozwolą na zwiększenie zachowań prozdrowotnych w społeczeństwie polskim, takich jak:

1. Organizacja spotkań edukacyjnych w szkołach i uczelniach oraz kampanii społecznych prezentujących informację na temat nowotworów jądra.
2. Ogólnodostępnych szkoleń na temat prawidłowej i efektywnej techniki wykonywania samobadania jąder.
3. Zwiększenie efektywności w szkoleniu młodych medyków w dziedzinie badania jąder oraz zachęcenie ich do nabywania praktyki w tej dziedzinie.
4. Przełamanie tematu tabu w rozmowie z pacjentami oraz rzetelne przeprowadzanie wywiadu oraz badania fizykalnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów; Jądro http://onkologia.org.pl/rak-jadra/
2. National Cancer Institute; Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer
3. Krajowy Rejestr Nowotworów; Dane Statystyczne: Nowotwory złośliwe jądra http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jadra-c62/
4. McGlynn KA, Cook MB. Etiologic factors in testicular germ-cell tumors. Future Oncol. 2009;5(9):1389-1402.
5. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int. 2009;104:1329-1333.
6. Kordek R (ed). Onkologia, podręcznik dla studentów i lekarzy. Gdańsk: Via Medica, 2007, 267-270.
7. American Cancer Sociaty. Causes, Risk Factors and Prevention
8. Daling J, Swartz S. Marijuana Use Linked To Increased Risk Of Testicular Cancer. Cancer. 2009;115(6):1215-1223.
9. Testicular Cancer Risk Linked To Marijuana Smoking Medical News Today 2 September 2009.
10. Cannabis linked to testicular cancer. The Independent 2 September 2009.
11. Smoking Marijuana Tied to Testicular Cancer Web MD 9 October 2012.
12. Hamilton W, Peters TJ. Cancer Diagnosis in Primary Care. Elsevier Health Sciences 2007, 163-164.
13. Price P, Sikora K. Treatment of Cancer. CRC Press, 2014, 350.
14. Lin DW. Testicular Cancer: Urologic Clinics of North America. Elsevier Health Sciences, 2015, 271-273.
15. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Abeloff's Clinical Oncology. Elsevier Health Sciences, 2013, 1511.
16. Krzakowski M, Podemski P, Warzocha K, Wysocki P. Onkologia kliniczna. vol. II. Gdańsk: Via Medica, 2015
17. Gilligan T, Beard C, Carneiro B et al. Testicular Cancer, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw 2017.
18. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J et al. Testicular seminoma and nonseminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6).
19. Studniarek M, Skrobisz-Balandowska K, Modzelewska E. Scrotal imaging. J Ultrason. 2015;15(62):245-258.
20. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013;5:417-427.
21. American Cancer Society. Can Testicular Cancer Be Prevented? 2018
22. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelines on Testicular Cancer. Eur Urol 2016
23. Lin K, Sharangpani R. Screening for Testicular Cancer: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2010;153(6):396-399.
24. European Urology Sociaty. Guidlines on Testicular cancer 2015
25. Nowa Podstawa Programowa 2017/2018

26. Mayo Clinic: Testicular cancer. 2018
27. Cancer.gov. Testicular Cancer—Health Professional Version 2018
28. National Institutes of Health: Testicular Cancer Screening (PDQ®)–Health Professional Version 2018
29. Lin K, Sharangpani R. Screening for testicular cancer: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2010;153(6):396-399.
30. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;16;(2):CD007853.
31. Ugbom H, Aburoma HLS. Public awareness of testicular cancer and testicular self-examination in academic environments: a lost opportunity. Clinics. 2011;66(7):1125-1128.
32. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. Cochrane Library 2011
33. Medline Plus; Testicular self exam 2018
34. Wynd CA. Testicular Self-Examination in Young Adult Men. J Nurs Scholarsh. 2002:34(3):251-255.
35. Katz RC, Meyers K, Walls J.Cancer awareness and self-examination practices in young men and women". Journal of Behavioral Medicine.1995;18(4): 377-384.
36. Rudberg L, Nilsson S, Wikblad K, Carlsson M. Testicular Cancer and Testicular Self-examination: Knowledge and Attitudes of Adolescent Swedish Men". Cancer Nurs. 2005;28(4):256-262.

Konflikt interesów:
Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Norbert Stachowicz
Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych;
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Radziwiłowska 11, II pietro, p. 328
20-080 Lublin
e-mail: norberts@umlub.pl

Nadesłano: 29.07.2018
Zaakceptowano: 12.10.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF COMORBID PATHOLOGY AND IT'S CORRECTION

PRZEWLEKŁY STAN ZAPALNY W PATOGENEZIE CHORÓB WSPÓŁISTNIEJĄCYCH I ICH WYRÓWNANIA

Zlatoslava O. Shaienko, Nataliia I. Vynnyk, Lyudmila Ye. Bobyreva, Alla O. Popruga
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The paper presents the findings of our own study on the changes of the systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and ischemic heart disease (IHD) during the combination treatment with metformin and pioglitazone.

The aim of the paper is to define the dynamics of the systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic heart disease in combination treatment with metformin and pioglitazone.

Meterials and methods: 95 patients with IHD concomitant with DM2 have been treated. Patients, enrolled into study, have been randomized into 2 groups: the comparison group (n=37) treated with metformin and sulphonylureas, and the study group (n=58) treated with metformin and pioglitazone. The proposed course of therapy lasted 6 months.

Results and conclusions: Before, after 3 and 6 months of treatment the control over the state of inflammatory responses was made and C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, Interleukin-6 was assessed. The resulting data confirmed a statistically significant reduction under the effect of the combined treatment with the proposed combination of marker drugs and the degree of chronic systemic inflammation that is specific for IHD and DM2, which has a positive impact on the development and progress of IHD in DM2 patients, is well tolerated and can be considered as a pathogenic factor in the therapy of the presented comorbid nosologies.

KEY WORDS: diabetes mellitus, ischemic heart disease, chronic systemic inflammation

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1463-1466

INTRODUCTION

It has been recognized that chronic retarded inflammatory process (CSI) and CSI-induced insulin resistance (IR) underlies the pathogenesis of multiple chronic diseases, in particular, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis and its complications in the form of coronary heart disease [1,2]. The CSI is activated by various stressors, namely, infections, intoxications, injuries, oxidative stress, metabolic disorders that lead to the disorder of the immune system, primarily its monocytic-macrophage link, accompanied by hyperproduction of proinflammatory cytokines [4,6,7]. Nuclear transcription factors of both proinflammatory (for example, NFkB) and inflammatory (for example, PPARγ -activated receptors) nature are crucial in these processes [3,5,10].

Recently, the pharmacological therapy has been tending to use the combination of blood glucose-lowering drugs with different mechanism of action that affect the IR and CSI [4, 7, 8,14]. Pioglitazone (PG) and metformin (MF) has an effect on the leading links of DM2 pathogenesis, acting through different mechanisms and different affinity to the target tissues. MF acts mainly in the liver, inhibiting gluconeogenesis and reducing the activity of the nuclear proinflammatory transcription factor (NFkB) [5,9,13]. The effect of PG is focused in the adipose tissue, muscle and macrophages and overcomes the insulin resistance by nuclear transcription factors-receptors which activate proliferation bythe peroxisome-gamma (PPARγ) [3,10,11, 12]. This combination reduces the risk of weight gain, which is typical for monotherapy by glitazones, is well tolerated by patients and, as current publications report, effectively reduces all macrovascular diabetes complications [4, 8,14].

Many publications report on investigation of the effect of glitazones and biguanides, given separately, on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus [9,11,12,13]; however, their combination, used in treatment of patients with DM2 concomitant with IHD is still not completely studied.

THE AIM

The aim of the paper is to define the dynamics of the systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic heart disease in combination treatment with metformin and pioglitazone.

MATERIALS AND METHODS

The study has been carried out at the Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" and at

Table I. Indices of systemic inflammation (study group) in patients with IHD and DM2 before and after treatment (M±σ)

Index, units of measure	Study group (n=36)			p
	Before treatment	After 3 months of treatment	After 6 months of treatment	
TNF-α, pg/ml	6,3±1,91	2,05±1,53	1,17±0,68	< 0,001
IL-6, pg/ml	5,11±2,38	2,67±1,67	1,31±0,67	< 0,001

the Endocrynology Unit of the O.T. Bogaievskii Kremenchuk First Municipal Hospital. 95 patients (39 men and 56 women) with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus and have been treated. The mean age of the patients was 59.40 ± 8.01 years. The mean duration of DM2 was 5,3±07. Prior to the involvement into study the patients received metformin; the mean level of the monotherapy-related HвA1was 8,90±0,76%. The patients, enrolled into study, have been randomized into 2 groups: the comparison group (n=37), treated with metformin (Siofor®, *Berlin-Chemie Menarini*) at a dose of 1700-2550 mg/day and sulfonylureas at a daily dose of 30 to 60 mg according to the body weight and glycemia index; the study group (n=58), who received 30 mg/day pioglitazone (Pioglar®, *Ranbaxy Laboratories Ltd, Ind. Area*), an insulin sensitizer (a thiazolidinedione), in association with metformin. The proposed mode of treatment has been patented in Ukraine [8].

The IHD has been diagnosed in compliance with the WHO's criteria. DM2 has been diagnosed according to the Unified clinical protocol of the primary and secondary medical care (approved by the Ministry of Health as of 21.12.2012, No. 1118).

Once the screening was made, all patients received the standard comprehensive medicamentous therapy to achieve stabilization of the IHD indices: 20 mg isosorbide dinitrate twice a day, 75 mg/day acetylsalicylic acid, 10 mg/day amlodipine, 2,5-5 mg/day bisoprolol, 10 mg/day atorvastatin. The patients received conventional treatment during a month. Additionally, the recommendations on healthier nutrition and lifestyle have been given to all patients.

Inclusion criteria for clinical study are: men and women aged 45 to 65 years, with confirmed diagnosis of IHD, subcompensated type 2 diabetes mellitus, class I-III obesity and hypertension.

The proposed course of treatment [8] lasted for 6 months. Before, after 3 and 6 months of treatment the control over the state of inflammatory response was made. The level of C-reactive protein was assessed in both groups, whereas the tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin 6 (IL-6) was assessed in 36 patients of the study group, using the test-system set (ZAO „Vektor-Best", Russia). The statistical analysis of the results was made by the BioStat software (Analyst Soft Inc, ver. 2009 for Windows), using the Mann–Whitney U test (for independent samples) and the Wilcoxon test (for dependent samples) and χ^2 test.

The drug tolerance has been evaluated by the incidence of undesirable events and side effects. The safety was determined by the incidence of episodes of hypoglycemia, allergic reactions, as well as by the results of biochemical blood examination, complete blood count and urinalysis.

RESULTS AND DISCUSSION

The study of the degree of systemic inflammation in the groups of patients has established that after 3 months of treatment the level of TNF-α and IL-6 reduced by 29,6% and 44,1%, respectively, in patients treated with MF and sulfonylureas as compared with 56,34% (p=0,027) and 56,4% (p=0,035), respectively, in patients treated with MF in combination with PG. After 6 months of treatment in the comparison group the level of TNF-α and IL-6 reduced by 54,4% and 61%, respectively, whereas in the study group it reduced by 76,8% (p<0,001) and 68,1% (p=0,013), respectively (Table I).

We have established that index of blood plasma C-reactive protein before treatment was positive in both groups of patients (Table II). After 3 months of treatment the C-reactive protein was detected in 50 (86,2%) patients treated with MF in combination with PG and in 34 (91,9%) of patients who received MF and sulfonylureas (p=0,007). After 6 months of treatment it was found in 43 (74%) patients of study group and in 33 (89,2%) patients of the comparison group (p=0,033) (Table II).

Consequently, the MF/PG combination treatment of patients with DMA concomitant with IHD leads to a statistically significant reduction of the TNF-α, IL-6 and C-reactive protein compared with MF/sulfonylureas therapy, indicating a powerful anti-inflammatory action of their combined use and has a positive impact on the IHD progress in patients with DM2.

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

Noteworthy, even patients' keeping to the diet and healthy life-style recommendations, as well as comprehensive therapy of IHD with statin add-on therapy leads to a significant reduction of the CSI markers, and pioglitazone in association with metformin provides with additional anti-inflammatory effect.

The study of N.I.Vynnyk [11, 12] has shown that in IHD patients with the events of metabolic syndrome 30 mg pioglitazone during 6 months significantly reduced the

Table II. The level of C-reactive protein in patients with IHD and DM2 before and after treatment (M±σ)

Clinical study groups							
Before treatment				After 6 months of treatment			
Study group (n=58)		Comparison group (n=37)		Study group (n=58)		Comparison group (n=37)	
+	-	+	-	+	-	+	-
58 (100%)	-	37 100%	-	43 (74,13%)	15 (25,87%)	33 (89,2%)	4 (10,8%)
p=1,0				p=0,033			

degree of systemic inflammation, namely, the level of ceruloplasmin (by 1,24 times, p <0,001), C-reactive protein (by 2,75 times, p <0,001) and TNF-α (by 2,23 times, p <0,01). The observation showed that in the comparison group the level of ceruloplasmin was tending to increase (p<0,05). No significant changes in TNF-α level was observed, and the level of hypersensitized C-reactive protein reduced by 2,5 times (p <0,001). The author indicates that comparison between the groups shows that within 12 months the significant difference in the level of ceruloplasmin (p<0,01) and TNF-α (p<0,01) was preserved. In the group of patients who received PG these indices was lower.

A.V. Lavrenko [13] has reported about the significant decline of inflammation indices in patients with IHD and DM2 in the short-term (1 month) therapy with MF at a dose of 1 g/day. The level of the IL-1, IL-6 and TNF-α reduced by 51%, 53% and 43%, respectively. The patients with metabolic syndrome without DM2 showed significant reduce in these indices within 30-40%, except for the TNF-α level that remain without changes. This indicates the marked anti-inflammatory effect of MF in both of DM2 individuals and patients with metabolic syndrome without DM2.

The comparison of the resulting data obtained by these authors of the effect of the separate use of pioglitazone and metformin on the indicators of inflammation generally coincides with the data of our study. However, it should be noted that quantitatively, combination therapy is much more effective. In this way, pioglitazone reduces the level of TNF-α by 2.23 times, and metformin by 43%, whereas its combination reduces TNF-α by 5 times. The above data indicate a high anti-inflammatory activity of both MF and PG, and especially their combination, in patients with MD2 and IHD.

CONCLUSIONS

1. The combination of metformin and pioglitazone in the comprehensive treatment of patients with DM2 and IHD leads to statistically significant improvement of the indices of systemic inflammation, i.e., the reduce in level of TNF-α, IL-6 and C-reactive protein by 81,4%,74,4% and 25,87%, respectively.
2. The metformin and pioglitazone combination therapy is well tolerated by patients, improving the quality of life.

REFERENCES

1. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860-7.
2. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. Nutrition reviews.2007;65(12):140-6.
3. Rasin AM, Kaydashev IP, Rasin MS. Peroksisom proliferator-aktiviruyuschie retseptoryi i ih rol v sistemnom vospalenii, aterogeneze, arterialnoy gipertenzii i hronicheskom obstruktivnom zabolevanii legkih (obzor literaturyi). Ukrayinskiy terapevtichniy zhurnal. 2006;2:100-8.
4. Rasin MS, Shaienko ZO. Suchasni metody korektsii systemnoho zapalennia ta insulinorezystentnosti u khvorykh ishemichnoiu khvoroboiu sertsia i tsukrovym diabetom 2 typu. Likarska sprava. 2014;3-4(1127):60-5.
5. Kaydashev IP. NF-kB-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, saharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza. Mezhdunarodnyiy endokrinologicheskiy zhurnal. 2011;3(35):35-40.
6. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. Diabetologia. 2010;53(7):1270-87.
7. Ziccardi P, Nappo F. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. Circulation. 2002;105(7):804-9.
8. Shaienko ZO, Rasin MS, Kaidashev IP, Lihonenko OV, Dihtiar II, vynakhidnyky; .VDNZU «UMSA», patentovlasnyk. Sposib ratsionalnoi kompleksnoi terapii khvorykh z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia ta tsukrovym diabetom 2 typu. Patent Ukrainy №83145. Serp 2013.
9. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology. 2010;162:193–212.
10. Orasanu G. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone represses inflammation in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner in vitro and in vivo in mice. J Am Coll Cardiol. 2008;52(10):869-81.
11. Vinnik NI, Kaydashev IP. Klinicheskaya harakteristika effektivnosti pioglitazona v kompleksnoy terapii bolnyih s ishemicheskoy boleznyu serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma. Vrachebnoe delo. 2011;1-2 (1108):82-9.
12. Vinnik NI, Kutsenko LA, Kutsenko NL. Effektivnost primeneniya pioglitazona v kompleksnoy terapii bolnyih ishemicheskoy boleznyu serdtsa na fone metabolicheskogo sindroma. Likarska sprava. 2011;3-4:67-73.
13. Lavrenko AV, Kutsenko NL, Kutsenko LA. Vliyanie metformina na produktsiyu provospalitelnyih tsitokinov i insulinorezistentnost (NF–kB–signalnyiy put). Problemi endokrinologiyi. 2012;2,58(2):34-7.

14. Shaienko ZO, Rasin MS. Effektivnost i bezopasnost metformina i pioglitazona u bolnyih ishemicheskoy boleznyu serdtsa i saharnyim diabetom 2 tip. Mizhnarodniy endokrinologlchniy zhurnal. 2015;2(66):66-70.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR
Lyudmila Bobyreva
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
e-mail: bobyreva@ua.fm

Received: 09.07.2018
Accepted: 11.10.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

CHANGES IN THE LIPID PROFILE OF PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

ZMIANY PROFILU LIPIDOWEGO U OSÓB Z BEZOBJAWOWYM I OBJAWOWYM ZAKAŻENIEM *HELICOBACTER PYLORI*

Marta Mędrek-Socha[1,2], Jan Chojnacki[1], Janusz Śmigielski[3], Paulina Konrad[1], Cezary Chojnacki[1]
[1]DEPARTMENT OF CLINICAL NUTRITION AND GASTROENTEROLOGICAL DIAGNOSTICS, MEDICAL UNIVERSITY OF LODZ, LODZ, POLAND
[2]DEPARTMENT OF GASTROENTEROLOGY, MEDICAL UNIVERSITY OF LODZ, LODZ, POLAND
[3]PAŃSTWOWA WYŻSZA SZKOŁA ZAWODOWA W KONINIE STATE HIGHER VOCATIONAL SCHOOL IN KONIN, KONIN, POLAND

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection often coexists with coronary artery disease, but the causal relationship is not clear as yet.
The aim: to assess the lipidogram of patients with asymptomatic and symptomatic *H. pylori* infection.
Material and methods: The study included 30 healthy subjects (group I), 40 patients with asymptomatic (group II) and 40 with symptomatic (group III*) H. pylori* infection. The diagnosis of infection was based on the results of the urea breath test (13C-UBT) and the concentration of specific IgG antibodies. Serum concentration of: total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) fraction, high density lipoprotein fraction (HDL), non-HDL cholesterol (TC-LDL) and triglycerides (TG) were tested.
Results: Mean total cholesterol concentration was in group I-170,1±14,9 mg/dl, in group II - 173,0±13,1 mg/dl (p>0,05), in group III - 192,9±20,1 mg/dl (p<0,001). The concentration of LDL fraction was in group I - 111,6±12,5 mg/dl, in group II - 130,2±13,1 mg/dl (p<0,001) and in group III-151,3±14,6 mg/dl (p<0,001). The concentration of HDL fraction was in group I - 55,1±7,1 mg/dl, in group II-40,7±6,4 mg/dl (p<0,001), in group III-40,0±4,9 mg/dl (p<0,001). The concentration of non-HDL (TC-HDL) was in group I - 114,5±12,4 mg/dl, in group II - 132,2±13,8 mg/dl (p<0,001), in group III - 152,8±15,6 mg/dl (p<0,001). Triglycerides were in group I-133,3±24,2 mg/dl, in group II - 132,1±23,4 mg/dl (p>0.05), in group III - 154,75±17,2 mg/dl (p<0,001). Moreover, in group III a positive correlation was demonstrated between total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, non-HDL cholesterol and 13C-UBT.
Conclusion: In *H.pylori*-infected patients there are observed changes in the lipidogram, particularly adverse ones in the proportion of LDL to HDL.

KEY WORDS: lipid profile, atherosclerosis, *Helicobacter pylori*

STRESZCZENIE

Wstęp: Zakażenie *Helicobacter pylori (H. pylori)* często współistnieje z chorobą niedokrwienną serca, ale związek przyczynowy nie jest jasny.
Cele pracy: Ocena lipidogramu u osób z bezobjawowym i objawowym zakażeniem *H. pylori*.
Materiał i metody: Do badań włączono 30 osób zdrowych (grupa I), 40 osób z bezobjawowym (grupa II) i 40 osób z objawowym (grupa III) zakażeniem *H. pylori*. Rozpoznanie zakażenia oparto na wynikach mocznikowego testu oddechowego (UBT-13C) oraz stężenia swoistych przeciwciał IgG. w surowicy. W surowicy badano stężenia: cholesterolu całkowitego (TC), frakcji cholesterolu o niskiej gęstości (LDL), frakcji cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL), cholesterolu nie-HDL (TC-LDL) oraz trójglicerydów.
Wyniki: Średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio w grupie I 170,1±14,9 mg/dl, w grupie II 173,0±13,1 mg/dl (p>0,05), w grupie III 192,9±20,1 mg/dl (p<0,001). Stężenie frakcji LDL wynosiło w grupie I 111,6±12,5 mg/dl, w grupie II 130,2±13,1 mg/dl (p<0,001) i w grupie III 151,3±14,6 mg/dl (p<0,001). Stężenie frakcji HDL wynosiło w grupie I 55,1±7,1 mg/dl, w grupie II 40,7±6,4 mg/dl (p<0,001), w grupie III 40,0±4,9 mg/dl (p<0,001). Stężenie nie-HDL (TC-HDL) wynosiło w grupie I 114,5±12,4mg/dl, w grupie II 132,2±13,8 mg/dl (p<0,001), w grupie III 152,8±15,6mg/dl (p<0,001). Trójglicerydy w grupie I 133,3±24,2 mg/dl, w grupie II 132,1±23,4 mg/dl (p>0,05), w grupie III 154,75±17,2 mg/dl (p<0,001). Ponadto w grupie III wykazano dodatnią korelację cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, cholesterolu nie-HDL a UBT-13C.
Wnioski: U osób zakażonych *H. pylori* występują zmiany w lipidogramie, szczególnie niekorzystne zmiany proporcji LDL/HDL.

SŁOWA KLUCZOWE: profil lipidowy, miażdżyca, *Helicobacter pylori*

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1467-1473

INTRODUCTION

Helicobacter pylori (H. pylori) infection occurs in 50-80% of adults in different populations and is still a serious epidemiological and medical problem. For many years, the attention of researchers was focused mainly on inflammatory changes in the stomach. It has been established that this infection always leads to chronic destructive gastric mucosal lesions and secondarily to metaplasia and dysplasia, which may initiate a neoplastic process. The infection was classified as risk factor for the development of gastric

cancer also in subjects without clinical symptoms [1]. In recent decades, it has been pointed out that *H. pylori* infection often coexists with diseases of other organs [2]. Particular attention was paid to the coexistence of cardiovascular diseases, including the younger age subjects [3]. Many researchers believe that *H. pylori* infection is a risk factor of coronary artery disease [4, 5], but not everyone shares this opinion [6] and the role of other atherogenic factors in this group of patients is indicated [7].

In search of a causal relationship between *H. pylori* infection and changes in the blood vessels the inflammatory and immune response is considered [8]. IgM antibody develops first, followed by IgA and IgG. In the gastric mucosa there are mainly found IgA antibodies and a small amount of IgM and IgG and the IgG fraction dominates in the serum [9]. It is believed that the presence of these antibodies and proinflammatory cytokines in the peripheral blood may promote immune and inflammatory changes in the blood vessel wall [10]. This suggestion is confirmed by the presence of *H. pylori* specific DNA in coronary atherosclerotic plaques [11]. However, the reference of inflammatory changes in the gastric mucosa to changes in the blood vessels is questionable. Moreover, lipoproteins are an essential element of the atherosclerotic process, which has been pointed out by many researchers.

Rasmi et al. [12] found higher serum levels of total and LDL cholesterol as well as apolipoproteins A and B in patients with angina pectoris and *H. pylori* infection compared to healthy subjects. Similarly, Pohjanen et al. [13] and Hoffmeister et al. [14] detected the decrease in HDL with simultaneous increase in LDL levels in *H.pylori* infected patients.

In most studies on this issue, the diagnosis of *H. pylori* infection was based only on serological tests, which raises reservations and doubts and inspires to conduct further research.

The aim of the study was to assess the lipidogram changes in patients with asymptomatic and symptomatic *H. pylori* infection in relation to the intensity of bacterial colonization.

MATERIAL AND METHODS

PATIENTS

The study was carried out in a group of 110 patients, aged 21-40 years observed in the years 2014-2016 at the Department of Gastroenterology and at the Department of Clinical Nutrition and Gastroenterological Diagnostics, Medical University of Łódź, Poland.

Three groups were distinguished for the purpose of the study:

Group I (n=30) – clinically healthy subjects, without *H. pylori* infection – control group,

Group II (n=40) – patients with asymptomatic *H. pylori* infection,

Group III (n=40) – patients with symptomatic *H. pylori* infection in the form of chronic epigastric pain mainly between meals and at night.

The diagnosis of infection was based on the urea breath test (13C-UBT) and the concentration of specific anti-*H. pylori* IgG antibodies.

CRITERIA OF INCLUSION

Only patients in whom an increase in the concentration of hydrogen in the exhaled air exceeded 8.0 ‰ (ppm) and the IgG antibody concentration was over 10 U/ml were enrolled in the study. The control group included individuals whose result of the 13C-UBT breath test was below 1.0 ‰ (ppm) and no specific antibodies were found in the blood.

Criteria of exclusion:
- body mass index 30 kg/m^2 ,
- high-energy or vegetarian diet,
- cardiac diseases and arterial hypertension,
- endocrine, metabolic and mental diseases,
- history of peptic ulcers,
- allergy or IgG-dependent food intolerance,
- viral hepatitis,
- alcohol abuse and smoking,
- taking hypolipemic and sedative agents.

METHODS

Endoscopy of the upper gastrointestinal tract and the following routine laboratory tests were performed in all the subjects:

- blood cell count, bilirubin, glucose, urea, creatinine, TSH, triiodothyronine, thyroid hormones and activity of amylase, lipase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase,
- serum concentration of C-reactive protein (CRP) and glycated hemoglobin (HbA1c) determined by turbidometric method (Cobas-Integra 400 analyzer),
- serum concentration of cholesterol and its high (HDL) and low density lipoprotein fraction (LDL) and triglycerides were determined by spectrophotometric method (Cobas-Integra 800 analyzer),
- urea breath test was performed using 13C-labeled urea and FANci 2 analyzer (Fisher Analysen Instrumente GmbH),
- serum concentration of anti-*H.pylori* IgG antibodies were determined by immunoenzymatic method using Simcus tests and Immulite analyzer,
- blood was collected in fasting after previous 14-day balanced diet of 1600-2100 kcal, depending on the type of performed professional work.

ETHICS

Written consent was obtained from all study participants and the study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Medical University in Lodz (No RNN/458/14/KB).

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and with the principles of Good Clinical Practice.

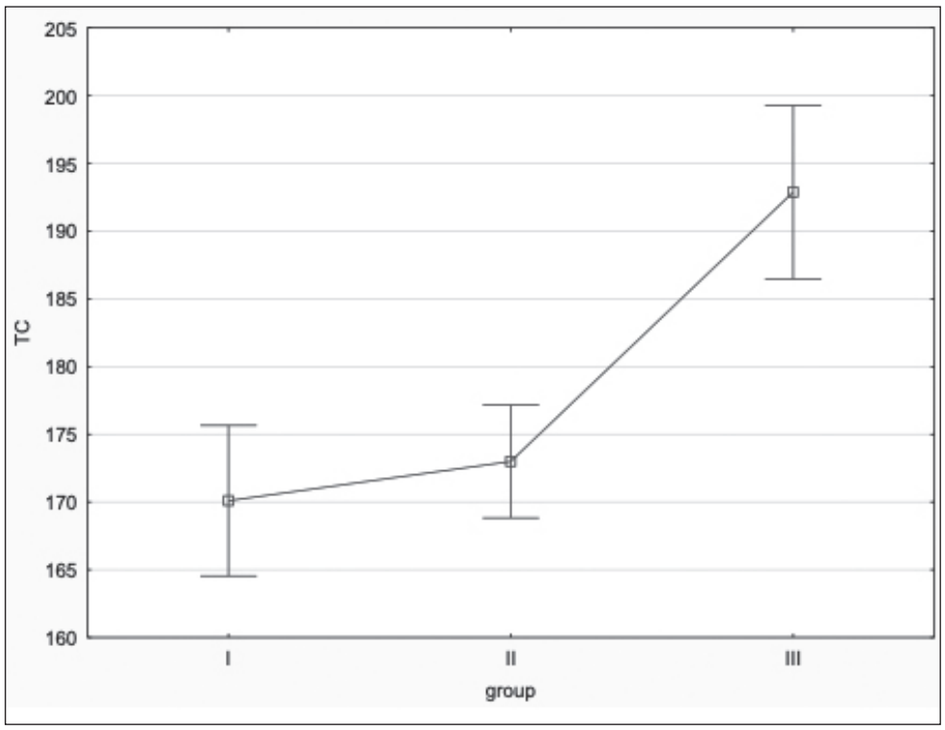


Fig. 1. Serum total cholesterol level (TC[mg/dl]) in healthy subjects (group I) and with asymptomatic (group II) and symptomatic (group III) H. pylori infection; X±SD. Differences between groups: I vs. II p>0,05, I vs. III p<0,001, II vs. III p<0.001.

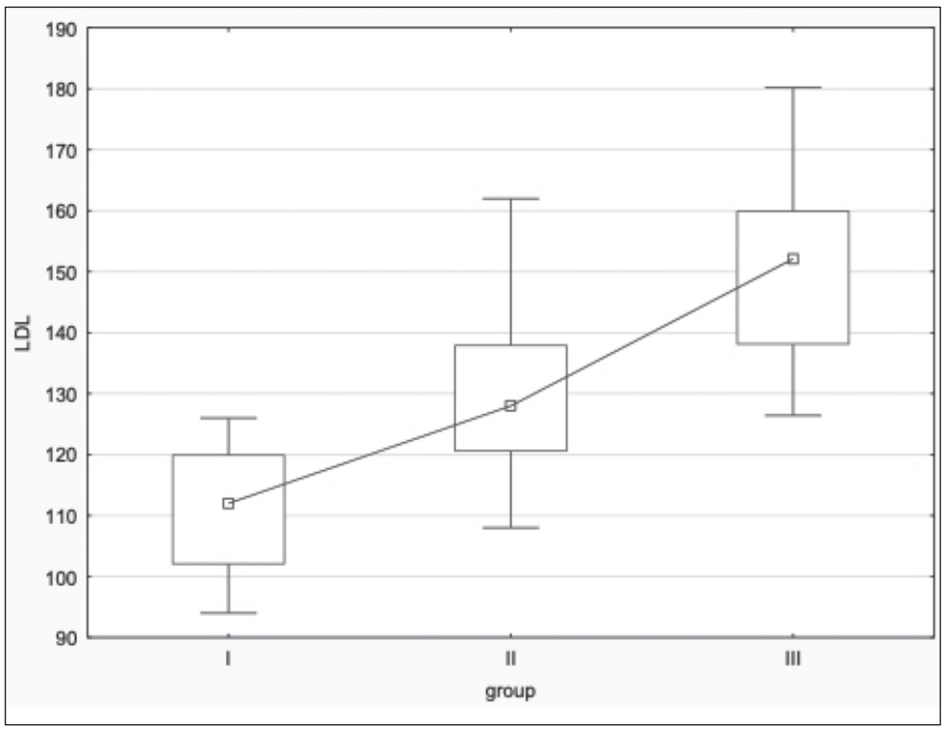


Fig. 2. Serum concentration of low density lipoprotein (LDL[mg/dl]) in healthy subjects (group I) and in patients with asymptomatic (group II) and symptomatic (group III) H. pylori infection. X ±SEM. Differences between groups: I vs. II p<0.001, I vs. III p<0.001, II vs. III p<0.001.

STATISTICAL ANALYSIS

The nonparametric Kruskal-Wallis test was used in the statistical analysis to compare involved features between groups. The Mann-Whitney test was applied for median comparison.

The correlation between intensity of *H. pylori* infection and laboratory results was assessed by the Pearson's correlation coefficient and linear regression equation. Statistica 12.0 was used for the correlation. The differences between results were regarded as significant when "P" value $\leq$ 0.05-0.001.

RESULTS

Group I, II and III participants were matched properly as regards age and gender and they did not differ statistically.

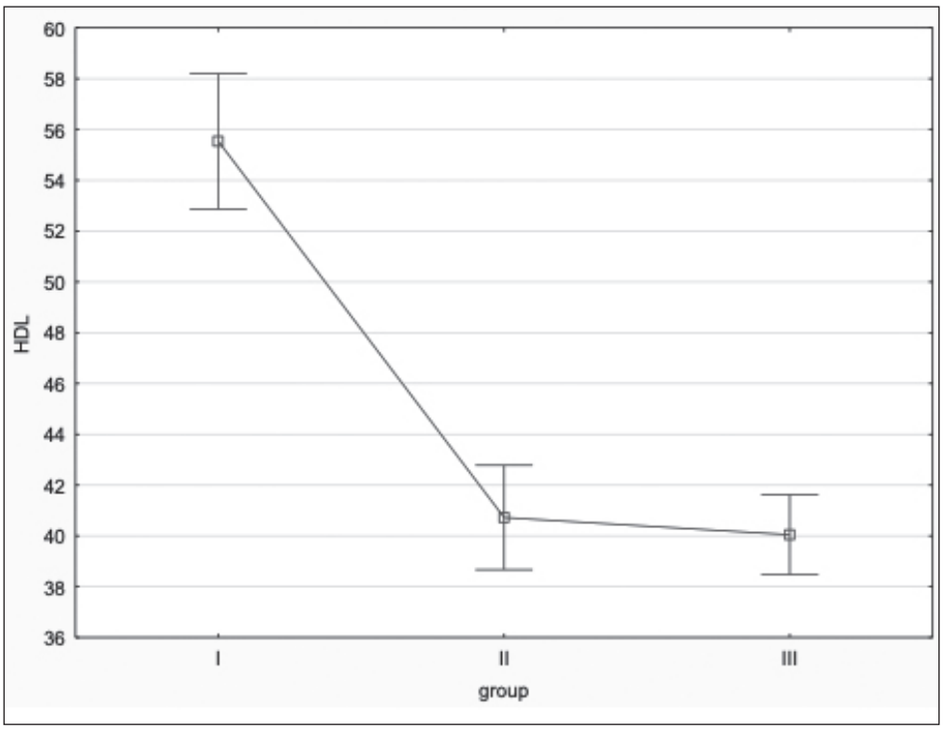


Fig. 3. Serum concentration of high density lipoprotein (HDL[mg/dl]) in healthy subjects (group I) and in patients with asymptomatic (group II) and symptomatic (group III) H. pylori infection. X ±SD. Differences between groups: I vs. II p< 0.001, I vs. III p<0.001, II vs III p>0.05

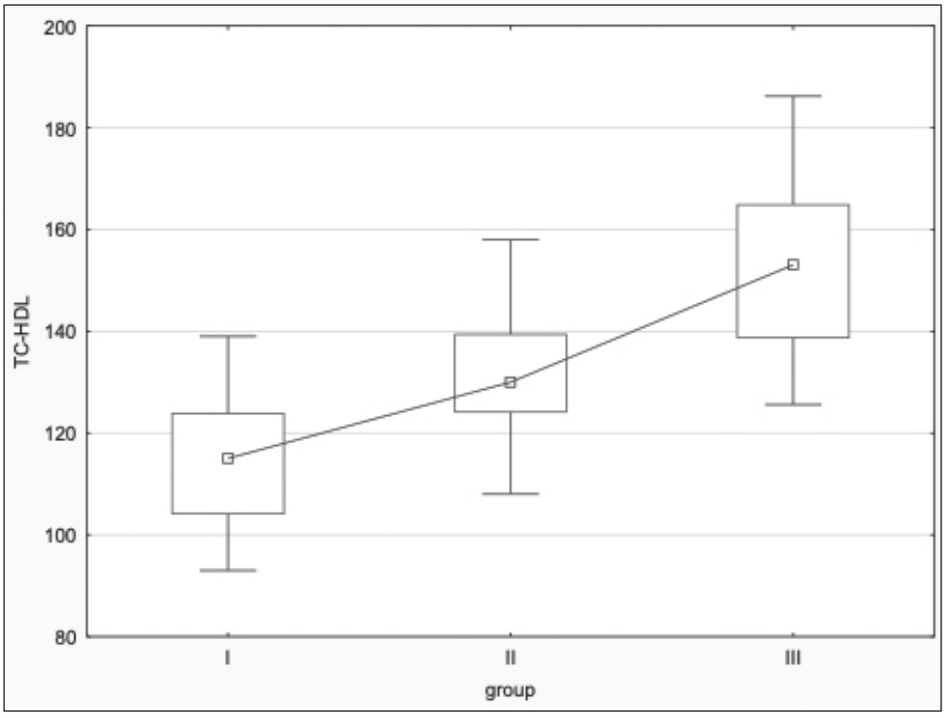


Fig. 4. Serum concentration of non-HDL [mg/dl]) in healthy subjects (group I) and in patients with asymptomatic (group II) and symptomatic (group III) H. pylori infection. X±SEM. Differences between groups: I vs. II p<0.001, I vs. III p<0.001, II vs. III p<0.001.

Compared to the control group, the body mass index was higher in both groups of patients with symptomatic and asymptomatic *H. pylori* infection (Tab. 1). The concentration of CRP (p<0.05) and HbA1c (p<0.01) was higher in the group of patients with symptomatic infection. The groups of infected patients differed as regards the results of the urea breath test (p<0.001) and the serum concentration of specific antibodies (p<0.01) (Tab. 1).

In the control group, serum total cholesterol level was 170.1±14.9 mg/dl, whereas in *H. pylori* infected patients in the asymptomatic group it was 173.0±13.1 mg/dl (p> 0.05) and in the symptomatic group it was 192.9±20.1 mg/dl (p <0.001) (Fig. 1).

The concentration of LDL fraction was higher in both *H. pylori*-infected groups than in non-infected subjects and it was respectively: in group I - 111.6±12.5 mg/dl, in group II - 130.2±13.1 mg/dl (p <0.001) and in group III - 151.3±14.6mg/dl (p <0.001) (Fig. 2).

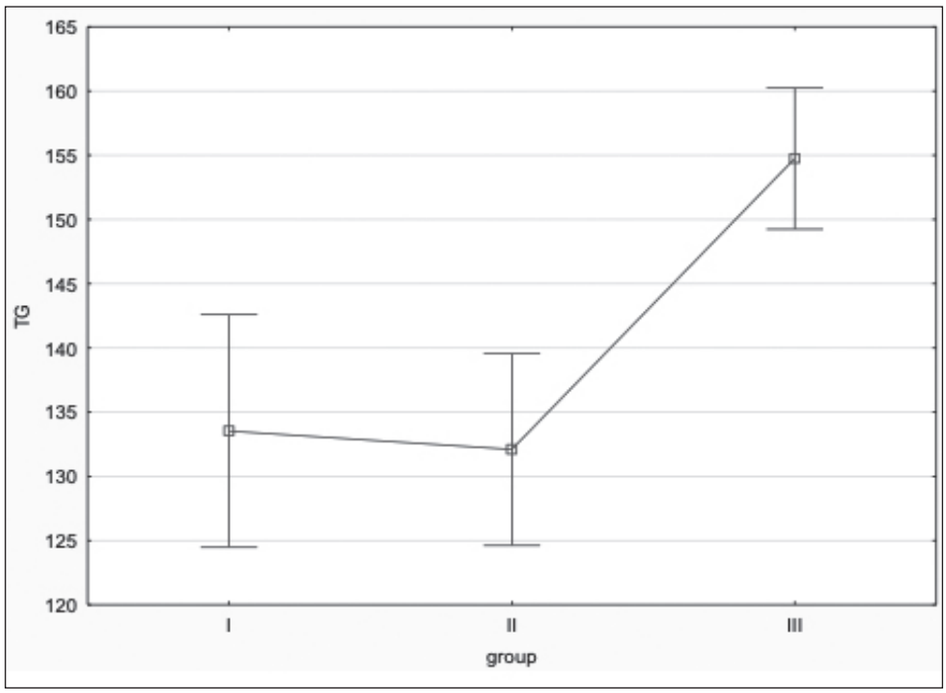


Fig. 5. Serum concentration of triglycerides (TG) [mg/dl] in healthy subjects (group I) and in patients with asymptomatic (group II) and symptomatic (group III) H. pylori infection. X±SD. Differences between groups: I vs. II p>0.05, I vs. III p<0.001, II vs III p<0.001.

Table 1. Clinical characteristics of the investigated subjects: Group I – healthy subjects, group II – patients with asymptomatic H. pylori infection, group III – patients with symptomatic *H. pylori* infection. BMI – body mass index, UBT – urea breath test, IgG – anti-H. pylori antibodies, CRP – C-reactive protein, HbA1c – glycated hemoglobin. X± SD, p<0.05, p<0,01, p<0.001

Parameters	Group I (n=30)	Group II (n=40)	Group III (n=40)
Age	28.9±5.4	28.8±4.8	28.7±4.9
Gender M F	16 14	23 17	21 19
BMI (kg/m^2)	21.0±1.6	22.2±1.9	24.4±1.9
UBT (‰)	(-)	12.4±4.0	20,9±7,5
IgG (U/ml)	(-)	17.7±6.3	22.8±7.6
CRP (mg/L)	1.8±1.1	1.6±0.8	2.6±1.5
HbA1c (%)	5.1±0.2	5.0±0.3	5.5±0.6

Table 2. Correlation between the value of the urea breath test (13C-UBT) and serum total cholesterol (TC), fraction of low density (LDL) and of high density (HDL), non-HDL cholesterol (TC-HDL) and triglycerides (TG) in asymptomatic (group II) and symptomatic (group III) *H. pylori* infection.

13C-UBT/lipids	Group II		Group III	
	Spearman correlation coefficient (r)	P value	Spearman correlation coefficient (r)	P value
TC	0.228	>0.05	0.819	<0.001
LDL	0.72	>0.05	0.835	<0.001
HDL	0.123	>0.05	0.764	<0.001
TC-HDL	0,. 91	>0.05	0.822	<0.001
TG	-0.157	>0.05	0.546	<0.001

The concentration of HDL fraction was lower in *H. pylori*-infected patients and it was respectively: in group II - 40.7±6.4 mg/dl (p <0.001) and in group III - 40.0 ± 4.9 mg/dl (p <0.001) (Fig.3).

Similar differences between groups were found when assessing non-HDL cholesterol. In group I - 114.5±12.4 mg/dl, in group II - 132.2±13.8mg/dl (p <0.001) and in group III -152.8±15.6 mg/dl (p <0.001) (Fig.4).

The ratio of cholesterol fractions was significant. The total cholesterol/HDL ratio (TC/HDL-Castelli index) was in the control group- 3.10±0.42, in group II - 4.35±0.81 (p <0.001), in group III – 4.83±0.22 (p<0.001).

Similar differences were found when assessing the LDL/HDL ratio. In group I it was - 2.04± 0.36, in group II - 3.30±0.79 (p <0.001) and in group III - 3.80± 0.22 (p <0.01).

The serum concentration of triglycerides was similar in the control group and in the group with asymptomatic infection and it was: 133.5±24.2 mg/dl *vs.* 132.1±23.4 mg/dl (p>0.05), whereas in the group with symptomatic infection it was higher – 154.7±17.2 (p<0.001) (Fig.5).

No correlation was found between the value of the breath test and the concentration of investigated lipid fractions in the group of patients with asymptomatic infection. Such a correlation of high statistical significance was found in the group of patients with symptomatic *H. pylori* infection (Tab. 2).

DISCUSSION

The pathogenesis of lipid disorders and atherosclerosis is a complex process. The presented study included only individuals younger than 40 years of age to limit the participation of many factors affecting lipid metabolism. Therefore, the obtained results can be related to *H. pylori* infection. Attention is drawn to the statistically significant low concentration of HDL cholesterol with the simultaneous increase in LDL cholesterol in both infected groups. Other researchers found similar changes. Jia et al. [15] in a large group of patients with coronary artery disease demonstrated lower concentration of HDL cholesterol in infected patients compared to those non-infected. Mokhtare et al. [16] found a reduction in LDL and an increase in HDL after *H. pylori* eradication. Similarly, beneficial effect of *H. pylori* eradication on the lipid profile was confirmed by Gen. et al. [17] and Pellicano et al. [18]; they also admitted that the mechanism of these changes was not clear.

Most researchers see the cause of dyslipidemia in the effect of proinflammatory cytokines, which can inhibit the activity of lipoprotein lipase and stimulate the generation of reactive oxygen species [8].

However, the influence of other factors is not excluded, especially in patients with symptomatic infection, in the form of epigastric pain, including hunger and night pain, which is accompanied by an increase in appetite due to changes in the secretion of enterohormones, particularly gastrin. Divergent results were obtained in the assessment of other hormones.

Ulasoglu et al. [19] found a decrease in serum ghrelin concentration with a simultaneous increase in obestatin level after eradication of *H. pylori.* In turn, Deng et al. [20] found an increase in ghrelin concentration and Osawa et al. [21] observed an increase in ghrelin concentration in some patients (37.3%) and in the remaining individuals (62.3%) the decrease in the concentration of this hormone after eradication of this bacterium.

Francois et al. [22] studied postprandial concentrations of ghrelin and found 6-fold higher levels prior to bacterial eradication as well as a leptin increase by 20%.

Russo et al. [23] reported significantly higher serum gastrin and TNF-α concentrations in half of the patients with asymptomatic *H. pylori* infection compared to uninfected subjects.

Increased appetite and eating too frequently, especially without checking the caloric value, can lead to weight gain and lipid metabolism disorders. Numerous studies point to such a pathogenetic chain but the conclusions from the research vary [24].

The majority of researchers indicated positive correlation between *H. pylori* infection and metabolic syndrome, obesity, insulin resistance and dyslipidemia [24–26]. Other researchers found no association of this infection with lipid profile disturbances and body mass index [27].

The results of most studies indicate that body mass index is higher in patients with symptomatic *H. pylori* infection than in non-infected subjects. Moreover, the level of HbA1c was also higher in this group which indicates the co-existence of carbohydrate metabolism disorders. Due to the small group of respondents, it is difficult to draw more representative conclusions.

An important observation is the occurrence of lipid profile disorders also in patients with asymptomatic *H. pylori* infection which indicates that this infection is not neutral to the body.

Many researchers tried to find out which factors determine that the infection is asymptomatic in some and causes symptoms in others , but no definitive answers have been found so far. However, it is known that an asymptomatic infection leads to the damage of gastric mucosa and to peptic ulcers [28]. Oxygen metabolism disorders are an essential gastrotoxic factor. All *H. pylori* strains stimulate macrophages to generate reactive oxygen species that cause oxidative damage to gastric mucosa cells and may affect the integrity of DNA regardless of the presence of clinical symptoms [29]. Furthermore, bacterial urease activates lipoxygenation in blood platelets [30] and acts proinflammatory [31] similarly to secondary ammonia [32]. These mechanisms can also be an important element in the carcinogenesis. These indicate guidelines for therapeutic management and prevention of gastric cancer. The currently valid in Europe Maastricht V Consensus [33] does not recommend the treatment of asymptomatic *H. pylori* infection with the exception of individuals with a family history of gastric cancer and those with hypochromic anemia and immune thrombocytopenia purpura. In turn, in the Kyoto Consensus [34], it was considered that every infection requires *H. pylori* eradication which includes the idea of gastric cancer prevention.

CONCLUSION

The obtained own results indicate a possible role of *H. pylori* also in the lipid metabolism disorders, although the causal relationship is crucial but it needs confirmation in further studies. In the case of symptomatic infection, this relationship is indicated by a positive correlation between the activity of bacterial colonization in the gastric mucosa and disturbances of all fractions of the lipid profile. In patients with asymptomatic infection, no such correlation was found, which indicates the involvement of other factors in the pathogenesis of dyslipidemia. However, it seems purposeful to test *H. pylori* infection in all young people who present lipid disorders. In these cases, after excluding other causes of dyslipidemia, *H. pylori* eradication is justified also in asymptomatic infections.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z zadania badawczego o numerze 502-03/5-006-02/502-54-163.

REFERENCES

1. den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG et al. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. Eur J Cancer. 2011;47(8):1211-8
2. Lee M, Baek H, Park JS et al.Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. PLoS One. 2018;13(3)
3. Sun J, Rangan P, Bhat SS, et al. A Meta-Analysis of the Association between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Coronary Heart Disease from Published Prospective Studies. Helicobacter. 2016;21(1):11-23
4. Liu J, Wang F, Shi S. *Helicobacter pylori* Infection Increase the Risk of Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of 26 Studies Involving more than 20,000 Participants. Helicobacter. 2015;20(3):176-183.
5. Wang JW, Tseng KL, Hsu CN et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. PLoS One. 2018;13(1)
6. Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. Atherosclerosis. 2012;220(2):569-574
7. Vijayvergiya R, Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. World J Cardiol. 2015 26;7(3):134-143
8. Jamkhande PG, Gattani SG, Farhat SA. *Helicobacter pylori* and cardiovascular complications: a mechanism based review on role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular diseases. Integr Med Res. 2016;5(4):244-249.
9. Seo JH, Youn JH, Kim EA et al. *Helicobacter pylori* Antigens Inducing Early Immune Response in Infants. J Korean Med Sci. 2017;32(7):1139-1146.
10. Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, et al. Putative consequences of exposure to *Helicobacter pylori* infection in patients with coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation. Arch Med Sci. 2016;12(1):45-54.
11. Ameriso SF, Villamil AR, Zedda C et al. Heme oxygenase-1 is expressed in carotid atherosclerotic plaques infected by *Helicobacter pylori* and is more prevalent in asymptomatic subjects. Stroke. 2005;36(9):1896-1900.
12. Rasmi Y, Zeynalzadeh J, Shirpoor A et al. Lipid Profile in Cardiac Syndrome X: Association with Helicobacter pylori. J Clin Diagn Res. 2016;10(7):BC07-9.
13. Pohjanen VM, Koivurova OP, Niemelä SE, et al. Role of *Helicobacter pylori* and interleukin 6 -174 gene polymorphism in dyslipidemia: a case-control study. BMJ Open. 2016 18;6(1):e009987.
14. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G et al. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(3):427-432.
15. Jia EZ, Zhao FJ, Hao B et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with decreased serum levels of high density lipoprotein, but not with the severity of coronary atherosclerosis. Lipids Health Dis. 2009;8:59.
16. Mokhtare M, Mirfakhraee H, Arshad M et al. The effects of *helicobacter pylori* eradication on modification of metabolic syndrome parameters in patients with functional dyspepsia. Diabetes Metab Syndr. 2017;11 Suppl 2:S1031-S1035.
17. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. South Med J. 2010;103(3):190-196.
18. Pellicano R, Oliaro E, Fagoonee S et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. Int Angiol. 2009;28(6):469-473.
19. Ulasoglu C, Isbilen B, Doganay L et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on serum ghrelin and obestatin levels. World J Gastroenterol. 2013;19(15):2388-2394.
20. Deng ZH, Chu B, Xu YZ et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin levels in children. World J Gastroenterol. 2012;18(36):5096-5100.
21. Osawa H, Kita H, Ohnishi H et al. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. J Gastroenterol. 2006;41(10):954-961.
22. Francois F, Roper J, Joseph N et al. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. BMC Gastroenterol. 2011;11:37.
23. Russo F, Jirillo E, Clemente Cet al. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Immunopharmacol Immunotoxicol. 2001;23(1):13-24.
24. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. Helicobacter. 2009;14(5):144-150.
25. Polyzos SA, Kountouras J et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. Helicobacter. 2011;16(2):79-88.
26. Gerig R, Ernst B, Wilms B et al. Gastric *Helicobacter pylori* infection is associated with adverse metabolic traits in severely obese subjects. Obesity (Silver Spring). 2013;21(3):535-537.
27. Sotuneh N, Hosseini SR, Shokri-Shirvani J et al. *Helicobacter pylori* infection and metabolic parameters: is there an association in elderly population? Int J Prev Med. 2014;5(12):1537-1542.
28. Ecclissato C, Carvalho AF, Ferraz JG et al. Prevalence of peptic lesions in asymptomatic, healthy volunteers. Dig Liver Dis. 2001;33(5):403-406.
29. Obst B, Wagner S, Sewing KF et al. *Helicobacter pylori* causes DNA damage in gastric epithelial cells. Carcinogenesis. 2000;21(6):1111-1115.
30. Wassermann GE, Olivera-Severo D, Uberti AF et al. *Helicobacter pylori* urease activates blood platelets through a lipoxygenase-mediated pathway. J Cell Mol Med. 2010;14(7):2025-2034.
31. Uberti AF, Olivera-Severo D, Wassermann GE et al. Pro-inflamatory properties and neutrophil activation by *Helicobacter pylori* urease. Toxicon. 2013;69:240-249.
32. Suzuki M, Miura S, Suematsu M et al. *Helicobacter pylori* – associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. Am J Physiol. 1992;263(5 Pt 1):G719-725.
33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017;66(1):6-30.
34. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut. 2015;64(9):1353-1367.

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

CORRESPONDING AUTHOR

Marta Mędrek-Socha
Department of Clinical Nutrition and Gastroenterological Diagnostics, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
e-mail: martamedrek@gmail.com

Received: 03.10.2018
Accepted: 24.10.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ROLA KRIOTERAPII OGÓLNOUSTROJOWEJ W LECZENIU OSÓB Z ROZPOZNANĄ CHOROBĄ ZWYRODNIENIOWĄ KRĘGOSŁUPA

THE ROLE OF WHOLE-BODY CRYOTHERAPHY IN THE TREATMENT OF PEOPLE WITH DEGENERATIVE SPINE DISEASE

Radosław Szpruch, Łukasz Kikowski
OŚRODEK PROFILAKTYKI I REHABILITACJI CREATOR SP. Z O.O. W ŁODZI, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa dotyczą około 50% populacji powyżej 55. roku życia i aż 100% osób powyżej 65. roku życia. Choroba klinicznie objawia się bólem stawów i ograniczeniem ich funkcji ruchowej. Jest również jedną z najczęstszych przyczyn absencji w pracy.

Cel pracy: Ocena wpływu terapeutycznego serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią na stopień nasilenia dolegliwości bólowych oraz zakres ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa u osób z rozpoznaną chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa.

Materiał i metody: Do badania włączono 48 pacjentów poddawanych zabiegom fizjoterapeutycznym w Ośrodku Profilaktyki i Rehabilitacji CREATOR Sp. z o.o. w Łodzi. Grupę badaną stanowiło 24 pacjentów korzystających z serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonych z 30-minutową kinezyterapią obejmującą ćwiczenia ogólnousprawniające, a także ćwiczenia na przyrządach. Grupę kontrolną stanowiło również 24 pacjentów korzystających tylko z serii 10 zabiegów kinezyterapii, która nie różniła się w żaden sposób od ćwiczeń prowadzonych w grupie badanej. U każdego pacjenta przed serią zabiegów fizjoterapeutycznych zostało przeprowadzone badanie podmiotowe – wywiad z pacjentem. Dodatkowo dokonano oceny nasilenia dolegliwości bólowych z wykorzystaniem Skali Numerycznej i kwestionariusza Laitinena, a także funkcjonalne badanie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa z wykorzystaniem testu Schobera.

Wyniki: Według Skali Numerycznej średni wynik nasilenia dolegliwości bólowych po zastosowanej fizjoterapii zmniejszył się w grupie badanej o 1,5 pkt, w grupie kontrolnej o 0,6 pkt. Według kwestionariusza Laitinena, po serii zabiegów fizjoterapeutycznych średni wynik nasilenia bólu zmniejszył się w grupie badanej o 1,0 pkt, w grupie kontrolnej o 0,5 pkt. Według testu Schobera w grupie badanej zaobserwowano średnią poprawę ruchomości zgięcia w odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 0,8 cm, a wyprostu o 0,3 cm. W grupie kontrolnej zanotowano średnią poprawę ruchu zgięcia o 0,5 cm, a wyprostu o 0,4 cm.

Wnioski: Seria 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią może wpływać na zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych i poprawę zakresu ruchomości odcinka lędźwiowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa. Niezbędne wydają się być dalsze badania kliniczne na większej grupie pacjentów i o wydłużonym czasie terapii.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, krioterapia ogólnoustrojowa

ABSTRACT

Introduction: Degenerative spine's changes affect about 50% of population over 55 and 100% of people aged over 65. The disease is clinically manifested by joints' pain and limitation of their motor function. It is also one of the most common reasons for absenteeism at work.

The aim: To estimate the therapeutic effect of 10 whole-body cryotherapy treatments associated with kinesitherapy on the severity of pain and range of motion of the lumbar spine on the example of patients with degenerative spine disease.

Material and Methods: The study was conducted on the group of 48 patients who underwent physiotherapy at the Center for Prevention and Rehabilitation CREATOR. The group of patients under examination consisted of 24 patients who were using a series of 10 whole-body cryotherapy treatments associated with 30-minute kinesitherapy including both general exercises and instrument exercises. What is more the control group also consisted of 24 patients using only a series of 10 treatments consisting of kinesitherapy, which didn't differ from the exercises conducted on the examined group. Each of patients was interviewed before the series of physiotherapeutic treatments. The pain intensity was estimated with the use of the Numeric Scale as well as Laitinen Questionnaire, as well as functional examination of the mobility of the lumbar spine using the Schober Test. Results: According to the Numerical Scale, the average pain score decreased in applied physiotherapy by 1.5 points within the study group and by 0.6 points in control group. According to the Laitinen Questionnaire, after a series of physiotherapy treatments, the average pain score decreased in the study group by 1.0 points, while in control group it equals 0.5 points. According to Schober's Test, an average improvement in the mobility of the bend in the lumbar spine for studied group equals 0.8 cm and extension 0.3 cm. In the control group, an average improvement of the flexion movement equals 0.5 cm while extension 0.4 cm.

Conclusions: A series of 10 whole-body cryotherapy treatments combined with kinesiotherapy may contribute to reduction of severity of pain and improve the range of motion of the lumbar region in patients with degenerative spine disease. What is more, further clinical trials conducted on a broader group of patients with extended treatment period seems to be essential in this field of study.

KEY WORDS: spine degenerative disease, whole-body cryotherapy

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1474-1479

WSTĘP

Człowiek, żyjący w świecie coraz bardziej zautomatyzowanym, przebywający w dużych skupiskach miejskich, narażony jest na wiele szkodliwych wpływów otoczenia. Rozwój cywilizacji, w tym postęp naukowo-techniczny i intensyfikacja życia, wyzwolił nowe zagrożenia mające wpływ na występowanie choroby zwyrodnieniowej.

Choroba zwyrodnieniowa jest ubocznym skutkiem podniesienia standardu życia, a na jej rozwój wpływają między innymi: tryb życia, obniżona aktywność ruchowa, nadwaga. Objawami często towarzyszącymi chorobie zwyrodnieniowej są zespoły bólowe, w tym zespoły bólowe kręgosłupa, będące w Polsce drugą przyczyną niesprawności fizycznej oraz absencji w pracy [1]. Przeciążenia statyczne i dynamiczne, urazy i powtarzające się mikrourazy, prowadzą do uszkodzenia aparatu kostno-stawowego oraz więzadłowo-mięśniowego. Zmiany zwyrodnieniowe są nieodwracalne i w efekcie wywołują dolegliwości bólowe oraz ograniczenie zakresu ruchomości.

Około 50% leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych na świecie jest zażywana przez osoby z rozpoznaniem choroby zwyrodnieniowej stawów [2].

Jedną z metod leczenia fizjoterapeutycznego choroby zwyrodnieniowej jest krioterapia ogólnoustrojowa, która charakteryzuje się szerokim spektrum działania i małym ryzykiem powikłań. Zabieg w kriokomorze skojarzony z kinezyterapią powoduje między innymi: zmniejszenie dolegliwości bólowych, obniżenie napięcia mięśniowego, poprawę zakresu ruchomości stawów, a także wywiera korzystny wpływ na układ hormonalny i immunologiczny oraz na stan psychiczny pacjenta [3–5].

Ze względu na rozległość tematu, w pracy podjęto próbę oceny wpływu terapeutycznego serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią na stopień nasilenia dolegliwości bólowych oraz zakres ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w przebiegu choroby zwyrodnieniowej.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu terapeutycznego serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią na stopień nasilenia dolegliwości bólowych oraz zakres ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa u osób z rozpoznaną chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa.

MATERIAŁ I METODY

Na podstawie wcześniej ustalonych kryteriów do badania zakwalifikowano 48 pacjentów w wieku od 57 do 71 lat poddawanych zabiegom fizjoterapeutycznym w Ośrodku Profilaktyki i Rehabilitacji CREATOR Sp. z o.o. w Łodzi.

Grupę badaną stanowiło 24 pacjentów (w wieku 58-70 lat) korzystających z serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonych z 30-minutową kinezyterapią obejmującą ćwiczenia ogólnousprawniające, a także ćwiczenia na przyrządach. Grupę kontrolną stanowiło również 24 pacjentów (w wieku 57–71 lat) korzystających z serii 10 zabiegów składających się z kinezyterapii, która nie różniła się w żaden sposób od ćwiczeń prowadzonych w grupie badanej.

Kryteria włączenia do badania: zespół bólowy spowodowany chorobą zwyrodnieniową odcinka lędźwiowego kręgosłupa trwający minimum 6 tygodni, nasilenie dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowego w Skali Numerycznej ≥ 3 pkt, wiek w przedziale 55–75 lat, zgoda pacjenta na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania: stosowanie zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej w ostatnich 6 miesiącach poprzedzających badanie, stosowanie innych zabiegów fizjoterapeutycznych w okresie prowadzonej obserwacji, występowanie zespołów bólowych innego pochodzenia niż choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, stosowanie leków przeciwbólowych w okresie prowadzonej obserwacji.

Zabiegi wykonywane były codziennie w godzinach popołudniowych – pomiędzy 15.00 a 18.30 w komorze kriogenicznej typu wrocławskiego (firmy CREATOR Sp. z o.o.), w której czynnikiem chłodzącym był ciekły azot.

Cykl obejmował 10 (wykonywanych codziennie przez okres 2 tygodni z przerwą sobotnio-niedzielną) 3-minutowych zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej, a następnie około 30-minutową kinezyterapię.

U każdego pacjenta przed serią zabiegów fizjoterapeutycznych zostało przeprowadzone badanie podmiotowe - wywiad z pacjentem. Dodatkowo dokonano oceny nasilenia dolegliwości bólowych z wykorzystaniem Skali Numerycznej i kwestionariusza Laitinena, a także funkcjonalne badanie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa z wykorzystaniem testu Schobera.

Badania przeprowadzono w 2 punktach celowych – przed rozpoczęciem programu fizjoterapii i po jego zakończeniu.

Ankiety były kodowane w celu umożliwienia ich porównania przed cyklem zabiegów fizjoterapeutycznych i po jego upływie.

Skala Numeryczna *(Numerical Rating Scale)* ze względu na swoją prostotę, a także uniwersalne zastosowanie jest jednym z najpowszechniej stosowanych narzędzi pomiaru dolegliwości bólowych. Do tego celu służy rycina z pionową lub poziomą 10-centymetrową podziałką (wyskalowaną od 0 do 10), na której badany zaznacza punkt odpowiadający aktualnemu bólowi, gdzie 0 to brak bólu, a 10 to maksymalny ból [6].

Kwestionariusz Laitinena pozwala na ocenę skuteczności zastosowanego leczenia przeciwbólowego z wykorzystaniem dokonanej przez pacjenta subiektywnej oceny nasilenia bólu. Uzyskany najniższy wynik wynosi 0 i świadczy o braku dolegliwości bólowych, natomiast maksymalny wynik – 16 oznacza ból o znacznym nasileniu ograniczający aktywność i pracę [7, 8].

Test Schobera służy do pomiaru ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Wykonuje się go w pozycji stojącej. Należy odnaleźć wyrostek kolczysty V kręgu lędźwiowego, a następnie punkt położony 10 cm powyżej w kierunku dogłowowym.

Przy wykonaniu przez pacjenta skłonu do przodu należy ponownie zmierzyć odległość pomiędzy wyznaczonymi

punktami. Prawidłową ruchomość kręgosłupa lędźwiowego określa się dla zwiększonej odległości o 4–5 cm [7, 8]. Pomiaru dokonuje się przy użyciu miarki centymetrowej.

W pracy postanowiono zaprezentować wyniki badań przy użyciu średniej arytmetycznej. Dane poddano analizie statystycznej przy użyciu programów komputerowych Excel 97 oraz PQStat - wersja testowa (vl.6.2.).

DYSKUSJA

Zabieg krioterapii ogólnoustrojowej jest bardzo rozpowszechnioną metodą fizykoterapeutyczną (np. w samej Łodzi jest kilka kriokomór), a badania naukowe potwierdzające lecznicze działanie krioterapii ogólnoustrojowej stanowiły podstawę do wpisania jej na listę procedur refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia [9].

Z przeglądu literatury [2, 10–18] wynika, że podstawowymi wskazaniami do wykorzystania temperatur kriogenicznych są: choroby narządu ruchu, choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, choroby o podłożu immunologicznym i autoimmunologicznym oraz medycyna sportowa i odnowa biologiczna.

Niniejsza praca stanowi próbę poszerzenia wiedzy na temat skuteczności zastosowania krioterapii ogólnoustrojowej, a w przedstawionych badaniach dokonano oceny wpływu terapeutycznego serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią na stopień nasilenia dolegliwości bólowych i zakres ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

W celu oceny nasilenia dolegliwości bólowych wykorzystano Skalę Numeryczną oraz kwestionariusz Laitinena – powszechnie stosowane narzędzia pomiarowe, które są zrozumiałe dla pacjenta i łatwe w interpretacji dla badacza [19, 20].

Według Skali Numerycznej w grupie badanej średni wynik oceniający nasilenie dolegliwości bólowych zmniejszył się o 1,5 pkt, z 5,3 pkt przed rozpoczęciem zabiegów fizjoterapeutycznych do 3,8 pkt po całej serii. W grupie kontrolnej dolegliwości bólowe uległy zmniejszeniu średnio o 0,6 pkt, z 5,4 do 4,8 pkt. W grupie badanej 91% pacjentów wykazało mniejsze subiektywne odczucie dolegliwości bólowych, natomiast w grupie kontrolnej 53% badanych.

Według kwestionariusza Laitinena w grupie badanej przed prowadzoną fizjoterapią średnie subiektywne odczucie dolegliwości bólowych było na poziomie 4,3 pkt. Po 10-dniowym cyklu zabiegowym oscylowało na poziomie 3,3 pkt. Średni wynik oceniający subiektywne odczucia dolegliwości bólowych zmniejszył się o 1,0 pkt. W grupie kontrolnej dolegliwości bólowe uległy zmniejszeniu średnio o 0,5 pkt, tj. z 4,8 do 4,3 pkt. W grupie badanej poprawę zaobserwowano u 67% pacjentów, w grupie kontrolnej u 33%. Wyniki badań w zakresie występujących dolegliwości bólowych i zakresu ruchomości kręgosłupa nie są spektakularne. Z pewnością wydłużony czas terapii przyczyniłby się do znacznej poprawy.

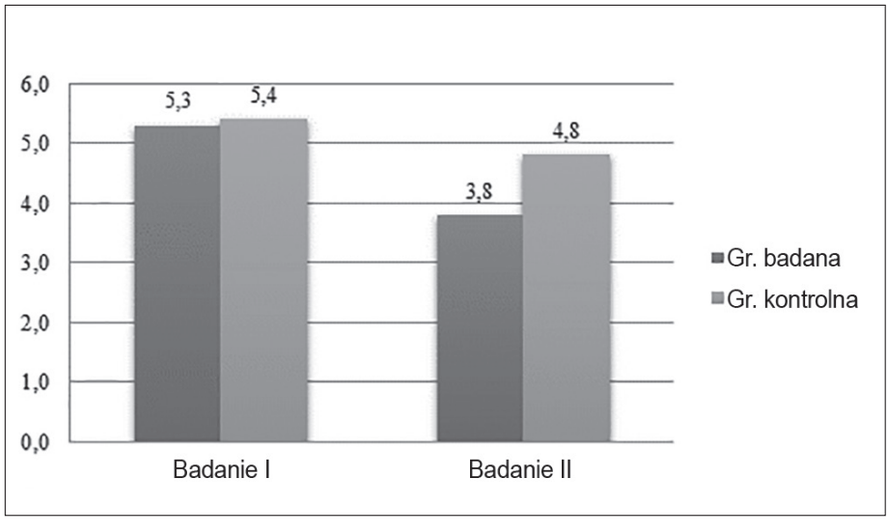
W badaniach Cholewki i wsp. [21] dokonano z jednej strony obserwacji zmian odczuwania dolegliwości bólowych, z drugiej – skuteczności pomiędzy zabiegami w kriokomorze typu wrocławskiego (jest to typ komory, którą wykorzystano do badań niniejszej w pracy), a w kriokomorze z zaleganiem zimna. Badaniu poddano 46 pacjentów z dolegliwościami bólowymi odcinka lędźwiowego kręgosłupa w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Cykl zabiegów wynosił 10 dni, a czas trwania 1 zabiegu w komorze kriogenicznej wyniósł 2–3 minuty. W komorze 2-stopniowej, w zależności od wysokości, temperatura wynosiła od -107°C do -68°C, natomiast w kriokomorze z zaleganiem zimna wahania temperatury mieściły się w przedziale od -125°C do -67°C. Nie zauważano znaczących różnic pomiędzy porównywanymi typami komór, natomiast w obu przypadkach zaobserwowano zmniejszenie odczuwanych dolegliwości bólowych u 54,6% pacjentów. Przy powtórnym zastosowaniu serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej wartość ta uległa zmianie do 83,3%.

Łuczak i Michalik [22] w swoich badaniach dokonały pomiaru nasilenia dolegliwości bólowych skalą VAS (*Visual Analogue Scale*) u 150 komandosów o średniej wieku 30 lat. Podzielono ich na 3 grupy: I – z zabiegami krioterapii ogólnoustrojowej o temperaturze -130°C, II – z zabiegami krioterapii ogólnoustrojowej o temperaturze -160°C, III – bez zabiegów w kriokomorze (grupa kontrolna). Seria składała się z 10 zabiegów w komorze kriogenicznej, po których następowała 20-minutowa kinezyterapia. Z analizy przeprowadzonych badań wynika, iż w ocenie dolegliwości bólowych II grupa osiągnęła najlepszy rezultat – niższe wartości o prawie 1,0 pkt. Przedstawione wyniki jednoznacznie wskazują, że niezależnie od stosowanej temperatury w kriokomorze (-160°C lub -130°C) uzyskano poprawę w badanych parametrach – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

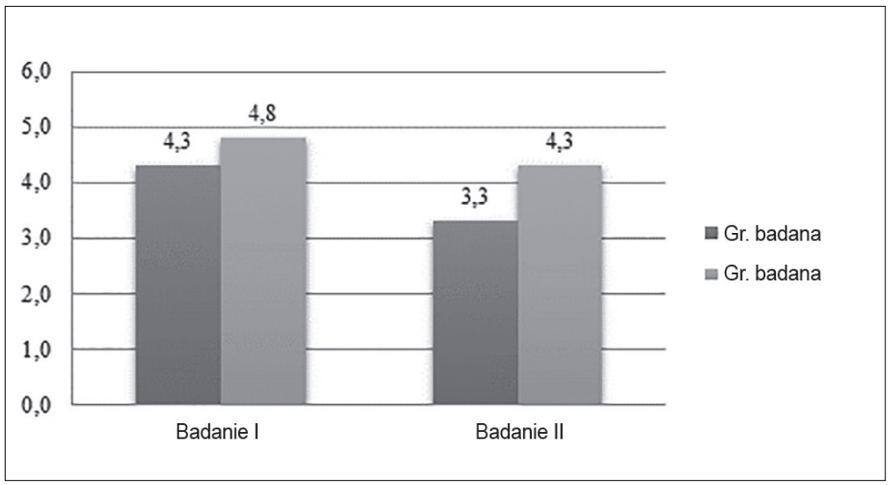
Zielecka [23] w swojej pracy oceniła między innymi nasilenie dolegliwości bólowych z wykorzystaniem skali VAS u 22 osób ze zmianami zwyrodnieniowymi. Seria składała się z 10 zabiegów odbywających się w kriokomorze o temperaturze od -160°C do -110°C. Z przeprowadzonych badań wynika, iż u 68% badanych zaobserwowano zmniejszenie występujących przed badaniem dolegliwości bólowych.

Miller [24] w swoich badaniach porównała efekt terapeutyczny serii 20 zabiegów krioterapii miejscowej i ogólnoustrojowej z towarzyszącą kinezyterapią u 16 chorych z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi w przebiegu zmian zwyrodnieniowych o lokalizacji wielostawowej trwających minimum 2 lata i leczonych zachowawczo. Badanie potwierdziło zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych ocenianych za pomocą 10-punktowego kwestionariusza McGilla oraz 4-punktowej Skali Oceny Czynnościowej Bólu występującego w trakcie wykonywania podstawowych czynności życiowych. Z badań wynika, iż krioterapia ogólnoustrojowa okazała się skuteczniejszą formą leczenia. U chorych po zastosowaniu zabiegu w kriokomorze nasilenie dolegliwości bólowych zmniejszyło się z 6,9 pkt do 2,3 pkt, natomiast u pacjentów poddanych krioterapii miejscowej z 6,5 pkt do 3,5 pkt w 10-stopniowej skali.

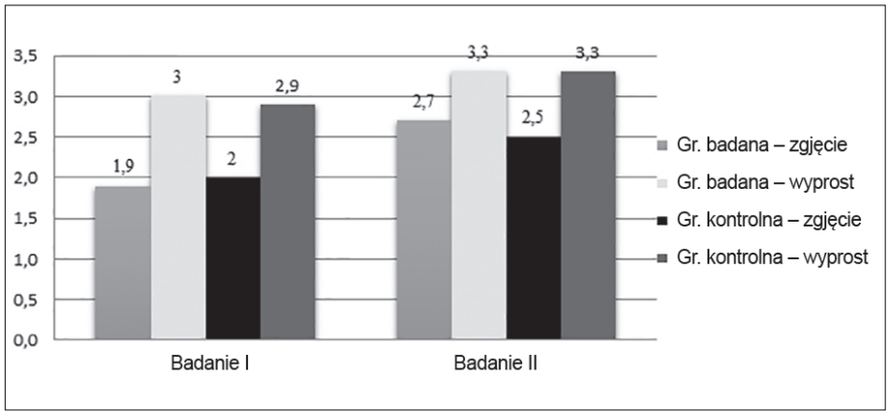
W badaniach Giemzy i wsp. [25] uczestniczyło 100 osób, z czego u 59 oprócz zabiegu krioterapii ogólnoustrojowej prowadzono zabiegi fińską metodą DBC *(Documentation*



Ryc. 1. Skala Numeryczna - średnie nasilenie dolegliwości bólowych.



Ryc. 2. Kwestionariusz Laitinena - średnie nasilenie dolegliwości bólowych.



Ryc. 3. Test Schobera - średnie pomiaru zakresu ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Based Care), natomiast pozostałych 41 pacjentów korzystało tylko z terapii DBC. Program obejmował 12 sesji przez 6 tygodni, co oznacza uczestnictwo z zabiegów 2 razy w tygodniu. Czas trwania pojedynczej terapii metodą DBC wynosił 1,5 godziny, a obciążenia wzrastały stopniowo i były indywidualnie dopasowane tak, aby wykonywany wysiłek był wystarczająco duży ale bezbolesny. Badania z wykorzystaniem skali VAS wykazały, iż niezależnie od przynależności do grupy zaobserwowano zmniejszenie dolegliwości bólowych o około 40%.

Stanek i wsp. [14] w swych badaniach podzielili pacjentów na 2 równe grupy po 16 osób i przy użyciu skali VAS oceniali nasilenie dolegliwości bólowych pierwszego i ostatniego dnia serii zabiegów fizjoterapeutycznych, przy

czym I grupa uczestniczyła w krioterapii ogólnoustrojowej z następującą kinezyterapią, II – w samej kinezyterapii, która niczym nie różniła się od ćwiczeń prowadzonych w grupie uczęszczającej na zabieg w kriokomorze. Pomiar dokonany przed zabiegami w obu grupach nie różnił się istotnie statystycznie, natomiast po zakończonych zabiegach zauważono istotne różnice. Grupa I uzyskała poprawę o 46%, II grupa o 18%, co jest dowodem na korzystny wpływ krioterapii ogólnoustrojowej zwiększającej efektywność kinezyterapii.

Ćwirlej i wsp. [26] przeprowadzili badania u 72 pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa. Dodatkowo u 50% badanych stwierdzono współwystępowanie zaburzeń depresyjnych. Przy użyciu skali VAS dokonano pomiaru bólu przed i po serii zabiegów w kriokomorze. Z badań wynika, że dolegliwości bólowe zmniejszyły się u około 47% pacjentów z objawami depresji, natomiast w grupie bez zaburzeń depresyjnych aż u 74%.

Zielecka [23] w swojej pracy oceniła nasilenie dolegliwości bólowych w skali VAS u 22 osób ze zmianami zwyrodnieniowymi, których poddano serii 10 zabiegów odbywających się w kriokomorze o temperaturze od -160°C do -110°C. Z przeprowadzonych badań wynika, iż u 68% badanych zaobserwowano zmniejszenie nasilenia bólu.

Celem pracy Barochy i wsp. [27] była ocena między innymi wpływu serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej na dolegliwości bólowe w części lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa u pacjentów z rozpoznaną chorobą zwyrodnieniową. Grupę badaną stanowiło 50 pacjentów w wieku od 22 do 81 lat korzystających z serii 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej. Zmiana odczuwanego przez pacjentów nasilenia bólu w skali VAS przed terapią i po niej nie była istotna statystycznie. Istotność statystyczna po zastosowanej terapii wystąpiła w zakresie odczuwanej intensywności bólu i częstości jego występowania według kwestionariusza Laitinena. Zaobserwowano zmniejszenie dolegliwości bólowych w skali VAS u 76% badanych, w kwestionariuszu Laitinena (suma punktów) u 78%. Z badań wynika, że krioterapia ogólnoustrojowa wraz z następującą po niej kinezyterapią wpływa na zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego.

Z badań własnych, które zostały potwierdzone innymi badaniami dostępnymi w piśmennictwie przedmiotu, jasno wynika, że jednym z głównych zastosowań krioterapii ogólnoustrojowej jest zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych poprzez wywołanie i wykorzystanie fizjologicznych reakcji na zimno, które ułatwiają kinezyterapię. Sama krioterapia ogólnoustrojowa nie zwiększa sprawności ruchowej i dlatego, dla uzyskania poprawy oraz odzyskania sprawności chorych niezbędna jest kinezyterapia [11, 12].

W pracy dokonano pomiar zakresu ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa za pomocą testu Schobera. Według tego narzędzia w grupie badanej wykazano średnią poprawę ruchomości zgięcia w odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 0,8 cm, a wyprostu o 0,3 cm. W grupie kontrolnej zaobserwowano średnią poprawę ruchu zgięcia o 0,5 cm i wyprostu o 0,4 cm. W obydwóch grupach obiektywne zwiększenie zakresu ruchomości kręgosłupa w odcinku lędźwiowym wystąpiło u 91% pacjentów.

Badania Ćwirlej i wsp. [26] zostały przeprowadzone u 72 pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa (dodatkowo u 50% badanych stwierdzono współwystępowanie depresji). W badaniu wykonano między innymi test palce-podłoga, test Otto-Schobera. U pacjentów z depresją stwierdzono poprawę w teście Otto-Schobera o około 40%, w porównaniu do pacjentów bez depresji. U 8% badanych z depresją zanotowano pogorszenie zakresu ruchomości, czego nie zaobserwowano u nikogo z grupy bez współistniejącej depresji. W przeprowadzonym teście palce-podłoga poprawę zaobserwowano u 60% pacjentów z depresją oraz u 80% bez depresji. Średnia wartość w badanych grupach wynosiła odpowiednio 3,5 cm i 2,6 cm.

Zielecka [23] w swojej pracy oceniła zakres ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa ze zmianami zwyrodnieniowymi. Seria składała się z 10 zabiegów odbywających się w kriokomorze o temperaturze od -160°C do -110°C. Z przeprowadzonych badań wynika, iż u 63% badanych nastąpiła poprawa ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

Z pracy Barochy i wsp. [27] wynika, że u 50 pacjentów z rozpoznaną chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa poprawę ruchomości części lędźwiowo-krzyżowej w teście palce-podłoga zaobserwowano u 24% badanych i w teście Schobera u 40%, wobec czego krioterapia ogólnoustrojowa wraz z następującą po niej kinezyterapią wpłynęła na poprawę zakresu ruchomości kręgosłupa.

Niniejsza praca potwierdza badania innych naukowców na temat skuteczności zabiegu krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią.

WYNIKI

Według Skali Numerycznej w grupie badanej przed 10-dniowym cyklem zabiegów fizjoterapeutycznych średnia ocena nasilenia dolegliwości bólowych wyniosła 5,3 pkt. Po serii zabiegów wynik osiągnął 3,8 pkt, co wskazuje na zmniejszenie bólu średnio o 1,5 pkt. W grupie kontrolnej dolegliwości bólowe uległy zmniejszeniu o 0,6 pkt, z 5,4 do 4,8 pkt (Ryc. 1).

Według kwestionariusza Laitinena (suma punktów) w grupie badanej przed prowadzoną fizjoterapią średnie nasilenie dolegliwości bólowych oscylowało na poziomie 4,3 pkt, po serii zabiegów na poziomie 3,3 pkt; wynik uległ zmniejszeniu średnio o 1,0 pkt. W grupie kontrolnej średnie nasilenie dolegliwości bólowych uległo zmianie średnio o 0,5 pkt z 4,8 do 4,3 pkt. Całość przedstawia rycina 2.

Według testu Schobera w grupie badanej średnie wartości wynosiły odpowiednio 1,9 cm dla zgięcia przed serią zabiegów fizjoterapeutycznych i 2,7 cm po całej serii oraz 3,0 cm dla wyprostu przed fizjoterapią i 3,3 cm po cyklu zabiegów. W grupie kontrolnej średni wynik zgięcia przed fizjoterapią osiągnął wartość 2,0 cm, po całej serii wyniósł 2,5 cm. Ruch wyprostu przed fizjoterapią osiągnął wartość 2,9 cm, oraz 3,3 cm po serii zabiegów. Według testu Schobera w grupie badanej wykazano średnią poprawę ruchomości zgięcia w od-

cinku lędźwiowym kręgosłupa o 0,8 cm, a wyprostu o 0,3 cm. W grupie kontrolnej zaobserwowano średnią poprawę ruchu zgięcia o 0,5 cm i wyprostu o 0,4 cm. Całość obrazuje rycina 3.

WNIOSKI

Seria 10 zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej skojarzonej z kinezyterapią może wpływać na zmniejszenie nasilenia dolegliwości bólowych i poprawę zakresu ruchomości odcinka lędźwiowego u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa. Niezbędne wydają się być dalsze badania kliniczne na większej grupie pacjentów i o wydłużonym czasie terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Żytkowski A, Sosnowski S, Wrodycka B. Etiopatogeneza choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa. Pol Merk Lek. 2006;21:125.
2. Pasek J, Pasek T, Sieroń A. Krioterapia miejscowa i ogólnoustrojowa u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów. RehabilPrakt. 2009; 2: 32-34.
3. Korzonek-Szlacheta J, Wielkoszyński T, Stanek A, Świętochowska E, Karpe J, Sieroń A. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na stężenie wybranych hormonów u zawodników wyczynowo uprawiających piłkę nożną. Endokrynol Pol. 2007;58(1):27-32.
4. Lubkowska A, Dołęgowska B, Szygula Z, Klimek A. Activity of selected enzymes in erythrocytes and level of plasma antioxidants in response to single whole-body cryostimulation in humans. Scand J Clin Lab Invest. 2009;69(3):387-394.
5. Stanek A, Cholewka A, Wencel K et al. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na proteinogram u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Fizjoter Pol. 2011; 11(2):115-121.
6. Leppert W, Forycka M. Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory. Gastroenterol Pol. 2011;18(3):127-131.
7. Buckup K. Testy kliniczne w badaniu kości, stawów i mięśni. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
8. Walaszek R, Kasperczyk T, Magiera L. Diagnostyka w kinezyterapii i masażu. Kraków: Wydawnictwo Biosport, 2007.
9. Skrzek A. Historia krioterapii ogólnoustrojowej w Polsce. Inż Biomed Acta Bio-Opt Inform Med. 2009; 15(4):309-314.
10. Kuliński W. Postępy w medycynie fizykalnej. Balneol Pol. 2009;51(3):166-171.
11. Sieroń A, Pasek J, Mucha R. Krioterapia w rehabilitacji. Rehabil Prakt. 2007; 3: 34-36.
12. Sieroń A, Stanek A, Cieślar G, Pasek J. Kriorehabilitacja - rola krioterapii we współczesnej rehabilitacji. Fizjoterapia. 2007;15(2):3-8.
13. Stanek A, Cieślar G, Jagodziński L et al. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na organizm pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa - podsumowanie badań własnych. Inż Biomed Acta Bio-OptInform Med. 2006;12(4):277-280.
14. Stanek A, Cieślar G, Mrowiec J, Sieroń A. Krioterapia w praktyce klinicznej. Rehabil Prakt. 2006;1:27-31.
15. Stanek A, Cieślar G, Sieroń A. Terapeutyczne zastosowanie krioterapii w praktyce klinicznej. Balneol Pol. 2007;49(1):37-45.
16. Stanek A, Cieślar G, Sieroń A. Zastosowanie krioterapii w medycynie sportowej. Rehabil Prakt. 2008;2:34-35.
17. Taradaj J, Franek A, Kucio C, Walewicz K. Skuteczność krioterapii w wybranych schorzeniach - przegląd najnowszych doniesień. Rehabil Prakt. 2011; 3: 40-42.
18. Zalewski P, Buszko K, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Lewandowski A, Słomiński K, Panowicz I. Wpływ kriostymulacji ogólnoustrojowej na zmiany temperatury wybranych obszarów ciała w odniesieniu do wartości współczynnika BMI. InżBiomed Acta Bio-OptInform Med. 2009;15(2):129-136.
19. Dudek J, Rogoziński H, Wilczyński J. Wpływ prądów TENS i Traberta na zmniejszenie dolegliwości bólowych u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową odcinka szyjnego kręgosłupa. Studia Medyczne. 2012;27(3):23-29.
20. Osowska K, Krekora K, Kikowski Ł, Woldańska-Okońska M. Porównanie skuteczności krioterapii miejscowej i ogólnoustrojowej w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Acta Balneol. 2012;54(2):82-86.
21. Cholewka A, Drzazga A, Sieroń A. Monitoring of whole-body cryotherapy effects by thermal imaging: preliminary report. Phys Med. 2006;22(2):57-62.
22. Łuczak J, Michalik J. Zmienność wybranych cech motorycznych człowieka w zależności od temperatur kriogenicznych (-130°C i -160°C). Balneol Pol. 2008;50(3): 244-252.
23. Zielecka A. Ocena wpływu krioterapii ogólnoustrojowej na dolegliwości bólowe oraz ruchomość dolnego odcinka kręgosłupa u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa. Magisterium z fizjoterapii. Collegium Medicum (Bydgoszcz) Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Toruń. 2012.
24. Miller E. Porównanie skuteczności działania krioterapii miejscowej i ogólnoustrojowej w bólu przewlekłym. Fizjoter Pol. 2006;6(1):27-31.
25. Giemza C, Ostrowska B, Hawrylak A. Wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na skuteczność zwalczania dolegliwości bólowych dolnego odcinka kręgosłupa. Acta Bio-OpticaInform. Med. 2011;17(2):95-98.
26. Ćwirlej A, Domka-Jopek E, Walicka-Cupryś K, Wilmowska-Pietruszyńska A. Problem rehabilitacji pacjentów z przewlekłym bólem dolnego odcinka kręgosłupa. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego. 2007;4:55-359.
27. Barocha M, Daniszewska P, Kikowski Ł. Wpływ zabiegu krioterapii ogólnoustrojowej na dolegliwości bólowe i ruchomość kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Acta Balneol. 2016;58(4;146):244-249.

Konflikt interesów:
Autorzy są pracownikami Ośrodka Profilaktyki i Rehabilitacji CREATOR Sp. z o.o. w Łodzi.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Radosław Szpruch
Ośrodek Profilaktyki i Rehabilitacji CREATOR Sp. z o.o. w Łodzi
ul. M. Kopernika 55a, 90-553 Łódź
tel: + 48 570 058 081
e-mail: rszpruch@gmail.com

Nadesłano: 10.11.2018
Zaakceptowano: 30.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

POPRAWA SPRAWNOŚCI FIZYCZNEJ I FUNKCJONALNEJ ZE WZGLĘDU NA CZAS TRWANIA KINEZYTERAPII U PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH NA ODDZIALE GERIATRYCZNYM

IMPROVEMENT OF PHYSICAL AND FUNCTIONAL FITNESS IN PATIENTS HOSPITALIZED AT A GERIATRIC WARD DEPENDING ON THE DURATION OF KINESITHERAPY

Maria Matla, Jakub Rajtar-Zembaty
KATEDRA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I GERONTOLOGII, SZPITAL UNIWERSYTECKI, KRAKÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Sprawność fizyczna i funkcjonalna jest kluczowym elementem samodzielności i jakości życia człowieka. Jest przede wszystkim czynnikiem przeciwdziałającym zarówno utracie zdrowia, jak i niezależności. Jej poziom zależy od nas i ma wpływ na to, jak będzie przebiegać nasza starość. Istnieje wiele badań naukowych na temat sprawności fizycznej i funkcjonalnej i jej roli w prewencji chorób i utrzymania samodzielności. Dzięki niej osoby w podeszłym wieku mają szansę zachować swoja funkcjonalną niezależność, co polepsza jakości życia.

Cel pracy: Ocena wpływu czasu trwania kinezyterapii na poprawę sprawności fizycznej i funkcjonalnej u pacjentów hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym.

Materiał i metody: Badaniem objęto 40 losowo wybranych osób w wieku starszym przebywających na oddziale geriatrii. Wszyscy pacjenci wzięli udział w badaniach pierwszy raz przed kinezyterapią drugi raz po jej zakończeniu. Badania zostały przeprowadzone w oparciu o wybrane elementy kompleksowej oceny geriatrycznej. U każdego z pacjentów do oceny podstawowych i złożonych czynności życiowych użyto testu ADL i IADL, do oceny sprawności fizycznej zastosowano test SPPB(Short Physical Performance Battery).

Wyniki: Uzyskane wyniki badań wykazują że wydłużenie kinezyterapii ma istotne znaczenie dla poprawy sprawności funkcjonalnej i fizycznej.

Wnioski: Po przeprowadzeniu badania zauważono, że pacjenci poddawani kinezyterapii powyżej czterech dni na oddziale mają lepsze wyniki. Podsumowując, można stwierdzić, że szybkie wdrożenie kinezyterapii pozwalające na jej wydłużenie znacznie poprawia sprawność pacjentów.

SŁOWA KLUCZOWE: podeszły wiek, sprawność funkcjonalna, sprawność fizyczna

ABSTRACT

Introduction: Physical and functional fitness plays the key role in an independent, quality life of patients. Primarily, it prevents deterioration of health and loss of independence. Our degree of physical fitness depends on us and determines our old age life. There has been lots of scientific research into physical and functional fitness and its role in disease prevention and maintaining independence. With physical and functional fitness, older people have the chance to maintain their functional independence and improve quality of life.

The aim: To evaluate the effect of duration of kinesitherapy on the improvement of physical and functional fitness in patients hospitalized at a geriatric ward.

Material and methods: The study involved 40 randomly selected, old-age patients hospitalized at a geriatric ward. All the patients took part in the study two times – both before and after kinesitherapy. The study was carried out on the basis of selected elements of comprehensive geriatric assessment. ADL and IADL tests were used for each patient to assess both basic and complex aspects of life functions. To assess physical fitness, SPPB (Short Physical Performance Battery) tests were employed.

Results: The results show that the longer of kinesitherapy process, the better improvement of functional and physical fitness.

Conclusions: The test showed that patients who had underwent kinesitherapeutic intervention for more than four days at the ward had better results. To sum up, it can be concluded that quick implementation of kinesitherapy, thus making the kinesitherapy process longer, significantly improves patients' fitness.

KEY WORDS: old age, physical fitness, functional fitness

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1480-1488

WSTĘP

Proces starzenia się organizmu ludzkiego jest nieuchronny, a starzenie populacji z dynamicznym wzrostem odsetka osób najstarszych, po 80. roku życia, staje się wyzwaniem ochrony zdrowia i instytucji opieki społecznej. Zaawansowany wiek charakteryzuje się pogarszającą się sukcesywnie sprawnością oraz często narastającą wielochorobowością i pojawianiem się zespołów geriatrycznych, takich jak zaburzenia mobilności, zawroty głowy, zaburzenia równowagi i upadki, nietrzymanie zwieraczy, zaburzenia funkcji poznawczych. Nakładanie się

tej polipatologii na fizjologiczne zmiany starcze, współistniejące często z niezdrowym stylem życia charakteryzującym się brakiem aktywności fizycznej, przyczynia się do ograniczeń fizycznych i funkcjonalnych. Pojęcie sprawności funkcjonalnej, zwanej również czynnościową, charakteryzuje zdolność do bycia samodzielnym w zaspokajaniu własnych potrzeb życiowych. Jej pogorszenie negatywnie wpływa na zdolność do podejmowanie złożonych, a w dalszej perspektywie również podstawowych czynności dnia codziennego, prowadząc do utraty samodzielności. Zaawansowanie schorzeń w wieku podeszłym z ich zaostrzeniami, nakładaniem się chorób ostrych, w sytuacji ograniczenia rezerw i sił obronnych organizmu często wymaga hospitalizacji. Pobyt w szpitalu osób starszych, mimo konieczności wynikającej ze stanu zdrowia, może mieć też skutki negatywne. Ocena stanu funkcjonalnego pacjentów w wieku 70 i więcej lat hospitalizowanych z przyczyn internistycznych wykazała, że jakkolwiek blisko połowa chorych zachowuje swoją sprawność w trakcie leczenia szpitalnego, to ponad 30% hospitalizowanych wypisywana była ze szpitala w stanie funkcjonalnym gorszym niż przed przyjęciem do szpitala [1–3].

Pogorszenie funkcjonalne związane z hospitalizacją definiowane jest jako utrata w okresie od przyjęcia do wypisu ze szpitala zdolności wykonywania przynajmniej jednej z podstawowych czynności codziennych (ADL – *Activities of Daily Living*) warunkujących podstawową samoobsługę. Wynikiem tych obserwacji jest wprowadzenie pojęcia niesprawności związanej z hospitalizacją (*hospital associated deconditioning, hospital associated disability, post-hospital syndrome, iatrogenic disability*) [4–8].

Zjawisko pogorszenia funkcjonalnego warunkowane jest wieloma czynnikami, jak stan zdrowia, sprawność fizyczna i jakość codziennego funkcjonowania przed hospitalizacją, obecność zespołów geriatrycznych, rodzaj i stan zaawansowania choroby będącej przyczyną hospitalizacji oraz warunkami hospitalizacji: jej długością, zapleczem, mobilnością w czasie jej trwania, czasem unieruchomienia, zbyt małym wsparciem samodzielności i wymuszoną niesprawnością, zaburzeniami odżywiania, powikłaniami hospitalizacji (infekcje, majaczenie, upadki). Wydaje się to szczególnie istotne w kontekście obserwacji wskazującej na fakt, iż starsi hospitalizowani pacjenci ponad 80% czasu spędzają w łóżku (Brown). Jedną z metod zapobiegania utraty samodzielności jest wczesne uruchamianie, wspieranie mobilności i kinezyterapia, chociaż dotychczasowe wyniki oceniające znaczenie kinezyterapii w trakcie hospitalizacji są niejednoznaczne [9].

CEL

Celem pracy była ocena wpływu czasu trwania kinezyterapii na stan funkcjonalny i sprawność fizyczną pacjentów hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym.

MATERIAŁ METODY

PACJENCI

Do badań włączono pacjentów w wieku 65 lat i więcej hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym spełniających kryteria włączenia do badań.

Kryterium włączenia:

- wiek 65 lat i więcej

Kryterium wykluczenia:

- potwierdzony w dokumentacji pacjenta terminalny stan pacjenta
- zaburzenie funkcji poznawczych odpowiadające otępieniu lub depresja
- brak zgody na udział w badaniu

Włączeni do badania pacjenci zostali podzieleni losowo na dwie grupy zależnie od czasu trwania kinezyterapii. W obu grupach prowadzono kinezyterapię ogólnousprawniającą indywidualną, w pierwszej grupie trwającą poniżej pięciu dni, w drugiej grupie 5 dni i więcej. Badania przeprowadzone zostały na oddziale Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr 1072.6120.73.2017). Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu.

BADANIA

U wszystkich włączonych do badania pacjentów zebrano dane kwestionariuszowe: wiek, płeć, rodzaj wykonywanej pracy, miejsce zamieszkania, rodzaj chorób przewlekłych, a także przeprowadzono dwukrotną ocenę sprawności funkcjonalnej i sprawności fizycznej w oparciu o wybrane elementy kompleksowej oceny geriatrycznej. Pierwsza ocena przeprowadzona była po otrzymaniu zlecenia na kinezyterapię pacjenta, przed jej rozpoczęciem, druga po zakończeniu indywidualnej terapii ruchowej z pacjentem.

U każdego z pacjentów przeprowadzono badanie:

- pomiaru wzrostu i masy ciała oraz obliczono wskaźnik masy ciała (BMI) – jako iloraz masy ciała podanej w kilogramach przez kwadrat wzrostu podanego w metrach;
- sprawności w zakresie podstawowych czynności życiowych ADL, stosując skalę Katza. Ocenia ona 6 podstawowych czynności samoobsługowych: podstawową mobilność, zdolność samodzielnego ubierania się i rozbierania, korzystania z toalety, kontrolowanie podstawowych czynności fizjologicznych, samodzielność w myciu się i spożywaniu posiłków. W sytuacji utrzymania samodzielności w danym zakresie pacjent uzyskuje 1 punkt, a jej braku – 0 punktów, zatem zakres wyników waha się od 0 do 6. Im mniej punktów zostanie osiągniętych, tym bardziej dana osoba potrzebuje pomocy innych w wykonywaniu podstawowych czynności w życiu codziennym [10];
- sprawności w zakresie złożonych czynności codziennych – IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) – z zastosowaniem skali Lawton. Obejmuje ona osiem czynności takich jak: korzystanie z telefonu, prace domowe, przygotowywanie posiłków, zakupy, korzystanie ze środków transportu, samodzielne przyjmowanie leków, naprawy domowe, gospodarowanie pieniędzmi. Dla każdej czynności można uzyskać następujące punkty: 1 – nie jesteś w stanie, 2 – z niewielką pomocą, 3 – bez pomocy. Ostateczny wynik jest sumą uzyskanych punktów za wszystkie czynności i zawiera się w przedziale od 8 do 24 punktów [11]. Wyższa punktacja skali odpowiada lepszej sprawności i samodzielności;

• sprawności fizycznej z wykorzystaniem testu Short Physical Perfomance Battery, (SPPB). Test ten składa się z trzech części i obejmuje ocenę:

1. Wstawania z krzesła i siadania bez pomocy rąk (SST – *sit to stand test*). Żeby ocenić wytrzymałość i siłę kończyn dolnych badany ma za zadanie ułożyć skrzyżowane kończyny górne na klatce piersiowej. Przy pomyślnie prawidłowo wykonanej jednej próbie siadania i wstania z krzesła, osoba badana wykonuje pięciokrotne powtórzenie tego ćwiczenia najszybciej jak tylko potrafi. Wynik stanowi czas wykonania zadania, za który przydzielane są punkty według poniższych kryteriów: >60 s (0 pkt), ≥16,7 s i mniej niż 60 s (1 pkt), 16,69–13,7 s (2 pkt), 11,2–13,69 s (3 pkt), ≤11,19 s (4 pkt).

2. Zdolności utrzymania równowagi przez okres 10 s w trzech pozycjach stóp: stopy złączone równolegle obok siebie (SS –*Side-by-side*), pozycja semi-tandem (jedna noga w wykroku do przodu w sposób taki, aby bok pięty tej stopy dotykał dużego palca drugiej stopy; STS – *Semi Tandem Stand*) i w pozycji tandem (stopa przed stopą, aby pięta jednej stopy dotyka palców drugiej stopy; TS – *Tandem Stand*). Następną pozycję przyjmuje się tylko wtedy, gdy w poprzedniej badany utrzymał równowagę przez 10 s. Jeżeli pacjent nie podjął próby albo jego czas był <10 s dla SS i STS i poniżej 3 s dla TS, to otrzymuje 0 pkt. Jeżeli czas pacjenta był ≥10 s dla SS i STS i ≥3 oraz <10 s dla TS, to pacjent otrzymuje 1 pkt. Dwa punkty dla testu TS przyznaje się w przypadku utrzymania równowagi przez co najmniej 10 s. Całkowity wynik jest sumą trzech testów stania i mieści się w przedziale 0–4 pkt. Zero punktów otrzymuje pacjent, który w trzech pozycjach stóp nie był w stanie wykonać ćwiczenia albo czas utrzymania równowagi był zbyt krótki. Całkowity wynik równy 4 oznacza, że pacjent uzyskał najlepszy czas w każdym z trzech testów.

3. Prędkości chodu – zadaniem osoby badanej jest przejście dystansu czterech metrów w swoim normalnym tempie. Czas rozpoczynamy mierzyć włączając stoper w momencie komendy „ start" i mierzymy do momentu przekroczenia linii wyznaczającej dystans czterech metrów. Badanie przeprowadzone jest dwukrotnie, a uwzględnia się krótszy czas, za który przydzielane są punkty według poniższych kryteriów: niezdolny do przejścia (0 pkt), ≥8,7 s (1 pkt), 6,21–8,7 s (2 pkt), 4,82- 6,2 s (3 pkt), <4,82 s (4 pkt).

W każdym zakresie (1–3) testu SPPB osoba badana uzyskuje od 0 do 4 punktów [12–14]. Ocena wykonania tych zadań, wymagających wytrzymałości i siły mięśni, sprawności równowagi i chodu, uznawana jest za narzędzie identyfikacji osób w wieku starszym zagrożonych pogorszeniem lub utratą sprawności [15–17].

Kinezyterapię prowadzono codziennie od poniedziałku do piątku, czas trwania pojedynczej sesji wynosił każdorazowo 45 minut. Schemat terapii ruchowej był dobierany indywidualnie do potrzeb i możliwości pacjenta i zależał od typu schorzenia, wydolności organizmu jak i rodzaju niepełnosprawności u pacjentów. W skład schematu wchodziły ćwiczenia rozciągające, ćwiczenia czynne kończyn górnych i kończyn dolnych, ćwiczenia samowspomagane, ćwiczenia z elementami PNF (priopriorecepcyjne torowanie nerwowo-mięśniowe), ćwiczenia oddechowe, trening na cykloergometrze rowerowym, ćwiczenia aerobowe, równowagi, ogólnokondycyjne, oporowe, treningi siłowe.

METODY STATYSTYCZNE

Do statystycznego opracowania wyników wykorzystano pakiet statystyczny SPSS v.23. Zmienne ilościowe zaprezentowano podając medianę pierwszy (Q1) i trzeci kwartyl (Q3) oraz wartość minimalną i maksymalna, zaś zmienne jakościowe zaraportowano podając procent i liczbę. Do porównania zmiennych ilościowych pomiędzy dwoma grupami wykorzystano test U Manna-Whitney'a, zaś do porównania pomiarów przed kinezyterapią i po niej użyto testu Wilcoxona. Zmienne jakościowe porównano testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera, jeżeli zaszła taka potrzeba, co odnotowano w tabelach symbolem gwiazdki. Zastosowane testy były dwustronne, a przyjęty poziom istotności (α) wynosił 0.05. Dodatkowo dla wszystkich testów policzono parametr będący różnicą uzyskanych przez badanych wyników przed kinezyterapią i po jej zakończeniu, który pokazuje wpływ terapii ruchowe na otrzymane wyniki. Pacjent mógł otrzymać jedną z trzech możliwości: pogorszenie, brak różnicy, poprawa.

WYNIKI

W badaniu udział wzięło 40 pacjentów (21 kobiet, 19 mężczyzn). Średni wiek badanych wynosił 78 lat, średni czas hospitalizacji 10,6 dnia . Wielochorobowość, jako typowe zjawisko u osób w podeszłym wieku, obejmowała zdecydowaną większość pacjentów, którzy wzięli w udział w badaniu. Najczęściej występującymi schorzeniami przewlekłymi były: zawał serca, przewlekłą niewydolność serca (CHF), choroby naczyń obwodowych, przewlekłe choroby płuc, choroby tkanki łącznej, choroby wrzodowe, cukrzyca, choroby nerek, choroby wątroby.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy parametrami charakteryzującymi obie grupy (Tab. I). Mediana wieku w obu grupach była podobna (77 lat *vs.* 78,5 roku). Odsetek mężczyzn był zbliżony do odsetka kobiet w każdej z grup, większość ankietowanych wykonywała pracę umysłową, wszystkie osoby pochodziły z miasta, pomiar BMI wahał się od 17,5 do 35,7, zaś doba hospitalizacji rozpoczęcia kinezyterapii wahała się od 1 do 22 dni (Tab. I).

Dla testu ADL nie osiągnięto statystycznej istotności w różnicach pomiędzy grupami ani przed ani po kinezyterapii. Umiarkowane upośledzenie sprawności miało 38%, a sprawność – 63% w grupie kinezyterapia do 4. doby. Odsetek w grupie kinezyterapia 5 dni i więcej wynosił odpowiednio 33% i 58% (p=0,750*). Po kinezyterapii w obydwu grupach wszyscy pacjenci osiągnęli sprawność. Poprawę zanotowano u 58% dla 5 dni kinezyterapii lub więcej i 38% w grupie 4 dni i mniej (p=0,197).

Wyniki sprawności w zakresie złożonych funkcji życiowych IADL (Tab. II) pokazują, że w grupie z liczbą dni kinezyterapii 5 i powyżej uzyskano przeciętną poprawę

Tabela I. Charakterystyka grup.

	Kinezyterapia do 4 doby (N=16)	Kinezyterapia 5 doba i więcej (N=24)	P
Wiek (lata)	77 (71–87,5) 65–94	78,5 (73–84,5) 67–89	0,989
	Płeć		0,698
Mężczyzna	44% (7)	50% (12)	
Kobieta	56% (9)	50% (12)	
	Rodzaj pracy		0,061*
Fizyczna	6% (1)	33% (8)	
Umysłowa	94% (15)	67% (16)	
Nie pracuje	-	-	
	Miejsce zamieszkania		-
Miasto	100% (16)	100% (24)	
Wieś	-	-	
BMI (kg/m^2)	28,5 (24,4–32,0) 17,5–38,1	25,2 (22,5–28,0) 19,1-35,7	0,098
Doba hospitalizacji rozpoczęcia rehabilitacji	5 (2–6,5) 2–11	4 (2,5–7) 1–22	0,933
Liczba chorób	6,5 (4–9,5) 3–16	5,5 (3–8,8) 2–20	0,366

* dokładny test Fishera

na poziomie 4 punktów, podczas gdy w grupie poniżej 5 dni kinezyterapii – jednego punktu. Różnice między tymi grupami są istotne statystycznie (p=0,001). W obu grupach zaobserwowano statystycznie istotną poprawę po kinezyterapii w stosunku do wyników przed kinezyterapią (p dla testów Wilcoxona). U 96% pacjentów z grupy powyżej 4 dni kinezyterapii odnotowano poprawę, podczas gdy w drugiej grupie ten odsetek wyniósł 69%, a u jednej osoby z tej grupy zanotowano pogorszenie.

Dla testu SST (*Sit to stand test*) nie odnotowano statystycznej różnicy w poprawie (p=0,667*) Procent poprawy w grupie mniej niż 5 dni kinezyterapii wyniósł 44%, a w grupie 5 dni i powyżej – 58%. Grupy te nie różniły się statystycznie w wynikach między sobą ani przed kinezyterapią (p=0,431*) ani po kinezyterapii (p=0,781*). Jedna osoba w grupie z dłuższym czasem kinezyterapii osiągnęła czas wykonania testu ≤11,19 s zarówno przed kinezyterapią, jak i po niej. Prawie połowa osób w każdej z grup osiągała wynik ≥16,7 s i mniejszy od minuty.

Dla wszystkich trzech testów stania (Tab. III) nie odnotowano różnic w wynikach pomiędzy grupami przed kinezyterapią i po niej. Dla testu stania ze stopami obok siebie ponad połowa pacjentów (88% *vs*. 63%) utrzymywała pozycję przez ponad 10 s, a po kinezyterapii tylko u jednego pacjenta nie odnotowano poprawy. Dla testu stanie w pozycji semi-tandem odsetek pozytywnych wyników nie osiągnął połowy (44% *vs*. 13%), zaś większą i istotną poprawę odnotowano w grupie kinezyterapii powyżej 4 doby (p=0,037). Najsłabsze wyniki osiągnęli pacjenci w teście stanie w pozycji tandem, ponieważ tylko dwóch osiągnęło dobry wynik przed kinezyterapią. Lepszą poprawę odnotowano w grupie kinezyterapii powyżej 4. doby (p=0,007)

Zarówno dla testu równowagi (Tab. 4), jak i wyniku testu chodu (Tab. V) grupy nie różniły się między sobą istotnie przed kinezyterapią i po niej, ale lepszą i istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w grupie osób z terapią ruchową 5 dób lub więcej. Dla testu równowagi (całkowity wynik) tylko u 1 osoby nie było różnicy w porównaniu z połową osób z grupy co najwyżej 4 doby, podczas gdy dla wyniku testu chodu u 67% była poprawa *vs.* 25%. Dla testu szybkości chodu odnotowano statystycznie istotną poprawę po kinezyterapii w stosunku do wyników przed kinezyterapią (p dla testów Wilcoxona) osobno w grupie do 4 dni kinezyterapii i powyżej 4 dni. U 93% pacjentów z grupy powyżej 4 dni kinezyterapii odnotowano krótszy czas wykonania zadania, podczas gdy w drugiej grupie ten odsetek wyniósł 80%.

DYSKUSJA

Z przeprowadzonych badań wynika że czas kinezyterapii hospitalizowanych osób starszych ma istotne znaczenie w poprawie sprawności. Wydłużenie kinezyterapii już powyżej czterech dni, gdy czas hospitalizacji waha się od kilku do kilkunastu dni, a średnio wynosi 10 dni znacznie i istotnie statystycznie polepsza sprawność fizyczną i funkcjonalną w szczególności w przypadku złożonych funkcji życiowych (IADL). Osoby hospitalizowane dłużej, u których zachowana była ciągłość kinezyterapii osiągały lepsze wyniki. Zaobserwowano, że im dłuższa była kinezyterapia, tym pacjenci osiągali lepsze wyniki w poszczególnych testach. Dlatego ważne jest by wprowadzać jak najszybciej

Tabela II. Test sprawności w zakresie złożonych funkcji życiowych IADL.

	Kinezyterapia do 4 doby (N=16)	Kinezyterapia 5 doba i więcej (N=24)	P
IADL (zakres wyników od 8 do 24)			
Przed kinezyterapią	16,0 (14,5-18,5) 12-23	14,0 (12,5–16,5) 10–21	0,040
Po kinezyterapii	18,5 (16,0-20,0) 14–23	19,0 (18,0-20,0) 11–24	0,665
Różnica (po - przed)	1,0 (0-2.5) 2;5 P=0,010**	4,0 (2–5) 0–10 P<0,001**	0,001
Wynik różnicy pomiarów			0.029*
Pogorszenie	6% (1)	0% (0)	
Brak różnicy	25% (4)	4% (1)	
Poprawa	69% (11)	96% (23)	

* dokładny test Fishera
** test Wilcoxona

terapię ruchową, by wydłużyć maksymalnie czas kinezyterapii i osiągnąć efekt kilkudniowej terapii. Badania Bachman, których celem była ocena terapii ruchowej szpitalnej zaprojektowanej specjalnie dla pacjentów geriatrycznych w porównaniu do zwykłej opieki nad stanem funkcjonalnym, wykazały, podobnie jak w badaniach własnych, że szpitalna terapia ruchowa specjalnie zaprogramowana dla pacjentów geriatrycznych ma potencjał do polepszenia wyników w odniesieniu do sprawności. W badaniach wzięto po uwagę randomizowane badania kliniczne dające 17 badań klinicznych z 4780 osobami [18]. Do analogicznych wniosków doszła Deskur-Śmielecka, odkrywając, że udział już w 6–7-tygodniowym programie treningowym, odbywającym się w warunkach pobytu na oddziale dziennym pozytywnie wpływa na wydolność fizyczną u osób starszych. Obserwowana poprawa jest zwłaszcza wyraźnie zauważona u pacjentów z bardzo małą wydolnością fizyczną[19]. Konieczność wprowadzania odpowiednio długo trwającej kinezyterapii potwierdzają też badania Sager, które zawierały wyniki funkcjonalne starszych pacjentów w wieku 70 lat i starszych hospitalizowanych w okresie 3 miesięcy z powodu ostrych stanów chorobowych. Badania te wykazały, że u 31% pogorszyły się podstawowe czynności życiowe w porównaniu ze stanem przed hospitalizacją [20]. Badania przeprowadzone przez, które dotyczyły niskiej mobilności w okresie hospitalizacji i spadku funkcjonalności u starszych osób zaobserwowały, że znaczna część uczestników badania obniżyła swoją sprawność w trakcie hospitalizacji. Badania potwierdzają badanie własne o konieczności wprowadzania jak najdłużej trwającej kinezyterapii. W badaniach tych wzięło udział 525 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego stanu chorobowego. Pacjenci, którzy wykazywali się wyższą mobilnością w okresie hospitalizacji osiągnęli lepsze wyniki od pacjentów z niższą mobilnością [21]. W badaniach Cunthia M. Boyd, które obejmowały analizę badań pacjentów 70-letnich i starszych w zakresie ADL w latach 1993–1998 hospitalizowanych w szpitalach uniwersyteckich w Cleveland oraz szpitalu miejskim w Ohio dane zostały zebrane w wywiadach z pacjentami w chwili przyjęcia do szpitala i wypisu ze szpitala, a także poprzez rozmowy telefoniczne 1, 3, 6 i 12 miesięcy po wypisaniu ze szpitala. Wyniki tych badań, podobnie jak badania własne, potwierdzają istotność kinezyterapii klinicznej, gdyż pokazują, że spadek funkcji ADL w zakresie samo opieki związany z hospitalizacją z powodu chorób medycznych jest często istotnym i wysoce chorobowym czynnikiem dla osób starszych [22]. Badania przeprowadzone przez Zasadzką test SPPB został wykorzystany jako jeden z istotnych elementów kompleksowej oceny u osób starszych. W badaniu wzięło udział 100 osób powyżej 65. roku życia pozostających na oddziale rehabilitacyjnym przez okres 4–5 tygodni oraz następnie kontynuujących samodzielnie ćwiczenia w domu w czasie trzech miesięcy. W trakcie kinezyterapii szpitalnej, podobnie jak w badaniach własnych, uzyskane wyniki w teście SPPB uległy poprawie, w tym przypadku średnio o prawie jeden punkt. Zauważona poprawę sprawności, która utrzymała się w czasie trzech miesięcy wykonywanych samodzielnie ćwiczeń w domu [23]. Do podobnych wniosków doszedli Protas i wsp. W swoich badaniach wykonywanych wśród osób starszych usprawnianych w czasie 3 miesięcy udowodnili przydatność testu SPPB w ocenie skuteczności podjętej kinezyterapii [24]. Roczne badanie randomizowane Pahora i wsp. w których brały udział osoby starsze, mało aktywne, z ryzykiem niepełnosprawności, w przedziale wiekowym 75–89 lat wykazały, że osoby badane, które brały udział w treningu fizycznym poprawiły sprawność fizyczną w teście SPPB [25]. Badania Deborah E. Barnes dotyczące przewidywania powrotu do zdrowia pacjentów, którzy stali się niepełnosprawni podczas hospitalizacji kluczowymi czynnikami predykcyjnymi wyzdrowienia,

Tabela III. Testy równowagi statycznej – wyniki dla 3 testów stania

	Kinezyterapia do 4 doby (N=16)	**Kinezyterapia 5 doba i więcej (N=24)**	P
Stanie ze stopami obok siebie - utrzymuje pozycję przez 10 sekund			
Przed kinezyterapią	88% (14)	63% (15)	0,256*
Po kinezyterapii	100% (16)	96% (23)	1*
Wynik różnicy pomiarów			0,148*
Brak różnicy	88% (14)	63% (15)	
Poprawa	13% (2)	38% (9)	
Stanie w pozycji semi-tandem - utrzymuje pozycję przez 10 sekund			
Przed kinezyterapią	44% (7)	13% (3)	0,086*
Po kinezyterapii	69% (11)	71% (17)	1*
Wynik różnicy pomiarów			0,037
Brak różnicy	63% (10)	29% (7)	
Poprawa	38% (6)	71% (17)	
Stanie w pozycji tandem - utrzymuje pozycję przez 10 sekund			
Przed kinezyterapią	13% (2)	0% (0)	0,058*
Po kinezyterapii	31% (5)	29% (7)	0,620*
Wynik różnicy pomiarów			0,007*
Brak różnicy	50% (8)	8% (2)	
Poprawa	50% (8)	92% (22)	

* dokładny test Fishera

Tabela IV. Test równowagi statycznej – całkowity wynik.

	Kinezyterapia do 4 doby (N=16)	**Kinezyterapia 5 doba i więcej (N=24)**	P
Przed kinezyterapią			0,061*
0	13% (2)	42% (10)	
1	38% (6)	46% (11)	
2	13% (2)	4% (1)	
3	25% (4)	8% (2)	
4	13% (2)	0% (0)	
Po kinezyterapii			0,757*
1	19% (3)	17% (4)	
2	25% (4)	13% (3)	
3	25% (4)	38% (9)	
4	31% (5)	33% (8)	
Wynik różnicy pomiarów			0,001*
Brak różnicy	50% (8)	4% (1)	
Poprawa	50% (8)	96% (23)	

* dokładny test Fishera

niepełnosprawności lub zgonu były także m.in. zależności IADL dwa tygodnie przed przyjęciem, liczba zależności ADL przy wypisaniu. Wedle tych badań w ciągu roku po hospitalizacji 36% pacjentów wyzdrowiało, 27% stało się niepełnosprawne, a 37% zmarło. Ostateczny indeks prognostyczny, podobnie jak badania własne, wykazuje jak ważna jest kinezyterapia kliniczna, gdyż istotne jest by w trakcie hospitalizacji nie dochodziło do obniżenia zależności ADL [26]. Na podstawie swoich badań na temat minimalizowania zaburzeń równowagi u osób starszych

Tabela V. Wynik testu chodu.

	Do 4 doby (N=16)	5 doba i więcej (N=24)	P*
Test szybkości chodu (czas w sekundach z dwoma miejscami po przecinku)			
Przed kinezyterapią	6,58 (5,15-8,7) 2,95-21,43	8,23 (6,12-9,54) 4,31-14,59	0,419
Po kinezyterapii	6,25 (4,94-8,45) 3,46-18,1	7,36 (5,63-8,49) 4,09-12,35	0,307
Różnica (po - przed)	-0,42 (-1;-11) -6,09;1,52 P=0,069**	-0,87 (-1,97;-0,22) -5,98;3,34 P=0,008**	0,272
Test szybkości chodu (ocena punktowa)			
	Przed kinezyterapią		0,099*
Nie wykonania ćwiczenia	6% (1)	38% (9)	
>8,7 s	25% (4)	29% (7)	
6,21 – 8,7 s	38% (6)	17% (4)	
4,82 – 6,20 sek.	13% (2)	13% (3)	
<4,82 sek.	19% (3)	4% (1)	
	po kinezyterapii		0,271*
>8,7 sek.	25% (4)	33% (8)	
6,21 – 8,7 sek.	44% (7)	33% (8)	
4,82 – 6,20 sek.	6% (1)	25% (6)	
<4,82 sek.	25% (4)	8% (2)	
	Wynik różnicy pomiarów		0,019*
pogorszenie	6% (1)	4% (1)	
brak różnicy	69% (11)	29% (7)	
poprawa	25% (4)	67% (16)	

* dokładny test Fishera

Twardowska-Rejewska, wykazała, że po dwóch miesiącach wykonywanych ćwiczeń nastąpiła poprawa tego parametru. Autorka udowodniła, że każdy model wysiłku fizycznego jest dla osób w podeszłym wieku mobilizujący, ponieważ korzystnie oddziaływuje na równowagę, stabilność ich postawy, pozycję ciała w przestrzeni, a także poczucie bezpieczeństwa i samodzielności [27]. Covinsky wykonał badania na grupie 2293 pacjentów w wieku 70 lat i starszych opisujące zmiany w czynnościach życia codziennego (ADL) występujące przed przyjęciem do szpitala i po nim, a także przy wypisie. Trzydzieści pięć procent pacjentów zmniejszyło funkcję ADL między stanem początkowym a momentem wypisu. Najstarsi pacjenci są szczególnie narażeni na gorsze wyniki czynnościowe, ponieważ są mniej skłonni do odzyskania funkcji ADL, mają większe szanse na rozwinięcie nowych deficytów funkcjonalnych podczas hospitalizacji [28].W badaniach Kuklińskiego zastosowano program usprawniania u chorych w okresie trzech tygodni, dzięki któremu uzyskano znaczącą poprawę w stanie podmiotowym i przedmiotowym. Nastąpiło ustąpienie dolegliwości bólowych u 87%badanych. Z kolei bardzo zadowalające efekty uzyskano w teście „Up and Go". Znacznie poprawiła się zdolność w zakresie czynności w codziennym życiu, takich jak: ubierania się, samodzielna kąpiel, przygotowywania posiłków i innych czynności związanych z codziennym funkcjonowaniem. Po tym leczeniu aż 88% seniorów było całkowicie samodzielnych. Stąd wysuwa się analogiczny do badań własnych wniosek, iż kinezyterapia lecznicza stanowi fundamentalny element opieki medycznej osób starszych poprzez udostępnienie i branie czynnego i systematycznego udziału w programie leczenia fizykalno-usprawniającego, co ma pozytywny wpływ na utrzymanie sprawności funkcjonalnej w jak najlepszej kondycji przez jak najdłuższy czas [29].Ze względu na wzrost liczby osób w podeszłym wieku w populacji istnieje konieczność wprowadzenia standardów opieki medycznej i działań prewencyjnych zmierzających do utrzymania populacji w jak najlepszej kondycji psychicznej i fizycznej. W ostatnim czasie osoby starsze coraz częściej wymagają pomocy medycznej w ramach opieki szpitalnej i ambulatoryjnej świadczonej przez specjalistyczne zakłady opieki zdrowotnej [30]. U większości osób w wieku starszym niestety obserwuje się znaczący spadek aktywności fizycznej, co nie jest bez znaczenia i przekłada się na ograniczenie w codziennych czynnościach, takich jak: gotowanie, sprzątanie, praca, zakupy, sprzątanie itd. Tymczasem kluczowym elementem pomyślnego starzenia się, a także polepszenia jakości życia u osób starszych jest

aktywność fizyczna indywidualnie dobrana do stanu zdrowia, jak również możliwości osoby starszej [31, 32]. Pasek w swoich badaniach udowodnił, iż trudne jest wprowadzenie jednakowego programu usprawniania dla osób starszych, ale przede wszystkim należy zmierzać do właściwego przeprowadzania ćwiczeń, gdyż oddziaływają one na polepszenie jakości życia, a w konsekwencji utrzymania równowagi, jak również zwiększają szanse na sprawniejsze poruszanie się i zahamowanie skutków starzenia [33].

WNIOSKI

W przeprowadzonych badaniach można zauważyć, że długość kinezyterapii ma istotny wpływ na poprawę funkcjonowania pacjenta hospitalizowanego. Wydłużenie kinezyterapii (5 dni lub więcej) znacząco poprawia sprawność fizyczną i funkcjonalną. Szczególnie widoczne jest to w wykonywaniu złożonych funkcji życiowych (IADL), tak potrzebnych do samodzielnego funkcjonowania. Statystyczne różnice na korzyść dłuższego czasu kinezyterapii odnotowano również dla testów: stania w pozycji tandem i semi-tandem, jak również sumarycznego wyniku testów stania oraz testu szybkości chodu. W przebadanej grupie 40 pacjentów nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dla testu ADL i Sit to Stand między grupami, chociaż więcej osób, które były poddawane terapii ruchowej 5 dni lub dłużej uzyskało poprawę w obu tych testach. Dlatego istotne jest by kinezyterapia, gdy tylko nie ma istotnych przeciwwskazań włączana była do procesu leczenie jak najszybciej od czasu przyjęcia do szpitala, w szczególności gdy czas hospitalizacji wynosi od kilku do kilkunastu dni. Każdy dzień terapii ruchowej ma kluczowe znaczenie dla poprawy sprawności pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH et al.Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. J Am Geriatr Soc. 2003;51(4):451-458.
2. Warshaw GA, Moore JT, Friedman SW, Currie CT, Kennie DC, Kane WJ, Mears PA. Functional disability in the hospitalized elderly. JAMA. 1982;248(7):847-850.
3. McVey LJ, Becker PM, Saltz C, Feussner JR, Cohen HJ. Effect of a geriatric consultation team on functional status of elderly hospitalized patients. A randomized, controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1989;110(1): 79-84.
4. Falvey JR, Mangione KK, Stevens-Lapsley JE. Rethinking Hospital-Associated Deconditioning: Proposed Paradigm Shift. Phys Ther. 2015;95(9):1307-1315.
5. Chodos AH, Kushel MB, Greysen SR et al. Hospitalization-Associated Disability in Adults Admitted to a Safety-Net Hospital. J Gen Intern Med. 2015;30(12):1765-1772.
6. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability: "She was probably able to ambulate, but I'm not sure". JAMA. 2011;306(16):1782-1793.
7. Lafont C, Gérard S, Voisin T, Pahor M, Vellas B; Members of I.A.G.G./A.M.P.A Task Force. Reducing "iatrogenic disability" in the hospitalized frail elderly. J Nutr Health Aging. 2011 Aug;15(8):645-660.
8. Brummel NE, Balas MC, Morandi A, Ferrante LE, Gill TM, Ely EW. Understanding and reducing disability in older adults following critical illness. Crit Care Med. 2015;43(6):1265-1275.
9. Timmer AJ, Unsworth CA, Taylor NF. Rehabilitation intervention with deconditioned older adults following an acute hospital admission: a systematic review. Clin Rehabil. 2014;28 (11):1078-1086.
10. Katz S, Down TD, Cash HR et al. Progress in the development of the index of ADL. The Gerontologist 1970;10:20-30.
11. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. The Gerontologist 1969;9:179-186.
12. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability :consistency across studies, predictivemodels and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J Gerontol 2000;55A:221-231.
13. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB. Added value of physical performance measures in predicting adverse health –related events: results from the health, agingand body composition study. J Am Geriatr Soc. 2009;57:251-259.
14. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N Engl J Med. 1995:322:556-562.
15. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function : association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol. 1994;49:85-94
16. Wolfson L, Wei X, Hall CB et al.. Accrual of MRI white matter abnormalities in elderly with normal and impaired mobility. J Neurol Sci.2005; 232(1-2):23-27.
17. Gawel J, Vengrow D, Collins J, Brown S, Buchanan A, Cook C. The short physical performance battery as a predictor for long term disability or institutionalization in the community dwelling elderly population aged 65 years or older. Phys Ther Rev. 2012;17:37-44.
18. Bachman S, Bosch R. Foundation postdoctoral research fellow in geriatrics, Ch., Finger, doctoral student, /huss A., assistant professor in environmental epidemiology, Egger M., professor of epidemiology and public health, A.E.Stuck, professor of geriatrics, Kerri M Clough-Gorr, senior research fellow in epidemiology and geriatrics. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.BMJ 2010 : 340:c1718 doi10.1136/bmj.c1718.
19. Deskur-Śmielecka E, Jóźwiak A, Bosacka M. Wpływ krótkotrwałego programu rehabilitacyjnego o małej intensywności na wydolność fizyczną u pacjentów w podeszłym wieku. Gerontol. Pol. 2011;19(1): 21-28.
20. Sager MA, Franke T, Inouye SK et al. Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons. Arch Intern Med. 1996;156(6):645-652.
21. Zisberg A., Shadmi E., Sinoff G., Gur-Yaish N, Srulovici E, Admi H. Low mobility during hospitalization and functional decline in older adults. J Am Geriatr Soc. 2011;59(2): 266-273. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03276.x.
22. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR et al. Recovery in Activities of Daily Living Among Older Adults Following Hospitalization for Acute Medicall Illnes. J Am Geriatr Soc: 2008;56(12):2171-2179. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.02023.x.
23. Zasadzka E. Samodzielność osób starszych w aspekcie możliwości ich usprawniania. Rozprawa doktorska Poznań 2013.
24. Protas EJ, Tissier S. Strengh and and speed training for elders with mobility disability. J. Aging Phys Act 2009;17: 257-271.

25. Pahor M, Blair SN, Espeland M et al. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: Results of the life style interventions and independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. Gerontol A Biol Sci Med. Sci. 2006:61(11):1157-1165.
26. Barnes DE, Mehta KM, Boscardin WJ et al. Prediction of Recovery Dependence or Death in Elders Who Become Disabled During Hospitalization. J Gen Intern Med. 28(2):261-8. doi: 10.1007/s11606-012-2226-y.
27. Twardowska-Rajewska J. Krótki program usprawniania seniorów w celu minimalizowania zaburzeń równowagi. Doniesienia wstępne. Gerontol. Pol.2006;14(1):41-45.
28. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. J Am Geriatr Soc. 2003;51(4):451-8.
29. Kuliński W. Fizjoterapia w profilaktyce niepełnosprawności u osób w wieku podeszłym. Gerontologia Polska 2017;25:39-44.
30. Curb JD, Guralnik JM, LaCroix AZ et al. Effective aging. Meeting the challenge of growing older. J Am Geriatr Soc.1990;38:827-828.
31. Kaczmarczyk M, Trafiałek E. Aktywizacja osób w starszym wieku jako szansa na pomyślne starzenie. Gerontologia Polska. Gdańsk: Via Medica; 2007:15(4):116-118.
32. Wizner B. Promocja zdrowia i aktywności prozdrowotnej. In: Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A (eds). Geriatria z elementami gerontologii. Gdańsk: Via Medica, 2007, 53-61.
33. Pasek T, Kempiński M, Pasek J, Mucha R, Ptisch T, Sieroń A. Postępowanie fizjoterapeutyczne w geriatrii. Fizjoter Pol. 2007;7(4):455-464.

Konflikt interesów

Wszyscy Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

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

Nadesłano: 25.10.2018
Zaakceptowano: 19.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

NITRIC OXIDE AND HYDROGEN SULFIDE – MARKERS OF ACUTE PERIOD OF POLYTRAUMA

TLENEK AZOTU I SIARKOWODÓR – MARKERY W OSTREJ FAZIE URAZU WIELONARZĄDOWEGO

Nataliya Matolinets, Helen Sklyarova, Alexander Sklyarov
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Polytrauma or multiple organ damage is connected with shock and organ failure, which in severely injured patients and if untreated quick can lead to death.).
The aim: To investigate levels of NO, NOx and H_2S in patients with acute trauma period at the time of hospitalization and for 24 hours after trauma.
Materials and method: Etiology of trauma: traffic accident – 78 %, drop from the altitude – 5 %, everyday trauma – 17 %. Blood tests were performed during patient admission and 24 hours after admission.
Results: Results of the study in patients with severe polytrauma showed increase of serum NO and its metabolites, but decrease of H2S. Suggest increase of NOx is connected with severity of trauma and can be as indicator of prognosis for severity of injury in polytrauma. So detection of NO and its metabolites and H_2S can be use as early markers of detection for severity of polytrauma.
Conclusions: Intensive care management in acute polytrauma period leads to increase of NO level and its metabolites on the background of H_2S decrease. Detection of NO, NOx, H_2S and valuation of its balance in acute period of polytrauma can serve as severity indicators and prognosis of these disease. In comparation to general clinical parameters, gasotrasmitters react on changes in homeostasis faster and more sensitive what allows to use them more widely as biomarkers of organ disfunction development in acute polytrauma period.

KEY WORDS: polytrauma, nitric oxide (NO), hydrogen sulfide (H_2S), NO_2+NO_3 (NOx)

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1489-1491

INTRODUCTION

Polytrauma or multiple organ damage is connected with shock and organ failure, which in severely injured patients and if untreated quick can lead to death. It's well known that every tissue damage is related to systemic inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction [1]. Endothelial dysfunction is characterized by release and decrease of different mediators, especially gaseous messengers, such as Nitric Oxide (NO), Hydrogen sulfide (H_2S) and Carbon monooxide (CO). In recent years these substances, especially NO and H_2S and their role in endothelial dysfunction track attention of many scientists [2].

NO parts in regulation of metabolic processes and helps to maintain human homeostasis. It has a wide range of action and is involved in control of circulation, neurotransmission and immunomodulation [3]. NO also has a protective role in vascular tone, as it prevents intravascular thrombosis by inhibition of platelets adhesion and neutralization oxygen free radicals. But in special conditions it can exert a proinflamatory effects [4]. Investigations, focused on different aspects of biological action of NO don't loose its actuality and are quite promising [5].

H2S is synthesized from L-cystein by three enzymes: cystathionine β-synthase (CBS), cystathionine γ-lyase (CSE) and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) in cooperation with cysteine aminotransferase (aspartate aminotransferase). It is believed that this gas is generated in vesseles, kidney and brain [6]. It stimulates ATP- dependent potassium channels in smooth vascular cells, neurons and nephrons, taking part in vascular tone regulation [7,8]. H_2S in contrast to NO, has as vasorelaxing, then vasoconstricting effects [4]. But they are not fully understood.

There are many classifications of polytrauma due to its severity, but they are not acute and have many disadvantages [9]. There is a need to find an indicator, that could serve as a marker dependent on severity of polytrauma.

THE AIM

To investigate levels of NO, NOx and H_2S in patients with acute trauma period at the time of hospitalization and for 24 hours after trauma.

MATERIALS AND METHODS

The investigation included 25 patients with polytrauma, who undergo treatment in Lviv Emergency Hospital. Hospitalization period was 0,5 hours.

Demographic period included age, sex and causes of polytrauma. Mean age of all patients was 38,4±5,2 years. Patients with comorbidities were excluded from investigation. In total 25 individuals 19 were male and 6 were female. Etiology of trauma: traffic accident – 78 %, drop from the altitude – 5 %, everyday trauma – 17 %.

Table I. Comparable levels of NO, NOx, H2S and biochemical parameters in patients in different trauma periods

	Acute period	After 24-hours	P-value
NO, µmol/L	0,34±0,02	0,43±0,02	p<0,01
NOx, µmol/L	2,29±0,13	2,80±0,14	p<0,01
H_2S, µmol/L	64,23±1,22	58,97±1,25	p<0,01
Hemoglobin, g/L	91,36±2,40	87,00±2,06	p>0,05
Hematocrite, %	30,40±1,14	29,28±0,87	p>0,05
Creatinin, µmol/L	84,60±6,95	102,55±6,99	p<0,05
Urea, mmol/L	9,33±0,85	11,03±0,65	p>0,05
Protein, g/L	58,36±0,90	35,82±4,94	p<0,01
Glucose, mmol/L	5,66±0,14	7,47±0,27	p<0,01
Fibrinogen, g/L	3,72±0,18	9,52±1,16	p<0,01
PTI, %	92,48±1,45	58,20±8,76	p<0,01

The severity of patient injury was determined according to the ISS scoring system. Based on clinical state and ISS score this group of patients was suffered from mild and severe polytrauma. All subjects evaluated before and after shock therapy. Blood tests were performed during patient admission and 24 hours after admission. Initial blood tests were taken to assess the serum concentration of NO, NOx, H_2S, glycaemia, total protein, creatinine, bilirubin, fibrinogen, hematology (hemoglobin, hematocrit).

All patients undergo standard physical, laboratory and instrumental examination due to Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons, Committee on Trauma (2013).

Exept standard examination additional blood samples for NO and H_2S were taken. Level of NO and the sum NO_2 + NO_3 (NOx) was measured by Griess method [10]. Level of H_2S was measured by reaction with N,N-dymetil-para-fenildyamin catalized by $FeCl_3$.

Non-invasive central hemodynamic parameters, arterial gasometry, abdomen and chest ultrasound, chest, pelvis, skull and spine X-ray, brain and body computed tomography, thoraco- and laparocentesis (if indicated) were performed in all consecutive cases. Diagnostic and antishock measures were held simultaneously.

Antishock therapy suggested control of bleeding, adequate pain relief, providing of adequate gases' metabolism. A volume of infusion was determined on the base of circulating blood volume deficite with targeted compensation of acute blood loss. Urgent surgical procedures were performed for salvage of a patient's life. Each patient underwent the correction of water-electrolyte balance and metabolic violations, respiratory support if needed, antibacterial therapy, analgosedation, correction of hemostasis disorders, symptomatic therapy.

Continuous characteristics were represented using means and standard deviations. Independent Student t-test was used to compare differences between the different groups. Analysis of data was performed and expressed as (mean ± SD).

RESULTS AND DISCUSSION

During analyses of damage severity it was revealed that among investigated group of patients major were modest damage (ISS and APACHE II). Intensive care therapy and surgical treatment in patients during first 24 hours leads to improvement of hemodynamic parameters. On the second day was noticed increase of systolic blood pressure and decrease of heartburn. During first 24 hours diuresis was from 800 to 1300 ml. Standartization of hemodynamic parameters and 24-hours diuresis evidenced about patients improvement from traumatic shock.

Systemic inflammation developed after traumatic shock and manifested by increase of systemic inflammation indicators (leucocitosis, neutrofilosis), hyperglycemia, hyperfibrinemia, and subfebrile body temperature. Blood biochemical parameters during hospitalization were in the range of normal levels. But albumin and prothrombin index (PTI) decrease on the second day while fibrinogen and glucosae increase (Table I).

Mean Levels of NO in patients with polytrauma increases from 0,34±0,02 µmol/ L to 0,43±0,03 µmol/ L after 24-hours of intensive therapy.

Mean level of NOx in blood of patients during hospitalization was 2,29±0,13 µmol/ L . After intensive care management level of NOx increases and was 2,80±0,14 µmol/ L on the second day.

Investigation of H_2S dynamic in blood during hospitalization detected mean level of this parameter - 64,23±1,22 µmol/ L. During intensive care level of H2S decreases and reached 58,9±1,25 µmol/ L.

Results of the study in patients with severe polytrauma showed increase of serum NO and its metabolites, but decrease of H_2S. As Beitl et al. (2017), suggest increase of NOx is connected with severity of trauma and can be as indicator of prognosis for severity of injury in polytrauma [11].

On the other hand hydrogen sulfide play important role in regulation of vascular hemostasis and has anti-inflammatory and cytoprotective effects. Decrease of H_2S can be a sign of proinflammatory effect and this is convinced by NO and NOx increase on first day after polytrauma.

Positive correlation between NOx and H_2S (r=0,41) and negative correlation between NO and NOx (r=-0,41) also attract attention and sign about processes that occur during trauma.

During trauma cross interaction between NO and its metabolites happens and this is confirmed by positive correlation between NOx and H_2S (r=0,40) and negative by NO-NOx (r=-0,50).

CONCLUSIONS

1. Intensive care management in acute polytrauma period leads to increase of NO level and its metabolites on the background of H_2S decrease.
2. Detection of NO, NOx and H_2S and valuation of its balance in acute period of polytrauma can serve as indicators of severity and prognosis of polytrauma.
3. In comparation to general clinical parameters, gasotrasmitters react on changes in homeostasis faster and more sensitive what allows to use them more widely as biomarkers of organ disfunction development in acute period of polytrauma.

REFERENCES

1. Lo Faro ML, Fox B, Whatmore JL, Winyard PG and Whiteman M. Hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in inflammation. Nitric Oxide. 2014; 41:38-47.
2. Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. Br J Pharmacol. 2016;174(12):1591-1619.
3. Moreira JD, Pernomia NL, Gomes MS, et al. Enhanced nitric oxide generation from nitric oxide synthases as the cause of increased peroxynitrite formation during acute restraint stress: Effects on carotid responsiveness to angiotensinergic stimuli in type-1 diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2016;783:11-22.
4. Kolluru GK, Shen X, Kevil CG. A tale of two gases: NO and H2S, foes or friends for life? Redox Biol. 2013;1(1):313-318.
5. Hsieh HJ, Liu CA, Huang B, Tseng AH and Wang DL. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. J Biomed Sci. 2014;21:3.
6. Song Y, Wang L. Hydrogen sulfide and acute lung injury. World J of Pharm and Pharm Sci. 2016;5(12):367-386.
7. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener. EMBO J. 2001;20:6008–6016.
8. Chen X., Jhee K.H., Kruger W.D. Production of the neuromodulator H2S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine. J Biol Chem. 2004;279:52082–52086.
9. Chapleau W, Al-khatib J, Haskin D, et al. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma; International ATLS working group. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(5): 1363-1366.
10. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. Free Radic Biol Med. 2007;43(5):645-657.
11. Beitl E, Banasova A, Vlcek M, Mikova D, Hampl V. Nitric oxide as an indicator for severity of injury in polytrauma. Bratislava Medical Journal. 2016;116(4):217-220.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliya Matolinets
Department of anesthesiology and intensive care FPGE
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
tel: +380677741348
e-mail: nmatolinets@gmail.com

Received: 14.07.2018
Accepted: 11.10.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

РОЛЬ СІМ'Ї ТА ШКОЛИ В РОЗВИТКУ ПЕРВИННОГО ГОЛОВНОГО БОЛЮ У ПІДЛІТКА

THE ROLE OF FAMILY AND SCHOOL IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY HEADACHES IN ADOLESCENTS

Віра Г. Марченко, Костянтин А. Степанченко
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, ХАРКІВ, УКРАЇНА

Vira G. Marchenko , Kostiantyn A. Stepanchenko
KHARKIV MEDICAL ACADEMY OF POST-GRADUATE EDUCATION, KHARKIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Первинний головний біль (ПГБ) може бути одним із проявів шкільної дезадаптації або причиною її розвитку. Психологічні аспекти відіграють першочергову роль у формуванні ПГБ та потребують вивчення можливого зв'язку ПГБ з віком, статтю, психологічними особливостями, а також роллю ближнього оточення, зокрема сім'ї і школи.

Мета дослідження: Вивчити рівень шкільної тривоги, особливості сімейних взаємовідносин та їх значення у розвитку ПГБ у підлітків.

Матеріали та методи: Вивчення рівня і характеру тривожності, пов'язаної зі школою, у підлітків проводилося за методикою діагностики рівня шкільної тривожності Філліпса; рівня психосоціального стресу і емоційно-соціальної підтримки у підлітка – за опитувальником «Взаємодія батьки-дитина» (І. М. Марковська).

Результати: Підвищений рівень шкільної тривожності був найбільш вираженим у підлітків з епізодичними формами ПГБ. З наростанням частоти епізодів головного болю частіше відзначалася низька фізіологічна опірність стресу ($r=+0,45$, $p<0,05$). Підлітки з ПГБ відзначали високу вимогливість мами і підвищену суворість і строгість заходів, які застосовувалися до них. Підлітки з епізодичним ПГБ, на відміну від контрольної групи, вказували на більш виражену контролюючу поведінку матері по відношенню до них (17,9±2,4 та 15,1±2,2 бала відповідно, $p<0,05$). Підлітки з хронічним ПГБ частіше відзначали емоційну дистанцію, відсутність співпраці, низький ступінь задоволеності відносинами, як з матір'ю, так і з батьком ($p<0,05$).

Висновки: Відсутність почуття базисної безпеки розширює індивідуальну значимість стресових подій для підлітка з ПГБ і впливає на формування у нього неадекватних і обмежених стереотипів долаючої біль поведінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинний головний біль, підлітки, сім'я, школа

ABSTRACT

The aim: To study the level of school anxiety, role of family relationships and their importance in the development of primary headache in adolescents.

Materials and methods: The study of the level of school anxiety in adolescents was carried out according to the method of diagnosing the level of school anxiety by Phillips; the level of psychosocial stress and emotional and social support in the adolescents – to the questionnaire "Interaction parents-child" (I. M. Markovskaya).

Results: The increased level of school anxiety was most pronounced in adolescents with episodic primary headache. With an increase in the frequency of headache episodes, a low physiological stress resistance was observed more often ($r=+0,45$, $p<0.05$). Adolescents with a primary headache noted high demanding mom and increased severity of the measures that were applied to them. Adolescents with episodic primary headache, in contrast to the control group, indicated a mother's strict control (17,9 ± 2,4 and 15,1 ± 2,2 points, respectively, $p<0,05$). Adolescents with chronic primary headache noted emotional distances, lack of cooperation, low degree of satisfaction with their relationship with their mother and father ($p<0,05$).

Conclusions: Lack of basic security extends the individual significance of stress events for adolescents with primary headache and affects the formation of inadequate and limited pain coping strategies.

KEY WORDS: primary headache, adolescents, family, school

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1492-1496

ВСТУП

З огляду на ту обставину, що не менше 86-90% людей страждають від періодично виникаючого головного болю (ГБ), і той факт, що він порушує працездатність і соціальну адаптацію населення, слід віднести дану патологію до розряду важливих загальномедичних, соціальних і економічних проблем [1]. Головний біль напруження (ГБН) та мігрень – є найбільш частими

формами первинних цефалгій у популяції [2]. За даними різних авторів, частота ГБН коливається в широких межах і становить від 52% [3] до 72,8% [4]. Істинний рівень поширеності ГБН в дитячій популяції може бути і вище, так як багато підлітків, які відчувають ГБ невеликої та середньої інтенсивності, не звертаються за медичною допомогою. Первинний головний біль (ПГБ) може бути одним із проявів шкільної дезадаптації або причиною її розвитку. Підлітки, які страждають на ПГБ, в порівнянні зі здоровими однолітками, в більшості випадків соціально дезадаптовані і мають знижену якість життя [5].

Всебічна оцінка факторів, які сприяють маніфестації захворювання та визначають особливості його перебігу і прогноз – проблема, яка вимагає подальшого детального вивчення. Прогрес в її вирішенні пов'язаний з поглибленим вивченням можливого зв'язку ПГБ з віком, статтю, психологічними особливостями, а також роллю ближнього оточення, зокрема сім'ї і школи [6]. Психологічні аспекти, які відіграють першочергову роль у формуванні ПГБ, вивчені недостатньо, а можливості сучасних методів аналізу особистості пацієнта використовуються не в повному обсязі.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити рівень шкільної тривоги, особливості сімейних взаємовідносин та їх значення у розвитку ПГБ у підлітків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведені клінічні спостереження 179 підлітків у віці від 13 до 18 років, які хворіли на ПГБ (152 підлітка з ГБН та 27 підлітків з мігренню). Групою контролю були 50 клінічно здорових підлітка. Із загальної групи підлітків з ПГБ виділено 2-і групи з різними формами ПГБ: I група – епізодичний первинний головний біль (ЕПГБ); II група – хронічний первинний головний біль (ХПГБ).

Вивчення рівня і характеру тривожності, пов'язаної зі школою, у підлітків проводилося за методикою діагностики рівня шкільної тривожності Філліпса. Аналізувався загальний внутрішній емоційний стан школяра, який багато в чому визначався наявністю тих чи інших тривожних синдромів (факторів) і їхньою кількістю: загальна тривожність у школі; переживання соціального стресу; фрустрація потреби в досягненні успіху; страх самовираження; страх ситуації перевірки знань; страх не відповідати очікуванням оточуючих; низька фізіологічна опірність стресу; проблеми і страхи у відносинах з вчителями.

З метою визначення рівня психосоціального стресу і емоційно-соціальної підтримки у підлітка з ПГБ використовували опитувальник «Взаємодія батьки-дитина» (І. М. Марковська) [7]. Для шкал опитувальника автором були взяті такі параметри, які виділяються в ряді досліджень з даної проблеми: автономія-контроль; відмовлення-прийняття; вимогливість; ступінь емоційної близькості; строгість; непослідовність-послідовність; співробітництво; згода; авторитетність; задоволеність.

Статистична обробка проведена загальноприйнятими методами з обчисленням відсотків, середніх значень і їх помилок з використанням комп'ютерних програм «Statgraphics 5.0, Plus», Microsoft Excel 2007. При оцінці достовірності відмінностей вибірок використовували t-критерій Стьюдента, критерій U Вілкоксона-Манна-Уїтні, T (парний критерій Вілкоксона), метод кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення рівня і характеру тривожності підлітків, пов'язаної зі школою, за методикою діагностики рівня шкільної тривожності Філліпса, представлені в табл. I. Як видно з таблиці, у всіх підлітків з ПГБ, в порівнянні з контрольною групою, була достовірно підвищена фрустрація потреби в досягненні успіху, коли несприятливий психічний фон не дозволяв школяреві розвивати свої потреби в успіху, досягненні високого результату (частіше виявлявся у підлітків з ЕПГБ), а також проблеми та страхи у відносинах з вчителями, при яких загальний негативний емоційний фон відносин з дорослими в школі знижував успішність школяра. За даними тесту у хворих всіх досліджуваних груп виявлялася низька фізіологічна опірність стресу, найбільш виражена у підлітків з ХПГБ, що знижує пристосовуваність школяра до ситуацій стресогенного характеру та підвищує ймовірність неадекватного, деструктивного реагування на тривожний фактор середовища.

Треба відзначити, що у підлітків з епізодичними формами ПГБ відзначалися підвищені і високі показники за шкалами страх ситуації перевірки знань, страх невідповідності в очікуваннях оточуючих і загальна тривожність у школі. Такі пацієнти відзначали негативне ставлення і переживання тривоги в ситуаціях перевірки (особливо публічної) знань, досягнень, можливостей; орієнтувалися на значимість інших в оцінці своїх результатів, вчинків і думок; мали тривогу з приводу оцінок, які давали їм оточуючі, очікували від них негативних оцінок; мали тривожний стан, пов'язаний з різними формами залучення підлітка в життя школи. У пацієнтів з ХПГБ відзначений підвищений, а у підлітків з ЕПГБ – високий рівень переживань соціального стресу, який був пов'язаний зі складнощами встановлення соціальних контактів, насамперед – з однолітками. У пацієнтів з ПГБ не відзначено достовірної відмінності показників за шкалою страх самовираження від групи здорових однолітків.

Таким чином, підлітки з первинним головним болем мали підвищений і високий рівень шкільної тривожності, який був найбільш виражений у пацієнтів з ЕПГБ. Однак для всіх груп пацієнтів з ПГБ була характерна низька фізіологічна опірність стресу,

Таблиця І. Рівень і характер тривожності у підлітків з ПГБ за методикою діагностики рівня шкільної тривожності Філліпса (%)

Рівень шкільної тривожності за шкалами тесту	ЕПГБ (n=123)		ХПГБ (n=56)		Контрольна група (n=50)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Переживання соціального стресу						
Низький	43	35,0	16	28,6	16	32,0
Оптимальний	64	52,0	30	53,6	28	56,0
Підвищений	16	13,0■	14	25,0*	6	12,0
Високий	–	–	–	–	–	–
Фрустрація потреби в досягненні успіху						
Низький	48	39,0	17	30,4	17	34,0
Оптимальний	59	48,0*■■	37	66,1	33	66,0
Підвищений	16	13,0**■	2	3,6*	–	–
Високий	–	–	–	–	–	–
Страх самовираження						
Низький	43	35,0	19	33,9	16	32,0
Оптимальний	16	13,0	8	14,3	6	12,0
Підвищений	59	48,0	25	44,6	23	46,0
Високий	5	4,1	4	7,1	5	10,0
Страх ситуації перевірки знань						
Низький	27	22,0**■	21	37,5	22	44,0
Оптимальний	43	35,0*	14	25,0	11	22,0
Підвищений	43	35,0	20	35,7	17	34,0
Високий	11	8,9**■	1	1,8	–	–
Страх невідповідності в очікуваннях оточуючих						
Низький	48	39,0	20	35,7	16	32,0
Оптимальний	27	22,0	13	23,2	8	16,0
Підвищений	21	17,1**	12	21,4	17	34,0
Високий	27	22,0	11	19,6	9	18,0
Низька фізіологічна опірність стресу						
Низький	70	56,9*	29	51,8**	37	74,0
Оптимальний	24	19,5*	8	14,3	11	22,0
Підвищений	24	19,5**	12	21,4**	2	4,0
Високий	5	4,1**■	7	12,5**	–	–
Проблеми і страхи у відносинах з вчителями						
Низький	16	13,0	6	10,7	6	12
Оптимальний	59	48,0**	27	48,2*	33	66,0
Підвищений	43	35,0**	18	32,1*	9	18,0
Високий	5	4,1	5	8,9	2	4,0
Загальна тривожність у школі						
Низький	64	52,0	25	44,6	28	56,0
Оптимальний	43	35,0	24	42,9	17	34,0
Підвищений	11	8,9	7	12,5	5	10,0
Високий	5	4,1**■■	–	–	–	–

Примітки:
1. Достовірність відмінностей за методом кутового перетворення Фішера:
* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ в порівнянні з контрольною групою;
2. Достовірність відмінностей за методом кутового перетворення Фішера:
■ – $p<0,05$; ■■ – $p<0,01$; ■■■ – $p<0,001$ при зіставленні показників хворих з ЕПГБ і ХПГБ.

Таблиця II. Порівняльна характеристика батьківських відносин у підлітків з ПГБ і здорових однолітків (бали, M±m)

Показники	ЕПГБ (n=123)	ХПГБ (n=56)	Контрольна група (n=50)
Мама			
1. Невимогливість – вимогливість	15,7±2,2*	15,2±4,4*	13,2±1,8
2. М'якість – строгість	12,9±2,4*	14,7±3,6*	10,3±2,2
3. Автономність – контроль	17,7±2,3*■	13,7±1,7	15,0±2,3
4. Емоційна дистанція – близькість	18,6±2,4■	13,9±2,0*	17,5±3,2
5. Відмовлення – прийняття	19,1±2,5	19,3±1,6	19,4±2,8
6. Відсутність співпраці – співробітництво	18,2±2,4	15,2±2,3*	18,6±3,0
7. Незгода – згода	15,2±1,9	15,8±2,6	15,0±1,8
8. Непослідовність – послідовність	16,5±3,4	16,4±3,4	16,7±2,5
9. Авторитетність матері	18,4±3,1	18,1±3,1	17,4±3,2
10. Задоволеність відносинами з мамою	20,5±2,3■	15,8±3,0*	18,9±3,4
Батько			
1. Невимогливість – вимогливість	12,4±2,7	12,4±2,3	13,2±3,2
2. М'якість – строгість	12,1±3,0	13,6±3,4	12,4±2,6
3. Автономність – контроль	14,1±2,3	14,2±1,2	15,6±2,2
4. Емоційна дистанція – близькість	15,5±2,3■	11,4±2,4*	14,4±3,4
5. Відмовлення – прийняття	18,7±2,7	19,7±1,4	18,5±2,8
6. Відсутність співпраці – співробітництво	13,2±3,1	11,7±2,1*	15,0±2,2
7. Незгода – згода	16,1±3,7	14,1±2,1	15,5±1,6
8. Непослідовність – послідовність	19,4±3,2	18,4±3,4	19,7±3,1
9. Авторитетність батька	13,2±2,8	14,6±9,6	15,2±2,8
10. Задоволеність відносинами з батьком	16,1±3,8	14,1±3,1*	17,9±2,2

Примітки:
1. Достовірність відмінностей за критерієм U Вілкоксона-Манна-Уїтні:
* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 в порівнянні з контрольною групою;
2. Достовірність відмінностей за критерієм U Вілкоксона-Манна-Уїтні:
■ – p<0,05; ■■ – p<0,01; ■■■ – p<0,001 при зіставленні показників хворих з ЧЕГБН і ХГБН.

яка погіршувалася з наростанням частоти епізодів ГБ (r=+0,47; p<0,05). Тривога – це результат виникнення або очікування фрустрації і представляє собою не стільки форму психічної адаптації, скільки сигнал, який свідчить про її порушення і активує адаптивні механізми. У свою чергу, підвищення рівня тривожності може привести до перенапруження механізмів адаптації.

Однією з умов, які впливають на прояв тривожності у підлітків, є психологічний мікроклімат сім'ї. Як один з її членів, підліток вступає в певні стосунки з батьками, які можуть чинити на нього як позитивний, так і негативний вплив.

В цілому в сім'ях підлітків з ПГБ головний біль різної етіології відзначався достовірно частіше – 59,0% (p<0,05). Так, в 2 рази частіше, ніж у контрольній групі, було два і більше родича з ГБ. При цьому у родичів I ступеня спорідненості відсоток даної ознаки був достовірно вище – 36,9% (p<0,01). Підлітки з ПГБ в три рази частіше ствердно відповідали на питання: чи обговорюється в їх присутності ГБ дорослими – 63,2% при 18,5% у здорових однолітків. У цій ситуації родичі, які самі страждали і обговорювали ГБ в родині, були для підлітка «негативною навчальною моделлю». Їх посилене «больове виховання» нерідко призводить до обмеження повсякденної активності та невміння школяра самостійно справлятися з болем.

Для оцінки ролі сімейних відносин у формуванні ПГБ нами був обраний опитувальник «Взаємодія батьки-дитина» (І.М. Марковська). Достовірна розбіжність у батьківському відношенні в групах підлітків з ПГБ, в порівнянні з контрольною групою, була виявлена тільки за шкалами невимогливість-вимогливість (15,1±2,7 та 13,2±1,8 бала відповідно, p<0,05) і м'якість-строгість (13,5±2,6 та 10,3±2,2 бала відповідно, p<0,05) матері по відношенню до підлітка (табл. II). Дані першої шкали вказують на високу вимогливість мами по відношенню до підлітка, очікування нею більш високого рівня відповідальності від дитини. За результатами другої шкали можна судити про підвищену суворість

і строгість заходів, які застосовуються до дитини, про жорсткість правил, які встановлюються у взаєминах між мамою і підлітком, про ступінь примусу підлітка до чого-небудь.

Потрібно відзначити, що підлітки з ЕПГБ достовірно частіше, в порівнянні зі здоровими однолітками, відзначали більш виражену контролюючу поведінку матері по відношенню до себе, яка частіше за все проявлялася в дріб'язковій опіці, нав'язливості, різного роду обмеженнях.

Підлітки з ХПГБ, на відміну від інших груп обстежуваних, частіше відзначали емоційну дистанцію, відсутність співпраці, низький ступінь задоволеності відносинами як з матір'ю, так і з батьком, що свідчило про порушення в структурі батьківсько-підліткових відносин, можливих конфліктах або про стурбованість дитини сімейною ситуацією. Відсутність почуття базисної безпеки розширює індивідуальну значимість стресових подій для підлітка і впливає на формування у нього неадекватних і обмежених стереотипів долаючої біль поведінки.

ВИСНОВКИ

Підвищений рівень шкільної тривожності найбільш виражений у підлітків з епізодичними формами первинного головного болю. З наростанням частоти епізодів головного болю частіше відзначається низька фізіологічна опірність стресу. Підлітки з первинним головним болем відзначають високу вимогливість мами і підвищену суворість і строгість заходів, які застосовуються до них. Підлітки з епізодичним первинним головним болем вказують на більш виражену контролюючу поведінку матері по відношенню до них. Підлітки з хронічним первинним головним болем частіше відзначають емоційну дистанцію, відсутність співпраці, низький ступінь задоволеності відносинами, як з матір'ю, так і з батьком.

REFERENCES

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015; 22 (9995): 743–800.
2. A. El-Sherbiny Naglaa, Masoud Mohamed, M. Shalaby Nevin, S. Shehata Hatem Prevalence of primary headache disorders in Fayoum Governorate, Egypt. J Headache Pain. 2015; 16: 85.
3. Luka-Krausgril U., Anders K. Headache in children: diagnostics, prevalence and psychological factors. Cephalalgia. 1997; 17: 296.
4. Barea, L. M., Tannhauser M., Rotta N. T. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. Cephalalgia. 1996; 16: 545–549.
5. Genizi Jacob, Khourieh Matar Amal, Schertz Mitchell [et al.] Pediatric mixed headache – The relationship between migraine, tension-type headache and learning disabilities – in a clinic-based sample. J Headache Pain. 2016; 17: 42.
6. Zebenholzer Karin, Lechner Anita, Broessner Gregor, [et al.] Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. J Headache Pain. 2016; 17: 15.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з комплексною програмою Харківської медичної академії післядипломної освіти «Головний біль напруження у підлітків: механізми формування, перебіг, терапія, прогноз» (номер державної реєстрації 0112U000037).

Вклад авторів:
В порядку черговості авторства

Конфлікт інтересів:
Автори не заявляють про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ
Костянтин А. Степанченко
Кафедра неврології та дитячої неврології
Харківська медична академія післядипломної освіти
вул. Корчагінців 58, 61176, Харків, Україна
тел: +380963880884
e-mail: kosty0516@gmail.com

Надіслана: 25.07.2018
Затверджена: 20.09.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

EVALUATION OF THE EFFECTS OF PHYSICAL THERAPY ON EVERYDAY FUNCTIONING IN STROKE PATIENTS

OCENA WPŁYWU POSTĘPOWANIA FIZYKALNEGO U CHORYCH PO UDARZE MÓZGU NA FUNKCJONOWANIE W ŻYCIU CODZIENNYM

Włodzisław Kuliński[1,2], Oktawia Bębenek[1]
[1]DEPARTMENT OF PHYSICAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCE, JAN KOCHANOWSKI UNIVERSITY, KIELCE, POLAND
[2]DEPARTMENT OF REHABILITATION, MILITARY INSTITUTE OF MEDICINE, WARSAW, POLAND

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the most important health problems of our time.

The aim: The aim of the study was to assess the functional status of stroke patients and the effects of physical therapy on patient functioning.

Material and methods: The study included 28 patients (10 women, 18 men) after ischaemic stroke. The patients underwent kinesitherapy , verticalisation, gait training, and physical therapy.

Results: 1. After treatment, patients showed functional improvements in all the activities of daily living assessed in the study. 2. The improvement depended on the time from stroke, with the most dynamic changes occurring in the first 3 months after stroke.

Conclusions: 1. Appropriate patient-specific physical therapy plays an extremely important role in rehabilitation. It may prevent a number of complications and reduce disability. 2. Physical therapy and rehabilitation constitute the basis for stroke patient treatment.

KEY WORDS: stroke, physical therapy, patient functioning

STRESZCZENIE

Wstęp: Udar mózgu jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych współczesnego świata.

Cel pracy: Ocena sprawności chorych po udarze mózgu i wpływu postępowania fizykalnego na funkcjonowanie chorych.

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 28 chorych (10 kobiet, 18 mężczyzn) po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu. Prowadzono u nich postępowanie fizykalne: kinezyterapia, pionizacja, nauka chodu, fizykoterapia.

Wyniki: 1. We wszystkich obserwowanych czynnościach dnia po leczeniu u chorych uzyskano poprawę funkcjonalną. 2. Poprawa jest zależna od czasu, który upłynął od udaru i najbardziej dynamiczna była w okresie do trzech miesięcy od wystąpienia udaru.

Wnioski: 1. Właściwe zindywidualizowane postępowanie fizykalne odgrywa ogromną rolę w usprawnianiu pacjenta. Może uchronić go przed szeregiem powikłań, jak również zmniejszyć jego niepełnosprawność. 2. Postępowanie fizykalno-usprawniające jest podstawowym elementem leczenia tych chorych.

SŁOWA KLUCZOWE: udar mózgu, postępowanie fizykalne, funkcjonowanie chorych

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1497-1503

INTRODUCTION

Stroke is one of the most important health problems of our time. It is the third leading cause of death worldwide and the fourth cause of death in Poland (after accidents). According to a report prepared by the Expert Team of the National Programme for the Prevention and Treatment of Stroke, there are 60,000 new cases of stroke in Poland annually. The risk of stroke increases with age. In Poland, the incidence of stroke is 177 per 100,000 men and 125 per 100,000 women. Stroke is often a factor contributing to permanent disability in people over the age of 40 years and should be considered directly life-threatening [1–7].

Moreover, disability reduces the level of functioning in the family, at work, and in one's community [8–10]. Stroke has many very extensive complications. Most patients experience irreversible disability and function impairment, which, in turn, make patients partially or completely dependent on other people in their everyday lives. Studies assessing the functional status in stroke patients indicate that 6 months after stroke, paresis or hemiparesis become persistent in approx. 50% of patients, motor coordination impairment in 30% of patients, and speech impairment in 20% of cases. More than a third of stroke patients experience anxiety and depression. About 50% of patients require help and care due to their worsened mental and physical status [11, 12].

Table. I. Patients divided by age and functional status.

Sex	Level of independence		
	Dependent	**Partially independent**	**Independent**
Women	3 (27%)	2 (22%)	5 (62%)
Men	8 (73%)	7 (78%)	3 (38%)
Total	11	9	8

Comprehensive rehabilitation is an indispensable part of treatment. Systematic physical therapy and rehabilitation improve disability and allow for avoiding numerous sequelae that might lead to future hospital admissions [13–25].

80% of all stroke cases are due to ischaemia. Cerebral haemorrhage is the cause of stroke in only 20% of patients [3–6].

The dynamics and mechanism of focal cerebral ischaemia may vary. Usually, it is caused by stenosis or complete occlusion of a vessel supplying blood to a given area of the brain. The resulting reduction in oxygen and glucose delivery leads to changes in brain metabolism, which, in turn, produce focal abnormalities.

The most commonly reported focal symptoms are motor symptoms (limb weakening), sensory symptoms (paraesthesia, visual field defects), cognitive impairment, and balance and speech disturbances. Magnetic resonance imaging (MRI) is an important imaging study used in the diagnostic work-up of stroke patients. Persistent sequelae of ischaemic stroke depend on the extent and location of the ischaemia, pre-stroke health status, peri-stroke complications, and treatment. Physical therapy and rehabilitation used in this group of patients include electrotherapy, light therapy, laser therapy, low-frequency variable magnetic fields, cryotherapy, and kinesitherapy.

AIM OF STUDY AND METHODS

The aim of the study was to assess the condition of stroke patients, their functional status, and level of functioning in everyday life after physical therapy and rehabilitation. The study used a survey that allowed for collecting information about the objective and subjective status of patients and their functioning in everyday life.

The study was conducted at the Pińczów healthcare centre in 2016 and included 28 patients (10 women, 18 men) after ischaemic stroke (mean age: 48-76 years), who were treated at the rehabilitation day ward. The study used the Barthel scale. The study patients received physical therapy and rehabilitation in the form of passive, active-passive, and active exercises, verticalization, gait training, massage, polarised light, laser therapy, and electrical stimulation.

The results were analysed with the programme PQStat (ver. 1.6). Correlations were studied with Fisher's test. The significance level was set at $p<0.05$ and results with $p<0.01$ were deemed highly significant.

The study group consisted of ten females and eighteen males (28 patients). Three functional status levels were distinguished:

- level I – dependent
- level II – partially independent
- level III – independent.

Three women and eight men were classified as level I (dependent), two women and seven men were classified as level II (partially independent), and five women and three men were classified as level III (independent). No significant correlation was found between sex and the level of independence (Fisher's exact test p=0.2313) (Tab. I).

The study group was divided into age groups. No significant correlation was found (Fisher's exact test p=0.8635) between sex and age group. There was no significant correlation (Fisher's exact test p=0.2425) between sex and type of work. Finally, there was no significant correlation (Fisher's exact test p=0.9030) between leisure activities and age group (Tab. II).

The study group was divided by place of residence. Six women and eight men lived in a rural area while four women and ten men lived in an urban area. No significant correlation was found (Fisher's exact test p=0.6946) between sex and place of residence. The majority of patients living both in urban areas and in rural areas were male.

The study patients were also divided into three groups based on their functional status.

The first group, classified as level I, scored 0-25 points. 27% of the group were women and 73% were men (Fig. 1). These patients were fully dependent and required help from other people to perform most basic activities of daily living.

The second group, classified as level II, scored 40-65 points (Fig. 2). These patients required help only with some activities of daily living.

The third group, classified as level III, scored 70-100 pts. 63% of these patients were women and 37% were men (Fig. 3). They were independent and did not require any help with most daily activities. In the study group, patients who scored 0-25 points were dependent, those with 40-65 were partially independent, and those who scored 70-100 points were independent.

PATIENT CLASSIFICATION IN BASIC ACTIVITIES OF DAILY LIVING

Patients could score 0 to 10 points for eating. Three women and five men in the first group scored 0 points; they were unable to eat unassisted. In the second group, three women and four women scored 5 points; they required help cutting and spreading butter. In the third group, four women and nine men scored 10 points; they were fully independent and did not require any help.

For getting out of bed, patients could score 0-15 points. In the first group, two women and three men scored 0 points

Table. II. Patients divided by age group, type of work, and leisure activities.

	Age group			
	35-45	**46-56**	**57-67**	**68-78**
Women	2 (67%)	3 (30%)	4 (33%)	1 (33%)
Men	1 (33%)	7 (70%)	8 (67%)	2 (67%)
Physical work	2	5	7	2
Intellectual work	1	5	5	1
Passive leisure activities	2 (67%)	4 (40%)	3	2
Active leisure activities	1 (33%)	6 (60%)	2	3
Total	3	10	12	3

(no sitting balance). In the second group, one woman and eight men scored 5 points; they were able to sit, but needed someone to assist them. In the third group, five women and five men scored 10 points.

Patients could score 0-10 points for personal hygiene. In the first group, four women and nine men scored 0 points; they needed urgent help with these activities. In the second group, six women and nine men scored 5 points; these patients were independent when it came to washing their face and brushing their teeth.

Patients could score 0-10 points for toilet use. The first group, which included four women and five men, scored 0 points. In the second group, three women and eight men scored 5 points (they required some help). In the third group, three women and five men scored 10 points; they were fully independent.

Patients could score 0-5 points for bathing. The first group, including three women and ten men, scored 0 points; the patients were largely dependent on other people. In the second group, seven women and eight men scored 5 points.

The score for mobility ranged from 0 to 15 points. In the first group, three women and seven men scored 0 points (unable to ambulate). Two women and five men in the second group scored 5 points (independent in a wheelchair). The third group, including three women and five men, scored 10 points; these patients were able to ambulate with the help of another person.

Patients could score 0-10 points for using stairs. In the first group, which consisted of four women and five men, patients scored 0 points; they were dependent on other people. The second group, three women and eleven men, scored 5 points (they required help). In turn, three women and two men from the third group scored 10 points; they were independent and did not require assistance. There was no significant correlation (Fisher's exact test p=0.3308) between sex and level of independence when using stairs.

Patients could score 0-10 points for dressing and undressing. The first group (two women and six men) scored 0 points and were fully dependent on other people. The second group (three women and seven men) scored 5 points and were able to perform some activities, but required help. The third group (five women and five men) scored 10 points and were independent. No significant correlation (Fisher's exact test p=0.6140) was found between sex and independence when dressing.

Patients could score 0-10 points for bowel function. Three women and six men from the first group scored 0 points (incontinence). The second group, consisting of three women and six men, scored 5 points (occasional accidental bowel movements). The third group (four women and five men) scored 10 points (continence). No significant correlation (Fisher's exact test p=0.8871) was found between sex and independence when it came to bowel control.

Patient could score 0-10 points for urinary continence. The first group (three women and eight men) scored 0 points (incontinence). Four women and seven men from the second group scored 5 points (occasional accidental incontinence). The third group, which consisted of three women and three men, scored 10 points (continence). There was no significant correlation (Fisher's exact test p=0.7013) between sex and urinary continence.

Patients underwent physical medicine procedures and rehabilitation in the form of classic massage, polarised light, laser therapy, electrical stimulation, passive, active-passive, and active exercises, verticalisation, gait training, and breathing exercises.

There was no significant correlation (p>0.05) between the patients' sex and the frequency of undergoing any of these procedures.

No significant correlation (Fisher's exact test p=0.0505) was observed between age and the paretic side, although the probability value was very close to α=0.05.

Half of the study patients (fourteen subjects) used orthopaedic aids (wheelchair, walking frame, crutches).

The table 3 shown above presents the health status of study patients before and after treatment. The percentage of patients unable to eat meals without assistance decreased from 28% to 21%. The percentage of patients who required help cutting and spreading butter decreased from 25% to 21%. In turn, the percentage of independent subjects increased from 47% to 68%.

The percentage of patients unable to transfer from bed decreased from 17% to 14%. The percentage of those who need more physical help decreased from 32% to 10%. Finally, the percentage of independent patients increased from 15% to 58%.

Before treatment, thirteen patients required help with personal hygiene. The number of fully independent patients increased from 15 to 21.

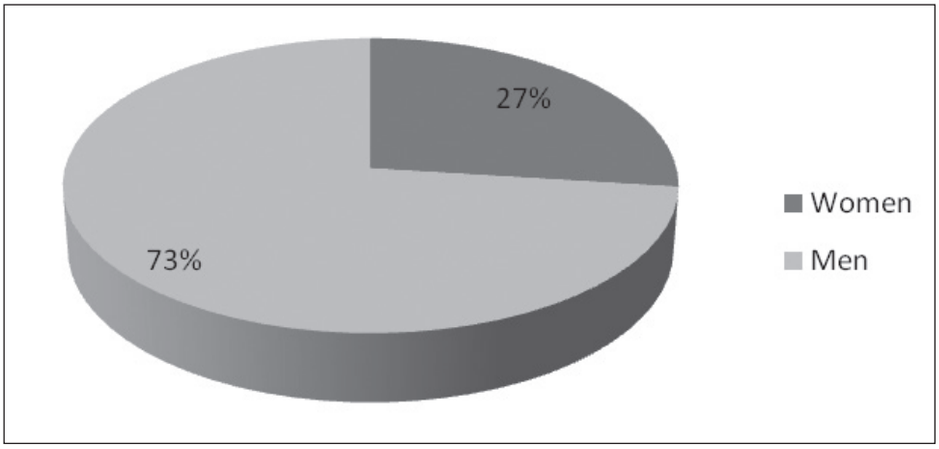


Fig. 1. Level I (0-25 pts).

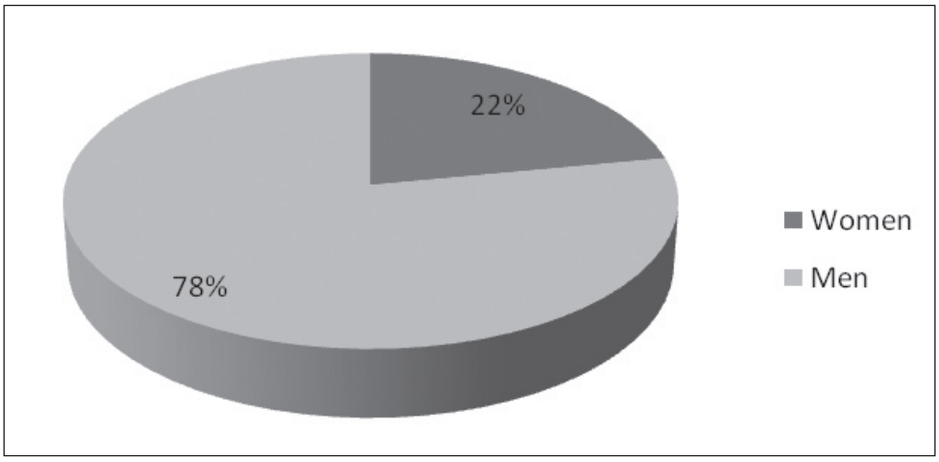


Fig. 2. Level II (40-65 pts).

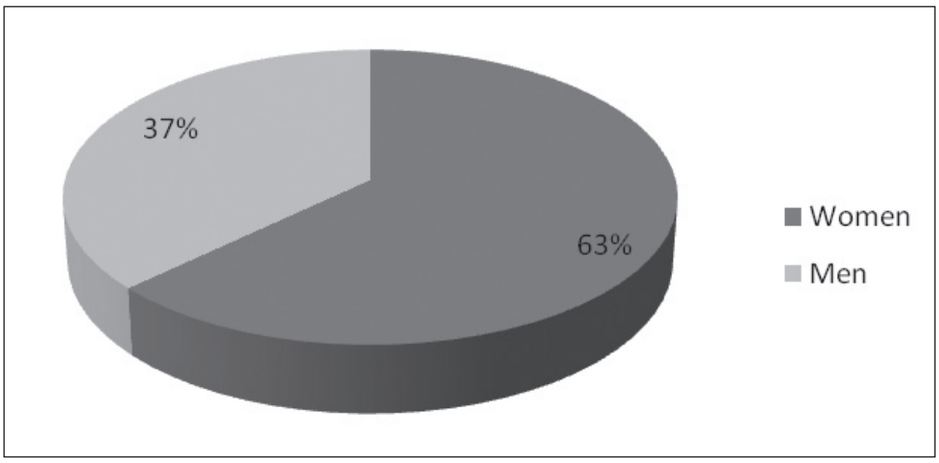


Fig. 3. Level III (70-100 pts).

In the toilet use category, 32% of patients were dependent on other people; the percentage decreased to 11% after rehabilitation. The percentage of partially dependent patients was 39% before treatment and 11% after treatment. The percentage of independent patients before treatment was 29%, but after the procedures, 78% of the subjects did not require assistance.

The percentage of dependent patients in the bathing category decreased from 46% to 18%. The percentage of independent patients was 54% before treatment and 82% after treatment.

Before treatment, 36% of patients were unable to ambulate, but after rehabilitation the percentage decreased to 18%. The

Table. III. Health status before and after treatment.

		Before	After	Fisher's exact test
Eating	Unable to eat unassisted	8 (28%)	6 (21%)	p=0.2322
	Needs help cutting, spreading butter	7 (25%)	3 (11%)	
	Independent	13 (47%)	19 (68%)	
Transferring from bed to chair	Unable to transfer, no balance	5 (17%)	4 (14%)	p=0.0069
	More physical help	9 (32%)	3 (10%)	
	Less physical help	10 (36%)	5 (18%)	
	Independent	4 (15%)	16 (58%)	
Personal hygiene	Needs help	13 (46%)	7 (25%)	p=0.1625
	Independent	15 (54%)	21 (75%)	
Toilet use	Dependent	9 (32%)	3 (11%)	p=0.0009
	Needs help, but can do it unassisted	11 (39%)	3 (11%)	
	Independent	8 (29%)	22 (78%)	
Bathing, washing entire body	Dependent	13 (46%)	5 (18%)	p=0.0437
	Independent	15 (54%)	23 (82%)	
Mobility	Cannot ambulate	10 (36%)	5 (18%)	p=0.0018
	Independent in a wheelchair	7 (25%)	5 (18%)	
	Walking with verbal or physical help	8 (29%)	2 (7%)	
	Independent, but may need help	3 (10%)	16 (57%)	
Going up and down the stairs	Unable to use stairs	9 (32%)	7 (25%)	p=0.2563
	Needs physical help and support	14 (50%)	10 (36%)	
	Independent	5 (18%)	11 (39%)	
Dressing and undressing	Dependent	8 (28%)	4 (14%)	p=0.1066
	Needs some help	10 (36%)	6 (22%)	
	Independent	10 (36%)	18 (64%)	
Faecal continence/anal sphincter control	Incontinent	9 (32%)	6 (22%)	p=0.0499
	Occasional accidents	10 (36%)	4 (14%)	
	Faecal continence	9 (32%)	18 (64%)	
Urinary continence	Incontinent	11 (39%)	8 (28%)	p=0.0764
	Occasional accidents	11 (39%)	6 (22%)	
	Urinary continence	6 (22%)	14 (50%)	

percentage of patients who were independent in a wheelchair was 25% before treatment and 18% after treatment. The percentage of patients requiring the help of another person decreased from 29% to 7%, while the percentage of independent subjects increased from 10% to 57%.

Before rehabilitation, 32% of patients were dependent on other people when it came to using stairs; after rehabilitation, the percentage decreased to 25%. The percentage of patients requiring help to use the stairs was 50% before rehabilitation and 36% after rehabilitation. The percentage of independent patients increased from 18% to 39%.

The percentage of dependent patients in the dressing and undressing category decreased from 28% to 14%. The percentage of patients requiring help decreased from 36% to 22%, while the percentage of independent patients increased from 36% to 64%.

The percentage of patients with faecal incontinence decreased from 32% to 22%. The percentage of subjects with occasional incontinence decreased from 36% to 14%. The percentage of patients showing faecal continence increased from 32% to 64%.

Finally, the percentage of patients with urinary incontinence decreased from 39% to 28% and that of patients with occasional urinary incontinence decreased from 39% to 22%, while the percentage of patients with urinary continence increased from 22% to 50%.

Significant ($p<0.05$) and highly significant ($p<0.01$) improvements in results after treatment were found for

Table. IV. Changes in subjective status assessed before and after physical therapy and rehabilitation

Health problems	Before	After
Patient reports no improvement	12 (86%)	0 (0%)
Patient reports slight improvement	2 (14%)	4 (29%)
Marked improvement	0 (0%)	10 (71%)

Table. V. Changes in objective status assessed before and after rehabilitation.

Health problems	Before	After
Patient reports no improvement	10 (71%)	3 (21%)
Patient reports slight improvement	4 (29%)	5 (36%)
Marked improvement	0 (0%)	6 (43%)

the "transferring from bed to chair", "toilet use", "bathing, washing entire body", "mobility", and "faecal continence/anal sphincter control" categories. Differences between pre- and post-treatment scores in the other domains were insignificant ($p>0.05$).

Patients were asked about their subjective status before and after their physical therapy and rehabilitation programme. As shown in Table IV, the number of patients reporting no symptoms decreased from 12 to 0, while the number of patients experiencing slight improvements increased from 2 to 4. Marked improvements were reported by a considerably higher number of people (an increase from 0 to 10). There was a highly significant (Fisher's exact test $p<0.0001$) correlation between health problems and time point, with the results being considerably better after physical therapy and rehabilitation. Consequently, it can be concluded that the physical therapy and rehabilitation procedures used in the patients produced positive effects.

Table V with changes between the pre- and post-rehabilitation period shows improvements in the study patients. There was a highly significant (Fisher's exact test $p=0.0049$) correlation between health problems assessed before and after physical therapy and rehabilitation and the considerably better outcomes observed.

DISCUSSION

The present results were obtained in patients after stroke in the period of functional prevention and early rehabilitation in the hospital and at home.

An analysis of changes in restoring independence with respect to different basic activities of daily living shows that before physical therapy and rehabilitation, problems with bathing, washing entire body, going up and down the stairs, dressing and undressing, and faecal and urinary continence were definitely the most important obstacles to patient independence. However, systematic, considerable improvements were possible during the rehabilitation process.

The effectiveness of rehabilitation in stroke patients is measured based on restoring independent mobility and improving upper limb function (grasping, manipulating). The ability to ambulate and the quality of this activity may reflect the effectiveness of rehabilitation. Rehabilitation should be focused on gait, since 4 out of 5 stroke patients may be able to walk again [21, 22].

An analysis of improvements in everyday functioning showed no worsening in the quality of the activities performed. The ability to bathe and wash one's entire body turned out to be the most difficult to improve; it is undoubtedly a complex activity that requires the coordination of different organ functions and senses. It was much easier to restore independence with respect to eating and transferring from bed to chair and back.

The study showed that the level of independence in everyday functioning in stroke patients improved considerably with time.

These effects were possible due to comprehensive post-stroke rehabilitation and the efforts of an interdisciplinary team.

Woldańska-Okońska et al. studied correlations between rehabilitation and the age and sex of their patients, but found no important impact of the two factors on final rehabilitation results [13]. The results of the present study show no correlation between physical therapy and the patients' sex and age. Even elderly stroke patients, both female and male, may achieve an improvement of their functional status after physical therapy. Moreover, the stroke-affected side of the body had no influence on the prognostic and long-term scores. This was confirmed by Czernicki et al. [13]. Many authors stress that early, comprehensive, and uninterrupted rehabilitation ensures functional improvements in stroke patients, even in cases with serious general and cardiac comorbidities [14,18, 19, 21].

Motor performance of stroke patients is often studied [12, 13, 17, 19, 22]. The studies encompass for instance basic everyday activities associated with the ability to ambulate and perform self-care. Considerable reductions in gait efficacy, the necessity to use orthopaedic aids, and cognitive impairment increase the risk of falls as well as social and health consequences of stroke.

CONCLUSIONS

1. Improvements obtained in stroke patients depend on the time from stroke, with the most dynamic changes occurring in the first 3 months after stroke.

2. Appropriate patient-specific physical therapy plays an extremely important role in rehabilitation. It may prevent a number of complications and reduce disability.
3. Physical therapy and rehabilitation constitute the basis for stroke patient treatment.

REFERENCES

1. Persson HC, Danielsson A, S Sunnerhagen K. A cross sectional study of upper extremity strength ten days after a stroke; relationship between patient-reported and objective measures. BMM Neurol. 2015;15(1):178-184.
2. Narai E, Hagino H, Komatsu T et al. Accelerometer-based monitoring of upper limb movement in older adults with acute and subacute stroke. J Geriatr Phys Ther. 2015; 08(30):16-21.
3. Shapira-Vadler O, Treger I, Katz-Leurer M. Muscle strength function and heart autonomic regulation system recovery at the sub-acute stage post stroke. Eur Neurol. 2015;74(3-4):154-157.
4. Yun GJ, Chun MH, Kim BR. The effects of transcranial direct-current stimulation on cognition in stroke patients. J Stroke. 2015;17(3):354-358.
5. Zavaglia M, Forkert ND, Cheng B et al. Mapping causal functional contributions derived from the clinical assessment of brain damage after stroke. Neuroimage Clin. 2015;9:83-94.
6. Mohaghegh S, Hajian M. Stroke in a young swimmer. Asian J Sports Med.2015;6(2):23812-23818.
7. Song J, Ma Z, Huan M et al. Distal hyperintense vessels alleviate insula infarction in proximal middle cerebral artery occlusion. Int J Neurosci. 2015;10(7):1-23.
8. Dean JC, Kautz SA. Foot placement control and gait instability among people with stroke. J Rehabil Res Dev. 2015;52(5):577-590.
9. Lim JS, Kang DW. Stroke connectome and its implications for cognitive and behavioral sequela of stroke. J Stroke. 2015;17(3):256-2267.
10. Ghosh S, Das SK, Nath T et al. The effect of citicoline on stroke: Acomparative study from the Eastern part of India. Neurol India. 2015;63(5):697-701.
11. Galasińska K, Buchalski P, Gajewska E. Zastosowanie koncepcji PNF w rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu. Now Lek. 2011;80(2):126-133.
12. Janota B, Janota J, Lisiecki G et al. Rehabilitacja chorych po udarze mózgu w warunkach domowych. Rehabilitacja 2013;11(2):26-30.
13. Krukowska J, Świątek E, Czernicki J. Wpływ przezskórnej elektrostymulacji nerwów z EMG-biofeedback na powrót funkcji ręki spastycznej u chorych po niedokrwiennym udarze mózgu. Balneol Pol. 2009;4-6:100-108.
14. Krukowska J. Wpływ obciążania kończyn dolnych na równowagę (stabilność) ciała i sprawność chodu osób po niedokrwiennym udarze mózgu. Balneol Pol. 2009;1-3:25-34.
15. Kuliński W. Metody stosowane w fizjoterapii. W: Fizjoterapia w pediatrii. Red., Kuliński W, Zeman K: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa: 2011, 314-359.
16. Lutowski P, Sielski Ł, Lutowska K et al. Metoda PNF w analizie nauki chodu u chorych po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu. Fizjot Pol 2011;2(4): 143-153.
17. Mazurek J, Blaszkowska A, Rymaszewska J. Rehabilitacja po udarze mózgu- aktualne wytyczne. Nowiny Lekarskie 2013;82(1): 83-88.
18. Nadina B, Lincoln PD, Ruth HP et al. Randomized controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke. Stroke. 2004;30: 573-579.
19. Opara J. Aktualne metody usprawniania ruchowego chorych po udarze mózgu. Udar mózgu. 2002;4(1):33-38.
20. Walowska J, Wachacka K. Zastosowanie koncepcji Bobath u osób po udarze niedokrwiennym mózgu. Praktyczna Fizjoterapia i Rehabilitacja :2012;11(2):18-25.
21. Pasek J, Opara J, Pasek T et al. Ocena czynności życia codziennego w zależności od podtypu przebytego udaru niedokrwiennego mózgu i przeprowadzonej wczesnej rehabilitacji. Udar mózgu. 2009;11(2):41-49.
22. Rynkiewicz M, Rogulska U, Czernicki J. Ocena zmian sprawności funkcjonalnej osób we wczesnym okresie po udarze mózgu. Przegl Med Uniw Rzesz NIL Warsz. 2011;2:325-339.
23. Wolny T, Saulicz E, Gnat R et al. Subiektywna ocena efektów różnych metod leczenia usprawniającego pacjentów po przebytym udarze mózgu. Fizjot Pol 2009;8(4): 223-231.
24. Hawrylak A, Wojna D, Barczyk K: Ocena skuteczności postępowania fizjoterapeutycznego u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Acta Bio-Optica Informatic Med. 2010;1(16):28-35.
25. Wolny T, Saulicz E, Gnat R et al. Wpływ metody PNF na poziom spastyczności u pacjentów w okresie późnym po udarze mózgu. Fizjot Pol. 2011;4,11:1-8.

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

CORRESPONDING AUTOR

Włodzisław Kuliński
ul. Karola Miarki 11 B, 01-496 Warszawa, Poland
e-mail: wkulinski52@hotmail.com

Received: 04.11.2018
Accepted: 26.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

THE EFFECT OF FLAVONOID QUERCETINE ON THE INDICES OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN RATS WITH CHRONIC ENTEROCOLITIS COMBINED WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

WPŁYW FLAWONOIDU KWERCETYNY NA WSKAŹNIKI UKŁADU TLENKU AZOTU U SZCZURÓW Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM JELIT I CUKRZYCĄ INDUKOWANĄ STREPTOZOTOCYNĄ

Inna Krynytska[1], Mariia Kushynska[2], Iryna Pavlenko[3], Mariya Marushchak[1]
[1]DEPARTMENT OF FUNCTIONAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS, I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY, TERNOPIL, UKRAINE
[2]DEPARTMENT OF MEDICAL BIOLOGY, PARASITOLOGY AND GENETICS, DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE
[3]DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE, DANYLO HALYTSKY, LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Chronic hyperglycemia is accompanied by significant physiological, biochemical, and histological changes, e.g. development of oxidative and nitrosative stress that affects the motor activity of the intestine.

The aim: The present study was designed to evaluate the indices of nitric oxide (NO) system in blood serum and a colon tissue supernatant of rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes.

Materials and methods: The total NOS activity was performed by monitoring the rate of conversion of L-arginine into citrulline. The total contents of NO metabolites was assessed by evaluation of their amount, which included nitrite ions that were previously presented in the sample (NO_2^-) and also nitrate ions reducted to nitrites (NO_3^-).

Results and conclusions: Thus, in rats with modeled chronic enterocolitis activation of nitroxydergic process in blood serum and colon tissue has been established. Herewith more pronounced intensification of nitroxydergic processes was observed in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. The liposomal form of quercetin – Lipoflavon significantly reduces nitrosative stress in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes.

KEY WORDS: nitric oxide; NO-synthase; enterocolitis; diabetes; quercetin

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1504-1508

INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is an endocrinological disorder and not a single disorder which is a group of metabolic or heterogeneous affliction resulting from an irregularity in insulin secretions and insulin actions or both [1, 2]. DM represents a massive public health issue, being one of the major causes of morbidity and mortality in the modern societies [3, 4]. Recently, it was recorded that only in 2012 at least 1.5 million deaths induced from diabetes [3]. The number of patients in the developed countries of the world is 2-6% of the total population. The latest International Diabetes Federation estimates indicate that 415 million (1 in 11 persons) have diabetes, and this will increase to 642 million or almost 10% of the general population by 2040 [5].

Prevalence of diabetes is seen to vary in different populations with different ethnic and racial backgrounds, geographic location, e.g. from 10 % in Japan to 40 % in Pima Indians [6]. It has been established that prevalence of diabetes is increasing among the population of the world depending on the region, level of economic development of the country, gender and age. It should be noted that about 75% of these patients live in countries with low and middle income [7].

As is known, chronic hyperglycemia is accompanied by significant physiological, biochemical, and histological changes in patients suffering from DM [8]. In physiological conditions in the mucous and muscular shell of the digestive organs are expressed constitutive forms of NO synthases (cNOS) - an endothelial (eNOS) and neuronal (nNOS) that are calcium-dependent and provide biosynthesis of insignificant quantities of nitric oxide, which regulates secretion, motility, absorption, blood flow, supports structure and function of the mucosal barrier, the process of intercellular integration [9]. DM increases the activity of inducible NO-synthase (iNOS), which is localized in the endothelial, epithelial, immune cells and smooth myocytes of the intestine [10], whereas the expression of nNOS in NO-ergic neurons decreases [11].

Hyperglycemia induces the development of oxidative stress and changes in activity enzymes of antioxidant system protection that affects the motor activity of the

intestine [12]. It is known that antioxidants, in particular flavonoid quercetin, positively influence on the main links of the pathogenesis of diabetes mellitus, including limiting the frequency of damages caused by oxidative stress [13].

THE AIM

The aim of the research was to study the indices of nitric oxide system in blood serum and a colon tissue supernatant of rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes and the specific pharmacological activity of flavonoid quercetin.

MATERIALS AND METHODS

The experiments were performed on 48 white nonlinear mature male rats, which were kept on a standard diet at the vivarium of I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University. The animals were kept and experiments were conducted in accordance with the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [14].

The animals were divided into 4 groups: the 1st – control group (n=12), the 2nd - animals with diabetes mellitus (n=12) , the 3rd - animals with chronic enterocolitis (n=12), the 4th - animals with diabetes mellitus and chronic enterocolitis (n=12).

Diabetes mellitus (DM) was induced by a single intraperitoneal administration of streptozotocin (Sigma Aldrich, USA, at a dose of 60 mg/kg body weight) [15]. Immediately prior to the administration, streptozotocin was dissolved in 0.1 M citrate buffer (pH 4.5). The control group received a corresponding amount of citrate buffer. The experimental group included animals with glucose level of at least 10.8 mmol/L in 2 weeks after streptozotocin administration.

Chronic enterocolitis (CEC) was modeled by free access of animals to 1.0% solution of carrageenan in drinking water during 1 month [16].

Liposomal form of flavonoid quercetin – "Lipoflavon" («Pharmstandart-Biolik», Ukraine) was injected intraperitoneally at the dose of 10 mg/kg body weight (counting on quercetin) for 2 weeks.

Blood serum and a colon homogenate were used for our investigation. Glucose levels in the blood were measured using a Precision Xtra Plus glucometer (MediSense UK Ltd., Great Britain).

NOS activity assay in the supernantant of colon homogenate was performed by monitoring the rate of conversion of L-arginine into citrulline [17]. Total protein was measured by Lowry assay [18]. Briefly, the samples aliquots that contained 300 mg protein were used to determine the total NOS activity. They were incubated for 60 min at 37°C in a total volume of 1 mL substrate mixture (pH 7.0) of the following composition (μmol/mL): KH_2PO_4 – 50, $MgCl_2$ – 1, $CaCl_2$ – 2, NADPH («Sigma», USA) – 1, L-arginine – 2. The reaction was stopped by adding 0.3 mL of $HClO_4$ (CN=2 mol/L). As a control samples that contained the full substrate mixture previously denatured by $HClO_4$ (CN=2 mol/L) were used. The mixture was centrifuged at 3500 g for 10 min and the non-protein supernatant mixtures were used to test L-citrulline by highly specific method for color reaction with antipyrine. Its sensitivity is 0.2 mg of L-citrulline in 1 mL, so it can be used to study the NOS activity. Protein-free aliquot samples were mixed with 2 mL of reagent (1 mL of 59 mmol/L diacetyl monoxime («Sigma», USA) + 1 mL of 32 mmol/L antipyrine («Sigma», USA) + 55 μmol/L Ferrous (II) sulphate in H_2SO_4 (CN=6 mol/L)) and boiled for 15 min in a water bath. After cooling the value of extinction was determined at 456 nm. The citrulline content was determined using a calibration graph. Total NOS activity was expressed as pmol of L-citrulline/min per 1 mg of protein.

Quantitative assessment of total concentration of NO^{2-}+NO^{3-} was performed by evaluation of their amount, which included nitrite ions that were previously presented in the sample (NO^{2-}) and also nitrate ions reducted to nitrites (NO^{3-}) [19]. Reduction was performed using zinc dust in acidic environment. Nitrites with sulphanilic acid underwent a reaction of diazotisation. Obtained diazotisation compound with N-1-naphthtylethylendiamin formed azo dye. Optical density of the obtained colour solution was evaluated by spectrophotometry at absorption maximum and wavelength 536 nm. The total concentration of NO^{2-}+NO^{3-} in the studied sample was estimated by the equation: X = (Y – A) / B, where X – concentration of NO metabolites in μmol/L; Y – optical density of the studied sample; B – regression coefficient; A – intercept.

All of the data were processed using the software package Statistica 6.1 for Windows. Intergroup comparisons were performed using Mann–Whitney–Wilcoxon U test. The median (Me) and interquartile range (IQR [Q25-Q75]) were used. Differences with p-value < 0.05 were considered as significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Total NOS enzymatic activity in the colon tissue supernatant of rats was significantly increased in all experimental groups as compared to control animals (54.8, 30.6 and 79.2 % respectively), but was greater in the rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes (table I). Lipoflavon significantly reduces total NOS activity by 16,5 % compared to group with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes.

The total concentration of NO_2^-+ NO_3^- in blood serum of rats with streptozotocin-induced diabetes was significantly increased by 2.1 times, with chronic enterocolitis – by 43.2 % and with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes – by 2.6 times vs control group. Comparison of total concentration of NO_2^-+ NO_3^- in blood serum and colon tissue supernatant was great important. It was determined that NO production disorders took place unidirectionally towards the oxidative burst. Thus, the total concentration of NO_2^-+ NO_3^- in colon tissue supernatant of rats with streptozotocin-induced diabetes was significantly increased by 2.8 times, with chronic enterocolitis – by 1.9 times and with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes – by 3.4 times vs control group. Lipoflavon significantly reduces total contents of NO metabolites by 17,8 % in blood serum and by 29,8 % in colon tissue supernatant compared to group with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes.

Table I. The effect of flavonoid quercetine on the indices of nitric oxide system in blood serum and colon homogenate supernatant of rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes, Me [Q25-Q75]

Group of animals	Control (n=12)	DM (group 2) (n=12)	CEC (group 3) (n=12)	DM+CEC (group 4) (n=12)	DM+CEC + Lipoflavon (group 5) (n=12)
Blood serum					
NO_2^-+NO_3^-, µmol/L	38.2 [30.8; 48.1]	81.7* [76.1;84.4]	54.7* [50.8; 58.2]	101.2* [93.3;104.1] p_1<0,05 p_2<0,002	83.2* [78.8;88.4] p_3<0,05
Supernatant of colon homogenate					
NO_2^-+NO_3^-, µmol/L	15.9 [12.3; 17.8]	44.5* [40.3;48.9]	30.0* [25.8; 36.4]	54.7* [50.5; 57.3] p_1<0,05 p_2<0,01	38,4 [33.7; 42.4] p_3<0,01
Total NOS, pmol of L-citrulline/min per 1 mg of protein	47,1 [39; 52]	72,9* [65,7; 76,7]	61,5* [53,1; 68,3]	84,4* [75,7; 89,2] p_1<0,05 p_2<0,01	70.5* [67.6;74.1] p_3<0,05

Notes:
* - The difference between the control and the experimental group is statistically significant (p<0.05-0.001);
p_1 – The reliability value between groups 2 and 4;
p_2 – The reliability value between groups 3 and 4;
p_3 – The reliability value between groups 4 and 5.

Nitric oxide (NO) is a messenger molecule functioning in variety of physiological activities in different cell types and tissues, formed by the enzymatic oxidation of L–arginine under the influence of cytochrome P450–like hemoproteins, NO–synthases (NOS) [17]. There are three isoforms of this enzyme: endothelial (eNOS), neuronal (nNOS) and inducible (iNOS) or macrophagal [20]. Pathophysiology studies have shown that NO could be a messenger of an inhibitory neurotransmitter in human intestine [21]. NO plays not only a significant role in providing for the processes of nervous impulses modulation, regulation of motility and secretion, but also cytoprotection of the large intestine [22].

In the mucous membrane of the large intestine, eNOS is identified in the endothelial and epithelial cells, smooth muscles, thrombocytes and T-cells, while nNOS is mainly localized in the central and peripheral nerves, but also is detected in myocytes, epithelial cells, mast cells, and neutrophils [22].

NO can regulate the functional state of smooth muscles of the intestine with the participation of several mechanisms. As a lipophilic molecule, NO easily diffuses through cell membranes into the neighbouring cells (e.g. from endothelial to myocytes) where cyclic guanosine monophosphate decreases concentration of free calcium and activates myosin light chain kinase [23]. NO signaling is carried out in three main mechanisms: (1) activation of soluble guanylate cyclase (sGC) through binding to its heme group (thus forming a Fe^{2+}-nitrosyl complex), which leads to the formation of cGMP, which in turn stimulates protein kinase G; (2) S-nitrosylation: active forms of nitrogen reversibly nitrosilate thiol groups of target protein cysteins; (3) the formation of peroxynitrite (ONOO-) with subsequent nitration of the tyrosine and tryptophan residues in proteins, leading to the engagement of mitogen-activated protein kinases, protein kinase C isoforms, transcription factor NF-κB, etc., in the process of signaling [24, 25].

Normally, endogenous NO inhibits the motility of digestive organs [26]. Increasing the activity of iNOS leads to a significant reduction in motor activity [27], whereas inhibition of NO-ergic blockage of smooth muscle of the large intestine causes its intensification [10].

The destructive changes in the intestinal mucosa in case of chronic enterocolitis are associated with increased number of reactive oxygen species, enhanced synthesis of NO, expression of iNOS by epithelial cells, macrophages, and neutrophil infiltraton into the damaged mucous membrane.

S.V. Hridneva notes that in case of chronic enterocolitis endothelial functions are impared, which manifest in the activation of free radical oxidation processes and\or a decrease in the activity of the antioxidant system, which explains the excessive production of ROS [28].

Our previous studies also have shown that the number of ROS evaluated by flow cytometry in rats with DM, increased by 3,0 times, in rats with CEC – by 2,0 times, and in rats with combined pathology – by 3,4 times vs control values [2].

In case of streptozotocin-induced hyperglycemia, the total activity of NOS and total concentration of NO_2^-+ NO_3^- in our research increased, which may cause a decrease in the tone of smooth muscles and disrupt the motor and evacuation function of the large intestine.

Hyperglycemia is accompanied by the muscle relaxation, with rising of iNOS activity in the muscular membrane, which increases the contents of NO. It should be noted that the part of the nitrogen oxide synthesized by iNOS interacts with the superoxide radical, which leads to the formation of ONOO-, which causes endothelial dysfunction, nitrosylation of cytoplasmic proteins, activates the processes of lipoperoxidation. Increase activity of iNOS during muscles relaxation is also associated with enlarged formation of H_2O_2 and the influence of proinflammatory cytokines that activate expression of mRNA iNOS [12]. Therefore, TNF-α is very important in the development of both DM and CEC. The mechanisms by which TNF-α initiates and enhances inflammation in the intestine are very complex and have so far been poorly understood. A direct negative effect of TNF-α is associated with damage to enterocytes, which leads to increased of the epithelium permeability. In addition to direct effects on the integrity of the intestinal epithelial barrier, TNF is a powerful inducer of matrix metalloproteinases in stromal cells of the intestine; it induces the production of keratinocyte growth factor, leading to hyperplasia of crypts and causing increased expression of the major histocompatibility, complex class II antigens [29].

In case of diabetes mellitus the production of ROS and peroxynitrite, which cause the development of oxidative and nitrosative stress, is increasing. This may be due to auto-oxidation of glucose, enhanced glycosylation of cellular proteins, activation of the polyol pathway, and increased formation of superoxide radical in the respiratory chain of mitochondria [12]. Moreover in diabetes mellitus, advanced glycation end products have a damaging effect on the DNA of cells and tissues, accumulating in ganglia, villi and membranes of enterocytes of the intestine [30].

The positive effect of quercetin on the level of glycemia in case of diabetes is realized through inhibition of glucose absorption in the intestine and increase in its absorption by peripheral tissues [31]. Quercetin also accelerates the use of glucose in hepatocytes and skeletal muscle cells by activating of key enzymes for the glycosylation of hexokinase and pyruvate kinase, decreases the activity of glycogen phosphorylase and stimulates the formation of glycogen in hepatocytes and skeletal muscles [32]. In vitro, quercetin has established itself as an inhibitor of α-glucosidase activity [33]. The anti-inflammatory activity of quercetin is confirmed by data on the blockade of key enzymes of the cascade of arachidonic acid – 5-lipoxygenase and cyclooxygenase. This property helps to stabilize the processes of lipid peroxidation of biomembranes and to decrease oxidative and nitrosative stress. The presence of an unsaturated (double) bond in the C2-C3 position, the character of hydroxylation / methoxylation of the rings A and B, the presence of the 3 OH-ring C promote its lipoxygenase / cyclooxygenase inhibitory activity [13].

CONCLUSIONS

Thus, in rats with modeled chronic enterocolitis activation of nitroxydergic process by significant increase in total concentration of $NO_2^- + NO_3^-$ and total NO synthases activity in blood serum and colon homogenate supernatant has been established. Herewith more pronounced intensification of nitroxydergic processes was observed in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. The liposomal form of quercetin – Lipoflavon significantly reduces nitrosative stress in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes.

REFERENCES

1. Deepthi B, Sowjanya K, Lidiya B, Bhargavi RS, Babu PS. A Modern Review of Diabetes Mellitus: An Annihilatory Metabolic Disorder. Journal of In Silico & In Vitro Pharmacology. 2017; 2 (1):14
2. Marushchak M, Lisnianska N, Krynytska I, Chornomydz I. The mechanisms of apoptosis initiation in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. Georgian Medical News.2017; 9(270):125-130.
3. Guja C, Miulescu RD. Heart failure in type 2 diabetes – the "forgotten" complication. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2018;25(2):123-130.
4. Urbanovych A, Suslyk H. Prognosis of ischaemic heart disease in patients with newly diagnosed DM type 2 by logistic regression. Wiad Lek. 2018; 71(3 pt 2):691-694.
5. Demikhova N, Chernatska O, Mazur T, Bokova S, Rudenko T, Bumeister L, Demikhov O. Markers of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Bangladesh Journal of Medical Science. 2018;17(2): 319-322.
6. Riyaz MSU, Rather MK, Koul PA. Diabetes in Immigrant Tibetan Muslims in Kashmir. North India J Immigrant Minority Health. 2017; 5(1): 18–30.
7. Hwang CK, Han PV, Zabetian A, Ali MK, Narayan KMV. Rural diabetes prevalence quintuples over twenty-five years in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 96(3): 271–285.
8. Guzyk MM, Dyakun KO, Yanytska LV, Pryvrotska IB, Krynytska IYa, Pishel IM, Kuchmerovska TM. Inhibitors of Poly(ADP-Ribose)Polymerase-1 as Agents Providing Correction of Brain Dysfunctions Induced by Experimental Diabetes. Neurophysiology. 2017; 49(3):183-193.
9. Sklyarov AYa, Detsyk OI. The changes of the activity of NO-synthases and oxidative processes under conditions of 5-HT receptors activation in the stomach and large intestine in streptozotocin-induced diabetes mellitus. Fiziol Zh. 2012;58(5):22-27 (in Ukrainian).
10. Onori L, Aggio A, D'Alo S, Muzi P, Cifone MG, Mellillo G, Ciccocioppo R, Taddei G, Frieri G, Latella G. Role nitric oxide in the impairment of circular muscle contractility of distended, uninflamed mid-colon in TNBS-induced acute distal colitis in rats // Word. J. Gastrointestinal. 2005;11(36):S.5677–5684.
11. Zandecki M, Vanden Berghe P, Depoortere I, Geboes K, Peeters T, Janssens J, Tack J. Characterization of myenteric neuropathy in the jejunum of spontaneously diabetic BB–rats. Neurogastroenterol. Motil. 2008; 20(7):S.818–828.
12. Van den Oever I, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. Mediators of Inflammation. 2010. Published online, 10.1155/2010/792393.
13. Agrawal AD. Pharmacological activities of flavonoids: a review. International journal of pharmaceutical sciences and nanotechnology. 2011;4,(2):1394–1398.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe Strasbourg 1986; 123: 52.

15. Ordodi VL, Paunescu V, Ionac M, et al. Indomethacin inhibits thymic involution in mice with streptozotocin-induced diabetes. Artificial organs. 2008; 32(1): 66–70.
16. Moyana TN, Lalonde JM. Carrageenan-induced intestinal injury in the rat-a model for inflammatory bowel disease. Ann Clin Lab Sci. 1990; 20(6): 420–426.
17. Fafula RV, Iefremova UP, Onufrovych OK, Maksymyuk HV, Besedina AS, Nakonechnyi IA, Vorobets DZ, Vorobets ZD. Alterations in arginase-NO-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential. J Med Biochem. 2018; 37(2): 134–40.
18. Lowry OH, Rosebrough NG, Farr AL, Randall RC. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193(1):265–75.
19. Kozar VV, Kudrya MY, Ustenko NV, Nikishina LE, Kravchenko SV. Determination of the concentration of metabolites of nitric oxide in serum. Laboratory diagnostics. 2010; 3(53): 14–16 (in Ukrainian).
20. Strutynska NA, Kotsiuruba AV, Budko AYu, Mys LA, Sagach VF. Mitochondrial dysfunction in the aging heart is accompanied by constitutive NO-synthases uncoupling on the background of oxidative and nitrosative stress. Fiziol Zh. 2016; 62(2): 3–11.
21. Tomita R, Tanjoh K. Role of Nitric Oxide in the Colon of Patients with Ulcerative Colitis. World J. Surg. 1998;22:88–92.
22. Sklyarov AYa, Panasyuk NB, Fomenko IS. Role of nitric oxide-synthase and cyclooxygenase/lipooxygenase systems in development of experimental ulcerative colitis. Journal of physiology and pharmacology. 2011; 62(1):65-73.
23. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. European Heart Journal. 2012; 33(7): 829–37.
24. Danylovych GV, Bohach TV, Danylovych YuV. The biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. Nitric oxide formation features and its functional role in mitochondria. The Ukrainian Biochemical Journal. 2018;90(1): 3–24.
25. Krynytska I, Marushchak M. The indices of nitrogen (II) oxide system in case of experimental hepatopulmonary syndrome. The Ukrainian Biochemical Journal. 2018; 90(5) http://ua.ukrbiochemjournal.org/magarchive.
26. Meile T, Glatzle J, Habermann FM, Kreis ME, Zittel TT. Nitric oxide synthase inhibition results in immediate postoperative recovery of gastric, small intestinal and colonic motility in awake rats. Int. J. Colorectal. Dis. 2006;2:121–129.
27. Qu ZD, Thacker M, Baqyanszki P, Bagyánszki M, Epstein ML, Furness JB. Immunohistochemical analisis of neuron types in the mouse small intestine. Cell Tissue Res. 2008;334(2):S.147–161.
28. Hridneva SV. The role of nitric oxide and lipoperoxidation processes in the development of chronic non-ulcerative colitis. Modern gastroenterology. 2003; 2: 43–46 (in Russian).
29. Mueller C. Tumour necrosis factor in mouse models of chronic intestinal inflammation. Immunology. 2002; 105(1): 1–8.
30. Babu K, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. World J Diabetes.2013; 4(3): 51–63.
31. Imessaoudene A, Merzouk H, Berroukeche F, et al. Beneficial effects of quercetin–iron complexes on serum and tissue lipids and redox status in obese rats. J Nutr Biochem. 2016;29:107–115.
32. Borikov OYu. Antioxidant activity of the representatives of different classes of flavonoids in vitro. Pharmacy Bulletin.2010;3 (63):73–75 (in Ukrainian).
33. Ashraf JM, Shahab U, Tabrez S, et.al Quercetin as a finer substitute to aminoguanidine in the inhibition of glycation products. Int J Biol Macromol. 2015; 77:188–192.

Study limitation:
This research was conducted only on a small size of rats' population. It is therefore essential to validate our findings with greater sample sizes to determine the features of nitroxydergic processes.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR
Mariya Marushchak
Department of functional and laboratory diagnostics,
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University
Majdan Voli 1, 46001, Ternopil, Ukraine
tel: +380979981202
e-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

Received: 08.07.2018
Accepted: 15.10.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕНЩИН ЯКУТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ (ОТ 18 ДО 89 ЛЕТ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ

ANTHROPOMETRIC INDICES OF WOMEN OF THE YAKUT NATIONALITY (FROM 18 TO 89 YEARS) DEPENDING ON THE VARIANT SPEED OF AGING

Алла Б. Гурьева[1], Вилюйа А. Алексеева[1], Валериан Г. Николаев[2], Пальмира Г. Петрова[1], Никита А. Золотарев[1]
[1]СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.К. АММОСОВА, ЯКУТСК, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
[2]КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ПРОФ. В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО, КРАСНОЯРСК, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Alla B. Guryeva[1], Viluya A. Alekseeva[1], Valerian G. Nikolaev[2], Palmira G. Petrova[1], Nikita A. Zolotarev[1]
[1]AMMOSOV NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY, YAKUTSK, RUSSIAN FEDERATION
[2]KRASNOYARSK STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER PROF. V. F. VOINO-YASENETSKY, KRASNOYARSK, RUSSIAN FEDERATION

РЕЗЮМЕ

Вступление: В работе рассмотрены вопросы биологического возраста женщин, проживающих в экстремальных климатогеографических условиях Республики Саха (Якутия).

Целью исследования явилось выявление антропометрической характеристики женщин якутской национальности (от 18 до 89 лет) в зависимости от варианта скорости старения.

Материалы и методы: Антропометрические измерения проводились по классической методике В.В. Бунака. Абсолютные значения основных компонентов тела (жировой, мышечной и костной массы) рассчитывались по формулам Matiegka. Проведено определение индекса массы тела (ИМТ). Вариант скорости старения выявлен по величине коэффициента скорости старения (КСС) (Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б., 2010). Полученный материал обработан с использованием методов параметрической и непараметрической статистики пакета прикладных программ SPSS 17,0.

Результаты: Выявлены возрастные особенности распределения вариантов скорости старения женщин Якутии. Преобладающим вариантом старения среди женщин юношеского, первого и второго периодов зрелого возраста являлся нормальный вариант скорости старения, а среди женщин пожилого и старческого возраста - замедленный вариант старения. Доля ускоренного варианта старения достоверно снижается в старших возрастных группах до полного исчезновения в старческой возрастной группе. Женщины с ускоренным вариантом старения имели значимо большую массу тела, относительную массу жирового компонента, чем женщины с другими вариантами скорости старения. По величине ИМТ женщины с ускоренным вариантом старения значимо чаще имели избыточную массу тела и ожирение.

Вывод: Биологический возраст женщин Якутии имеет возрастные особенности. Установлены этно-территориальные особенности распределения вариантов скорости старения женщин, проживающих в разных регионах России. Полученные результаты могут быть одним из биомаркеров определения скорости старения женского организма, и использованы для разработки рекомендаций по повышению качества и увеличению продолжительности жизни женского населения Республики Саха (Якутия).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины, Якутия, антропометрия, скорость старения

ABSTRACT

Introduction: the paper deals with the biological age of women living in extreme climatogeographic conditions of the Republic of Sakha (Yakutia).

The aim of the study was to identify the anthropometric characteristics of women of yakut nationality (from 18 to 89 years), depending on the rate of aging.

Materials and methods: Anthropometric measurements were carried out by the classical method of V. V. Bunak. The absolute values of the main body components (fat, muscle and bone mass) were calculated using the Matiegka formulas. Body mass index (BMI) was determined. The variant of the rate of aging was revealed by the value of the rate of aging coefficient (Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B., 2010). The obtained material was processed using the methods of parametric and nonparametric statistics of SPSS 17.0 application package.

Results: The age characteristics of the distribution of the rate of aging women of Yakutia are revealed. The predominant option of ageing among young women, the first and second periods of adulthood was the normal rate of ageing, and among older women and senile women was the slow option of ageing. The share of accelerated aging is significantly reduced in older age groups until complete disappearance in the elderly age group. Women with accelerated aging had significantly greater body weight, relative weight of fat component than women with other options of aging rate. In terms of BMI, women with accelerated aging were significantly more likely to be overweight and obese.

Conclusions: Biological age women of Yakutia has the age features. Ethno-territorial features of distribution of variants of aging rate of women living in different regions of Russia are established. The obtained results can be one of the biomarkers for determining the rate of aging of the female body, and used to develop recommendations for improving the quality and increasing the life expectancy of the female population of the Republic of Sakha (Yakutia).

KEY WORDS: women, Yakutia, anthropometry, aging rate

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1509-1514

ВВЕДЕНИЕ

Биологический возраст определяется как степень истинного старения и достигнутый отдельным индивидом уровень развития морфологических структур, физиологических и биохимических процессов жизнедеятельности организма. Известно, что биологический и хронологический возраст человека не всегда совпадают. Существуют значительные различия в темпах развития морфофункциональных, психологических и других показателей организма человека. Биологический возраст может, как соответствовать календарному, так опережать или отставать от календарного возраста. Причины данного явления широко дискутируются и исследуются специалистами естественных наук [1, 2]. В практической медицине имеет большое значение определение не только отношения биологического возраста к хронологическому, но и выявление скорости старения человека. Генетическая предрасположенность, социально-экономические условия проживания, уровень физической активности индивида, показатели здоровья и многие другие факторы определяют темпы старения организма.

Определение скорости старения имеет огромное значение в разные возрастные периоды развития человека. В старших возрастных периодах исследование скорости старения индивида необходимо для определения биологического потенциала организма, разработки рекомендаций и внедрения методов для повышения качества и увеличения продолжительности жизни. А для лиц молодого возраста изучение скорости старения важно для своевременной коррекции морфофункциональных возможностей организма с целью улучшения состояния здоровья.

Проблема исследования скорости старения организма женского населения, проживающего в экстремальных климатогеографических условиях Республики Саха (Якутия), стоит особенно остро и вызывает широкий научно-практический интерес [3]. В настоящее время в связи с недостаточностью единых критериев определения скорости старения организма, возникает необходимость определения биомаркеров скорости старения, характерных для конкретной гендерной и этно-территориальной группы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель: выявление антропометрической характеристики женщин якутской национальности (от 18 до 89 лет) в зависимости от варианта скорости старения. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести антропометрическое обследование женщин якутской национальности от 18 до 89 лет.
2. Вычислить коэффициент скорости старения женщин и определить вариант скорости старения.
3. Провести сравнительный анализ компонентного состава тела, ИМТ женщин в зависимости от варианта скорости старения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено антропометрическое обследование 1900 женщин якутской национальности 18-89 лет, постоянно проживающих в Якутии. В работе использована возрастная периодизация онтогенеза человека, принятая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АН СССР (1965). Обследованные женщины относились к следующим возрастным группам:

- юношескому возрасту (18-20 лет) – 644;
- первому периоду зрелого возраста (21-35 лет) – 305;
- второму периоду зрелого возраста (36-55 лет) – 476;
- пожилому возрасту (56-74 лет) – 284;
- старческому возрасту (75-89 лет) – 191.

Этническая принадлежность женщин устанавливалась на основании анкетных данных. Работа проводилась после получения положительного решения локального этического комитета Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН. Материал был собран во время профилактических медицинских осмотров населения разных районов Якутии (Центральная, Вилюйская, Северная, Южная группы районов). Обследования проведены после получения письменного согласия участников научного исследования. Были соблюдены критерии исключения: наличие на момент обследования острых и обострения хронических заболеваний, беременности, отказа от обследования.

Антропометрические измерения проводились по методике В.В. Бунака (1941) [4], принятой в НИИ Антропологии МГУ (1981). Определены длина и масса тела. Толщина кожно-жировых складок измерялась методом калиперометрии (кожно-жировые складки плеча спереди, сзади, предплечья, спины, грудной клетки, живота, бедра и голени). Обхватные размеры тела определены сантиметровой лентой с точностью до 0,2 см (обхват плеча, предплечья, запястья, бедра,

голени и обхват над лодыжками). Дистальные диаметры плеча, запястья, бедра, лодыжки измерены скользящим циркулем. Абсолютные значения основных компонентов тела (общее количество жира, мышечной ткани, костной ткани) рассчитывались по формуле Matiegka [5].

Общее количество жировой массы тела вычислялось по формуле:

D= d x S x k

где D - общее количество жира (кг), d - средняя толщина слоя подкожного жира вместе с кожей (мм), S - поверхность тела (см^2), K –константа, равная 0,13.

Средняя толщина слоя подкожного жира вместе с кожей определялась по формуле:

$$d = \frac{d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6 + d_7 + d_8}{16}$$

где d1-d8 -толщина кожно-жировых складок на плече спереди и сзади, предплечье, спине, животе, бедре, голени и груди (мм).

Абсолютное количество мышечной массы тела определялось по формуле:

$M = L \times r^2 \times k$

где M - абсолютная масса мышечной ткани (кг), L - длина тела (см), r - среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени без подкожного жира и кожи (см), k – константа, равная 0,5.

При этом r рассчитывался следующим образом:

$$r = \frac{\Sigma \text{ обхватов (плеча, предплечья, бедра, голени)}}{25{,}12} - \frac{\Sigma \text{ кожно-жировых складок напредплечье, плече, бедре, голени}}{100}$$

Абсолютное количество костного компонента тела вычислялось по формуле:

$Q = L \times O^2 \times k$

где Q - абсолютная масса костной ткани (кг), L - длина тела (см), O^2- квадрат средней величины дистальных диаметров плеча, предплечья, бедра, голени, k - константа, равная 1,2. Для сопоставления относительных значений компонентов тела определялись значения компонентов в процентах к весу тела по формуле:

% компонента = общее количество компонента x 100/W,

где W - вес тела (кг).

Проведено определение индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

ИМТ=МТ/Р^2

где МТ – масса тела (кг), Р – длина тела (м). ИМТ менее 18,5 расценивалась как недостаток массы тела [6]. Значения ИМТ от 18,5 до 25,0 считались как нормальная масса тела, от 25,0 до 30,0 - избыточная масса тела, более 30,0 - ожирение.

Для определения варианта скорости старения (Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б., 2010) вычислялся коэффициент скорости старения (КСС) [7]:

КСС жен = (ОТ x МТ) / (ОЯ x Р^2 x(14,7 + 0,26 x РЛ + 0,001 x РЛ ^{2})

где ОТ – обхват талии (см), МТ – масса тела (кг), ОЯ – обхват ягодиц (см), Р – длина тела (м), РЛ – разница между календарным возрастом и возрастом онтогенетической нормы. Соответственно рекомендациям авторов методики, возраст онтогенетической нормы считался равным возрасту 18 лет. В зависимости от величины КСС женщины были распределены на группы по вариантам скорости старения. При значении КСС менее 0,95 скорость старения расценивалась как замедленная, при КСС от 0,96 до 1,05 –вариант нормальной скорости старения, при значении КСС более 1,05 – вариант скорости старения расценивался как ускоренный.

Полученный материал обработан методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ SPSS 17,0. Определялись характер распределения каждого признака с последующим расчетом величины M и ее ошибки m, среднего квадратичного отклонения δ [8]. В работе использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Для сравнения показателей двух групп был использован U-критерий Mann-Whitney, для анализа показателей нескольких групп – H-критерий Kruscal-Wallis. Для оценки межгрупповых различий относительных показателей использованы критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2). Различия признавались статистически значимыми при $p<0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение коэффициента скорости старения женщин выявило возрастные особенности распределения вариантов скорости старения (рис.1). Женщины юношеского, первого и второго периодов зрелого возраста значимо чаще имели нормальный вариант скорости старения от 45,3% до 69,7% (χ^2=12,538-270,143, $p<0{,}001$; критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0{,}01$ составляет 6,635). Замедленный вариант старения достоверно чаще встречался у женщин пожилого и старческого возраста (84,9% и 93,8% соответственно). Ускоренный вариант старения у женщин юношеского, первого и второго периодов зрелого возраста регистрировался от 24,7% до 33,1%. В пожилом возрасте наблюдалось резкое уменьшение доли лиц с ускоренным вариантом старения. В старческом возрасте женщины с ускоренным вариантом старения не выявлены. Данный факт, возможно, связан с недожитием лиц с ускоренным вариантом старения до старческого возраста.

Проведен сравнительный анализ распределения женщин Якутии с разными вариантами старения с аналогичными показателями женщин Красноярского края [9] и Республики Хакасия [10]. Установлено, что процент лиц с ускоренным вариантом старения значимо меньше у женщин Якутии при сравнении с показателями женщин Красноярского края во всех изученных возрастных периодах. Показатели женщин юношеского и первого периода зрелого возраста Республики Хакасия имели статистически значимо

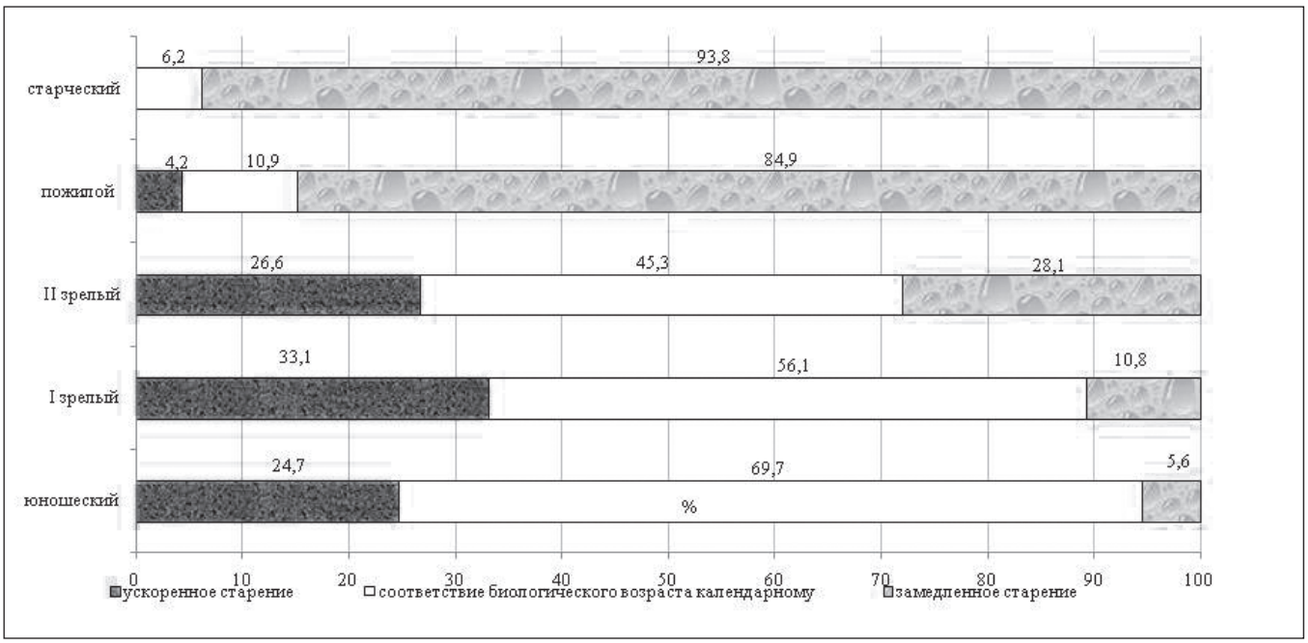


Рисунок 1. Распределение вариантов скорости старения среди якуток разных возрастных групп

большую долю лиц с замедленным вариантом старения (80,0% в юношеском, 63,9% в первом зрелом возрасте). Большинство женщин Хакасии второго периода зрелого возраста, в отличие от женщин Якутии, имели ускоренный вариант старения (65,4% против 26,6%).

В мировой научной литературе изучение биологического возраста человека проводится разными методами, которые основаны на анализе морфологических, физиологических, биохимических, психоэмоциональных и других показателей организма человека [11, 12]. Определение скорости старения организма на основе габаритных параметров тела, предложенное российскими учеными Горелкиным и Пинхасовым, практикуется на территории России. В связи с этим сравнение полученных нами данных проводилось с результатами исследований проведенных по аналогичной методике.

Дана антропометрическая характеристика женщин с разными вариантами скорости старения (табл.1). Длина тела женщин 18-20 лет в зависимости от варианта скорости старения достоверно не различалась. Анализ показателей массы и компонентного состава тела выявил, что женщины юношеского возраста с ускоренным вариантом старения имели значимо большую массу тела, чем женщины с другими вариантами скорости старения. Относительная масса жирового компонента тела имела достоверно большее значение у лиц с ускоренным вариантом старения ($p<0,001$). Большие параметры относительной массы мышечного компонента тела определены у женщин с замедленным вариантом старения (40,1%).

Выявленные особенности антропометрических параметров женщин юношеского возраста в зависимости от варианта скорости старения характерны и для других возрастных групп. Масса и процент жирового компонента тела были значимо выше у представительниц с ускоренным вариантом старения во всех изученных возрастных группах. Доля мышечного компонента тела достоверно больше у лиц с замедленным вариантом старения. Данные антропометрические показатели в совокупности с другими параметрами могут быть использованы как биомаркеры скорости старения женского организма.

Проведен анализ индекса массы тела всех обследованных женщин в зависимости от возраста и варианта скорости старения. В юношеском возрасте женщины с замедленным вариантом старения в 59,0% случаев имели нормальный ИМТ, у 41,0% женщин выявлен недостаток массы тела. Все женщины 18-20 лет с соответствием биологического возраста календарному имели ИМТ в рамках нормальных его значений. У женщин данного возрастного периода с ускоренным вариантом старения были выявлены все виды ИМТ: ХЭН – 1,6%, нормальный – 64,3%, избыток массы тела – 27,9% и ожирение – 6,2%. ИМТ женщин первого периода зрелого возраста с замедленным и нормальным вариантами скорости старения достоверно не различался, и большинство обследованных имели нормальный ИМТ (63,6% и 78,0% соответственно). Избыточная масса тела и ожирение в этих группах женщин не выявлены. Женщины с ускоренным вариантом старения в 28,6% случаев имели избыточную массу тела, а в 4,3% - ожирение. Анализ ИМТ среди женщин второго периода зрелого возраста показал, что у женщин с замедленным и нормальным вариантами скорости старения значимо чаще определятся нормальный ИМТ (85,8% и 74,1% соответственно). Обследованные с ускоренным вариантом старения в 54,4% случаев имели избыток

Таблица I. Антропометрические показатели якуток в зависимости от варианта скорости старения

	Параметры	Длина тела, см	Масса тела, кг	Относительная масса, %		
				жировой ткани	мышечной ткани	костной ткани
18-20 лет	Замедленный (n=36)	161,5 [160,0;167,0]	50,0 [49,0; 53,0]	24,9 [23,7;26,9]	40,1 [33,7; 42,9]	12,8 [12,3;13,6]
	Нормальный (n=449)	160,1 [157,0; 163,5]	51,0 [47,0; 55,6]	25,9 [23,0; 29,6]	37,9 [35,2; 40,6]	13,0 [12,2;13,9]
	Ускоренный (n=159)	159,7 [157,2;162,8]	60,5 [55,2; 67,0]	31,0 [28,5; 33,2]	37,2 [34,5; 39,2]	11,6 10,6; 12,7]
	Уровень значимости	p=0,865	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
21-35 лет	Замедленный (n=33)	160,3 [157,9;162,6]	46,0 [42,6;50,3]	24,5 [19,1;26,0]	38,8 [37,4;41,3]	17,4 [14,9;18,7]
	Нормальный (n=171)	159,9 [154,6;163,6]	51,0 [47,5;55,2]	24,1 [20,6;28,5]	39,8 [38,8;41,4]	15,9 [15,2;17,4]
	Ускоренный (n=101)	158,4 [155,2;162,3]	60,3 [55,1;65,2]	30,1 [24,3;35,3]	38,2 [34,6;41,1]	14,5 [12,9;15,5]
	Уровень значимости	p=0,071	p<0,001	p<0,001	p=0,002	p<0,001
36-55 лет	Замедленный (n=134)	157,0 [154,0;160.5]	52,0 [49,0;56,0]	28,1 [23,7;31,9]	39,5 [36,4;41,9]	16,0 [15,3;17,2]
	Нормальный (n=216)	159,6 [153,7;163,4]	60,0 [55,3;63,1]	30,8 [24,8;33,1]	39,1 [37,2;41,0]	15,3 [14,2;15,9]
	Ускоренный (n=126)	157,5 [155,2;161,9]	70,0 [64,0;76,0]	35,5 [32,5;39,2]	35,0 [32,2;37,8]	13,5 [12,6;14,3]
	Уровень значимости	p=0,200	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
56-74 лет	Замедленный (n=241)	153,0 [150,0;157,5]	60,3 [54,8;65,3]	27,9 [24,6;33,9]	33,2 [31,2;36,9]	15,4 [14,4;16,7]
	Нормальный (n=31)	158,1 [153,9;158,6]	76,4 [75,6;80,2]	31,4 [29,5;33,4]	32,6 [29,7;33,7]	14,2 [13,8;14,9]
	Ускоренный (n=12)	154,4 [152,2;158,7]	83,6 [79,8;85,9]	33,2 [30,6;34,8]	32,4 [29,1;33,8]	11,7 [10,8;13,4]
	Уровень значимости	p=0,007	p<0,001	p=0,007	p=0,021	p<0,001
75-89 лет	Замедленный (n=179)	150,3 [146,1;152,2]	50,4 [43,7;65,0]	22,8 [21,3;25,8]	32,9 [31,4;35,6]	17,2 [14,5;18,2]
	Нормальный (n=12)	151,3 [148,3;153,1]	61,2 [49,5; 64,7]	27,8 [23,6; 28,2]	31,5 [30,7; 35,3]	15,3 [11,4;17,8]
	Уровень значимости	p=0,172	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание: p - уровень значимости различий с использованием критерия Kruscal-Wallis

массы тела, а в 31,9% - ожирение. Пожилые женщины с ускоренным вариантом старения в 100,0% случаев имели ожирение. У всех женщин старческого возраста определен нормальный ИМТ.

Таким образом, среди женщин с ускоренным вариантом старения во всех возрастных периодах определен больший процент избыточной массы тела и ожирения по сравнению с ИМТ женщин с замедленным и нормальным вариантом скорости старения.

ВЫВОДЫ

Антропометрическое исследование женщин якутской национальности от 18 до 89 лет выявило возрастные особенности распределения вариантов скорости старения. Преобладающим вариантом старения среди женщин юношеского, первого и второго периодов зрелого возраста являлся нормальный вариант скорости старения, а среди женщин пожилого и старческого возраста - замедленный вариант старения. Доля ускоренного варианта старения достоверно снижается в старших возрастных группах до полного исчезновения в старческой возрастной группе. Сравнение показателей биологического возраста женщин, проживающих в разных регионах России, выявило наличие этно-территориальных особенностей распределения вариантов скорости старения. Дана антропометрическая характеристика женщин с разными вариантами скорости старения в

зависимости от возраста. Анализ показателей массы и компонентного состава тела выявил, что женщины с ускоренным вариантом старения имели значимо большую массу тела, относительную массу жирового компонента, чем женщины с другими вариантами скорости старения. Значимо большие показатели относительной массы мышечного компонента тела определены у женщин с замедленным вариантом старения. Проведенный анализ индекса массы тела всех обследованных женщин в зависимости от возраста и варианта скорости старения выявил, что среди женщин с ускоренным вариантом старения значимо чаще наблюдаются лица с избыточной массой тела и ожирением. Нормальная масса тела достоверно чаще выявлена у женщин с нормальной и замедленной скоростью старения во всех изученных возрастных группах.

Данные антропометрические показатели в совокупности с другими параметрами могут быть использованы как биомаркеры скорости старения женского организма.

Работа выполнена в рамках НИР «Многофакторное исследование состояния здоровья коренного и пришлого населения РС (Я) с целью оптимизации региональных программ по улучшению качества жизни жителей республики с учетом территориальных, этнических особенностей в условиях современного социально-экономического развития» Программы комплексных научных исследований в Республике Саха (Якутия), направленных на развитие ее производительных сил и социальной сферы на 2016-2020 годы» , госконтракт 6512.

REFERENCES

1. Anisimiv VN, Septov VJu, Finagentov AV et al. Novyj etap razvitia gerontologii I geriatrii v Rossii: problem sozdania sistemy geriatricheskoj pomoshchi. Chast 2. Struktura sistemy, nauchnyj podhod. Uspiehi gerantologii. 2017; 30(4): 486-497.
2. Viazmin AM, Zaroslikova LA, Shchukina EG, et al. Vozrast chelovieka: sistemnyj podchod. Arhangielsk, 2010.
3. Problemy vozrastnoj patologii v Arkticheskom regionie: biologicheskije, klinicheskije i socyalnyje aspiekty: sbornik tezisov, statej rossijskoj nauch.-prakt. Konfer.s mezdunar. uchastijem. Yakutsk, 2016.
4. Bunak VV, Antropomietria. M.: Narkompros RSFSR, 1941; 368.
5. Martirosov EG, Nikolajev DV, Rudnev SG. Technologii I metody opredelenia sostava tela chelovieka. Moskva, „Nauka" 2006;248.
6. Maternal anthropometry for prediction of pregnancy outcomes: memorandum from a USAID/WHO/PAHO/Mother Care meeting. Bull. Word Health Organ. 1991; 69(5): 523-532.
7. Gorelkin AG, Pinhasov BB. Sposob opredelenia biologicheskogo vozrastachelovieka I skorost staenia: pat.2387374 Ros.Federacia: МПК A61B5/107 / zajavitel I patentoobladatel ь ГУ НЦКЭМ СО РАМН. - №2008130456/1; zajavl. 22.07.2008; opubl. 27.04.2010. Biul.12.
8. Lang TA, Sesik M. Kak opisyvat statistiku v medicynie. M.: Prakticheskaja Medicyna, 2011.
9. Sindiejeva LV, Nikolajev VG, Pietrova MMi dr. Koeficyjent skorosti starenia – odin iz markierov v ocenkie fiziczeskogo zdorovia naselenia. Sibirskoje medicynskoje obozrenije. 2016; 6: 52-59.
10. Gladkaja VS, Yakisheva LH. Sviaz biologiczeskogo vozrasta, skorosti starenia organizma s zabolevaniami zhenskoj reproduktivnoj sistemy. Vesnik Khasskogo gosudarstviennogo universitieta im.N.F. Katanova. 2016; 18: 110-114.
11. Zhang W, Zhu SY, Bai XJ [et al.] Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation. Age (Dordr). 2014; 36(3): 9639.
12. Faïn IA, Kuznik BI, Kaminskiĭ AV [et al.] SKF index as a new non-invasive parameter for the evaluation of the biological age for healthy and sick people. Adv. Gerontol. 2012; 25 (3): 386–393.

Вклад авторов:
В порядке очередности авторства

Конфликт интересов:
Авторы не заявляют о конфликте интересов

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
Алла Б. Гурьева
ул. Кулаковского 34, 677013, Якутск, Российская Федерация
тел: +79246638386
e-mail: guryevaab@mail.ru

Прислана: 24.08.2018
Утверждена: 12.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

AGE RELATED CHARACTERISTICS OF COGNITIVE CHANGES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

CHARAKTERYSTYKA ZMIAN FUNKCJI POZNAWCZYCH W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Vladyslav V. Bezrukov[1], Natalia Yu. Bachinskaya[1], Oksana O. Kopchak[1,2], Victor O. Kholin[1], Oleksandr R. Pulyk[3]
[1]DEPARTMENT OF AGE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM, D.F. CHEBOTAREV INSTITUTE OF GERONTOLOGY OF NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE, KYIV, UKRAINE
[2]DEPARTMENT OF NEUROLOGY, KYIV MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE
[3]DEPARTMENT OF NEUROREHABILITATION, UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHHOROD, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: According to World Health Organization (WHO) forecasts, by 2050 the number of people suffering from dementia will constitute about 150 millions in the world. Nowadays, Alzheimer's disease plays the leading role in dementia emergence; it is the cause of age related dementia in 60% of cases.

The aim: This study aimed to assess the age related cognitive changes in patients with metabolic syndrome (MetS).

Materials and methods: 503 patients aged 45 to 89 years with chronic cerebral ischemia were included into the study. All the patients were divided into two groups: group 1 - without MetS (n = 198), group 2 - with MetS (n = 305). Patients of both groups were divided into 3 age subgroups: 1st - 45-59, 2nd - 60-74, 3rd - 75-89 years old.The MetS was defined according to the criteria of the American Heart Association, the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity. To evaluate patients' cognitive functions wide range of neuropsychological tests were used.

Results: Patients of both groups had significant age related cognitive deficit. MetS patients of all age subgroups with mild cognitive impairment syndrome revealed a significant decline of immediate and delayed memory on the verbal stimuli (especially in patients of elderly and senior age groups), the rate of sensorimotor reactions, mental capacity, and the active attention amount in comparison to the patients without MetS. MetS patients with dementia of the middle age had significantly lower parameters of immediate and delayed memory on the verbal stimuli, the rate of sensorimotor reactions, mental capacity, and the active attention amount in comparison to the patients without MetS but with dementia.

Conclusions: The presence of MetS was associated with more pronounced cognitive decline in the patients, concerning different aspects of memory, attention and executive functions.

KEY WORDS: cognitive impairment, age, metabolic syndrome

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1515-1523

INTRODUCTION

The past century was characterized by significant demographic shifts and by the increase of older age groups proportion among the population. Cognitive decline and dementia are significant health issues given the aging of the world population [1]. The nature of structural and functional, metabolic, neurotransmitter, biochemical and hemodynamic changes of the central nervous system during aging is the background for the development of a number of age related diseases, which are accompanied by the impairment of higher mental functions of varying degrees. According to World Health Organization (WHO) forecasts, by 2050 the number of people suffering from dementia will constitute about 150 millions in the world. Nowadays, Alzheimer's disease plays the leading role in dementia emergence; it is the cause of age related dementia in 60% of cases [2,3]. In a number of countries, the cerebrovascular disease is the second recorded cause of dementia after Alzheimer's disease in people of the elderly and senior age [2,3,4]. Cerebrovascular disease can lead to the development of significant cognitive impairment (CI) even in the absence of dementia [5]. The term 'vascular cognitive impairment' (VCI) was suggested for the indication of CI associated with vascular risk factors [6,7]. Clinically, VCI syndrome includes a wide range of cognitive and behavioral disorders, ranging from mild cognitive impairment (MCI) to vascular dementia [8].

It is clear that individual cardiovascular events and risk factors are associated with lowered cognition and dementia; and a growing research literature suggests that multiple vascular risk factors may have an additive adverse effect on cognition, resulting in increased risk for dementia [9]. The problem of MetS is of concern partly because it represents a cluster of risk factors for morbidity and mortality [10] and partly because these risk factors may interact in a synergic manner to influence cognition in a negative way. MetS has been defined as a cluster of the following risk factors: central obesity, elevated blood pressure, dyslipidemia (elevated triglycerides and lowered high-density lipoprotein cholesterol), and insulin resistance [11]. Detection of MetS is based on the presence of

obesity (body mass index > 30 kg/m2 or waist circumference -94 cm for Europeans, Sub-Saharan African, Eastern Mediterranean or Middle East males and-80 cm for European, Sub-Saharan African, Eastern Mediterranean or Middle East females; 90 cm for South Asian, Central or South American or Chinese males and 80 cm for South Asian, Central or South American or Chinese females; 85 cm for Japanese males and 90 cm for Japanese females) and 2 or more of the following: (1) increased plasma triglyceride level (150mg/dL) or medication therapy for this condition; (2) reduced HDL level (<40 mg/dl in males and <50 mg/dL in females) or specific drug treatment; (3) high blood pressure (130x85 mmHg) or medication treatment and (4) raised fasting plasma glucose (100 mg/dL) [12]. Obesity, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance have been associated with an increased risk of cognitive impairment or dementia [13,14,15]. A promising area of preventive strategies for CI is the modification of cardiovascular risk factors - such as hypertension, hyperlipidemia, obesity, diabetes mellitus, carbohydrates intolerance, which play a key role in the development of cognitive deficits [16,17].

THE AIM

So far, the link between the MetS and the CI has not been sufficiently studied in aging; there are contradictory data in the literature on the impact of MetS on the CI severity [18,19,20,21,22,23,24,25,26]. Therefore, the objective of the study is to find out the age related characteristics of the cognitive changes in patients with MetS.

MATERIALS AND METHODS

Five hundred and three patients aged 45 to 89 years old with chronic cerebral ischemia were examined. The patients were divided into two groups: group1 - without MetS (n = 198), group 2 - with MetS (n = 305), comparable according to age, sex and education level. MetS was defined according to the National Heart, Lung and Blood Institute criteria, the American Heart Association, the World Heart Federation, the International Atherosclerosis Society, and the International Association for the Study of Obesity in the presence of three or more of the following factors in the patient: arterial hypertension (BP> 130/85 mm Hg) or hypotensive drugs use, obesity (waist circumference> 94 cm in men,> 80 cm in women) and dyslipidemia (increased serum triglyceride levels ≥ 1.7 mmol / L or normal triglyceride level under appropriate treatment; lowering the level of high density lipoproteins (HDL) <1 mmol / L for men and <1.3 mmol / L for women or normal HDL under appropriate treatment), increased blood glucose levels ≥5.6 mmol / L or hyperglycaemia therapy [11].

Patients in both clinical groups were also divided into 3 age subgroups: 45-59 - middle aged, 60-74 of elderly age, and 75-89 years old –senior patients. In the group of patients without MetS, there were 76 middle-aged, 84 elderly patients and 38 senior patients. The age composition of patients' group with MetS was as follows: 108 middle-aged patients, 165 patients of the elderly age, 32 patients of senior age.

General clinical, neurological, laboratory and instrumental examinations were done, including anthropometric examination (body mass index - BMI, waist circumference), determination of blood lipid profile (lipidogram) and concentration of the thyroid gland hormones in the blood, magnetic resonance imaging of the brain. To evaluate patients' cognitive functions the MMSE/ Mini Mental State Examination Scale (assessing patient's ability in time and place orientation, short-term, long-term memory status, speech function, gnosis, praxis) [27]; the method of 10 words learning (studying the processes of memorizing, storing and reproducing information); the PALT/The Paired Associates Learning Test (learning the immediate and delayed recognition memory on the verbal stimuli [28]; the Schulte tables (determining the rate of sensorimotor reactions, mental performance and attention) were used. According to MMSE, scores of 29-30 were considered as the absence of cognitive impairment, scores of 28-27 - pre-mild cognitive impairment (pre-MCI), 25-26 - mild cognitive impairment (MCI), scores of ≤24 points - dementia.

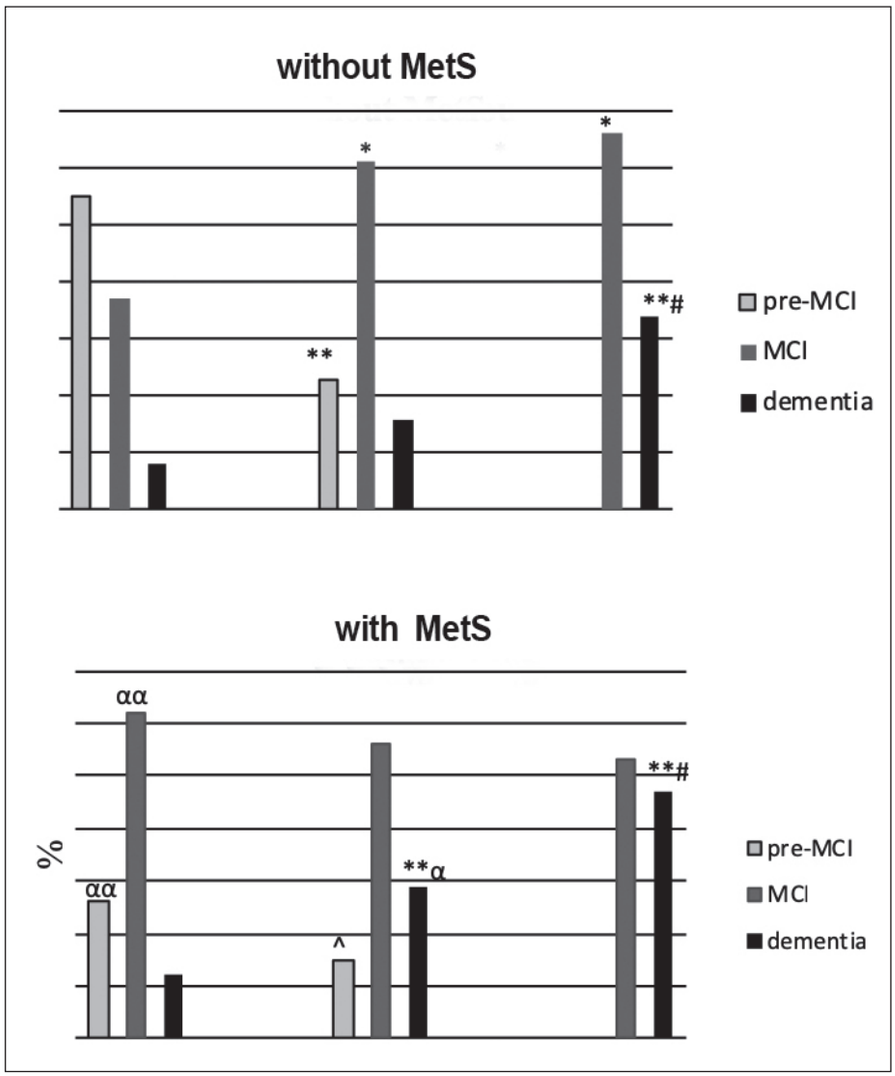
While processing the statistical data of the obtained results, the validity of the difference between the average quantitative values of the two samples was determined according to the Student's t-test. The characteristics of the study sample were compared using $\chi 2$ tests for dichotomous variables. The Pearson's correlation coefficient (r) was used to determine the nature and extent of the association between the different data. A value of p<0,05 was considered statistically significant.

Ethical approval (Protocol No.11 from 23 of September 2016) was obtained from the Bioethics Commission of the D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine. All study participants or their proxies signed informed consent forms.

RESULTS

Patients in both clinical groups reported a decline of memory and attention to recent events, current events, names, dates, and so on. Patients with MetS and without MetS complained of increased irritability, general weakness and increased fatigue, decreased physical and mental performance, mood swings. Sleep disorders were more common among the patients with MetS and consisted of difficulty falling asleep, superficial and intermittent sleep, and early awakening, short sleep, obstructive sleep apnea syndrome. In addition, patients noted postsomnic disorders - low quality of wake-up time after sleep onset, unrefreshing sleep, increased wake-up time after sleep onset and lack of energy, increased drowsiness during the daytime shift work. Patients with MetS were significantly more likely to complain of numbness of the limbs in comparison to the patients without MetS (P <0.001).

During neurological examination focal neurologic deficits ranged from 9 to 61%, and included hyperreflexia, ataxia, disorders of sensitivity in patients with MetS. Sensitivity disturbances were significantly more frequent (P <0.001) in patients with MetS (60.7%) in comparison to patients without MetS (25.3%) and manifested mainly as



*- P <0.05, ** - P <0.001 in comparison to the corresponding subgroup of middle-aged patients within each clinical group, # - P <0,05 in comparison to the corresponding subgroup of the elderly patients within each clinical group, α - P <0,05, αα - P <0,001 in comparison to the appropriate subgroup of patients without MetS

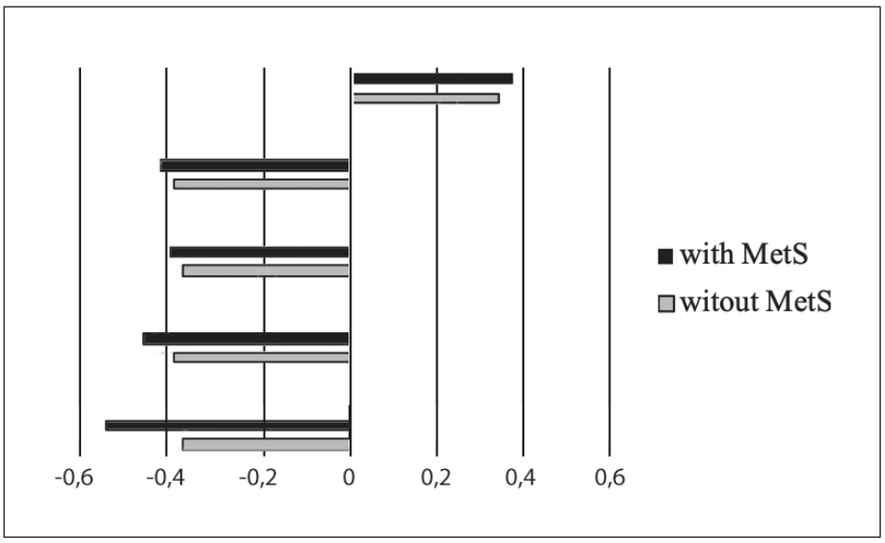
Fig. 1. Frequency of pre-MCI (light columns), of MCI syndrome (shadow columns) and dementia (dark columns) in patients with and without MetS.

paresthesias in the distal limb parts in the form of creeps, light face and limbs numbness.

There was analyzed the CI frequency of different severity in patients without and with MetS, depending on their age. In particular, pre-MCI syndrome was significantly more common in middle-aged patients without MetS as compared to the elderly patients'group ($\chi2$ = 18.0, P <0.001). MCI syndrome was significantly more frequent ($\chi2$ = 9.1, P <0.01) in the elderly patients in comparison to middle-aged patients without MetS. When comparing patients of senior and middle-aged groups without MetS, MCI ($\chi2$ = 8.5, P <0.01) and dementia ($\chi2$ = 12,6, P <0,001) were significantly more common in patients of senior age, whereas pre-MCI cases were predominant in middle-aged patients ($\chi2$ = 33,2, P <0,001).While comparing senior and elderly patients' groups without MetS, pre-MCI ($\chi2$ = 10.1, P <0.01) was more commonly found in elderly people, dementia was significantly higher in senior patients ($\chi2$ = 4.7, P <0.05). There was no significant difference in the MCI frequency ($\chi2$ = 0,3, P> 0,05) in patients of elderly and senior age groups without MetS (Fig. 1).

Patients with MetS of middle age were significantly more likely to have pre-MCI as compared to the elderly patients ($\chi2$ = 4.8, P <0.05). There was no significant difference in the frequency of MCI ($\chi2$ = 1.1, P> 0.05) in patients with MetS of middle and elderly age. Dementia was significantly more likely to be detected ($\chi2$ = 10.9, P <0.001) among elderly patients with MetS as compared to the middle-aged ones. When comparing the senior and middle-aged patients with MetS, middle aged patients were more likely to have pre-MCI ($\chi2$ = 10.4, P < 0.01), the dementia was significantly more common in the senior ones ($\chi2$ = 18.7, P <0.001. There was no significant difference in the frequency of MCI in the senior and middle-aged patients with MetS ($\chi2$ = 0.8, P> 0.05). When comparing senior and elderly patients with MetS, patients of the elderly age had significantly more common pre-MCI ($\chi2$ = 5.6, P <0.05), whereas dementia was significantly more common in patients of senior age ($\chi2$ = 3.9, P <0.05). There was no significant difference in the frequency of MCI in elderly and senior patients with MetS ($\chi2$ = 0.1, P> 0.05) (see Fig. 1).

In both groups of patients with MetS and without it, there was established a statistically significant (P <0.001)



I - MMSE score;
II - 10 words learning test (words);
III- PALT immediate memory (words);
IV – PALT delayed memory (words);
V- the Schulte tables (time indicators, which were evaluated when performing a special neuropsychological task)

Fig. 2. Correlation coefficient between age of patients without (light columns), with (shadow columns) MetS and the parameters of the neuropsychological tests.

negative correlation between patient's age and MMSE score, parameters of short-term verbal and semantic memory and attention; the immediate and delayed memory amount on verbal stimuli, a score on the clock drawing test. Also, a reliable (P <0.001) positive correlation was found out between patients' age and time indicators, which was evaluated when performing a special neuropsychological task with the use of Schulte tables (Fig. 2). Consequently, there was found significant influence of age on the cognitive functions of patients with and without MetS.

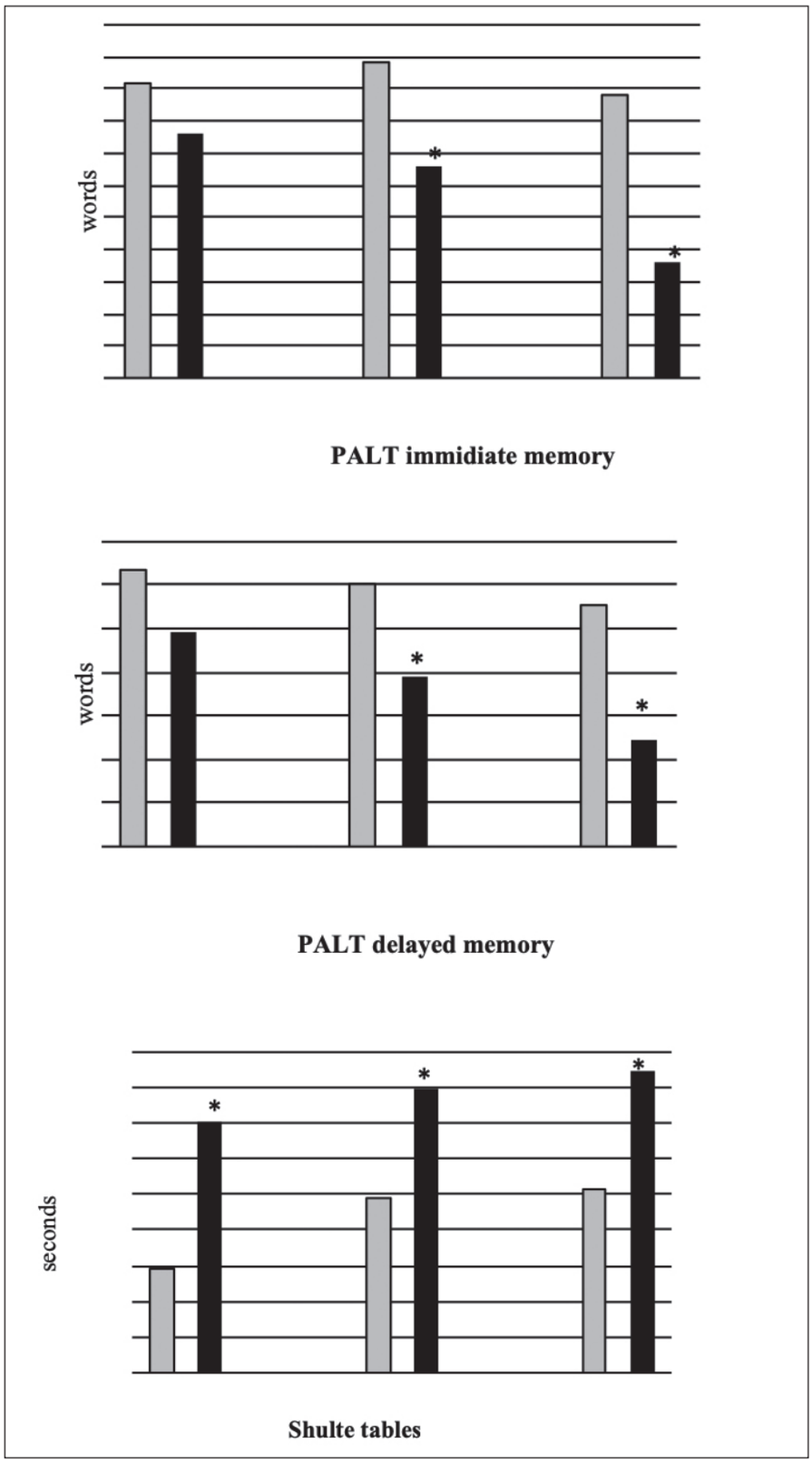
Some difference was found between groups of patients with MetS and without it but with MCI by means of a number of MMSE subtests (time orientation, space orientation, three words memorising, attention and counting, three words reproduction). Based on the analysis of MMSE subtests parameters, we found out that the subgroup of middle-aged patients with MetS had significantly lower parameters of short-term memory ($\chi2$ = 32.7, P <0.001) as compared to patients without MetS, according to such subtest as three words memorizing ($\chi2$ = 4.14, P <0.05), evaluation of attention and counting, reproduction of the verbal material ($\chi2$ = 15.1, P <0.001). In the subgroup of elderly patients with MetS in comparison to the patients without MetS, there were determined significantly lower parameters of short-term memory ($\chi2$ = 6.2, P <0.01) according to two subtests: three words memorizing subtest and reproducing the verbal material when refocusing ($\chi2$ = 7,4, P <0,01) and the subtest of three words reproduction. Among patients of senior age with MetS, as compared to patients without MetS, there was found out a significant deterioration according to 2 subtests such as orientation in time ($\chi2$ = 5.2, P <0.05), reduction of short-term memory ($\chi2$ = 14.7, P <0.001) with the help of three words memorizing subtest. There was no significant difference in parameters between the senior patients'with MetS and without MetS according to the other MMSE subtests (P> 0.05).

Taking into consideration the MMSE subtest profile, patients with MetS and MCI of different age groups had significantly worse short-term memory parameters than the patients without MetS. The middle-aged and elderly patients had identical changes in the cognitive profile, whereas it varies in the patients with MetS of senior age due to the increased deteriorations in time orientation in addition to the short- memory decline.

Based on the results of wide range of neuropsychological tests in the MCI patients it was found out that the parameters of immediate and delayed memory according to PALT were not significantly different in the subgroup of middle-aged patients with and without MetS. Patients of the elderly and senior age with MetS and MCI had significantly (P <0.001) worse parameters of immediate and delayed memory according to PALT as compared to patients without MetS (Fig. 3).

The patients with MetS and MCI syndrome from all three age groups, required significantly more (P<0.001) time to perform a special neuropsychological task according to Schulte tables as compared to the patients without MetS but with MCI syndrome (Fig. 3), indicating a decrease of psychomotor reactions rate and attention.

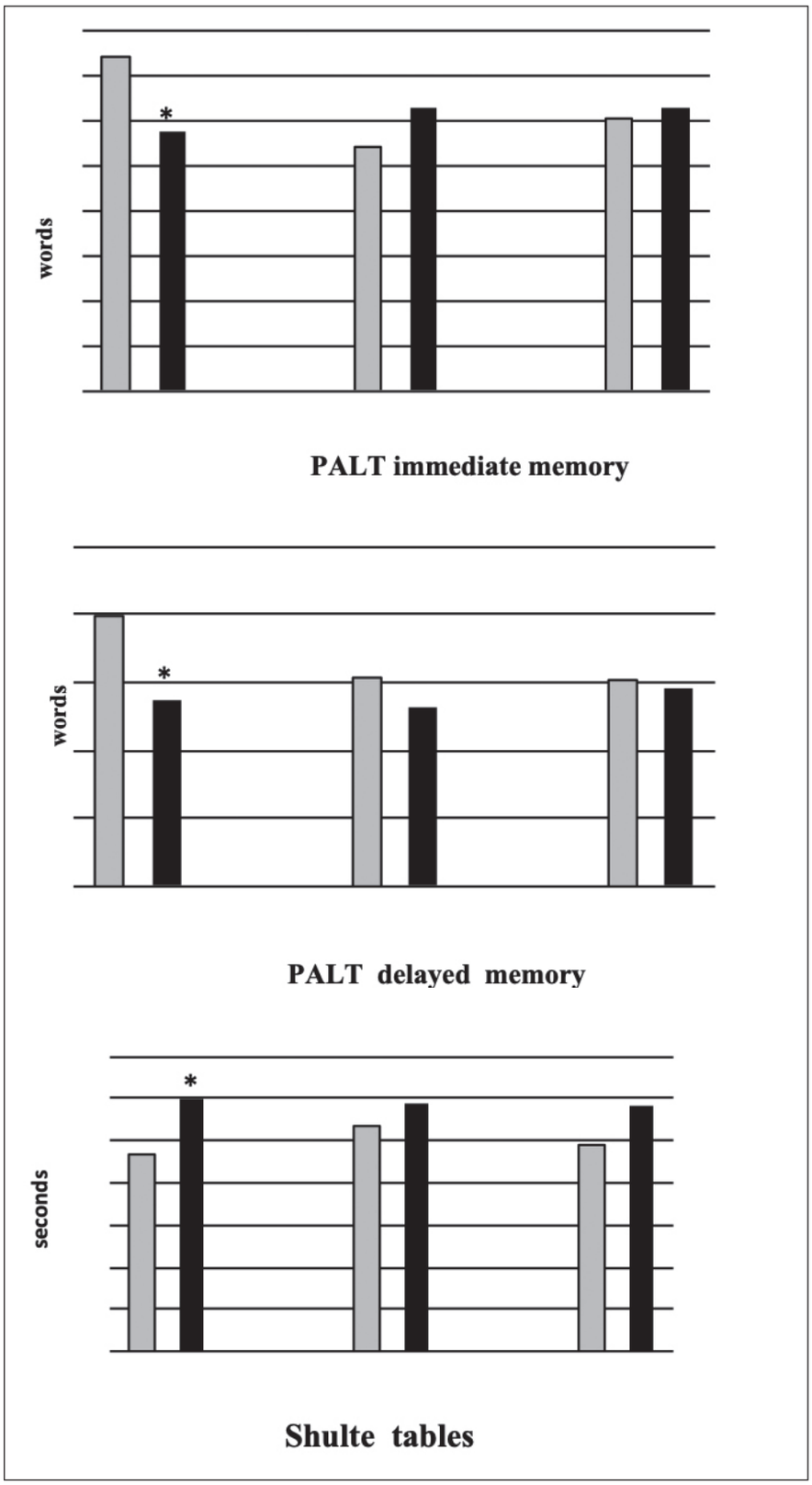
Considering the significant negative impact of cognitive decline and especially of dementia on the patients' life quality, we analyzed cognitive functions in patients with dementia, depending on age and the presence of MetS. In the middle age subgroup of patients with dementia the mean MMSE score was 22,1$\pm$0,9 in patients without MetS and 21,8$\pm$2,1 in those with MetS (p>0,05). In the subgroup of elderly patients with dementia mean MMSE score depending on the presence of MetS was 21,3$\pm$2,0 (without MetS) and 21,6$\pm$1,9 (with MetS) (p>0,05). In the senior aged patients with dementia there was no significant difference concerning the mean MMSE score depending on the presence of MetS: 21,1$\pm$1,6 (in patients without MetS) and 21,5$\pm$1,9 (patients with MetS) (p>0,05). In evaluation of the MMSE subtest profile, we found out that the middle-aged patients with MetS and dementia as compared to the patients without MetS of the same age were significantly more time-disoriented ($\chi2$ = 6.93, P <0.01). There was no significant difference in the results of other MMSE



* - P <0,05 in comparison to the results of patients without MetS

Fig. 3. Results of the neuropsychological tests obtained in different age groups of patients with MCI syndrome without (light columns) and with (shadow columns) MetS.

subtests performed by middle-aged patients with dementia associated with MetS. While studying the MMSE subtest profile of the elderly patients with dementia, depending on the presence of MetS, it was found out that the patients with MetS in comparison to those ones without MetS, had significantly decresed time-orientation score($\chi 2 = 5.38$, $P < 0.05$), and showed lower results in copying the picture test ($\chi 2 = 5.87$, $P < 0.05$). When evaluating the profile of MMSE



* - P <0,05 as compared to the patients without MS.

Fig. 4. Results of the neuropsychological tests obtained in different age groups of patients with MCI syndrome without MetS (light columns) and with (shadow columns) MetS.

subtest perfomed by the senior patients with dementia, depending on the presence of MetS, it was found out that the patients with MetS as compared to those without MetS, were significantly worse in the subtests of simple sentence writing ($\chi 2 = 4.04$, $P < 0.05$) and copying the picture ($\chi 2 = 4.37$, $P < 0.05$).

Taking into consideration the MMSE data, age related changes in the cognitive profile were of different charac-

ter. In particular, the middle-aged patients with MetS and dementia had significantly declined ability in time-orientation as compared to those ones without MetS; the elderly patients with MetS and dementia as compared to patients without MetS were more time-disoriented and had a declined ability of constructional praxis. The senior patients with MetS in the presence of dementia performed significantly worse subtests on writing a simple sentence and copying the picture as compared to patients without MetS. Consequently, according to MMSE data elderly and senior patients' executive functions with MetS and dementia were more affected.

According to the results of neuropsychological tests of the patients with dementia, it was found out that in the subgroups of the elderly and senior patients with MetS and without MetS, the parameters of immediate and delayed memory according to PALT data did not differ significantly. The middle-aged patients with MetS in the presence of dementia revealed a significant decline ($P<0.05$) of immediate and delayed memory according to PALT data as compared to the patients without MetS (Fig. 4). Patients of the middle-aged subgroup with MetS in the presence of dementia needed significantly more time to perform a special neuropsychological task according to Schulte tables and had significantly lower parameters of the sensorimotor reactions rate ($P <0.001$), as compared to the patients without MetS with dementia (see Fig. 4). At the same time, patients of elderly and senior age with MetS and without MetS in the presence of dementia showed no significant difference according to the above-mentioned neuropsychological tests.

Patients with MetS as compared to the patients without MetS in the presence of MCI syndrome demonstrated a significant decline of the following cognitive functions: immediate and delayed associative recognition memory for verbal stimuli (especially in the elderly and senior age), the sensorimotor reactions rate, attention amount, mental activity in all age subgroups. At the same time, only middle-aged patients with MetS in the presence of dementia revealed a significant decline of immediate and delayed associative memory on verbal stimuli, the rate of sensorimotor responses, mental performance, and attention as compared to the patients without MetS but with dementia. In the elderly and senior age patients with MetS and without MetS in the presence of dementia we found equally decreased parameters of immediate and delayed recognition associative memory on verbal stimuli, rate of sensorimotor reactions, mental performance and attention.

DISCUSSION

Consequently, based on the obtained results, patients with MetS had more affected cognitive functions comparing with patients without MetS, but with chronic cerebral ischemia. There was revealed a significant influence of age on the severity of cognitive impairments - patients of both clinical groups revealed increased cognitive deficit severity. Our findings concerning cognitive decline can be associated with aging changes of the brain, deterioration of the blood supply to the brain, enhancement of neurodegenerative processes on the background of metabolic disorders with involvement of the structures responsible for cognitive functioning. Different data have been presented to explain association between metabolic syndrome and cognitive impairment. Some evidences have emphasized a combination of neuroanatomical and neuroendocrine changes resulting in cognitive deficit [29,30]. In some studies, based on imaging techniques, in those with metabolic syndrome, volume losses- neurodegeneration in the hippocampus and frontal lobes have been clearly discovered leading cognitive problems in affected ones. In fact, in metabolic syndrome, both brain structure and brain lipid metabolism may be affected leading to cognitive impairment [31].

The results of a number of studies correspond to the data obtained by us. In particular, Ashrafi et al. [32] showed a direct association between metabolic syndrome and cognitive impairment, after being adjusted for gender and age. According to the results of Yaffe et al. [33], increased risk for cognitive disorder was directly associated with the number of the components of metabolic syndrome. Chang et al. [34] on Taiwanese older adults revealed that metabolic syndrome remained a major predictor for cognitive impairment by adjusting sex, age, education level, marital status and even apolipoprotein genotype. In a systematic review by Collins et al. [35], the presence of metabolic syndrome was associated with executive cognitive dysfunction and memory deficits for both men and women younger than 75 years, but contradictory results were achieved for the people older than 75 years. In another study by Parnowski et al. [36], dementia was significantly correlated with metabolic syndrome and its components of low HDL cholesterol, and hyperglycemia. In the study of Rubens et al. [37] metabolic syndrome was associated with impaired reading, working memory, and attention among adolescents. According to the data of Harrison et al. [38], the association between MetS and cognitive decline, which has been described in younger populations (<75), was not apparent in the population of individuals aged 85 and older at baseline.

CONCLUSIONS

The presence of metabolic syndrome was related to more pronounced cognitive decline in the patients, especially impairing different aspects of memory, attention and executive functions. The most significant negative impact of MetS on the cognitive functions was found in the middle age subgroup of patients with dementia, concerning deterioration of short-term, immediate and delayed associative memory and parameters of the sensorimotor reactions. Taking into consideration these results more attention should be paid to the MetS risk factors especially in this age group of patients to prevent further deterioration of their cognitive functions.

Other clinical trials should be undertaken to determine if addressing MetS and metabolic-based risk factors through lifestyle modification gives the possibility of slowing down or ameliorating the cognitive aging process itself.

REFERENCES

1. United Nations, World Population Ageing. 2009. http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009_WorkingPaper.pdf/ Accessed 10 August 2010.
2. Cunningham EL, McGuinness B, Herron AP. Pass more Dementia. Ulster Medical Journal 2015; 84(2): 79-87.
3. Kim JH, Go SM, Seo SW et al. Survival in Subcortical Vascular Dementia: Predictors and Comparison to Probable Alzheimer's Disease in a Tertiary Memory Clinic Population. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2015; 40(3-4): 210-221. https://doi.org/ 10.1159/000434626.
4. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: Disease mechanisms and therapeutic implications. Neurotherapeutics 2011; 8: 361-373. https://doi.org/ 10.1007/s13311-011-0047-z.
5. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. Frontiers of Neurology and Neuroscience 2009; 24: 79-85. https://doi.org/ 10.1159/000197886.
6. Roman GC, Sachdev P, Royall DR et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. Journal of the Neurological Sciences 2004; 226 (1-2): 81-87. https://doi.org/ 10.1016/j.jns.2004.09.016.
7. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC et al. National institute of neurological disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. Stroke 2006; 37: 2220-2241. https://doi.org/ 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47.
8. Rincon F, Wright CB. Vascular cognitive impairment. Current Opinion in Neurology 2013; 26 (1): 29—36. https://doi.org/ 10.1097/WCO.0b013e32835c4f04.
9. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. Neurology 2005; 65: 545-551. https://doi.org/ 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.
10. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE et al. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. American Journal of Cardiology 2008; 102: 689-692. https://doi.org/ 10.1016/j.amjcard.2008.05.010.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640-1645. https://doi.org/ 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine 2016; 23(5): 469-80. https://doi.org/ 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
13. Crichton GE, Elias MF, Buckley JD et al. Metabolic syndrome, cognitive performance, and dementia. Journal of Alzheimer's Disease 2012; 30 (2): 77-87. https://doi.org/ 10.3233/JAD-2011-111022
14. Ledreux A, Wang X, Schultzberg M, Granholm AC, Freeman LR. Detrimental effects of a high fat, high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats. Behavioural Brain Research, 2016; 312: 294-304. https://doi.org/ 10.1016/j.bbr.2016.06.012.
15. Pedditizi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systemic review and meta-analysis of longitudinal studies. Age Ageing 2016; 45: 14-21. https://doi.org/ 10.1093/ageing/afv151.
16. Ciobica A, Padurariu M, Bild W, Stefanescu C. Cardiovascular risk factors as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Psychiatria Danubina 2011; 23(4): 340—346. https://doi.org/ 10.1016/j.neulet.2009.11.033.
17. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G et al. Current epidemiological approaches to the metabolic-cognitive syndrome. Journal of Alzheimer's Disease 2012; 30(2): 31—75. https://doi.org/ 10.3233/JAD-2012-111496.
18. Hassenstab JJ, Sweat V, Bruehl H, Convit A. Metabolic syndrome is associated with learning and recall impairment in middle age. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2010; 29: 356—362. https://doi.org/ 10.1159/000296071.
19. Hao Z, Wu B, Wang D, Liu M. Association between metabolic syndrome and cognitive decline: a systematic review of prospective population-based studies. Acta Neuropsychiatrica 2011; 23: 69-74. https://doi.org/ 10.1111/j.1601-5215.2011.00527.x.
20. Liu CL, Lin MH, Peng LN et al. Late-life metabolic syndrome prevents cognitive decline among older men aged 75 years and over: one-year prospective cohort study. Journal of Nutrition, Health and Aging 2013; 17(6): 523—526. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0194990.
21. Luo L, Yang M, Hao Q et al. Cross-sectional study examining the association between metabolic syndrome and cognitive function among the oldest old. Journal of the American Medical Directors Association 2013; 14 (2): 105—108. https://doi.org/ 10.1186/s12877-017-0536-y.
22. Harrison SL, Stephan BC, Siervo M et al. Is there an association between metabolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85+ Study. Journal of the American Geriatrics Society 2015; 63(4): 667-75. https://doi.org/ 10.1111/jgs.13358.
23. Kim S, Kim Y, Park SM. Body Mass Index and Decline of Cognitive Function. PLOS ONE 2016; 11(2): e0148908. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0148908.
24. Tsai CK, Kao TW, Lee JT et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome. Medicine (Baltimore) 2016; 95(36): e4791. https://doi.org/ 10.1097/MD.0000000000004791.
25. Viscogliosi G, Donfrancesco C, Palmieri L, Giampaoli S. The metabolic syndrome and 10-year cognitive and functional decline in very old men. A population-based study. Archives of Gerontology and Geriatrics 2017; 70: 62-66. https://doi.org/ 10.1016/j.archger.2016.12.008.
26. Assuncao N, Sudo FK, Drummond C et al. Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. PLoS ONE 2018; 13(3): e0194990. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0194990
27. Folstein M, Folstein S, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. Journal of Psychiatric Research 1975; 12: 189—198.
28. Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. Multiple Sclerosis 2003; 9(2): 111—118. https://doi.org/ 10.1191/1352458503ms859oa
29. Panza F, Frisardi V, Capurso C et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms. Journal Of Alzheimers Disease 2010; 21(3): 691-724. https://doi.org/ 10.3233/JAD-2010-091669.
30. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. Obesity Reviews 2007; 8(5): 409-18. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00401.x

31. Yates KF, Sweat V, Yau PL et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2012; 32(9): 2060-7. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759.
32. Ashrafi F, Behnam B, Ahmadi MA et al. Association Between Cognitive Function and Metabolic Syndrome Using Montreal Cognitive Assessment Test. International Clinical Neuroscience Journal 2015; 2 (3): 91-96.
33. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. Archives of Neurology 2009; 66(3): 324-8. https://doi.org/ 10.1001/archneurol.2008.566.
34. Chang T, Lung F, Yen Y. Depressive symptoms, cognitive impairment, and metabolic syndrome in community-dwelling elderly in Southern Taiwan. Psychogeriatrics 2015; 15(2): 109-115. https://doi.org/ 10.1111/psyg.12080.
35. Collins B, Harley A, Wroolie TA. Systematic Review of the Effects of Metabolic Syndrome on Cognition in Relation to Gender. Archives of Clinical Neuropsychology 2014; 29(6): 577.
36. Parnowski T, Kałuza B. Metabolic syndrome and cognitive dysfunction in the old age. Psychiatria Polska 2013; 47(6): 1087-99. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194990.
37. Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A et al. Relationship Between Metabolic Syndrome and Cognitive Abilities in U.S. Adolescents. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2016; 14(8): 397-403.
38. Harrison SL, Stephan BC, Siervo M et al. Is there an association between metabolic syndrome and cognitive function in very old adults? The Newcastle 85+ Study. Journal of the American Geriatrics Society 2015; 63(4): 667-75. https://doi.org/ 10.1111/jgs.13358.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksandr Pulyk
Department of Neurorehabilitation,
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine
e-mail: apulyk@gmail.com

Received: 25.08.2018
Accepted: 12.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ И ПУТИ ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ

PREDICTING THE OCCURRENCE OF SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES AND WAYS TO PREVENT THEIR DEVELOPMENT IN PRETERM INFANTS

Елена М. Ковалева[1], Валерий И. Похилько[1], Андрей И. Белорус[2], Галина А. Соловьева[1], Юлия И. Чернявская[1], Наталия Н. Адамчук[1]
[1]УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА, УКРАИНА
[2]ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ИМЕНИ М.В. СКЛИФОСОВСКОГО, ПОЛТАВА, УКРАИНА

Olena M. Kovalova[1], Valeriy I. Pokhylko[1], Andrey I. Bielorus[2], Halina O. Soloviova[1], Yuliia I. Cherniavska[1], Nataliia N. Adamchuk[1]
[1]UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE
[2]THE PERINATAL CENTER OF THE POLTAVA REGIONAL CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER M.V. SKLIFOSOVSKY, POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей являются одной из основных проблем общественного здравоохранения, поскольку они могут быть причиной развития неврологических и когнитивных нарушений, а также смертельных исходов.

Цель: Предупредить развитие внутрижелудочковых кровоизлияний у преждевременно рожденных детей путем разработки алгоритма идентификации младенцев повышенного риска и пакета решений с прогнозирования и предупреждения развития указанной патологии.

Материалы и методы: Проведено мультицентровое исследование (2013 – 2016 гг.), включавшее 117 недоношенных детей, которые находились на лечении в 4 лечебных учреждениях Полтавской области (Украина). В группу детей с тяжелыми ВЖК включено 76 детей (вес 1037,8±43,7 г, ГВ 27,1±0,27 недели; девочек 36/47, 37 %), с ВЖК III-IV ст. по Papile L.A., а в группу сравнения – 41 ребенок (вес 1758±59,8; ГВ 32,1±0,30 недели; девочек 15/38, 46 %) без ВЖК. Эффективность применения пакета решений изучалась в Полтавском областном перинатальном центре (высокий уровень, 2000 родов в год) в течение 2014 - 2017 гг.

Результаты: При множественном регрессионном анализе достоверными факторами риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний выявились ГВ (ОШ =0,28; p=0,000), безводный период меньше 24 ч. (ОШ =83,2; p=0,020), введение 0,9% раствора натрия хлорида во время первичных реанимационных мероприятий (ОШ =16,73; p=0,042), эпизоды артериальной гипертензии (ОШ =32,3; p=0,026) и количество лейкоцитов ≥15x109/л в первые сутки (ОШ 17,6; p=0,028). После внедрения пакета решений, который включал: междисциплинарный чек-лист (между акушер-гинекологом и неонатологом), алгоритм идентификации детей с высоким риском развития внутрижелудочковых кровоизлияний, чек-лист мониторинга за состоянием ребенка сразу после рождения, межпрофессиональный чек-лист (между врачом и медсестрой), частота внутрижелудочковых кровоизлияний снизилась с 18,9 % до 11,4 %, p=0,038, а инвалидность с 9,6 % до 2,4 %, p=0,046.

Вывод: Пакет решений является эффективным инструментом предупреждения развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у преждевременно рожденных детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети, тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, прогнозирование, предупреждение, пакет решений.

ABSTRACT

Introduction: Severe intraventricular hemorrhages (IVH) in preterm infants are one of the major public health problems, as they can cause neurological and cognitive impairment, as well as lethal outcomes.

The aim: To prevent the development of IVH in preterm infants by developing an algorithm for identification of high risk infants and a bundle for the prediction and prevention of this pathology.

Materials and methods: A multicenter study (2013-2016) was conducted, which included 117 premature babies who were on treatment in 4 medical institutions in the Poltava region (Ukraine). The group of children with severe IVH included 76 children (weight 1037.8 ± 43.7 g, gestational age (GA) 27.1 ± 0.27 weeks; girls 36/47, 37 %), with IVH III-IV st. by Papile L.A. The comparison group consisted of 41 children (weight 1758 ± 59.8, GA 32.1 ± 0.30 weeks, girls 15/38, 46 %) without IVH. The effectiveness of a bundle for the prediction and prevention severe IVH was studied in the Poltava Regional Perinatal Center (high level, 2000 births per year) during 2014 - 2017.

Results: The significant risk factors due to multiple regression logistic analysis are: gestational age (OR =0.28, p=0.000), anhydrous period less than 24 hours (OR =83,29; p=0.020), infusion of 0.9% sodium chloride solution during primary resuscitation (OR =16.73; p=0.042), episodes of arterial hypertension (OR =32.3; p=0.026), the number of leukocytes is ≥15x109/l at birth (OR=17.6; p=0.028). After the implementation of the Bundle, which included: an interdisciplinary check-list (between the obstetrician and the neonatologist), the algorithm for identifying children with high risk of IVH, a check-list for monitoring of the state of the child immediately after birth and an interprofessional

check-list (between the doctor and the nurse), the IVH incidence decreased from 18.9 % to 11.4 %, p = 0.038, and the disability from 9.6 % to 2.4 %, p = 0.046.
Conclusions: The Bundle is an effective tool for preventing of severe IVH in preterm infants.

KEY WORDS: preterm infants, severe intraventricular hemorrhage, prediction, prevention, bundle

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1524-1530

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у преждевременно рождённых детей представляют собой одну из основных педиатрических проблем общественного здоровья, так как частота ВЖК у детей с гестационным возрастом (ГВ) <32 недель в развитых странах находится в пределах 15 – 25 % [1, 2]. Примерно 60% преждевременно рождённых детей с ВЖК III-IV ст. имеют тяжелые неврологические нарушения, такие, как детский церебральный паралич и задержку нервно-психического развития [3]. Не исключением является и Полтавская область [4,5].

Этиология ВЖК многофакторная [6] и связана как с анте-, интранатальными, так и с постнатальными факторами, включая и изменения гемостаза [7]. На сегодняшний день известны ключевые патофизиологические механизмы развития внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей, основными из которых являются: преждевременное рождение, гипоксия, гиперкапния [6] ацидоз [8], гипотензия [9], внутриутробное инфицирование [10]. Несмотря на стремительное развитие неонатологии, в настоящее время не существует эффективных способов лечения ВЖК, поэтому единственным методом в уменьшении частоты их возникновения является прогнозирование и предупреждение. В течение последнего десятилетия исследователями рассматриваются: меры, направленные на уменьшение внутриутробной и интранатальной гипоксии путем пролонгирования беременности до 32-34 недель; использование щадящего метода родоразрешения и соответствующей первичной реанимации [6]; улучшение охранительного режима; применение синхронизированной ИВЛ [11] и др.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель работы - предупредить развитие внутрижелудочковых кровоизлияний у преждевременно рожденных детей путем разработки алгоритма идентификации младенцев повышенного риска и пакета решений с прогнозирования и предупреждения развития указанной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено мультицентровое исследование (2014 – 2017 гг.), включавшее 117 недоношенных детей, которые находились на лечении в 4 лечебных учреждениях Полтавской области (Украина). Все родители дали согласие на обследование, а дизайн и методы клинических исследований одобрены биоэтической комиссией. В основную группу включено 76 детей (вес 1037,8±43,7 г, ГВ 27,1±0,27 недели; девочек 36/47, 37 %) с ВЖК III-IV ст. за Papile L.A., а группу сравнения – 41 ребенок (вес 1758±59,8; ГВ 32,1±0,30 недели; девочек 15/38, 46 %) без ВЖК.

Для идентификации достоверных факторов риска (ФР) и построения прогностических моделей изучались показатели, которые характеризуют соматический, анте-/интранатальный анамнез матери, объем реанимационных мероприятий, состояние ребенка сразу после рождения, наличие сопутствующих заболеваний, особенности респираторной, гемодинамической поддержки, метаболический и инфекционный профиль ребенка в течение первых 6-и суток жизни. Информационной базой исследования стали данные из «Истории родов», «Обменной карты родильного дома, родильного отделения больницы» и «Карты развития новорожденного».

Для доказательства эффективности предложенного пакета решений с прогнозирования и предупреждения развития тяжелых ВЖК было проведено пре-/постинтервенционное исследование эффективности его применения в Полтавском областном перинатальном центре (высокий уровень, 2000 родов в год) в течение 2014-2016 гг. Изучались первичные результаты: частота развития ВЖК, выживание и инвалидность детей, родившихся с весом до 1000 г.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладной программы STATA. Для определения связей между отдельными показателями и построения прогностических клинических моделей использовали простой и множественный логистический регрессионный анализ, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ), прогностический коэффициент β с его стандартной погрешностью (m) и 95% ДИ. Диагностическая точность прогностических моделей оценивалась расчетами чувствительности, специфичности, положительного предиктивного значения (ППС) и негативного предиктивного значения (НПЗ), а также площади под ROC кривой. Все значения p были двусторонние, при этом значение p <0,05 рассматривалось как достоверное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало единство и преемственность действия анте-/интра- и постнатальных факторов на развитие тяжелых ВЖК у преждевременно рожден-

Таблица I. Прогностическая модель развития тяжелых ВЖК у преждевременно рожденных детей и ее операционные характеристики

Прогностические переменные	β	m	p
Гестационный возраст (недели)	-1,27	0,33	0,000
Безводный промежуток < 24 год. (да,нет)	6,72	2,88	0,020
Введение 0,9% р-ра натрия хлорида (да,нет)	2,82	1,39	0,042
Эпизоды артериальной гипертензия (да,нет)	3,47	1,56	0,026
Лейкоциты > 15x10^9/л в 1 сутки жизни (да, нет)	2,87	1,3	0,028
_cons	37,13	9,68	0,000

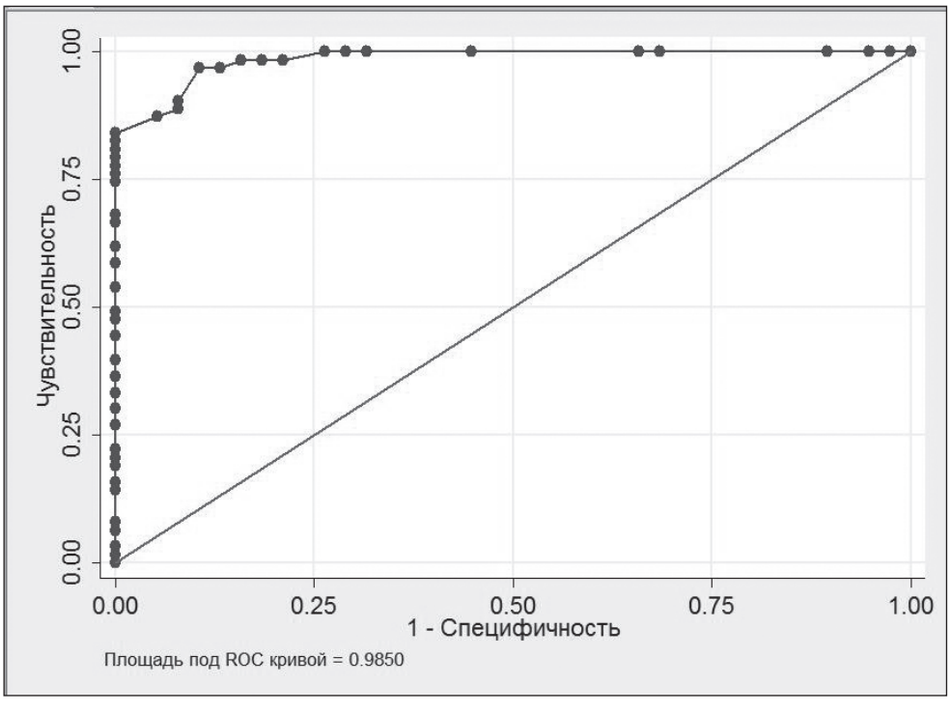


Рисунок 1. ROC-кривая прогностической модели развития тяжелых ВЖК у преждевременно рожденных детей

ных детей. При проведении простого логистического регрессионного анализа выяснилось, что на развитие ВЖК влияют такие патогенетические механизмы:

- преждевременное рождение, что подтверждается наличием связи с гестационным возрастом (ОШ 0,44, p =0,000);
- отсутствие антенатальной гормональной подготовки - связь с безводным периодом больше 24 часов (ОШ 4,17, p =0,050);
- гипоксическое/асфиксическое событие – связь с оценкой по шкале Апгар на 5 мин. (баллы; ОШ 0,43; p =0,000); проведением ИВЛ при первичной реанимации (да/нет; ОШ 6,97; p=0,000), введением 0,9% раствора натрия хлорида (да/нет; ОШ 5,62; p=0,014), с уровнем креатинина (мкмоль; ОШ 1,03; p=0,004);
- ацидоз – связь с pH <7,0 в 1 сутки жизни (да/нет; ОШ 3,0, p=0,047);
- нарушение гемодинамики – связь с диастолическим минимальным артериальным давлением (мм рт.ст.; ОШ 0,92, p=0,004); эпизодами повышенного артериального давления (да/нет; ОШ 9,36, p=0,000);
- действие стрессорных факторов – связь со стремительными родами (ОШ 7,4, p=0,010);
- врожденное инфицирование – связь с бактериурией у матери во время беременности (да/нет; ОШ 7,1; p=0,035); количеством лейкоцитов (10^9/л; ОШ 3,99; p=0,007), уровнем глюкозы (ммоль/л; ОШ 1,5; p=0,007) при рождении.

После проведения множественного регрессионного анализа выявлена достоверная связь только с ГВ (ОШ =0,28; p=0,000), безводным периодом < 24 ч. (ОШ =83,29; p=0,020), введением 0,9% раствора натрия хлорида во время первичных реанимационных мероприятий (ОШ =16,73; p=0,042), эпизодами артериальной гипертензии (ОШ =32,3; p=0,026), количеством лейкоцитов ≥15x10^9/л (ОШ 17,6; p=0,028). Окончательная прогностическая модель развития тяжелых ВЖК, включавшая именно перечисленные ФР (табл.I), имела высокие операционные характеристики: чувствительность 96,7 %, специфичность 86,9 %, позитивное предиктивное значение 92,4 %, негативное предиктивное значение 94,3%, площадь под ROC кривой 0,9850 (рис. 1).

Таблица II. Алгоритм отнесения детей в группу повышенного риска возникновения тяжелых ВЖК

Факторы риска	Красные флажки
Гестационный возраст < 28 недель	да
Вес < 1000г	да
Вагинальные роды	
Стремительные роды	
Скомпроментированный инфекционный статус женщины	
Оценка по Апгар меньше 7-ми баллов на 5-й минуте	
Применение реанимационных мероприятий	
Артериальная гипотония/гипертензия	
Признаки инфицирования у новорождённого	
Количество лейкоцитов >15x10^9/л	
Количество тромбоцитов < 150x10^9/л	
Глюкоза >5,5 ммоль/л	
Креатинин крови > 100 мкмоль/л	
ИВЛ с рождения с жёсткими параметрами	
Сопутствующая патология – тяжелый РДС	

Рисунок 2. Схема прогнозирования и предупреждения тяжёлых ВЖК у недоношенных детей

Учитывая множественное действие перинатальных и неонатальных факторов на развитие тяжелых ВЖК, предупреждение возникновения данной патологии должно быть комплексным, мультидисциплинарным и межпрофессиональным, поэтому мы разработали собственный пакет решений, включающий ряд мероприятий с прогнозирования и предупреждения тяжелых

ВЖК, которые одновременно и последовательно должны применяться на анте-, интра- и постнеонатальном этапах. Инновационными элементами предложенного пакетного решения являются: алгоритм идентификации новорожденных высокого риска по развитию тяжелых ВЖК, междисциплинарный и межпрофессиональный коммуникационные чек-листы, а также чек-лист мониторинга за состоянием ребенка сразу после рождения (Рис.2).

Для определения принадлежности новорождённых к группе высокого риска по развитию тяжелых ВЖК мы предлагаем применять специальный алгоритм с включением факторов риска, часть из которых является так называемыми «красными флажками» (табл. II). Согласно алгоритму, критериями отнесения детей к группе повышенного риска являются: сочетание по меньшей мере одного фактора риска из категории «красных флажков» с двумя и более факторами риска из указанного перечня или наличие одновременно трех факторов риска, которые не относятся к категории «красных флажков».

Междисциплинарный коммуникационный чеклист предусматривает преемственность и последовательность между акушерской и неонатальной службами – передачу ключевой информации о состоянии матери: а именно о предыдущих репродуктивных потерях, инфекционном статусе, применении антенатальной кортикостероидной профилактики, магнезиальной церебральной протекции, а также о проведении антибактериальной и антигипертензивной терапии.

Межпрофессиональный коммуникационный чеклист включает передачу информации медицинским сестрам относительно щадящего ухода за ребенком и избежания действия стрессорных факторов: *парентеральное питание и/или инфузионная терапия* (состав, необходимый объем, скорость инфузии, планируемый целевой объем), *энтеральное питание* (тактика при наличии интолерантности или при адекватном усвоении назначеного объема пищи), *медикаментозная седация* или *обезболивание* (план седации/обезболивания, общая продолжительность), *уход за кожей* (состояние кожи, частота изменения положения тела, средства фиксации кожных датчиков), *обеспечение центрального венозного/артериального доступа* (его целесообразность, адекватное функционирование, объем мероприятий по уходу за центральным катетером), *проведение ИВЛ* (контроль величины дыхательного объема), *состояние эндотрахеальной трубки* (наличие фиксации, глубина расположения).

Алгоритм наблюдения за состоянием ребенка сразу после рождения включает обязательный мониторинг и анализ таких показателей: *в родильном зале* (определение газов крови, пульсоксиметрия во время проведения стабилизации и проведения реанимационных мероприятий, поддержка спонтанных дыхательных движений, избегание по возможности интубации трахеи, болюсного введения 0,9% раствора натрия хлорида, дополнительные меры по сохранению тепла для избежания гипотермии, проведение стабилизации состояния ребенка с максимальным сохранением барьерных стерильных мероприятий); *во время транспортировки* (соблюдение тепловой цепочки, мониторинг ЧСС и сатурации), *в отделении интенсивной терапии* (ЧСС и сатурация с первых минут после поступления в отделение, определение инфекционного статуса, метаболического профиля, газов крови, нейросонография на 3 и 7 сутки жизни, обеспечение охранительного режима (шумо-/светоизоляция), теплового режима, барьерных стерильных мероприятий, соблюдение технологического протокола постановки центрального катетера и ухода за ним), *обеспечение лечебных мероприятий в условиях отделения интенсивной терапии* (обеспечение адекватного венозного доступа, инфузионная терапия из расчета адекватного суточного объёма жидкости в зависимости от условий выхаживания, полное и частичное парентеральное питание с обеспечением поступления белков, жиров и углеводов, избегание болюсного введения медикаментов, неинвазивная ИВЛ, избегание дыхательного объема более 8 мл/кг при ИВЛ, назначение антибактериальной терапии в случае необходимости).

Применение предложенного пакета решений с прогнозирования и предупреждения ВЖК в Полтавском перинатальном центре за 2014 – 2017 гг. позволило существенно увеличить выживаемость детей с весом менее 1000 г при рождении (с 50,0 % до 81,2 %, p=0,024), снизить у них частоту возникновения тяжелых ВЖК (с 18,1 % до 13,4 %, p = 0,038) и инвалидизирующих состояний (с 9,6 % до 1,5 %, p=0,046).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы показали единство и преемственность патофизиологических механизмов развития ВЖК у преждевременно рожденных младенцев, что подтверждается наличием связи между рядом анте-/интра-/постнатальных факторов и развитием тяжелых ВЖК. В результате простого логистического регрессионного анализа мы выявили ряд факторов, которые свидетельствуют о роли гипоксического/асфиктического события, ацидоза, нарушения гемодинамики, действия стрессорных факторов, врожденного инфицирования в развитии ВШК у недоношенных детей. На значимость этих факторов указывают и другие авторы. Так, в работе P. Ballabh с соавтор. указывается на наличие связи между гипоксией/гиперкапнией в родах и возникновением ВЖК, а также отмечается важность быстрого восстановления мозгового кровообращения после гипоксического события [6]. На роль внтуриутробного инфицирования в возникновении ВЖК указывает в своей работе Y. Pekcevik [10]. О роли сочетания ФР анте-/интра- и постнатального периодов свидетельствует работа Poryo M [2], в которой делается

акцент на важности тесного сотрудничества акушеров-гинекологов и неонатологов в предупреждении развития ВЖК у преждевременно рожденных детей.

Для предупреждения развития ВЖК на сегодняшний день доказана эффективность многих лечебных технологий - токолитической терапии с целью пролонгирования беременности до 32 – 34-х недель, использование щадящего метода родоразрешения с целью минимизации негативных антенатальных воздействий на незрелый мозг преждевременно рождённого ребенка, учитывая, что большинство осложнений в родах ассоциируются с развитием тяжелых ВЖК [12-14], использование охранительного режима в анте- и интранатальном периоде, а также при выхаживании недоношенных детей, особенно с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [7,8,12-14].

Для предупреждения развития тяжелых ВЖК у преждевременно рожденных детей мы разработали пакет решений, включающий 4 коротких организационных элемента, совместное выполнение которых приводит к существенному улучшению конечного результата, а именно: алгоритм идентификации детей высокого риска по развитию ВЖК, междисциплинарный и межпрофессиональный коммуникационные чек-листы, а также чек-лист мониторинга за состоянием ребенка сразу после рождения.

В нашем пакете решений мы предложили два коммуникационных чек-листа, так как во время лечебно-диагностического процесса в перинатальном центре невозможно избежать многочисленных внешних междисциплинарных (между неонатологами и акушерами) и внутренних межпрофессиональных (между врачами и медицинскими сестрами) коммуникаций, при которых важная информация относительно анамнеза и состояния матери, а также состояяния ребенка, может теряться [3,6,7].

После внедрения пакета решений с прогнозирования и предупреждения развития ВЖК у преждевременно рожденных детей мы добились снижения их частоты с 18,1 до 13,4 % (p = 0,038). Об эффективности применения именно пакетных решений для предупреждения развития ВШК свидетельствуют и другие авторы. В Шведском центре США предложен пакет решений, который включал: обучение медицинского персонала отделения интенсивной терапии программам уменьшения частоты ВЖК, обеспечение проведения матерям антенатальной кортикостероидной профилактики и магнезиальной терапии для нейрозащиты плода, задержка клеймирования пуповины и предотвращение переохлаждения ребенка, срединная позиция головы ребенка в течение первых 72 часов жизни; минимальное количество прикосновений и стимуляций ребенка, отсутствие ежедневного взвешивания, медленная инфузия раствора при болюсном введении [15]. В другом исследовании (Германия), был предложен пакет профилактики ВЖК, который включал мероприятия по ведению родов, уходу за ребенком в родильном зале и в первые дни пребывания в отделении интенсивной терапии. Эти мероприятия касались сведения вмешательств врачей и медсестер до абсолютного минимума, некоторых изменений лечебно-диагностического процесса и имплементации еженедельного обсуждения причин возникновения ВЖК мультидисциплинарной группой (сотрудниками кафедр, акушер-гинекологами, неонатологами, медсестрами). Внедрение данного пакета решений позволило снизить частоту тяжелых ВЖК среди недоношенных детей с ГВ <30 недель с 9,1% до 3,7 % [16]. Таким образом, наша работа, как и данные других ученых, свидетельствуют о важности мультидисциплинарного подхода в предупреждении развития тяжелых ВЖК у детей с гестационным возрастом меньше 32 недель.

ВЫВОДЫ

Исходя из результатов исследования можем сделать вывод что пакет решений является эффективным инструментом предупреждения развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у преждевременно рожденных детей.

REFERENCE

1. Neubauer V, Djurdjevic T, Griesmaier E, Biermayr M, Gizewski ER, Kiechl Kohlendorfer U. Routine magnetic resonance imaging at term-equivalent age detects brain injury in 25% of a contemporary cohort of very preterm infants, PLoS.2017; 12: e0169442. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169442.
2. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L et al. PROGRESS study consortium and NGFN - Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. Early Hum Dev. 2018;116:1-8. Available from: doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.
3. Payne AH, Hintz SR, Hibbs A et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. JAMA Pediatr. 2013;167:451–459.
4. Hasiuk NY, Artomova NS, Kovalova EM, Pokhylko VY, Soloveva HA. Rol genov renin-angiotenzinovoy sistemyi v razvitii neblagopriyatnyih ishodov lecheniya tyazhelyih vnutrizheludochkovyih krovoizliyaniy u prezhdevremenno rozhdennyih detey [The role of genes of the renin-angiotensin system in the development of adverse outcomes of treatment of severe intraventricular hemorrhages in preterm infants]. Wiadomosci lekarskie.2018; LXXI, 1(II): 148-154.
5. Kaliuzhka EA, Artomova NS, Hasiuk NY etc. Dinamika chastotyi intraventrikulyarnyih krovoizliyaniy i ih ishodov sredi prezhdevremenno rozhdennyih detey Poltavskoy oblasti za 2007– 2016 gg. [Dynamics of the frequency of intraventricular hemorrhages and their outcomes among prematurely born children of the Poltava region in 2007–2016]. Wiadomosci lekarskie. 2017; 0 (3 pt 1):493-496.
6. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants : mechanism of disease. Pediatr. Res. 2010;67:1-8.
7. Duppré P, Sauer H, Giannopoulou EZ et al. Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. Early Hum. Dev. 2015;91:695-700. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.09.008 .

8. Randolph DA, Nolen TL, Ambalavanan N et al. Outcomes of extremely low birthweight infants with acidosis at birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(4):F263-F268.
9. Szpecht D., Szymankiewicz M., Nowak I., Gadzinowski Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation—retrospective analysis of risk factors. J. Childs Nerv Syst. 2016; 32: 1399–1404.
10. Pekcevik Y, Pasinli A, Arun Ozer E, Erdogan N. Risk Factors of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. Iran. Journ. of Ped. 2014; 24(2):191-197.
11. Nervik T, Moore L, Ryan A. Reducing Intraventricular Hemorrhage Using a Care Bundle. Deutsches Arzteblatt International. 2013; 110:489-496.
12. Fadeeva UV, Bautyna TV, Kunehyna EN. Prognozirovanie rezultatov vnutrizheludochkovyih krovoizliyaniy u nedonoshennyih novorozhdennyih [Prediction of intraventricular hemorrhage in preterm infants]. Ukrainian medical almanac. 2010; 13(4): 214-216.
13. Baud O, Ville Y, Zupan V et al. Are neonatal brain lesions due to intrauterine infection related to mode of delivery? Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105(1):121-124.
14. Christ L, Barber J, Murray A et al. Reducing intraventricular hemorrhage in a level III neonatal intensive care unit. BMJ Quality & Safety. 2015; 24(11):731–732.
15. Reducing Intraventricular Hemorrhage Using a Care Bundle Swedish Medical Center Seattle, Washington USA. Available from: http://www.vtoxford.org/meetings/AMQC/Handouts2014/LearningFair/SwedishMedicalCenter_ReducingIVH.pdf
16. Schmid MB, Reister F, Mayer B, Hopfner RJ, Fuchs H, Hummler HD. Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(29-30):489-96. Available from: doi: 10.3238/arztebl.2013.0489

Работа является фрагментом научно-исследовательской работы Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины», государственный регистрационный номер: 0117U004538 «Разработать и внедрить систему медико-психологического сопровождения для новорожденных групп риска с формированием хронических заболеваний, инвалидности и задержки развития».

Вклад авторов:
В порядке очередности авторства

Конфликт интересов:
Авторы не заявляют о конфликте интересов

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ
Елена Ковалева
Ул. Шевченка, 23, 36011, Полтава, Украина
тел: +380505786436
e-mail: kovalova.olena@gmail.com

Прислана: 12.08.2018
Утверждена: 23.11.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

IMPROVING DIAGNOSTIC EFFICACY OF MULTICHANNEL INTRALUMINAL IMPEDANCE-pH-MONITORING OF THE ESOPHAGUS BY MEANS OF EVALUATING POST-REFLUX SWALLOW-INDUCED PERISTALTIC WAVES AND BASAL IMPEDANCE

POPRAWA EFEKTYWNOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ POMIARU pH W PRZEŁYKU PRZY WYKORZYSTANIU WIELOKANAŁOWEGO IMPEDANCYJNEGO pH-METRU PRZY POMOCY OCENY IMPEDANCJI PODSTAWOWEJ ORAZ POREFLUKSOWYCH FAL PERYSTALTYCZNYCH INDUKOWANYCH PRZEŁKNIĘCIEM

Sergii G. Melashchenko, Oleh O. Ksenchyn
DEPARTMENT OF FAMILY AND INTERNAL MEDICINE, NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The postreflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) index and methods of baseline impedance estimation are novel parameters proposed to improve diagnostic yield of intraluminal impedance-pH monitoring (MII-pH-M). Measuring intraluminal baseline impedance level (BIL) reflects mucosal integrity of distal esophagus. We offer original approach with automatic generating a histogram of impedance and visual identification of peak (mode) corresponding to BIL.

The aim: To check the possibilities of introduction of methods for determining the index of PSPW and the average night basal level of impedance (MNBI), BIL-moda on the domestic MII-pH-M technique.

Materials and methods: Patients were divided on 2 groups: 1st [nonerosive GERD] - 11 women and 11 men, mean age (±S.E.M.) of 48.0±3.1 y.o.; 2nd [Reference] - 11 women and 10 men, mean age 47.9±3.5 y.o. Reference group included patients with non-ulcer dyspepsia. All patients MII-pH-monitoring with measuring current 6 μA at a frequency of 1 kHz and sampling frequency of 50 Hz. BIL was assessed at 3 cm proximal to the lower esophageal sphincter.

Results: In our study we obtained the best cut-off point for PSPW index - 58.2% with sensitivity 86.4% and specificity 81.0% (AUC=0,85). Our BIL-moda parameter demonstrated the best cut-off point <2,65 kΩ with sensitivity 90.9% and specificity 85.7% (AUC=0,89).

The MNBI indicator showed accuracy in the best cut-off point - 3,967 kΩ with sensitivity 95.5% and specificity 76.2% (AUC=0,87).

Conclusions: Applying the PSPW index, MNBI and our BIL-moda showed an obvious gain in diagnostic sensitivity - in 10% cases of NERD.

KEY WORDS: multichannel intraluminal impedance, reflux; GERD, esophageal impedance baseline

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1531-1536

INTRODUCTION

According to the latest global recommendations of the World Gastroenterology Organization (WGO-2015) for the treatment and diagnostics of gastroesophageal reflux disease (GERD), multichannel intraluminal impedance-pH monitoring (MII-pH-M) is the best tool in case of refractory patient to PPI, atypical (extra-esophageal) manifestations and determination of indication for antireflux endoscopic or surgical intervention [1]. Particular emphasis is made on the relevance of this functional test for nonerosive GERD (NERD), which not only predominates in the structure of the disease variants, but also more often demonstrates resistance to potent inhibitors of gastric acidity than endoscopy-positive forms. This clinical situation puts the diagnosis of GERD in doubt, because it can be caused by functional heartburn (FH), which is related to somatoform autonomic dysfunctions and requires a different treatment. A promising direction in solving this problem may be applying of modern methods of visualization with minimal damage to the distal esophagus mucosa, which are present in patients with NERD in contrast to functional heartburn. The most advanced endoscopic diagnostic techniques (confocal laser endomicroscopy, endoscopy with auto-fluorescence, I-scan endoscopy) are still the subject of further research [2]. Sensitivity and specificity of these methods are acceptable and varies within 90%, but the obstacle is the high cost and low prevalence of necessary equipment.

MII-pH-M is a method that is available in most tertiary centers of gastroenterological care in developed countries. Its wide practical use in the last decade has brought significant advantages over the conduct of conventional pH monitoring. The traditional determination of acid exposure in the esophagus as a fraction of time in a day with pH <4 units, the number of acid refluxes, as well as the integrative index DeMeester score allows verifying

reflux disease in only half of patients with NERD [3]. The most significant increase to this sensitivity (10-15%) provides analysis of association of symptoms with reflux and the determination of the coefficients of SAP (symptom related probability) and SI (symptom index) [4,5]. In this case, the simultaneous determination of non-acid reflux by means of impedance significantly improves the quality of the diagnosis. During monitoring patients don't always have complaints of heartburn or other manifestations of the disease. Consequently, the analysis of the association of symptoms with reflux is impossible. The situation can be improved by conducting a 48-hour study instead of 24-hour one with the use of wireless systems [6,7], but there aren't commercial equipment with simultaneous impedance recording.

Therefore, the search of gastroenterologists are aimed at identifying other criteria of pathological gastroesophageal reflux in MII-pH-M, which could increase the sensitivity and specificity of the method. In the last seven years the so-called baseline impedance level (BIL) has been actively studied. BIL is reduced by delay of saliva in the lower third of the esophagus, edema of the inflamed esophagus mucus, decreased muscle tone and what is more important due to impaired mucosal integrity. All of these factors are present in patients with NERD but absent in patients with FH. The conventional approach of determining the BIL is time-consuming due to the necessity to select "stable minute" (one minute without a reflux episode or swallow) every hour and calculate the median value of 24 samples [8]. Therefore, there are efforts to simplify this task by automatic counting. For example, we tested the method of visual estimation of the distribution curve (histogram) of impedance measurements per day with subsequent determination of the peak value (the most often value - mode) [9]. In several publications Frazzoni and co-workers prove the rationality of determining a stable impedance in three 10-minute time frames during night time recumbent period - around 1:00 AM , 2:00 AM , and 3:00 AM [10,11,12,13]. This significantly simplifies the definition of BIL because it is necessary to calculate the mean of only three values. The authors proposed the name of this indicator - «mean nocturnal baseline impedance» (MNBI).

The aforementioned Italian researcher M. Frazzoni drew attention to an interesting feature of the motility of the esophagus in GERD. Patients have impaired chemical and mechanical clearance of the esophagus when the refluxates reach the organ. If among healthy people and patients with heartburn of functional origin the retrograde bolus entering almost immediately provokes a peristaltic transit of saliva (swallowing), in patients with GERD this event is delayed - the reflex does not work. The authors named the phenomenon of «post-reflux swallow-induced peristaltic wave» (PSPW). PSPW is defined as anterograde reduction in impedance by 50% within 30 seconds after end of gastroesophageal reflux - bolus output (*Fig.1*). This drop starts from the most proximal impedance measurement segment (Z4), reaching distal one and then returning to the baseline by at least 50%. The PSPW index is obtained dividing the number of refluxes followed within 30 sec by a PSPW on the number of total refluxes. The authors examined a wide range of patients with FH and NERD. The large part of them had negative results of classical MII-pH-M with a normal number of reflux, acid exposure and without proven association of symptoms with refluxes. Regardless of the above, the PSPW index with threshold 61% detected the presence of GERD or hypersensitive esophagus and distinguished these patients from patients with FH and healthy individuals [14].

In Ukraine domestic MII-pH-M technology including original pH-metric probes with the ability to simultaneously measure impedance was developed. The necessity for the introduction of this equipment is caused not only widespread GERD in Eastern Europe [1], but also by the prestige of our country. We were interested to take advantage of the innovations of the Italian researchers using the Ukrainian MII-pH-M technique in the examination of the contingent of patients, which are most often referred to the functional diagnosis of the esophagus.

THE AIM

The aim of the study: To check the possibilities of introduction of methods for determining the index of post-reflux droplet waves (PSPW) and the average night basal level of impedance (MNBI) on the domestic MII-pH-M technique and to compare their accuracy with traditional indicators.

MATERIALS AND METHODS

MII-pH monitoring was carried out using a tungsten pH sensor, placed on a 1.8 mm diameter probe similar to ПЕ-2pH (СКБ «МЕД», м. Кам'янець-Подільський), equipped with additional 6 stainless steel electrodes for impedance measurements. The adjacent electrodes form 4 impedance measuring pairs (Z1-4) located at 3, 5, 7 and 12 cm above from the lower oesophageal sphincter (LOS). The probe is inserted through the inferior nasal conchae to the level of the distal esophagus with the pH sensor placed 5 cm above the LOS. Previously a location of the LOS was determined by the following formula:

$L=45+((H - 175)/4)$ (cm),

where L- distance from the patient's nostril (cm); H - height of the patient (cm).

After the insertion of the probe the position of LOS was further defined by means of distal impedance electrode pair slipping along the esophagogastric junction. Resistance changes were displayed on the monitor of a connected laptop using a specialized program. The "jump" of impedance from 0.5-0.8 kΩ to 1.2-1.8 kΩ corresponds to the location of LOS.

In the study we used the computer system of the MII-pH-monitoring AG-3pH-4R (ТОВ «Старт», Vinnytsia), which consisted of a mobile digitrapper, a laptop, a software for storage and math processing information.

The impedance measuring block contained an AC generator with a frequency of 1000 Hz, a commutator that consistently switched the voltage between 1-2-3-4-th impedance pairs with a discreteness of measurements 50 Hz, a voltmeter with analog-to-digital converter. The current strength of the measurement was 6 μA.

Patients had lunch at 14:00 with an approximate caloric value of 700 kcal, dinner at 19:30 (800 kcal), breakfast at 08:00 (500 kcal) and the night's sleep from 22:00 to 07:00. The intake of proton pump inhibitors and histamine H2-receptor antagonists was withdrawn one week before the study.

Fig.1. A fragment of impedance-pH-gram showing patterns of acid refluxes (RF) and swallows (SW). The distance between the exit of the reflux bolus from the distal portion of the esophagus and the subsequent swallow is marked by PSPW. (own observation).

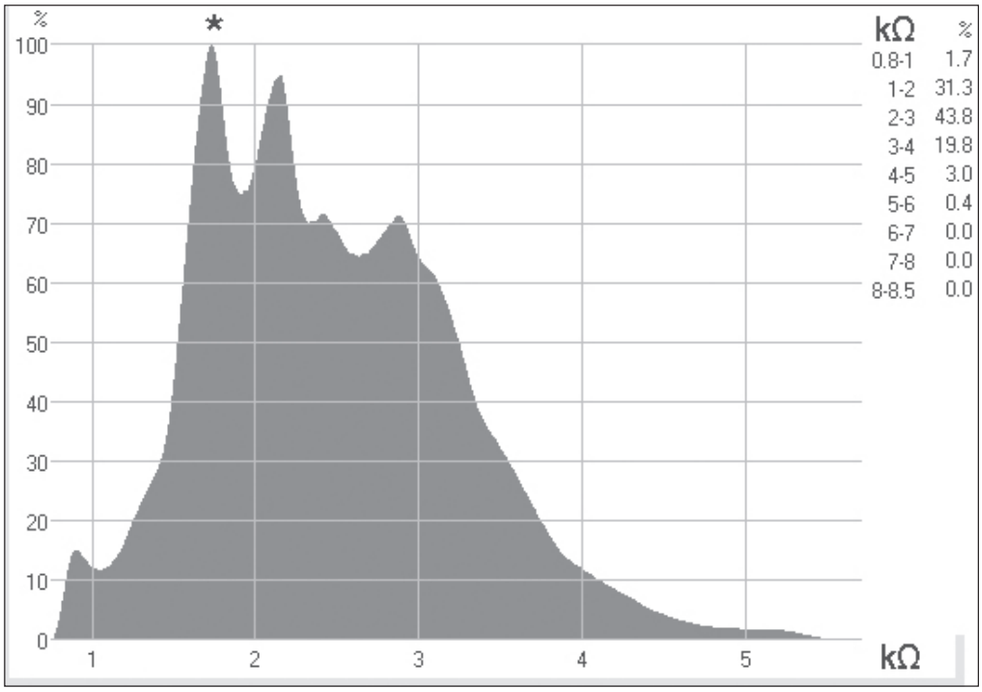


Fig.2. A histogram of disriburtion impedance measurements gathered during whole day from Z1-channel (3 см above LOS) in patient with NERD and index BIL* (baseline impedance level) 1,8 kΩ.

Table I. Characteristics of clinical groups

	NERD	Reference group
Number of people	22	21
males/ females	11/11	10/11
Mean age (M±m)	48.0±3.1	47.9±3.5
Diafr. hernia (n/%)	8/(36.4%)	2/(9.5%)
Clinical manifestations (n/%):	Heartburn (>1 weekly) - 17(77.3%) Cough - 3(13.6%) Cardialgia -3(13.6%) Dyspepsia - 9(40.3%)	Non-ulcer dyspepsia - 15(71.4%) Functional heartburn - 4 (19.0%) Cough (unassociated with refluxes) - 2(9.5%) Cardialgia (unassociated with refluxes) - 2(9.5%) Globus hystericus (unassociated with rf) - 2(9.5%) Burning mouth syndrome - 2(9.5%)
Results SAP or SI: +/ - / asymptomatic	12 / 0 / 10	0 / 9 / 12

The data received by the digitrapper were transferred to a personal computer where they were recorded and visualized using the graphical interface of the program. The operator looked at all recording channels (1 pH and 4 Z) with the subsequent analysis of events recorded on the charts (Fig.1).

In addition to the calculation of the above-described post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) and the mean nocturnal baseline impedance (MNBI), the calculation of acidic and total liquid-mixed refluxes, fraction time with pH <4 (AET - acid exposure time) were performed. Data analysis was performed on liquid and liquid-gas (mixed) reflux episodes for acidic (nadir pH <4), weakly acidic (nadir pH between 4 and 7), and weakly alkaline refluxes (nadir pH not below 7); meal times were excluded. The symptom association probability (SAP) and the symptom index (SI) were considered positive with threshold ≥95% and ≥50% respectively.

BIL was assessed at 3 cm proximal to the lower esophageal sphincter (LOS) by using the most distal pair of stainless steel electrodes with diameter 2 mm, length 4 mm and distance 20 mm. A histogram of impedance values was generated for each recording using bin-width =0.1 kΩ (Fig.2). Visual assessment allowed to establish peak (the most often value - mode) of histogram corresponded to BIL and therefore excluded influences of swallowing, refluxes and etc.

The study was carried out in Diagnostic gastroenterologic laboratory at the Department of internal and family medicine in Vinnytsia National Medical University within 2013-2017.

Two groups of patients were selected for which MII-pH-monitoring is most relevant and causes the most problems in differential diagnosis - NERD and functional disorders of the upper part of the digestive tract. In the second (reference) group the diagnosis of non-ulcerous dyspepsia (including functional) was dominated alone or in combination with other conditions. Detailed information on age, gender is presented in Table I. Diagnosis of GERD and FH were established by the criteria of the Montreal (2006) and Rome-III (2005) consensuses. The analysis of the association of symptoms with refluxes by SAP/SI indexes were the determining factor for the diagnosis of FH and esophageal *hypersensitivity in NERD*.

All patients were previously undergoing esophagogastroduodenoscopy, ultrasound examination of the abdominal cavity, routine laboratory tests. The exclusion criteria were: age up to 20 years or above 75 years, pregnancy and lactation, peptic ulcer (active or healed less than 12 months ago), resection of the stomach, Zollinger-Ellison syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease, chronic heart failure above IIIrd FC by NYHA, chronic kidney disease with GFR less than 30 mL/min, pulmonary failure above II st., hepatic encephalopathy above Ist degree, portal hypertension II – IV Baveno stages.

Statistical data processing was carried out using program «MedCalc 11.3.3.0» (MedCalc software bvba, Holland) by calculation of the arithmetic mean, its standard deviation and building ROC(Receiver operating characteristic)-curves to summarize the accuracy of reflux predictions.

RESULTS AND DISCUSSION

The values of the indices studied in the NERD group significantly differed from those in the reference group (Tabl. II). Almost all of these indicators, with the exception of the total number of fluid refluxes, are considered as criteria for the presence of pathological gastroesophageal refluxes.

The most comprehensive view about accuracy of each indicator is the building ROC-curves with the calculation of its parameters (see Fig. 3). The values of the area under the ROC curves (AUC) presented in Table III indicate that all of them are those that have a good characteristic (> 0.90) or are very close to it.

The main thing is that the negative results from different indicators did not coincide in one observation at the same time. There were individuals in which some indicators operated, but others didn't. Thus, the composite application of various indices allows in general to increase the sensitivity of research on the identification of pathological gastroesophageal reflux.

Applying the PSPW index, we practically confirmed the results of M.Frazzoni regarding the threshold value of the number of effective sips (58.2 versus 61%) [14]. The most

Table II. Indicators of MII-pH-M, studied in clinical groups

Index	NERD		Reference group	
	(M±m); the proportion of patients with a positive GERD test			
Acidic refluxes	64.1±5.4;	18/22	19.6±4.3	3/21
Total refluxes	92.9±7.5;	14/22	55.7±5.2;	3/21
Percent time with pH<4 (AET)	9.17±1.0;		3.05±0.9;	
BIL-moda	2.02±0.19;	3/22	3.81±0.23;	3/21
PSPW index	46.9±3.0;	19/22	68.18±3.2;	4/21
MNBI	2.68±0.24;	1/22	4.31±0.20;	5/21

Table III. Value of indicators of MII-pH-M, studied in clinical groups

Index	The best cut-off point	AUC (95%CI)	Sensitivity	Specificity
Acidic refluxes	>40	0,92 (0,79-0,98)	86,4	90,5
Total refluxes	>77	0,84 (0,70-0,94)	63,6	90,5
Percent time with pH<4 (AET)	>4%	0,90 (0,77-0,97)	90,9	81,0
BIL	<2,65 kΩ	0,89 (0,76-0,97)	90,9	85,7
PSPW index	<58,2%	0,85 (0,70-0,94)	86,4	81,0
MNBI	<3,96 kΩ	0,87 (0,72-0,95)	95,5	76,2

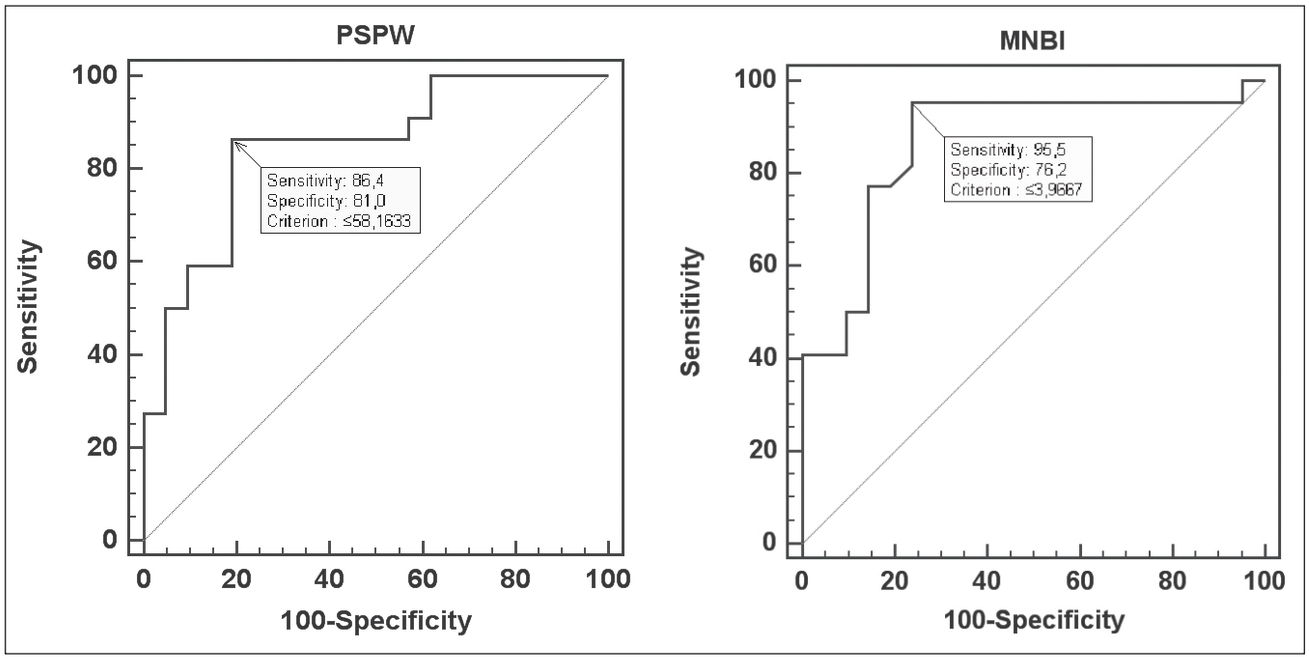


Fig.3. ROC-curves for Index post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW - a) and mean

valuable thing was that in 2 of 22 cases, the GERD was confirmed only by PSPW index and not by the conventional indicators of reflux, associations with symptoms and acid exposure. The lesser sensitivity and specificity PSPW index received by us (AUC 0.85 vs 0.977) presumably were due to the fact that in Italian trial the non-responders to PPI were dominated in both groups. We didn't have many such patients.

It is worth pointing out that 3 patients with a confirmed NERD, but with high PSPW index, which differed from the rest of the patients in poor tolerance of transnasal monitoring. They particularly complained that the 24-hour study was extremely burdensome for them. It provoked a sleep disorder, very often sipping in comparison with regular patients. Perhaps this fact must be taken into account in the further analysis and should ignore PSPW index in above-described patients.

The MNBI indicator showed similar accuracy with trial of M.Frazzoni and co-workers [14]. But for us the best cut-off point (threshold between normal and abnormal condition) was almost twofold higher - 3,967 versus 2,292 kΩ . The explanation for this discrepancy may be in different designs of probes - the size of the measuring Z-electrodes, their shape, the composition of the metal alloy, etc. The equipment developed by us used the same parameters of current strength as in most foreign analogues, but probes have significant differences. This fact is important for the implementation of the indicators obtained on one equipment and usage on another.

The low specificity of MNBI and similar to our BIL can be explained by the presence of a significant number of patients with functional dyspepsia in the reference group. From scientific publications it is known that almost one third of these patients have pathological reflux without heartburn or extraesophageal manifestations [15]. Taking into account that this indicator is the most sensitive, it probably reflects the presence of latent unexpressed gastroesophageal reflux in patients with dyspepsia.

CONCLUSIONS

Thus, the detection of post-reflux swallow-induced peristaltic wave (PSPW) index and the mean nocturnal baseline impedance (MNBI) are reliable tools for functional diagnosis of pathological gastroesophageal reflux, which significantly increase the diagnostic capabilities of MII-pH-M. The use of domestic monitoring equipment makes some corrections regarding the application of standards, which is obviously due to the structural features of Ukrainian probes.

REFERENCES

1. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. J.Clin. Gastroenterol. 2017; 51(6):467-478.
2. Chu C., Du Q., Li C., et al. Ambulatory 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and high resolution endoscopy distinguish patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. PLoS One. 2017;12(4):e0175263.
3. Long J.D, Orlando R.C. Nonerosive reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2007;53, N.2:127-141
4. Bredenoord A.J, Weusten B.L. et al. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. Am J Gastroenterol. 2006;101, N.3:453-459.
5. Kline M.M., Ewing M., Simpson N. et al. The utility of intraluminal impedance in patients with gastroesophageal reflux disease-like symptoms but normal endoscopy and 24-hour pH testing. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6 N.8:880-885.
6. Penagini R., Sweis R., Mauro A. et al. Inconsistency in the Diagnosis of Functional Heartburn: Usefulness of Prolonged Wireless pH Monitoring in Patients With Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. J. Neurogastroenterol. Motil. 2015;V.21(2):265–272.
7. Chander B., Hanley-Williams N., Deng Y. et al. 24 Versus 48-hour bravo pH monitoring. J Clin Gastroenterol. 2012;V.46, N.3:197-200.
8. de Bortoli N., Martinucci I., Savarino E. et al. Association Between Baseline Impedance Values and Response Proton Pump Inhibitors in Patients With Heartburn Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;V.13:1082–1088.
9. Melashchenko S.G. Opredelenie bazalnogo impedansa v nizhnem segmente pischevoda kak diagnosticheskogo kriterija gastroezophagealnoy refluksnoj bolezni [Determination of basal impedance in the lower segment of the esophagus as a diagnostic criterion of gastroesophageal reflux disease] Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2015;Vol.25, №5 (Annex 46 - Materials of the XXI United Gastroenterological Week). Moscow:10.
10. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, et al. Esophageal chemical clearance is impaired in gastroesophageal reflux disease – A 24 h impedance-pH monitoring assessment. Neurogastroenterol. Motil. 2013;25:399–406.
11. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal base-line impedance parameters increase the diagnostic yield of patients with reflux disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016;14:40–46.
12. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Esophageal base-line impedance levels in patients with pathophysiological char-acteristics of functional heartburn. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:546–555.
13. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Association between baseline impedance values and response to proton pump inhibitors in patients with heartburn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1082–1088.
14. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L. et al. Impedance-pH monitoring for diagnosis of reflux disease: new perspectives Dig. Dis. Sci. 2017;62:1881–1889.
15. Tack J., Caenepeel P., Arts J. et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. Gut. 2005;54:1370-1376.

This article was carried out within the framework of research work on the department of internal and family medicine, Vinnytsia National N.I. Pirogov Memorial Medical University- «Esophagogastroduodenal peptic (acid-related) and Hp-associated diseases with comorbidity: the ways of improvement in diagnostics, treatment and prevention by means of multichannel intraluminal impedance-pH-monitoring.»

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

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

CORRESPONDING AUTHOR

Oleh O. Ksenchyn
Department of family and internal medicine
National Pirogov Memorial Medical University
Pirogova str. 56, 21018, Vinnytsia, Ukraine
e-mail: vinshura@gmail.com

Received: 06.08.2018
Accepted: 29.10.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

INDICES OF NONSPECIFIC BRONCHIAL REACTIVITY IN SEVERE ASTHMA PHENOTYPE DETERMINATION IN SCHOOLCHILDREN

WSKAŹNIKI NIESWOISTEJ REAKTYWNOŚCI OSKRZELI U PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ASTMY – OKREŚLENIE FENOTYPU U DZIECI W WIEKU SZKOLNYM

Mykola Garas, Serhii Sazhyn, Gennadii Lekhkun, Roman Goncharuk, Nataliya Gorenko
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT «BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY», CHERNIVTSI, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Severe asthma phenotype is characterized by peculiarities of inflammatory process in the airways and consequently hypersensitivity and bronchial lability.

The aim: The study aims at determining the diagnostic value of bronchial lability indices in identifying severe bronchial asthma phenotype compared to the moderate variant of disease in schoolchildren.

Materials and methods: We formed two clinical groups of observation, the first clinical group included 57 children with severe asthma phenotype, the second clinical group included 65 patients with moderate disease course. Bronchial lability was determined by evaluating their response to dosed physical activity (bronchospasm index) and short-acting β2-agonist inhalation (200 mcg of salbutamol – bronchodilation index).

Results: Despite the lack of probable differences in average bronchospasm index in children of comparison groups, patients with severe bronchial asthma tended to more pronounced bronchospasm after dosed physical activity. Pronounced bronchospasm after physical activity (bronchospasm index >20%) is characteristic for children with severe disease persistence. Significantly higher bronchodilation index and severe bronchodilation reaction (bronchodilation index >25%) was determined in children of the first clinical group. Statistical analysis showed that all bronchial lability indices at these distribution points in confirming severe bronchial asthma proved to be highly specific, but low-sensitive with insufficient likelihood ratio.

Conclusions: So, the use of bronchial lability indices for screening of severe asthma phenotype is justified only in combination with other parameters reflecting the characteristic phenomena of disease because of the large proportion of false negative results and insufficient likelihood ratio.

KEY WORDS: bronchial asthma, severe asthma phenotype, children, diagnostics, bronchial lability

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1537-1540

INTRODUCTION

Bronchial asthma is a chronic respiratory disease characterized by reversible airway obstruction and increased airway irritability usually associated with inflammation of tissues of airway muscles, congestion or constriction of airway small muscles [1]. Asthma is an inflammatory disorder characterized by airway obstruction, airway hyperresponsiveness, and airway inflammation, all of which are variable among patients and variable in time within any specific patient. Understanding the mechanism that underlies this observed variability, and using that understanding to advance the science of asthma and the care of asthmatic patients, is an essential purpose of developing phenotypes [2]. Asthma is a heterogeneous disease for which a strong genetic basis is firmly established. Although the generally accepted definition includes three domains of symptoms (variable airway obstruction, airway hyperresponsiveness, and airway inflammation), there is general agreement that, rather than being a single disease entity, asthma consists of related, overlapping syndromes [3].

Asthma severity is assessed retrospectively from the level of treatment required to control symptoms and exacerbations. So, asthma severity has often been based on prescribed treatment step. Severity is often also used to describe the intensity of asthma symptoms, the magnitude of airflow limitation, or the nature of an exacerbation [4].

Along with the fact that the main goal of bronchial asthma treatment is achieving and maintaining control over the disease symptoms, one aspect of insufficient control over the disease is its phenotypic heterogeneity [5]. However, some authors [5, 6] single out a separate "severe asthma" phenotype in children's age among age-specific, clinical and pathophysiological bronchial asthma subtypes.

Severe asthma affects less than 10% of patients with asthma and is associated with substantial morbidity and mortality and a large fraction of the health care costs among patients with asthma [7, 8]. Severe asthma in children is a complicated and heterogeneous disorder that is extremely challenging to treat [9]. Although patients with "severe" asthma tend to be characterized by ongoing symptoms and airway inflammation despite treatment with high doses of inhaled and systemic corticosteroids, there is increasing recognition of marked phenotypic heterogeneity within affected patients [10]; severe asthma is characterized by the need for treatment with high doses of inhaled corticosteroids and includes several clinical and pathophysiological phenotypes [11].

Table I. Bronchial lability indices in schoolchildren of clinical groups (M±m)

Clinical groups	Number of children	Bronchospasm index, %	Bronchodilation index, %	Bronchial lability index, %
Children with severe bronchial asthma	42	8,9±1,49	13,9±1,80	22,8±2,36
Children with moderate bronchial asthma	49	8,0±1,32	9,1±1,18	15,9±1,74
P		>0,05	<0,05	<0,05

Children with severe asthma may fall into 2 categories, difficult-to treat asthma or severe therapy-resistant asthma. Difficult-to-treat asthma is defined as poor control due to an incorrect diagnosis or comorbidities, or poor adherence due to adverse psychological or environmental factors [12]. Severe therapy-resistant asthma affects a small proportion of children with asthma and is characterized by persistent symptoms, acute severe exacerbations, and/or fixed airflow obstruction despite treatment with high-dose steroid therapy, and after modifiable factors such as poor adherence and persistent allergen exposure has been addressed [13].

Actually, severe asthma phenotype is characterized by some molecular peculiarities of inflammatory process in the airways and consequently hypersensitivity and bronchial lability, the study of which will help in the development of targeted individualized therapeutic program for children that are resistant to therapy [14].

THE AIM

The study aims at determining the diagnostic value of bronchial lability indices in identifying severe bronchial asthma phenotype compared to the moderate variant of disease in schoolchildren.

MATERIALS AND METHODS

According to the regulated criteria [15] we formed two clinical groups of observation. The first, or basic, clinical group (I) included 57 children with severe persistent bronchial asthma phenotype. The second (II) clinical group of comparison included 65 patients with moderate persistent disease course. The groups of comparison were analyzed by the main clinical characteristics. In patients of the first clinical group the average disease duration reached 8,0±0,48 years, in the group of comparison it was 6,2±0,52 years (p<0,05). The average age of children with severe bronchial asthma phenotype was 12,6±0,43 years, in schoolchildren of the second clinical group it was 12,4±0,45 years (p<0,05), there were 59,6% of boys in the first clinical group, 63% (Pφ>0,05) – among the pupils with moderate course of the disease, in both groups rural residents dominated (61,4% and 50,8% in the first and second clinical group respectively, p>0,05). All observations are performed due to the bioethics principles.

Bronchial lability was determined according to recommendations [16-19] by evaluating their response to dosed physical activity and short-acting β2-agonist inhalation (200 mcg of salbutamol) followed by calculating bronchial lability index as a sum of components – bronchospasm index:

bronchospasm index = ((pre-exercise FEV_1 – post-exercise FEV_1) / pre-exercise FEV_1) x 100%

and bronchodilation index:

bronchodilation index = ((FEV_1 after inhalation salbutamol – initial FEV_1) / initial FEV_1) x 100%

Bronchial motor salbutamol test with value higher than 12% was thought to be positive [19]. In the study of bronchial lability in some patients an increase in FEV_1 after dosed physical activity was observed as well as the decrease in this index after salbutamol inhalation, which were recorded as negative values of bronchospasm indices and bronchodilation (bronchospasm and bronchodilation indices). Thus, in children of the first clinical group negative values of bronchospasm index were detected in 16,3% of cases, and negative results of bronchodilation index occurred in 12,5% of cases. In the comparison group the given phenomenon occurred in 18,1% and 7,9% of patients respectively. The appearance of these negative values of spirometric indices was reflected in the following way: in 5,4% of cases in the first clinical group and in 7,9% of cases in the comparison group the bronchial lability index (bronchial lability index) also had negative values. As such bronchial response to dosed physical activity and bronchial β2-agonist inhalation can not be considered typical, such children were not involved into the analysis of bronchial tree lability.

Statistical analysis of the data was performed according to the position of biostatistics. To evaluate the diagnostic value of tests we measured their sensitivity, specificity, predictive value of positive and negative results defining their confidence intervals (95% CI) and ratio of test results plausibility. The assessment of the event implementation risk was held taking into consideration the probability values of relative risk, odds ratios and after-test probabilities, as well as their confidence intervals values [20, 21].

RESULTS AND DISCUSSION

Table I represents the bronchial lability indices in children of groups of comparison in response to the dosed physical activity (bronchospasm index) and salbutamol inhalation (bronchodilation index), and the average values of integrative bronchial lability index.

Despite the lack of probable differences in average bronchospasm index in children of comparison groups, patients

Table II. Diagnostic value of bronchial lability indices in severe bronchial asthma verification, %

Bronchial lability indices	Sensitivity	Specificity	Predictive value of positive results	Predictive value of negative results
Bronchospasm index > 22%	15	93	67	53
Bronchodilation index > 15%	38	85	64	65
Bronchial lability index > 30%	24	89	67	57

Table III. Bronchial lability indices as risk symptoms of severe persistent bronchial asthma

Bronchial lability indices	Absolute risk	Odds ratio (95% CI)	Relative risk (95% CI)
Bronchospasm index > 22%	0,19	2,2 (0,5-9,5)	1,4 (0,4-5,3)
Bronchodilation index > 15%	0,29	3,4 (1,3-8,6)	1,8 (0,9-3,8)
Bronchial lability index > 30%	0,23	2,6 (0,8-8,4)	1,5 (0,6-4,1)

with severe bronchial asthma tended to more pronounced bronchospasm after dosed physical activity. Thus, the values of this index that exceeded 10% were observed in 34,1% of children with severe bronchial asthma and in 28,5% of patients in the comparison group (Pφ>0,05). Pronounced bronchospasm after physical activity (bronchospasm index >20%) is characteristic for children with severe disease persistence. Thus, the value of bronchospasm index, which exceeded 20%, were observed in 14,6% of cases in schoolchildren of the first clinical group and in patients with moderate bronchial asthma – in 9,5% of cases (Pφ>0,05). It should be noted that in children of clinical groups of comparison minor bronchospasm was observed equally often after physical activity. Thus, less than 5% bronchospasm index occurred in 46,4% of patients of the first clinical group and in 45,2% of children in the comparison group (Pφ>0,05).

Along with significantly higher bronchodilation index in children of the first clinical group, it was determined that severe bronchodilation reaction (bronchodilation index >25%) was observed in 16,7% of patients of the first clinical group and in 6,1% of children of the comparison group (Pφ>0,05).

It is noted that in patients with severe bronchial asthma bronchial lability index values higher than 30% were observed in 19,0% of cases, and in representatives of the second clinical group – in 10,2% of cases (Pφ>0,05).

Excessive bronchial lability is a characteristic feature for children with bronchial asthma, particularly pronounced reaction to various bronchospasmodic and bronchodilation stimuli; it seemed reasonable to identify and assess the diagnostic value of indices that characterize airways lability, namely bronchospasm and bronchodilation indices and integrated bronchial lability index (table II).

All bronchial lability indices at these distribution points in confirming severe bronchial asthma proved to be highly specific, but low-sensitive with insufficient likelihood ratio within 2,1-2,5 for positive test results and 0,7-0,9 – for their negative results. Taking into consideration the above mentioned, we can assume that their independent use for screening of severe bronchial asthma is unjustified. At the same time, when the values of indices exceeded these distribution points, after-test likelihood of severe asthma detection using bronchospasm index increased by 18%, increased by 21% when calculating bronchodilation index and by 29% when calculating bronchial lability index.

Table III contains risk indices of severe bronchial asthma with consideration of bronchial lability indices. It is noted that pronounced increase in bronchial patency after salbutamol inhalation (bronchodilation index >15%) indicated the greatest risk of severe bronchial asthma.

CONCLUSIONS

1. Children with severe bronchial asthma phenotype are characterized by significantly greater bronchial lability mainly due to likely distinct dilatation reaction to β2-agonist inhalation.
2. The use of bronchial lability indices for screening of severe bronchial asthma phenotype is justified only in combination with other parameters reflecting the characteristic phenomena of disease because of the large proportion of false negative results and insufficient likelihood ratio.

REFERENCES

1. Bhatia M. S., Doval N., Goyal A., Saha R. Psychological aspects of bronchial asthma in children. World Journal of Pharmacy and Pharmac. Sciences. 2017; 6(6):727-735.
2. Mathias R.A., Pillai R.A., Calhoun W.J. Introduction to asthma and phenotyping. Adv. Exp. Med. Biol. 2014; 795:5-15.
3. Barnes K.C. Genetic studies of the etiology of asthma. Proc. Am. Thorac. Soc. 2011; 8(2):143-148.
4. Eller M. , Vergani K. , Saraiva-Romanholo B., Antonangelo L. , Mauad T., Rodrigues J. Analysis of the inflammatory profile of children with controlled and uncontrolled severe asthma. Eur. Resp. J. 2016; 48:1255-1259.
5. Hedlin G., Konradsen J., Bush A. An update on paediatric asthma. Eur. Respir. Rev. 2012; 21(125):175–185.
6. Levine S. J. Wenzel S. E. Narrative Review: The Role of Th2 Immune Pathway Modulation in the Treatment of Severe Asthma and Its Phenotypes. Annals of Internal Medicine. 2010; 152(4):232-237.
7. Ortega H. G., Liu M. C., Pavord I. D., Brusselle G. G., FitzGerald J. M., Chetta A., et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N. Engl. J. Med. 2014; 371:1198-1207.

8. Siroux V., González J.R., Bouzigon E., Curjuric I., Boudier A., Imboden M., et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. Eur. Respir. J. 2014; 43(2):439-452.
9. Fitzpatrick A.M. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2016; 4(1):11-19.
10. Fitzpatrick A.M., Moore W.C. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017; 5(4):901-908.
11. Campo P., Rodríguez F., Sánchez-García S., Barranco P., Quirce S., Pérez-Francés C., at al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2013; 23(2):76-88.
12. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014; 2(5):489-500.
13. Andersson C. K., Adams A., Bossley M.C. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. J. Allerg. and Clin. Immun. 2017; 139(6):1819-1829.
14. Roos V., Legemaat M., . Balemans W.A.F, de Winter-de Groot K.M. Inpatient treatment at sea level and high altitude in problematic severe childhood asthma. Europ. Resp. J. 2016; 48: 3346-3352.
15. Reddel H. K. , Bateman E. D. , Becker A., Boulet L.-P. , Cruz A. A. , Drazen J. M., at al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. Europ. Resp. J. Express. 2015; 46(3):622-639.
16. Dryden D. M., Spooner C. H., Stickland M. K., Vandermeer B., Tjosvold L., Bialy L., at al. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. Evid. Rep. Technol. Assess. 2010; 1(189):1-154.
17. Bonini M., Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. Asthma Res. Pract. 2015; 1:2-4.
18. Parsons J. P., Hallstrand T. S., Mastronarde J. G., Kaminsky D. A., Rundell K. W. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187(9):1016–1027.
19. Ostrom N.K., Eid N.S., Craig T.J., Colice G.L., Hayden M.L., Parsons J.P., at al. Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in the United States: results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey. Allergy Asthma Proc. 2011; 32(6):425-30.
20. Bossuyt P. M., Reitsma J. B., Bruns D. E., Gatsonis C. A., Glasziou P. P., Irwig L., at al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies BMJ. 2015; 351:1-9.
21. Rosner B. Fundamentally of biostatistics, 6-ed. – Belmont: Duxbury Press, 2003. 682p.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR
Mykola Garas
49a, Avangardna str., flat 31, 58023, Chernivtsi, Ukraine
tel: +380954491324
e-mail: garas.mykola@bsmu.edu.ua

Received: 19.07.2018
Accepted: 01.10.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГОСТРОЇ ПОСТНАТАЛЬНОЇ ТА ЗМІШАНОЇ ГІПОКСІЇ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

EFFECT OF EXPERIMENTAL ACUTE POSTNATAL AND MIXED HYPOXIA ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF THE RATS LIVER STROMAL COMPONENT

Сергій О. Шерстюк[1], Алла Б. Зотова[1], Тетяна О. Храмова[1], [2] Михайло С. Мирошниченко[2]
[1] ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА, ХАРКІВ, УКРАЇНА
[2] ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ, УКРАЇНА

Sergiy O. Sherstiuk[1], Alla B. Zotova[1], Tetyana O. Khramova[1], Mykhailo S. Myroshnychenko[2]
[1]V.N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE
[2]KHARKOV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: В дитячій популяції України хвороби шлунково-кишкового тракту є досить поширеними, серед яких значна кількість випадків припадає на патологію печінки. Складність становлення функції печінки в антенатальному й інтранатальному періодах розвитку, її морфофункціональна незрілість зумовлюють високу чутливість даного органу до дії різних факторів з боку материнського організму. Значну актуальність мають питання впливу патології матері на формування «вантажу» хвороб на віддалених етапах онтогенезу у дітей. В літературі відсутні дані щодо впливу гіпоксії, як найчастішого пошкоджуючого чинника, що діє в антенатальному, інтранатальному та постнатальному періодах розвитку, на морфофункціональний стан печінки дітей різного віку, зокрема на її стромальний компонент.

Мета: Виявлення морфологічних особливостей стромального компоненту печінки щурів, що знаходилися на різних термінах постнатального онтогенезу, які піддавалися впливу гострої постнатальної та змішаної гіпоксії.

Матеріали та методи: Матеріалом дослідження була тканина печінки щурів. В даному дослідженні було сформовано три групи: I, до якої увійшли щури лінії WAG, народжені від самок з фізіологічною вагітністю і виведені з експерименту на 1, 14 і 35 добу постнатального онтогенезу; II, до якої увійшли щури лінії WAG, народжені від самок з фізіологічною вагітністю, які на 1 добу постнатального онтогенезу одноразово були піддані високогірній гіпоксії і виведені з експерименту на 1, 14 і 35 добу постнатального онтогенезу; III, до якої увійшли щури популяції «Чорний капюшон», які розвивалися в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, зумовленої наявністю у їх матерів артеріальної гіпертензії, підданих на 1 добу постнатального онтогенезу високогірній гіпоксії і виведених з експерименту на 1, 14 і 35 добу постнатального онтогенезу. Проводилося морфометричне дослідження з метою визначення питомого об'єму строми печінки та імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до колагенів I, III типів та фібронектину.

Результати: Змішана експериментальна гіпоксія призводить до збільшення та наростання з 1 по 35 добу питомого об'єму строми в печінці нащадків за рахунок розвитку склеротичних змін, що проявляється потовщенням пучків сполучнотканинних волокон, зменшенням відстані між ними, наявністю місцями серед сполучнотканинних волокон тільки колагенових волокон, активізацією процесів колагеноутворення з переважанням зрілого колагену I типу над незрілим колагеном III типу, посиленням експресії фібронектину. Гостра постнатальна гіпоксія з 1 по 35 добу експерименту не впливає на питомий об'єм строми печінки нащадків, проте починаючи з 14 доби призводить до розвитку склеротичних змін в даному органі, які наростають до 35 доби, менш виражені порівняно з виявленими склеротичними змінами при дії змішаної гіпоксії, і характеризуються потовщенням пучків сполучнотканинних волокон з подальшим зменшенням відстані між ними, вираженим переважанням колагенових волокон над еластичними місцями з практично повною відсутністю еластичних волокон, посиленням експресії фібронектину, активізацією процесів колагеноутворення з переважанням колагену I типу над колагеном III типу.

Висновки: Гостра постнатальна гіпоксія з 14 доби постнатального життя, а змішана гіпоксія з 1 доби призводять до розвитку склеротичних змін у печінці дітей, які більш виражені у випадках моделювання змішаної гіпоксії та наростають з віком.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра постнатальна гіпоксія, змішана гіпоксія, печінка, строма, щури

ABSTRACT

Introduction: In children population of Ukraine the diseases of the gastrointestinal tract are quite common, among which a significant number of cases occur in liver diseases. The complexity of the liver functions formation in antenatal and intranatal periods, its morphofunctional immaturity lead to the high sensitivity of this organ to the influence of various factors from the mother organism. Actual issues are the detection of the mother's pathology influence on the formation of diseases «cargo» in children remote stages of ontogenesis. In literature there are no data about the influence of hypoxia as the most common damaging factor in antenatal, intranatal and postnatal periods on the liver morphofunctional state of children of different ages, including its stromal component.

The aim of the study was the detection of morphological features of the stromal component of the rats liver, which were in different terms of postnatal ontogenesis, exposed to acute postnatal and mixed hypoxia.

Materials and methods: The study material was the rats liver tissue. In this study three groups were formed: I, which included rats of WAG line, born to mothers with physiological pregnancy and derived from the experiment on the 1st, 14th and 35th days of postnatal ontogenesis; II, which included rats of WAG line, born to mothers with physiological pregnancy, who were exposed to high altitude hypoxia on the 1st day of postnatal ontogenesis and derived from the experiment on the 1st, 14th and 35th days of postnatal ontogenesis; III, which included rats of «Black hood» line, that developed under conditions of chronic intrauterine hypoxia due to the presence of arterial hypertension in their mothers, exposed to high altitude hypoxia on the 1st day of postnatal ontogenesis and derived from the experiment on the 1st, 14th and 35th days of postnatal ontogenesis. It was conducted the morphometrical study for determine the specific volume of the liver stroma and an immunohistochemical study using monoclonal antibodies to types I, III collagen and fibronectin.

Results: Mixed experimental hypoxia leads to increase of the specific volume of liver stroma of descendants from the 1st to the 35th days of postnatal ontogenesis due to the sclerotic changes development, which manifest by thickening of the connective tissue fibers bundles, a decrease the distance between them, the presence of places among the connective tissue fibers with only collagen fibers, activation the collagen formation processes with the predominance of the mature type I collagen over the immature type III collagen, increase fibronectin expression. Acute postnatal hypoxia does not affect the specific volume of the liver stroma of descendants from the 1st to the 35th days, however since the 14th day leads to the sclerotic changes development in this organ, which increase to the 35th day, less pronounced compared with the detected sclerotic changes in the case of mixed hypoxia, and are characterized by the thickening of the connective tissue fibers bundles with the subsequent decrease the distance between them, the expressed predominance of collagen fibers over elastic fibers, increased fibronectin expression, activation the collagen formation processes with the predominance of the type I collagen over the type III collagen.

Conclusions: Acute postnatal hypoxia from the 14th day of postnatal life and mixed hypoxia the 1st day lead to the sclerotic changes development in the children liver, which are more pronounced in cases of mixed hypoxia modeling and increase with the age.

KEY WORDS: acute postnatal hypoxia, mixed hypoxia, liver, stroma, rats

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1542-1549

ВСТУП

Здоров'я дітей є фактором національної безпеки, фундаментальною основою для формування громадського здоров'я та трудового потенціалу країни [1]. Епідеміологічні дослідження, проведені в Україні, свідчать про незадовільний стан здоров'я дитячого населення, що обумовлено в першу чергу зростанням хронічної патології та інвалідності [2].

В дитячій популяції України досить поширеними, за даними офіційної статистики, є хвороби шлунково-кишкового тракту. Так, в 2016 році в структурі захворюваності дітей 0-17 років патологія шлунково-кишкового тракту склала 3,45 % і посіла четверте рангове місце, а в структурі поширеності хвороб – друге рангове місце, склавши 6,43 % [1]. В структурі гастроентерологічної патології у дітей, по-перше, відзначається переважання хронічних запальних захворювань, що характеризуються омолодженням особливо останнім часом, а, по-друге, значна кількість випадків припадає на патологію печінки [3].

Нині загальновизнано, що фундамент здоров'я людини закладається в антенатальному та інтранатальному періодах, тому захворювання плода та новонародженого можуть позначитися на всьому подальшому житті [4]. Найбільший вплив на стан здоров'я плодів і новонароджених здійснюють фактори, які формують біологічний фон розвитку, зокрема, стан здоров'я вагітних жінок, характер перебігу вагітностей та пологів [5].

Печінка, як відомо, є не тільки найбільшою залозою органів травлення, але й одним з найскладніших, поліфункціональних органів в організмі людини [6]. З огляду на активну участь печінки в обмінних процесах, багато вчених даний орган називають «метаболічним мозком» [7].

Складність становлення функції печінки в антенатальному та інтранатальному періодах розвитку, незрілість ферментних систем, морфологічне диференціювання структурних елементів, що триває, зумовлюють високу чутливість даного органу до дії різних факторів з боку материнського організму [8]. Вітчизняними вченими доведені зміни морфофункціонального стану печінки плодів і новонароджених, які розвивалися в умовах материнського цукрового діабету, прееклампсії та залізодефіцитної анемії [9], при синдромі затримки внутрішньоутробного розвитку [10], при хронічній плацентарній недостатності [11] та дії експериментальної хронічної внутрішньоутробної гіпоксії [12].

Значну актуальність мають питання впливу патології матері на формування «вантажу» хвороб на віддалених етапах онтогенезу у дітей [4]. Проведений нами аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури не дозволив виявити інформації щодо впливу гіпоксії, як найчастішого пошкоджуючого чинника, що діє в антенатальному, інтранатальному та постнатальному періодах [13], на морфофункціональний стан печінки дітей, зокрема на її стромальний компонент.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного дослідження було виявлення морфологічних особливостей стромального компоненту

печінки щурів, що знаходилися на різних термінах постнатального онтогенезу, які піддавалися впливу гострої постнатальної та змішаної гіпоксії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні були використані щури лінії WAG та популяції «Чорний капюшон», які утримувались в експериментальній біологічній клініці Харківського національного медичного університету.

В даному дослідженні було сформовано три групи: I (група контролю), до якої увійшло 33 щура лінії WAG, народжені від самок з фізіологічною вагітністю і виведені з експерименту на 1, 14 і 35 добу постнатального онтогенезу; II (моделювання гострої постнатальної гіпоксії), до якої увійшло 37 щурів лінії WAG, народжених від самок з фізіологічною вагітністю, які на 1 добу постнатального онтогенезу були піддані впливу високогірної гіпоксії шляхом поміщення їх в барокамеру на 15 хвилин в умови, що характеризуються підйомом на висоту 3500 метрів, що відповідало тиску 493 мм. рт. ст., і виведені з експерименту на 1, 14 і 35 добу постнатального онтогенезу; III (моделювання змішаної гіпоксії), до якої увійшло 47 щурів популяції «Чорний капюшон», які розвивалися в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, зумовленої наявністю у їх матерів артеріальної гіпертензії, підданих на 1 добу постнатального онтогенезу подібній групі II високогірній гіпоксії і виведених з експерименту на 1, 14 і 35 добу постнатального онтогенезу. Артеріальна гіпертензія у самок популяції «Чорний капюшон» була доведена шляхом щоденного двотижневого вимірювання артеріального тиску на хвостовій артерії з подальшим документуванням підвищених цифр артеріального тиску, виявлення специфічних для даної патології мікроскопічних змін при морфологічному дослідженні внутрішніх органів частини самок.

Матеріалом дослідження була печінка експериментальних тварин, отримана під час проведення розтинів. У кожному випадку з печінки вирізали по два фрагменти тканини, і потім отриманий матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, целоїдин, хлороформ і заливкою в парафін. З приготованих блоків для подальшого забарвлення готувалися серійні зрізи товщиною 4-5 мкм. Отримані мікропрепарати, забарвлені гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, за Маллорі вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41». Також проводилося морфометричне дослідження, в ході якого визначали питомий об'єм строми печінки.

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах товщиною 5-6 мкм непрямим методом Кунса за методикою M. Brosman з використанням моноклональних антитіл (МКА) до колагенів I і III типів, фібронектину (Novocastra Laboratories Ltd, UK). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40». Оптичну щільність імунофлюоресценції визначали за методом Г.І. Губіної-Вакулик і співавт. [14].

Показники в групах порівнювали, використовуючи t-критерій Ст'юдента. Результати вважалися достовірними при $p<0,05$. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження виконували з використанням програми Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Мікроскопічно поверхня печінки щурів груп I-III в усі експериментальні терміни була покрита сполучнотканинною капсулою, волокна якої при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном мали різні відтінки від світло-червоного до темно-червоного кольору, а при забарвленні за Маллорі в сполучній тканині відмічалося переважання колагенових волокон синього кольору над еластичними волокнами червоного кольору. З капсули волокна сполучної тканини проникали всередину печінки і поділяли її на часточки, які, як відомо, є паренхімою даного органу.

Строма печінки, яка була більш вираженою в портальних трактах, представлена при забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном від світло-червоного до темно-червоного кольору сполучнотканинними волокнами, серед яких при забарвленні за Маллорі переважали колагенові волокна синього кольору над еластичними волокнами червоного кольору. Між волокнами сполучної тканини була виявлена нечисленна поліморфно-клітинна інфільтрація. У міждольковій сполучній тканині в області портальних трактів визначалися судини воротної вени, печінкової артерії та жовчні протоки, які формували тріади.

Необхідно відзначити, що в групі II на 14 і 35 добу експерименту і в групі III на всіх термінах експерименту в стромі печінки при забарвленні за Маллорі були виявлені поля зору, в яких визначалися колагенові волокна і були відсутні еластичні волокна.

Мікроскопічно в печінці були виявлені гемодинамічні зміни, представлені повнокрів'ям судин, наявністю діапедезних крововиливів і ознаками набряку, ступінь вираженості яких на 1 добу експерименту була максимальною в групі III, мінімальної в групі II, і зменшувалася зі збільшенням термінів експерименту.

У групах I–III зі збільшенням термінів експерименту в стромі печінки щурів відзначалося закономірне вікове потовщення пучків сполучнотканинних волокон і зменшення відстані між ними. Цікаво те, що в групі II на 14 і 35 добу, в групі III на 1, 14 і 35 добу вищевказані зміни були більш вираженими, наростали зі збільшенням експериментального терміну, що, з нашої точки зору, обумовлене не тільки віковими змінами, але й дією такого пошкоджуючого чинника, як гіпоксія, яка, як відомо, стимулює активність клітин фібробластичного ряду, в результаті чого продукується надмірна кількість сполучнотканинних волокон [15].

Виявлені нами під час гістологічного дослідження мікропрепаратів більш виражені склеротичні зміни в печінці щурів групи III порівняно з групою II обу-

Таблиця I. Середнє значення показника питомого об'єму строми (см3) печінки щурів груп I-III

Термін експерименту (доба)	Номер групи		
	I	II	III
1	0,086±0,06	0,089±0,053 p_2>0,05	0,101±0,011 p_2<0,05 p_3<0,05
14	0,330±0,028 p_1<0,05	0,300±0,012 p_1<0,05 p_2>0,05	0,350±0,011 p_1<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05
35	0,720±0,031 p_1<0,05	0,740±0,048 p_1<0,05 p_2>0,05	0,820±0,031 p_1<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05

p_1 – значимість відмінностей порівняно з показником попереднього терміну експерименту даної групи;
p_2 – значимість відмінностей порівняно з показником групи I;
p_3 – значимість відмінностей порівняно з показником групи II.

Таблиця II. Оптична щільність імунофлюоресценції колагенів I та III типів в групах I—III

Доба експерименту	Номер групи	Тип колагену (умов.од.оптич.щільн.)	
		I	III
1	I	0,327±0,009	0,413±0,006 p_4<0,05
	II	0,332±0,009 p_2>0,05	0,418±0,004 p_2>0,05 p_4<0,05
	III	0,634±0,004 p_2<0,05 p_3<0,05	0,555±0,003 p_2<0,05 p_3<0,05 p_4<0,05
14	I	0,396±0,007 p_1<0,05	0,436±0,007 p_1<0,05 p_4<0,05
	II	0,623±0,001 p_1<0,05 p_2<0,05	0,562±0,004 p_1<0,05 p_2<0,05 p_4<0,05
	III	0,724±0,005 p_1<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05	0,639±0,003 p_1<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05 p_4<0,05
35	I	0,419±0,008 p_1<0,05	0,448±0,003 p_1<0,05 p_4<0,05
	II	0,646±0,002 p_1<0,05 p_2<0,05	0,576±0,002 p_1<0,05 p_2<0,05 p_4<0,05
	III	0,752±0,002 p_1<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05	0,785±0,004 p_1<0,05 p_2<0,05 p_3<0,05 p_4<0,05

p_1 – значимість відмінностей порівняно з показником попереднього терміну експерименту даної групи; p_2 – значимість відмінностей порівняно з показником групи I; p_3 – значимість відмінностей порівняно з показником групи II; p_4 – значимість відмінностей порівняно з оптичною щільністю імунофлюоресценції колагену I типу.

мовлені тим, що в групі III діяв більш агресивний пошкоджуючий фактор, представлений змішаною гіпоксією, складовими якої були, по-перше, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, що характеризується тривалим впливом і обумовлена розвитком хронічної плацентарної недостатності, яка була описана багатьма вченими у вагітних жінок з діагностованою артеріальною гіпертензією [16], по-друге, змодельована на першій добі життя нащадків гостра постнатальна гіпоксія. У групі II впливала на нащадків тільки гостра постнатальна гіпоксія, яка, з нашої точки зору, є свого роду стресогенним фактором, що призводить до активізації

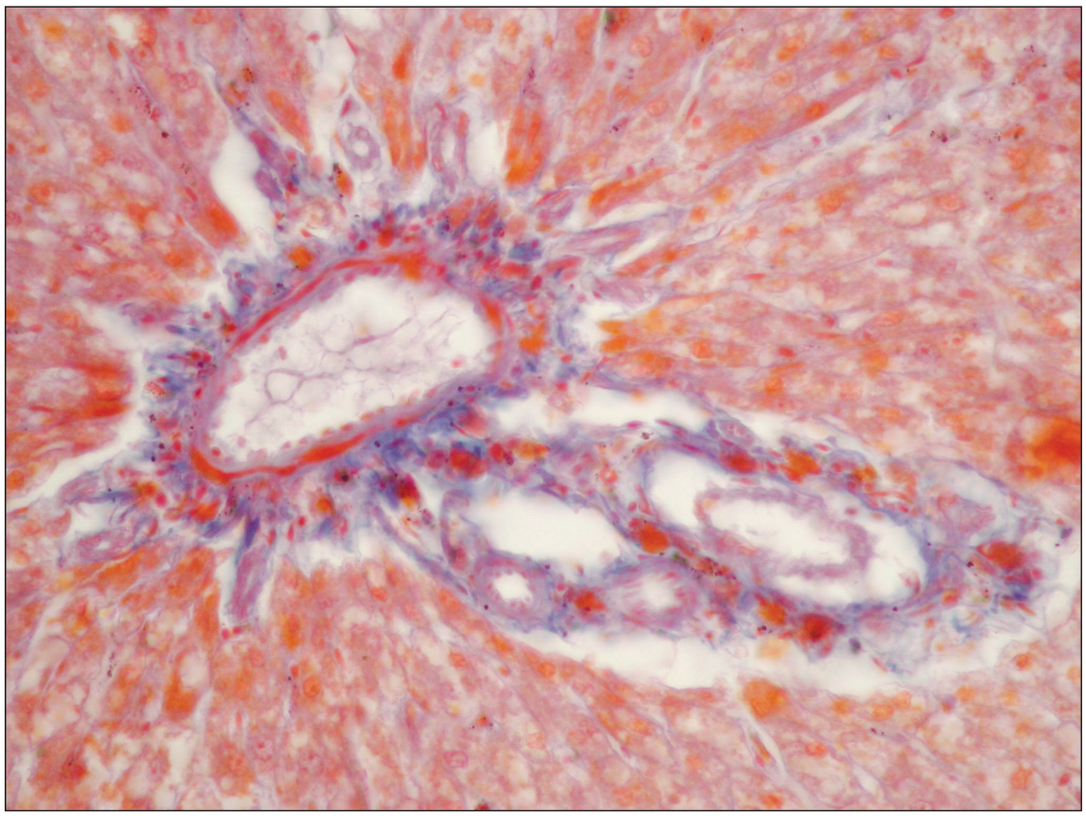


Рис. 1. Печінка щура групи III на 35 добу експерименту. Проліферація строми в ділянці портальних трактів. Забарвлення за Маллорі, × 400.

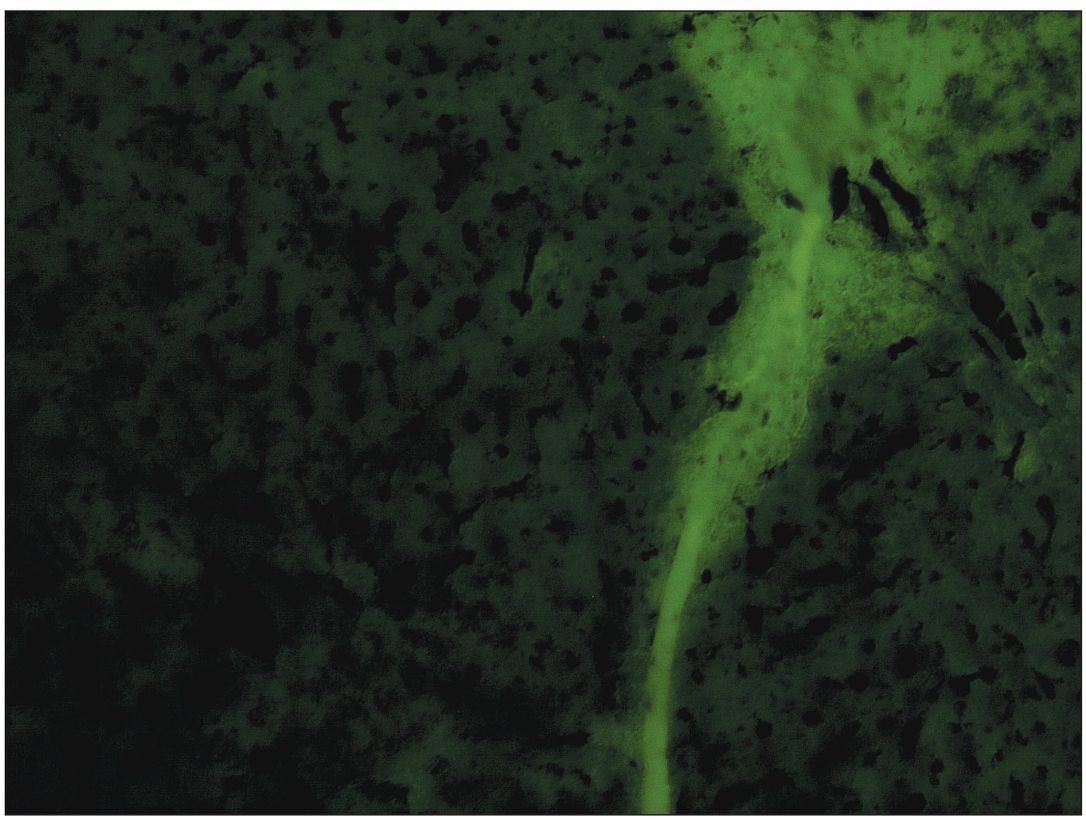


Рис. 2. Печінка щура групи III на 35 добу експерименту. Інтенсивна імунофлюоресценція колагену I типу в септах. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену I типу, ×400.

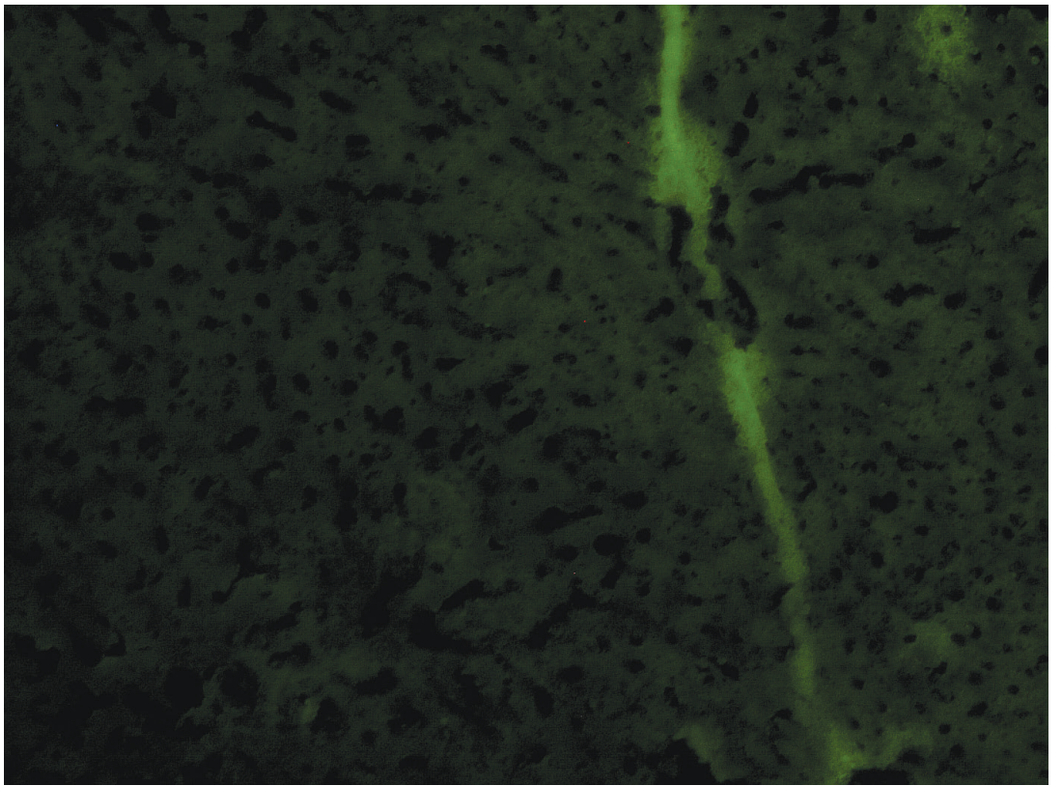


Рис. 3. Печінка щура групи II на 35 добу експерименту. Імунофлюоресценція колагену III типу в печінкових часточках. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену III типу, ×400.

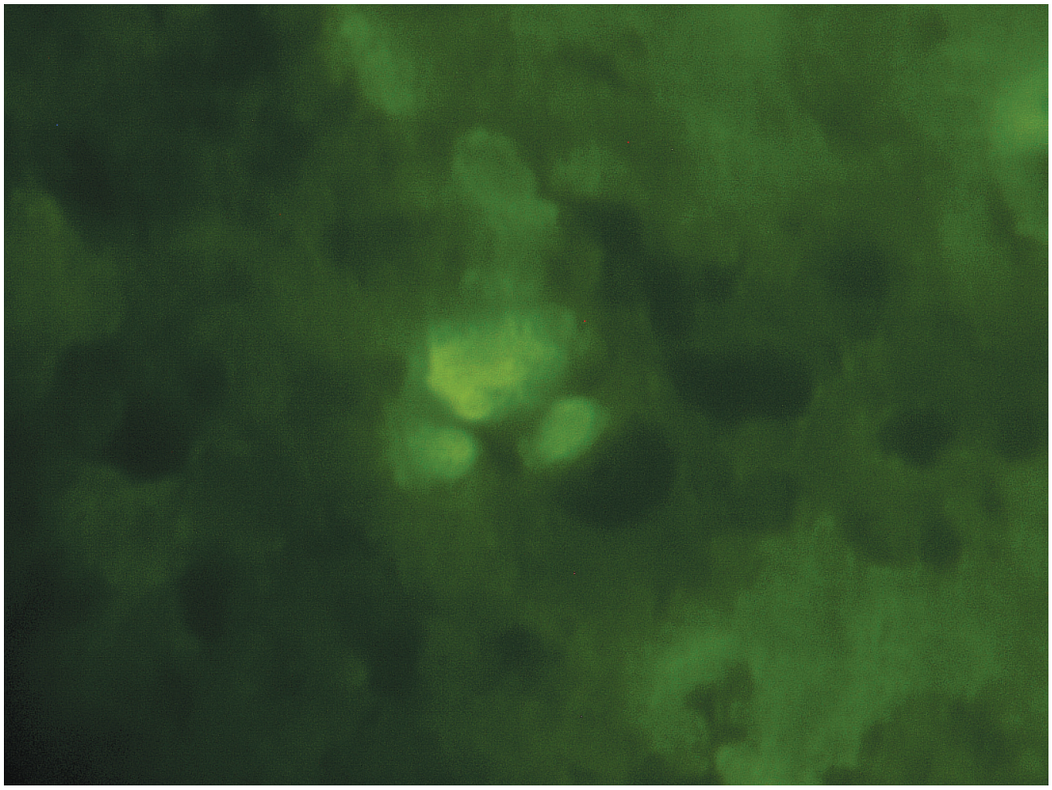


Рис. 3. Печінка щура групи II на 35 добу експерименту. Імунофлюоресценція колагену III типу в печінкових часточках. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену III типу, ×400.

клітин фібробластичного диферону, що вже на 14 добу експерименту проявляється надмірною продукцією волокнистого компоненту сполучної тканини.

При аналізі питомих об'ємів строми печінки, показники яких наведені в таблиці 1, в групах I–III було виявлено значиме (p<0,05) збільшення вищевказаного морфометричного показника з віком. Порівняно з групою I в групі II на всіх термінах експерименту показник питомого об'єму строми печінки значимо (p>0,05) не відрізнявся, а в групі III був значимо (p<0,05) більшим. У групі III порівняно з групою II питомий об'єм строми печінки на всіх термінах експерименту був значимо (p<0,05) більшим.

Таким чином, отримані показники питомого об'єму строми печінки і результати гістологічного дослідження в групі III порівняно з групою I підтверджують розвиток склеротичних змін в печінці (рис 1). Подібні зміни були виявлені нами під час морфологічного дослідження печінки доношених мертвонароджених від матерів з гіпертонічною хворобою II стадії [17].

У групі II порівняно з групою I хоч питомий об'єм строми печінки значимо не відрізнявся, проте результати мікроскопічного дослідження також задокументували з 14 доби експерименту розвиток склеротичних змін, що проявлялося, як зазначено вище, більш вираженим потовщенням пучків сполучнотканинних волокон, зменшенням відстані між ними, наявністю полів зору, де серед сполучнотканинних волокон визначалися тільки колагенові волокна.

Основними компонентами сполучної тканини, як відомо, є волокнисті структури, основна речовина, що відіграє роль інтегративно-буферного метаболічного середовища, та клітинні елементи, що створюють й підтримують кількісне та якісне співвідношення складу неклітинних компонентів. Колагенові структури, що входять до складу сполучної тканини, є найбільш представленими її компонентами, що утворюють складну організаційну ієрархію [18].

В ході імуногістохімічного дослідження в капсулі печінки, міжчасточковій сполучній тканині, в периваскулярних та перидуктальних просторах було виявлено світіння зрілого колагену I типу та молодого, незрілого колагену III типу, співвідношення та інтенсивність світіння яких були різними в групах I–III (таблиця II).

Аналізуючи дані таблиці 2, було виявлено, що на 1 добу експерименту в групі II порівняно з групою I показники оптичної щільності світіння обох колагенів значимо (p>0,05) не відрізнялися, а в групі III порівняно з групою I були значимо (p<0,05) більшими, що свідчило про розвиток склеротичних змін. Однак на 14 добу і особливо на 35 добу експерименту показники оптичної щільності світіння колагенів I і III типів у групах II і III були значимо (p<0,05) більшими порівняно з відповідними показниками групи I. У групі III склеротичні зміни на 14 і 35 добу експерименту були більш вираженими порівняно з групою II, про що свідчили значимо (p<0,05) більші показники оптичної щільності світіння обох колагенів, причому виявлені склеротичні зміни в групах II і III наростали зі збільшенням термінів експерименту (рис.2).

Аналізуючи процеси колагеноутворення на 1 добу експерименту в групах I і II було виявлено значиме (p<0,05) переважання колагену III типу над колагеном I типу, а в групі III значимо (p<0,05) переважав колаген I типу над колагеном III типу. Відомо, що в процесі дозрівання сполучної тканини спершу продукується незрілий колаген III типу, який потім переходить в зрілий колаген I типу [19]. Виявлені особливості колагеноутворення в печінці на 1 добу також свідчать про розвиток склеротичних змін в групі III. На 14 і 35 добу експерименту в групі I значимо (p<0,05) переважав колаген III типу над колагеном I типу, а в групах II і III – колаген I типу над III типом, що свідчило про розвиток склеротичних змін (рис. 3).

В усіх групах зі збільшенням термінів експерименту було виявлено значиме (p<0,05) збільшення оптичної щільності світіння колагену I і III типів, що обумовлено в групі I віковими змінами, а в групах II і III як віковими змінами, так і надмірною активізацією процесів колагеноутворення в результаті дії пошкоджуючого фактору.

Одним з основних адгезивних глікопротеїнів сполучної тканини є фібронектин, який сприяє фіксації клітин в міжклітинному просторі за рахунок взаємодії з мембранними рецепторами, зв'язується з колагеновими фібрилами, підсилює процеси фагоцитозу, тобто є «молекулярним клеєм». Доведена роль фібронектину в розвитку цирозу печінки [20].

Оптична щільність світіння фібронектину в групах I, II, III на 1 добу експерименту склала (0,443±0,003) умов.од.оптич.щільн., (0,446±0,003) умов.од.оптич. щільн., (0,597±0,001) умов.од.оптич.щільн.; на 14 добу – (0,451±0,002) умов.од.оптич.щільн., (0,537±0,002) умов.од.оптич.щільн., (0,649±0,002) умов.од.оптич. щільн.; на 35 добу – (0,514±0,004) умов.од.оптич.щільн., (0,634±0,001) умов.од.оптич.щільн., (0,737±0,002) умов.од.оптич.щільн. При аналізі показника оптичної щільності світіння фібронектину в усіх групах було виявлено значиме (p<0,05) його наростання зі збільшенням термінів експерименту, що обумовлено в групі I віковими змінами, а в групах II і особливо III як віковими, так і склеротичними змінами.

На 1 добу експерименту оптична щільність світіння фібронектину в групах II і I значимо (p>0,05) не відрізнялася, а в групі III була значимо (p<0,05) більшою порівняно з групою I. Однак на 14 і 35 добу експерименту оптична щільність світіння фібронектину була значимо (p<0,05) більшою в групах II і III порівняно з групою I (рис. 4), причому в групі III даний показник був значимо (p<0,05) більшим порівняно з групою II як на 14, так і на 35 добу.

Проведений нами аналіз експресії фібронектину також свідчить про розвиток в групі II з 14 доби, а в групі III з 1 доби експерименту склеротичних змін в печінці щурів, ступінь вираженості яких наростає з віком і максимальна при моделюванні змішаної гіпоксії порівняно з гострою постнатальною гіпоксією.

ВИСНОВКИ

1. Змішана експериментальна гіпоксія, складовими якої є хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, зумовлена наявністю у матері артеріальної гіпертензії, і гостра постнатальна гіпоксія, призводить до збільшення та наростання з 1 по 35 добу експерименту питомого об'єму строми в печінці нащадків за рахунок розвитку склеротичних змін, що проявляється потовщенням пучків сполучнотканинних волокон, зменшенням відстані між ними, наявністю місцями серед сполучнотканинних волокон тільки колагенових волокон, активізацією процесів колагеноутворення з переважанням зрілого колагену I типу над незрілим колагеном III типу, посиленням експресії фібронектину.
2. Гостра постнатальна гіпоксія з 1 по 35 добу експерименту не впливає на питомий об'єм строми печінки нащадків, проте починаючи з 14 доби призводить до розвитку склеротичних змін в даному органі, які наростають до 35 доби, менш виражені порівняно з виявленими склеротичними змінами при дії змішаної гіпоксії, і характеризуються потовщенням пучків сполучнотканинних волокон з подальшим зменшенням відстані між ними, вираженим переважанням колагенових волокон над еластичними місцями з практично повною відсутністю еластичних волокон, посиленням експресії фібронектину, активізацією процесів колагеноутворення з переважанням колагену I типу над колагеном III типу.

REFERENCES

1. Shhorichna dopovid' pro stan zdorov'ja naselennja, sanitarno-epidemichnu situaciju ta rezul'taty dijal'nosti systemy ohorony zdorov'ja Ukrai'ny. 2016 rik [Annual report on the health status of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016 year]. Ministry of Health of Ukraine, Government Agency «Ukrainian Institute for Strategic Studies». Kyiv: 2017; 516 p.
2. Sargosh O., Chetverikova O., Belikova I. et al. Sravnitel'nyj analiz dinamiki pokazatelej sostojanija zdorov'ja detej shkol'nogo vozrasta Ukrainy v sovremennyh uslovijah [Comparative analysis of dynamics of health status indexes among school age children of Ukraine in modern conditions]. Wiadomości Lekarskie. 2017; 70(3) (1): 462–465.
3. Marushko R.V. Faktory ryzyku ta prognozuvannja rozvytku funkcional'nyh i hronichnyh zapal'nyh zahvorjuvan' kyshechnyku v ditej rann'ogo viku [Risk factors and prediction for functional and chronic inflammatory bowel diseases in infants]. Perinatology and Pediatrics. 2014; 1 (57): 51–55.
4. Peterson V.D., Rjabichenko T.I., Gauzer V.V. et al. Vzaimosvjaz' zabolevanij zhenshhin vo vremja beremennosti s narushenijami zdorov'ja detej na jetapah ontogeneza [Interrelation of women diseases during pregnancy with children health disorders at stages of ontogenesis]. Siberian scientific medical journal. 2003; 3 (109): 69–73.
5. Dudina O.O. Suchasnyj stan zahvorjuvanosti vagitnyh i novonarodzhenyh [Current status of morbidity of pregnant women and newborn]. Ukraine. The health of the nation. 2013; 2 (26): 13 – 19.
6. Lemeshhenko V.V. Dinamika otnositel'noj ploshhadi tkanevyh komponentov i krovenosnyh sosudov pecheni u porosjat novorozhdennogo perioda [Dynamics of the relative area of the tissue components and blood vessels of the liver in the piglets of the newborn period]. Scholarly notes EO VSAVM. 2011; 47 (47): 263–265.
7. Lemeshhenko V.V. Morfologicheskaja nezavershennost' pecheni kak faktor adaptogeneza u novorozhdennyh zhivotnyh [Morphological incompleteness of the liver as a factor in adaptogenesis in newborn animals]. Transactions of Taurida Agricultural Science. 2015; 1 (164): 121–130.
8. Poretskova G.Yu. Osobennosti belkovo-sinteticheskoj funkcii pecheni u nedonoshennyh novorozhdennyh detej pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii postnatal'noj adaptacii [Features of the protein-synthetic function of the liver in premature newborns with physiological and complicated course of postnatal adaptation]. The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.00.09 «Pediatrics». Samara: 2004, 28 p.
9. Procenko O.S. Patologichna anatomija gepatobiliarnoї sistemi plodiv ta novonarodzhenih vid materiv z uskladnenoju vagitnistju [Pathological anatomy of hepatobiliary system of fetuses and newborns from mothers with complicated pregnancy]. The dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences on a specialty 14.03.02 «Pathological anatomy», Kharkiv: 2013, 39 p.
10. Godovanec Ju.D., Jurkiv O.I., Godovanec O.S. et al. Klinichni projavy ta dyferencijna diagnostyka funkcional'nyh porushen' gepatobiliarnoi' systemy u novonarodzhenyh pry perynatal'nij patologii' [Clinical manifestations and differential diagnostics of functional disturbances of the hepatobiliary system in newborns in perinatal pathology]. Clinical Anatomy and Operative Surgery. 2010; 9(3): 39–41.
11. Grechko D.I. Patomorfologichni zminy pechinky mertvonarodzhenyh ta pomerlyh novonarodzhenyh pry placentarnij nedostatnosti [Pathomorphological changes in the liver of the mortinatus and dead newborns in cases of placental insufficiency]. Clinical and experimental pathology. 2012; 1 (39): 47–50.
12. Markovskij V.D., Sakal A.A. Vlijanie hronicheskoj vnutriutrobnoj gipoksii na morfofunkcional'noe sostojanie pecheni potomstva krys [The effect of chronic intrauterine hypoxia on the morphofunctional state of the liver of the offspring rats]. Bulletin of problems in biology and medicine. 2016; 2 (2 (129): 200–204.
13. Shevchenko L.I., Znamenskaja T.K., Rozova E.V. Vlijanie gipoksicheskih sostojanij razlichnogo geneza na razvitie ploda i techenie rannego neonatal'nogo perioda u novorozhdennyh [Influence of the hypoxic states of different genesis on the development of fetus and flow of early neonatal period at newborn]. Neonatology, surgery and perinatal medicine. 2011; 1(1): 113–118.
14. Gubina-Vakulyk G.I., Sorokina I.V., Markovsky V.D. et al. Sposib kilkisnogo vyznachennja vmistu antygenu v biologichnyh tkanynah [Method of quantitative determination of antigen content in biological tissues]. The patent for the utility model No 46489 G01N 33/00, 25.12.2009. Bulletin No. 4.
15. Serov V.V., Shehter A.B. Soedinitel'naja tkan' (funkcional'naja morfologija i obshhaja patologija). [Connective tissue (functional morphology and general pathology)]. M. : Medicine. 1981; 312 p.
16. Jakovleva E.A., Demina O.V., Babadzhanjan E.N. et al. Placentarnaja disfunkcija [Placental dysfunction]. International Medical Journal. 2017; 2: 47–51.
17. Zotova A.B. Morfologicheskie osobennosti pecheni donoshennyh mertvorozhdennyh, razvivajushhihsja v uslovijah gipertonicheskoj bolezni materi [Morphological features of the liver of full-term stillbirths developing in conditions of hypertensive disease of the mother]. Ukrainian journal of medicine, biology and sports. 2018; 6(15): 20–25.
18. Afanas'ev Ju.I., Jurina N.A., Kotovskij E.F. et al. Gistologija: uchebnik [Histology: a textbook]. 5th ed., revised and added. M. : Medicine., 2001; 744 p.

19. Pavlov S.B., Popsuyshapka A.K., Pavlova G.B. Vozmozhnosti ispolzovanija markerov soedinitelnoj tkani dlja ocenki sostojanija zdorovja naselenija [Capabilities of application of soft-tissue markers for evaluation of the sate of population health]. International Medical Journal. 2005; 1: 124–128.
20. Buznickaja E.V. Sovremennye vozmozhnosti neinvazivnoj diagnostiki fibroza pri zhirovoj bolezni pecheni u detej i podrostkov s ozhireniem [Modern possibilities of noninvasive diagnosis of fibrosis at fatty liver disease in children and adolescents with obesity]. Modern gastroenterology. 2014; 6 (80): 19–24.

Вклад авторів:
В порядку черговості авторства

Конфлікт інтересів:
Автори не заявляють про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ
Михайло С. Мирошниченко
Вул. Світла 27А, кв. 70, 61129, Харків, Україна
тел: +38-050-169-97-63
e-mail: msmyroshnychenko@ukr.net

Надіслана: 21.07.2018
Затверджена: 04.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

RISK MARKERS OF REPRODUCTIVE LOSS IN WOMEN WITH HYPERANDROGENISM

MARKERY RYZYKA ZABURZEŃ FUNKCJI ROZRODCZYCH U KOBIET Z HIPERANDROGENIZMEM

Ludmyla M. Semeniuk[1], Volodymyr K. Likhachov[2], Tetyana Y. Yuzvenko[1], Ludmyla M. Dobrovolska[2], Oleg G. Makarov[2]
[1]UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER OF ENDOCRINE SURGERY, ENDOCRINE TRANSPLANTATION OF ORGANS AND TISSUES OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE, KYIV, UKRAINE
[2]UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSRTRACT

Introduction: The frequency of the pathological course of pregnancy with hyperandrogenism ranges from 21 to 48%. With the predominance of androgens against the background of lowering the normal products of steroidogenesis, a pro-inflammatory immune imbalance is formed, which causes a premature termination of the development of pregnancy. Many studies indicate that hyperandrogenism is a factor in the development of obstetric pathology, including placental dysfunction. The severity of obstetric complications of pregnancy in women with hyperandrogenism depends on the duration of the disease and the quality of preparation for pregnancy. Establishing early markers of endocrine hyperandrogenic imbalance in the body of a future mother and conducting timely therapy is the key to the successful completion of pregnancy.

The aim: the establishment of hormonal-immunological changes and morphological and receptive structure peculiarities of the endometrium correlations in women with PCOS at the pregnancy planning stage.

Materials and methods: 139 women with PCOS were screened at the stage of pregnancy planning. Diagnosis of PCI was conducted in accordance with the International Recommendations of Endocrine Society 2013 and the Rotterdam criteria of 2003. Endometrial aspiration was studied for the study of T and B lymphocyte populations, cytokine levels and endometrial receptors. Hormonal parameters were determined using the radioimmunological method using Immunotech (Czech Republic) and Siena Ire Sorin (France) kits. Normal values of the studied hormones in accordance with the recommendations of the manufacturer.

In order to study the populations of T and B lymphocytes and endometrial receptors the aspirate, obtained by endometrial biopsies, was used taken on the 5-7 and 21-24 days of the menstrual cycle. The cytokines levels (INF-y, TNF-a, Il-4, Il-6, Il-8, Il-10) were estimated in the endometrium with the help of the test system "Protein contour" on immunoenzymatic analyzer "Multyskan EX" (Germany). The assessment of estrogens receptors at stroma and glands and progesterone receptors at stroma and glands was performed by H –Score system, lymphocytes count was carried out by the light microscope at 400 x 3 fields-of-view expansion.

Statistical material analysis was carried out on the personal computer using the standard software package with applied statistical analysis (Excel 2003 and Statistica v. 6.0). The assessment of variables connection was carried out by Pirson's coefficient correlations. The statistical significance of differences was performed by the use of nonparametric Mann –Whitney criteria, $\chi 2$ and Fisher criterium. The significance threshold of statistical value was considered $p = 0.05$.

Results: In women with hyperandrogenism, there was a significant increase ($p < 0.05$) in the level of DHEA-S, a decrease in the level of E2 and progesterone in the early follicular phase compared with the control group and an increase in body weight by 37.5%.

At histological examination of the endometrium on the 5-7th day of the menstrual cycle there was a lag proliferative changes of the endometrium, and in one third of women hyperplastic process against the background of reduced proliferative activity. At GA there was a marked violation of expression of receptors as estrogens and progesterone stroma in all stages of the menstrual cycle. In women with hyperandrogenism, changes in the immunological profile of endometriosis with the prevalence of Th-1 orientation of immunity have been detected.

Conclusions: In women with hyperandrogenism there is a close correlation between the biochemical form of the domination of androgens, ovulatory dysfunction, immunohistochemical and morphological structure of the endometrium. Revealed features of pro-inflammatory direction of cytokine immunity.

KEY WORDS: hyperandrogenism, receptors, endometrium. recurrent miscarriage

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1550-1553

INTRODUCTION

Hormonal imbalance causes about 10 -15% of all pregnancy habitual loss cases [1]. The frequency of the pathological pregnancy progress with hyperandrogenism ranges from 21 to 48% [2]. If the androgens dominance occurs women experience proinflammatory immune imbalance as the result of normal steroidogenesis products decrease, causing premature gestation termination [2].

Many studies have indicated that hyperandrogenism is the main factor of obstetric pathology, including placental dysfunction [3]. The severity of pregnancy obstetric complications in women with hyperandrogenism depends on

disease remoteness and quality of preconception period that woman had received before. [4].

THE AIM

Aim: the establishment of hormonal-immunological changes and morphological and receptive structure peculiarities of the endometrium correlations in women with PCOS at the pregnancy planning stage.

MATERIALS AND METHODS

The study group included 139 women with PCOS, experiencing the menstrual cycle violation and pregnancy planning. The control group involved 30 healthy women with normal menstrual cycle, and hormonal profile characteristics within normal limits. The international Endocrine society guidance 2013 and the Rotterdam criteria 2013 were taken as the biochemical criteria of PCOS diagnostics. The total (Tt) and free testoserone(Tf), androstenedione(An), 17-hydroxyprogesterone(17-OHP), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), dehydrotestosterone (DHT) ELISA levels were estimated[5]. The levels of estradiol and progesterone were estimated on the 5-7 and 21-24 days of the menstrual cycle. The investigated women were divided into groups according to the hyperandrogenism source: Group I - 28 women with elevated levels of testosterone, II group - 79 women with elevated levels of androgens, III group – 32 women with elevated dehydrotestosterone.

In order to study the populations of T and B lymphocytes and endometrial receptors the aspirate, obtained by endometrial biopsies, was used taken on the 5-7 and 21-24 days of the menstrual cycle. The cytokines levels (INF-y, TNF-a, Il-4, Il-6, Il-8, Il-10) were estimated in the endometrium with the help of the test system «Protein contour» on immunoenzymatic analyzer «Multyskan EX» (Germany). The assessment of estrogens receptors at stroma and glands and progesterone receptors at stroma and glands was performed by H –Score system, lymphocytes count was carried out by the light microscope at 400 x 3 fields-of-view expansion.

Statistical material analysis was carried out on the personal computer using the standard software package with applied statistical analysis (Excel 2003 and Statistica v. 6.0). The assessment of variables connection was carried out by Pirson's coefficient correlations. The statistical significance of differences was performed by the use of nonparametric Mann –Whitney criteria, $\chi 2$ and Fisher criterium. The significance threshold of statistical value was considered $p = 0.05$.

RESULTS

Among the women of groups I and II were not noted significant differences in body mass index relatively to the women of the control group (21,4 ± 0,97 and 21,9 ± 1,2 to 21,06 ± 1,02 in control, $p > 0.05$). The following has demonstrated a significant ($p < 0.05$) prevalence levels of DHEA-S (6,78 ± 0,65 - in group I and 6,98 ± 0,53 mmol / l - in the group II) and 17 -OHP (10,00 ± 0,25 nmol / l and 11,38 ± 0,13 nmol / l, respectively) compared with the control group (DHEA-S 3,34 ± 0,42 mmol / l 17-OHP 2, 94 ± 0,39 nmol / l). The content of ovarian and adrenal androgens in blood was within normal limits in the 3d group of women. The obesity (BMI 28,2 ±1,12) was determined among the 12 women of the following group.

The E2 reduction on the 5-7 days of menstrual cycle (11,8 ± 1,12 to 56,7 ± 1,98 nmol / L in the control group; $p < 0,05$) was characteristic to all surveyed women with hyperandrogenism. The progesterone levels were reduced in all women with anovulatory menstrual cycles and it was reduced in the early proliferative (0,89 ± 0,15 nmol / L versus index control group 1,19 ± 0,31 nmol / L). The androgens levels were elevated in women with anovulation relatively to the control group: Tt. (7,17 ± 0,26 to 2,1 ± 0,78 nmol / L, $p < 0,005$), Tf. (15,1 ± 1,32 to 17,2 ± 1,87 pmol / l, $p < 0,05$), DHEA-S (22,7 ± 1,32 to 3,34 ± 0,42 nmol / L, $p < 0,005$), An (5,5 ± 1,02 to 4,78 ± 0,92nmol / l, $p = 0,01$). During the luteal phase deficiency the levels of 17-OHP on the 21-24 days (9,7 ± 0,67 to 3,0 ± 0,21 nmol / L control group), DHT (403,5 ± 21,34 to 418,29 ± 30,59 $p = 0,01$) were increased in relation to the 1-st phase of the menstrual cycle, whereas with anovulation these figures virtually do not change ($p > 0.05$).

The DHT levels indicated the direct correlative affinity between the levels of DHT and Tf ($e = 0.061$, $p < 0.05$) among the women of group III.

The histological endometrium examination on the 5-7 days of the menstrual cycle of the women from the I and II groups with the anovulation indicated the lack of proliferative changes in the endometrium. The hyperplastic process as the result of reduced proliferative activity was marked in 29.1% of women in group II. The study of the endometrium structure on the 21 - 24 days of menstrual cycle in women with LPD indicated the defective secretory transformation of the endometrium.

The receptor component of the endometrium immunohistochemical study in women with hyperandrogenism demonstrated receptor violation of estrogens and progesterone stroma as on the 5-7 and so on the 21-24 days of the menstrual cycle. The direct correlation between the levels of E2 in serum and progesterone receptor expression both in glands and stroma on the 5-7 days of menstrual cycle ($r = 0,57$, $p < 0.05$) was indicated in women group I. The correlation rates reached $r = 0,66$ for glands and stroma to $r = 0.75$, $p < 0,01$ in women of group II. The inverse correlation between the low levels of progesterone and progesterone receptor expression increased for stroma and glands (r-0,66, $p < 0,05$; and r-0,53, $p < 0,05$ in accordance) was typical for the women of the following group.

The inverse correlation between the levels of total T, An, and 17 OHP in blood and progesterone receptors expression glands (PRg) (r-0,75, $p = 0,01$, and r-0,85; $p < 0,01$ and r-0,89; $p < 0,05$, respectively.), between levels. Tf and the expression of PRs (r-0,78; $p < 0,05$), between levels 17 –OHP and expression REg (r-0,97; $p < 0,001$) was marked in the women of the following group. The direct correlation between high levels of expression of RPs and Tf. ($r = 0,84$, $p < 0,01$) was indicated among the women of group I.

The following changes were revealed while the study of the endometrium immunological profile in women with hyperandrogenism: a violation of phenotypic endometrial NK - cells

with increased CD 56 +NK cells on the 5-7 days of the menstrual cycle and decline of CD 56+ NK cells on the 21-24 days of the menstrual cycle. The combination of CD16 + NK- cells on the 5-7 days of the menstrual cycle prevailed in women's group I, which had a direct correlation with the level Tt (r = 0,81, p <0,01) and estradiol (E2 levels (r = 0,68, p <0,05) and an inverse correlation with reduced levels of progesterone in the blood. (r-0,60; p <0.05). The direct correlation between the increased number of CD 16+ NK - cells in the endometrium on the 5-7 days of the menstrual cycle and DHA-S levels in the blood (r = 0,62, p <0.05) was identified among the women group II. The positive direct correlation between increased levels of DHT in the blood and the number of CD 16+ NK - cells in the endometrium (r = 0,73, p <0,05) occurred on the 5-7 days of the menstrual cycle among the women of group III. The inverse correlation between the number of CD 16+ NK - blood cells and CD 16+ NK - cells in the endometrium (r-0,68; p <0,001) was marked in the women of group I.

The prevalence of proinflammatory Th-1 aimed immunity is marked among the women with hyperandrogenism. The levels of interferon -γ (INF- γ), and TNF-α and INF-γ among the women of group III exceeded the rates of the control group (p <0,05). The direct correlation between the levels of serum TNF-α and Tt., and An (r = 0,62, p <0,05, and r = 0,88, p <0,001 respectively) was marked. The decrease in the number of B cells and induced production of IL-2 and IL-4 was characteristic to the women with hyperandrogenism. The inverse correlation between the absolute number of B-lymphocytes in the blood and serum levels of DHT (r-0,58; p <0,05) was defined for the women from group III. The direct correlation between induced production of IL-4 and blood levels of B cells (r = 0,95, p <0,001) was defined for the women from group I.

DISCUSSION

The revealed changes in hyperandrogenic dysfunction contribute to the formation of inability and endometrial receptors to gestational transformation and to focus proinflammatory immune responses on the endometrium. The work of other researchers regarding the endometrium of women with reduced fertility confirmed an increase in the level of proinflammatory cytokines[6].

The authors note the systemic nature of changes in the processes of regeneration of cellular and intracellular rearrangement of endometrium in women with endocrinopathies, which corresponds to the formation of regenerative-plastic deficiency syndrome[7].

In our study, as well as in the study of other authors, we came to the conclusion that the restoration of fertility in women with hyperandrogenism is associated with a violation of immune-endocrine-tissue relationships in the genital tract of women[8].

Therefore, today, the strategy of treatment of habitual miscarriage is induction of regenerative reactions in the epithelial and endothelial cell populations of the endometrium, which contributes to enhancing biosynthetic reactions, activating receptor sensitivity and positive structural and functional transformations of the endometrium[9].

The study allowed us to identify markers of future reproductive losses in patients with hyperandrogenism, which demonstrate a violation of the endometrial morphofunctional structure and demonstrate its inability to gestational adjustment.

The close correlations between the hormone-immune imbalance form in women with the hyperandrogenism were identified which indicates the feasibility of immunomodulators usage at the pregnancy planning stage.

CONCLUSIONS

1. There is a close correlation between the biochemical form of the domination of androgens, ovulatory dysfunction, immunohistochemical and morphological structure of the endometrium.
2. In women with hyperandrogenism revealed features of pro-inflammatory direction of cytokine immunity, which is the basis for the use of immunomodulators in the preparation for pregnancy.

REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu.E., Ragimova Z.Z., Ilina I.Yu., Ibragimova D.M. Hyperandrogenism and female reproductive health Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 144p. (in Russian).
2. Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., et al."American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part 2.Endocr Pract 21.12 (2015): 1415–26.
3. Brito JP, Domecq JP, Murad MH, Guyatt GH, Montori VM. The Endocrine Society guidelines: when the confidence cart goes before the evidence horse. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8):3246-52. doi: 10.1210/jc.2013-1814. Epub 2013 Jun 19.
4. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology:diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91 (3): 781–785
5. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the RCOG.UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2016). Available from: [http://www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2016.pdf], last accessed Aug 26, 2016.
6. L.V. Chernobai, O.M. Tyshenco, V.V.Lazurenko, I.Yu.Muryzina, O.V.Yurcova The role of citokin profile isorders in fertility reproduction Internationalmedicaljornal/ 2016; 2. 2016 38 -43. (In Ukrainian).
7. Fluker M., Fisher S. Anovulation and ovulatory dysfunction. In: Falcone T, Hurd WW. Clinical reproductive medicine and surgery. New York. 2007; 277-86.
8. Semeniuk L., Laryna O. Early prognostic markers for future reproductive losses at PCOS. In the 24th World congress of contraversies in Obstetrics, Ginecology &Fertylity (COGI) Amsterdam., The Netherlands, November 10-13/, 216 Abstract Book. 2016. 181
9. Bogavac M., .Jakovijevic A.,Gruji. Z. Biochemical markers – predictors or causes of complications in pregnancy. In the 18th World congress of contraversies in Obstetrics, Ginecology &Fertylity (COGI) Vena. Austria, October 24 – 27., 2013 Abstract Book. 2013. 91 – 92

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

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

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

CORRESPONDING AUTHOR
Volodymyr K. Likhachov
42 Stritenska Str., app. 19, Poltava 36011, Ukraine
tel: +380952212112
e-mail: vladimir.lihachov@gmail.com

Received: 29.07.2018
Accepted: 14.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

EFFECT OF QUERCETIN ON THE ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH GOUT AND ESSENTIAL HYPERTENSION

WPŁYW KWERCETYNY NA PARAMETRY ECHOKARDIOGRAFICZNE FUNKCJI ROZKURCZOWEJ LEWEJ KOMORY U OSÓB Z DNĄ I PIERWOTNYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Vitalii E. Kondratiuk, Yuliia P. Synytsia
PROPEDEUTIC INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT 2, BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Gout is associated closely with an increased risk of cardiovascular (CV) events including heart failure.

The aim: Improvement of treating patients with gout and essential hypertension (EH) by applying course therapy of quercetin of the echocardiographic parameters of the left ventricular diastolic function.

Materials and methods: 84 male patients with gout and EH. The main group consists of 43 patients who have performed treatment with quercetin and a comparative group of 41 patients who were performed treatment without quercetin.

Results: In patients with gout in combination with EH, the addition of quercetin to antihypertensive and urate-lowering treatment have a protective effect on cardiac diastolic function (the baseline-adjusted changes during 12 months were significantly lower in the quercetin group than in the comparative group for E/e' (-0,41± 0,01 vs. -0,08 ± 0,01, p = 0,001) and LV mass index, g/m^2 (-3,28 ± 0,02 vs. -2,04 ± 0,03, p = 0,02). Also this combination contributed to faster and more pronounced achievement of the target level of uric acid (reduction by 33,7%), normalize renal function (the rate of glomerular filtration, ml/min/1,73 m^2 level increase by 13,3%) and also had a cumulative antihypertensive effect (reduction of systolic blood pressure by 5,5% and diastolic blood pressure by 3,6%) without increasing the dose or adding new antihypertensive drugs.

Conclusion: adding quercetin to antihypertensive and urate-lowering regimens for 12 months in patients with gout and EH improve echocardiographic parameter of diastolic function left ventricular, purine metabolism, renal function and additional normalize blood pressure.

KEY WORDS: gout, essential hypertension, left ventricular diastolic dysfunction, quercetin

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1554-1559

INTRODUCTION

Gout is a common metabolic disorder characterized by hyperuricemia and chronic inflammation. There are controversial data on how the uric acid (UA) affects the cardiovascular system: on the one hand, it is a powerful antioxidant that neutralizes up to 70,0% free radicals in plasma [1] and increases production of nitric oxide and thus causes vasodilatation [2], and on the other hand, in the presence of hydrophobic conditions, it can act as a prooxidant, inducing intracellular and mitochondrial oxidant stress through stimulation of NADPH oxidase [3], as well as the synthesis of proinflammatory cytokines - interleukin-1, -6, -10, -18, endothelin-1, and tumor necrosis factor-alpha [4].

Gout is associated closely with an increased risk of cardiovascular (CV) events including heart failure [15-16]. Among patients with gout in the 2007–2008 National Health and Nutrition Examination Survey study, 71% had chronic kidney disease, 14% had a history of myocardial infarction, 11% had a history of heart failure, and 10% had a history of stroke [13]. Gout, not hyperuricemia alone, is associated with LV diastolic dysfunction and LA volume enlargement [14].

Given the above facts of the influence of the UA on the development of hypertension, endothelium disorder, inflammation, deterioration of the prognosis for patients with cardiovascular disease, the issue of optimizing the treatment of patients with gout in conjunction with hypertension and the search for new ways to correct metabolic disorders, the development of new effective prevention of possible further fatal cardiovascular events. Several observational studies and meta-analyses have suggested that treating hyperuricemia in patients with gout and may improve renal and CV outcomes [12]. Actual is the search for new safe, effective, economically sound drugs that could be recommended to patients with gout and essential hypertension (EH), one of them is quercetin.

Quercetin is an important flavonoid, which is present in red onions, apples, berries and red wine [8]. Many studies have shown that quercetin has antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, immunomodulatory and vasodilating effects [5, 8, 9] and has been confirmed with safety and effectiveness of cancer [6]. Quercetin stimulates Na^+ -K^+ -$2Cl^-$ cotransporter 1 (NKCC1), which is one of the most important ion transporters regulating the cytosolic Cl^- concentration

(through elevation of Cl^- and reduction Na^+ reabsorption in renal epithelial cells) [10]. Also, was studied X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin by a ping-pong mechanism [7, 11].

THE AIM

Improvement of treating patients with gout and EH by applying course therapy of quercetin of the echocardiographic parameters of a left ventricular diastolic function.

MATERIALS AND METHODS

In order to achieve our goals we registered 118 male patients with gout and EH, were treated at the Kyiv City Clinical Hospital № 3 in the Department of Rheumatology and Cardiology in 2015-2017. All subjects signed their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center of Ukraine. The diagnosis of gout was established in accordance with the recommendations of the American College of Rheumatologists and the European Anti-rheumatic League (ACR/EULAR, 2015), and EH according to the recommendations of the European Society for Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) 2013. The criteria for exclusion from the study were the presence of an EH of the 1st or 3rd degree and stage I or III, a permanent form of arrhythmias (fibrillation and atrial flutter), chronic kidney disease stage 4-5, severe liver failure, diabetes mellitus, obesity of the 3rd degree, mental, cancer and infectious diseases.

For the correction of hyperuricemia, all patients with gout were recommended allopurinol at a starting dose of 100 mg/day with a gradual increase in this dose of 100 mg every 2 weeks. For correction of hypertension patients took losartan 100 mg/day, and if necessary in 2 weeks, amlodipine was added in a dose 5-10 mg/day. Patients with a blood pressure lower than 140/90 mm Hg. and with a concentration of UA greater than 360 μmol/l after 6 weeks of treatment were included in the treatment group (n = 84) for further purine exchange adjustment according to the proposed treatment method with quercetin. The patients were divided into 2 groups: main group – 43 (51,8 %) patients, who take quercetin and 41 (49,4 %) patients in the comparison group without quercetin (Fig. 1).

Patients in both treatment groups continued to receive appropriate antihypertensive therapy and gradually increased the dose of allopurinol 100 mg every 4 weeks until reaching the target UA (<360 μmol/L). The average daily dose of allopurinol after 6 months of treatment was 600 mg. The maximum daily dose of allopurinol was 800 mg. Patients in the main group, in addition to antihypertensive and urate-lowering therapy, received additionally flavonoid quercetin in doses 1000 mg 2 times per day for 30 minutes before meals for 6 months, then maintenance dose was 500 mg 2 times per day for another 6 months. The comparative group was based on baseline antihypertensive and urate-lowering therapy but without the addition of quercetin. Repeated examination of such patients was carried out before treatment and after 6 and 12 months of therapy.

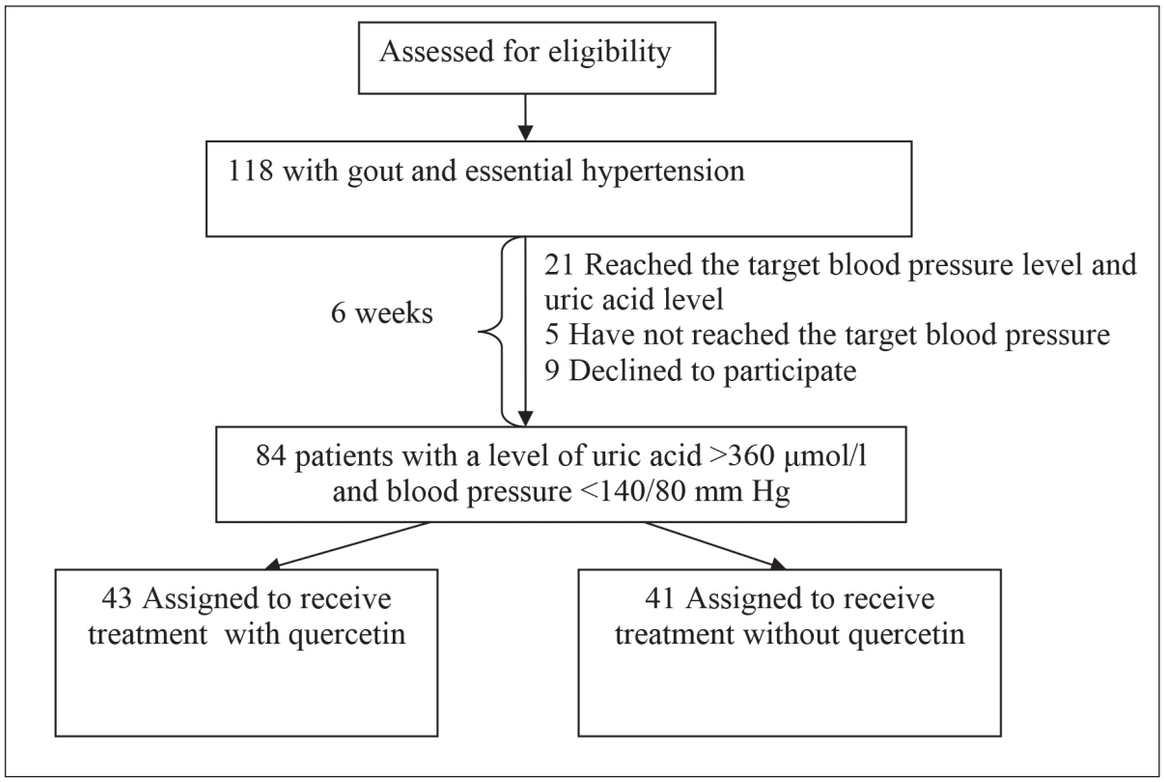


Fig.1. Study participant flow diagram.

Table I. Characteristics between the two groups

Variables	Baseline			24 months			Least square means of baseline-adjusted changes		
	Main group (n = 43)	Comparative group (n = 41)	p value	Main group (n = 43)	Comparative group (n = 41)	p value	Main group (n = 43)	Comparative group (n = 41)	p value
Age, year	57,2 ± 7,8	56,2 ± 6,9	0,59						
Body mass index, kg/m^2	30,9 ± 3,9	31,1 ± 3,9	0,88	29,8 ± 3,8	30,8 ± 3,7	0,82	-0,12 ± 0,14	-0,28 ± 0,11	0,21
Systolic blood pressure, mmHg	137,1 ± 7,9	138,8 ± 6,4	0,65	129,5 ± 8,1	149,0 ± 12,4	0,65	-0,03 ± 0,01	-0,08 ± 0,04	0,03
Diastolic blood pressure, mmHg	84,4 ± 5,5	84,4 ± 9,7	0,21	80,8 ± 7,5	94,4 ± 9,7	0,21	-0,04 ± 0,02	-0,12 ± 0,08	0,04
Heart rate, beats/min	72 ± 12	70 ± 11	0,62	73± 12	69 ± 11	0,62	-0,31 ± 0,22	0,25 ± 0,18	0,12
Uric acid, µmol/L	532 ± 96,9	496,3 ± 63,1	0,21	301 ± 26,7	341,3 ± 24,2	0,12	-0,01 ± 0,02	-0,04 ± 0,02	0,01
Total cholesterol, mmol/L	5,6 ± 2,2	5,5 ± 1,8	0,82	5,3	5,3	0,24	-0,31 ± 0,06	-0,18 ± 0,14	0,27
HDL cholesterol, mmol/L	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,9	0,67	3,2 ± 0,8	3,3 ± 0,9	0,43	-0,91 ± 0,75	-0,98 ± 0,86	0,52
Triglycerides, mmol/L	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,8	0,34	2,1 ± 0,8	2,1 ± 0,8	0,31	-0,8 ± 0,10	-0,8 ± 0,12	0,43
Creatinine, µmol/L	108,3 ± 17,9	103,23 ± 15,9	0,30	84,8 ± 10,2	92,1 ± 9,8	0,01	-0,02 ± 0,04	-0,03 ± 0,05	0,03
eGFR, ml/min/1,73 m^2	81,4 ± 18,4	82,7 ± 15,3	0,85	92,2 ± 16,4	89,7 ± 13,5	0,07	3,14 ± 0,9	2,91 ± 0,74	0,06
Fasting plasma glucose, mmol/L	5,5 ± 1,1	5,6 ± 1,2	0,54	5,7 ± 1,1	5,6 ± 1,1	0,47	1,7 ± 0,5	1,9 ± 0,6	0,57
High-sensitive CRP, ng/mL	6,2 ± 1,3	6,4 ± 1,2	0,24	5,9 ± 1,3	6,2 ± 1,3	0,08	-0,42 ± 0,11	-0,31 ± 0,20	
Dyslipidemia,n (%)	32 (74,4)	31 (75,5)	0,18						
Cerebrovascular disease, n (%)	9 (20,9)	8 (19,5)	0,22						
Duration of gout, years	6,6 ± 3,2	6,0 ± 3,1	0,31						
Duration of hypertension, years	6,7 ± 3,0	6,3 ± 3,0	0,40						
Medications:									
losartan, 100 mg per day, n (%)	43 (100)	41 (100)	0,99	43 (100)	41 (100)	0,99			
amlodipine, 5 mg per day, n (%)	25 (58,1)	21 (51,2)	0,75	28 (65,1)	23 (56,1)	0,75			
amlodipine, 10 mg per day, n (%)	18 (41,9)	20 (48,8)	0,37	15 (34,9)	18 (43,9)	0,37			

Notes: Data for categorical variables are given as number (%); data for continuous variables given as mean ± standard deviation. Skewed data were calculated after logarithmic translation. In the right column, values are shown as baseline-adjusted least square mean ± standard error

Table 1 shows a comparison of the clinical characteristics at baseline and at 12 months and baseline-adjusted changes after 12 months between the two patient groups. There was no difference in the level of UA, blood pressure and body mass index between the groups were similar. Also, other parameters, such as lipid and renal profiles, were similar in the two groups throughout the study. The incidence of a previous history of CV diseases, including heart failure, was not different in the two groups.

Table II. Comparisons of echocardiographic parameters at baseline, 24 months and baseline-adjusted changes after 24 months of treatment

Variables	Baseline			24 months			Least square means of baseline-adjusted changes		
	Main group (n = 43)	Comparative group (n = 41)	p value	Main group (n = 43)	Comparative group (n = 41)	p value	Main group (n = 43)	Comparative group (n = 41)	p value
E, cm/s	70,1 ± 5,3	68,1 ± 3,3	0,34	72,1 ± 4,3	68,2 ± 4,1	0,28	-0,81± 0,01	1,7 ± 0,02	0,41
e', cm/s	7,95 ± 1,3	7,91± 2,2	0,18	8,9± 2,3	8,11 ± 3,3	0,04	0,35 ± 0,08	0,13 ± 0,02	0,002
E/e'	8,8 ± 1,7	8,6 ± 1,2	0,31	8,1 ± 0,14	8,4 ± 1,2	0,07	-0,41± 0,01	-0,08 ± 0,01	0,001
A, cm/s	74,1 ± 7,3	62,2 ± 8,4	0,06	73,1 ± 6,1	64,3 ± 4,4	0,11	-0,16 ± 0,02	2,4 ± 0,01	0,31
E/A	1,1 ± 0,06	1,13 ± 0,07	0,74	1,2 ± 0,05	1,16 ± 0,07	0,37	0,02 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,65
Deceleration time, msec	210,9 ± 27,2	197,5 ± 25,4	0,07	208,4 ± 27,2	198,9 ± 27,1	0,16	-0,24 ± 0,03	0,02 ± 0,03	0,32
LV mass, g	217,7 ± 26,3	220,1 ± 28,2	0,24	207,9 ± 26,4	218,9 ± 28,4	0,09	-0,44 ± 0,08	-0,04 ± 0,03	0,18
LV mass index, g/m^2	112,8 ± 18,1	109,4 ± 19,5	0,41	100,7 ± 14,4	99,5 ± 15,7	0,21	-3,28 ± 0,02	-2,04 ± 0,03	0,02
Relative wall thickness	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,64	0,42 ± 0,08	0,41 ± 0,05	0,35	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,85
LA dimension, mm	40,3 ± 17,9	40,2 ± 15,9	0,30	39,8 ± 10,2	39,1 ± 9,8	0,82	-0,02 ± 0,01	-0,03 ± 0,05	0,83

Notes: Data for categorical variables are given as number (%); data for continuous variables given as mean ± standard deviation. In the right column, values are shown as baseline-adjusted least square mean ± standard error
E early diastolic velocity, e' early diastolic mitral annular velocity, LV left ventricular, LA left atrial

All patients were given a comprehensive physical and laboratory-instrumental examination. Laboratory methods included: general clinical blood tests, urine and biochemical blood tests with purine, lipid and carbohydrate metabolism, renal filtration function, followed by calculating the rate of glomerular filtration (GFR) using the formula of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Blood samples were collected at baseline and after 6 and 12 months.

Echocardiography was performed in a standard manner using commercially available ultrasound diagnostic machines «iE 33 Philips» (USA). The recordings and measurements were performed in accordance with the guidelines issued by the American Society of Echocardiography [17]. Transmitral flow velocity was recorded from the apical long-axis or four-chamber view. The ratio of the peak early diastolic (E) and the peak atrial systolic (A) transmitral flow velocities were calculated (E/A). The deceleration time (DT) of early transmitral flow velocity was also measured. The mean peak early diastolic mitral annular velocity (e') in the septal and lateral side was measured, and the ratio of E to e' (E/e') then calculated as a marker of left ventricular (LV) filling pressure. Also were measured LV end-diastolic dimensions (LVDd) and LV end-systolic dimensions (LVDs), the size of the left atrium (LA, cm). LV mass was calculated using the ASE convention [18]. Relative wall thickness was calculated as two times posterior wall thickness divided by LVDd.

All data are expressed as a mean ± standard deviation. All reported probability values were two-sided with a p-value <0.05 considered statistically significant. The percentage changes in the variables during the study period were calculated as (values obtained at 6 or 12 months after treatment randomization—the baseline value)/baseline value. The differences between the two groups were assessed, where appropriate, by either the Student's *t*-test, Mann–Whitney test, or Fisher's exact test. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by (Repeated Measures Analysis of Variance with Effect Sizesand Powers). Statistical analysis was carried out using the STATISTICA 8.0.

RESULTS AND DISCUSSION

The total number of persons among the surveyed patients with diastolic dysfunction of the LV (DD LV) was 58 (69,0%) and frequency was similar in the two groups. Among the patients in the main group DD LV was found in 30 (69,8%) surveyed and 28 (68,3%) among the patients in the comparative group. During of the period of treatment with quercetin inclusion, the frequency of DD LV in the main group decrease from 69,8% at the baseline of treatment to 44,2% (p < 0,001) in 6 months of therapy and to 41,1% (p < 0,001) in 12 months and in the comparative

group also decrease from 68,3% at the baseline of treatment to 60,3% (p = 0,07) in 6 months of therapy and to 50,0% (p = 0,02) in 12 months.

A complete list of changes in the echocardiographic parameters on the background of the treatment in both groups is shown in Table 2. Baseline parameter of DD LV - E/e' was significantly higher in the main group than in the comparative group, the baseline-adjusted change in E/e' during 12 months of treatment was significantly lower in the quercetin group than in the comparative group. LV mass index was also significantly lower in the main group than in the comparative group. Other echocardiographic indicators of a LV diastolic function have not significantly changed, although the trend for their improvement was observed in the main and in the comparative groups.

During of the period treatment with additional application of quercetin in 12 months, 7% of patients completely recovered DD VL from type I and 11,6% of patients had a transformation from type II DD LV to type I. In the comparative group, there was no complete recovery in the DD LV structure; only 10,0% of patients had a transformation from type II in I. However, the type III DD LV remained torpid in both study groups.

Also, positive dynamics was observed in the main group among the indicators characterizing the renal function: the level of creatinine significantly decreased by 10,8% (p = 0,03) in 6 months and continued to decrease to 22,0% (p < 0,01) in12 months of therapy. A similar picture was observed with an increase in GFR in 6 and 12 months by 6,9% (p = 0,04) and by 13,3% (p < 0,01) respectively. There were no statistically significant changes in the comparative group.

In patients with gout in combination with hypertension, after 6 months of complex therapy with the addition of quercetin of the target level of UA reached 34,9% patients, and in the comparison group only 30,0% patients. However, after 12 months, in the background of allopurinol application in the average dose of 600 mg per day, the target UA level in the main group reached 77,8% versus 55,0% patients in the comparative group (p < 0,05). In the main group the level of UA on average decreased by 24,6% (p < 0,001) for 6 months of treatment and by 33,7% (p < 0,001) - for 12 months. In the comparative group, after 6 months of therapy, the level of UA decreased by 14,5% (p = 0,01), and after 12 months – 20,3% (p < 0,01).

In patients with gout in combination with EH, the addition of quercetin to combined urate-lowering and antihypertensive therapy for 12 months contributed to faster and more pronounced achievement of the target level of UA (reduction by 33,7%), and also had a cumulative antihypertensive effect (reduction of systolic blood pressure (SBP) by 5,5% and diastolic blood pressure (DBP by 3,6%)) without increasing the dose or adding new antihypertensive drugs.

The scientific novelty of the study is that on the basis of a complex analysis of structural and functional changes from the side of the cardiovascular system and the evaluation of metabolic disorders in gout patients in combination with EH, it is possible to identify the main pathogenetic links, the correction of which will prevent the possible cardiovascular catastrophes and improve the course the main illness is gout.

The significance of the results of the study in clinical practice is to substantiate the feasibility of using in routine practice an ultrasound examination of the major vessels of the head and neck, the renal arteries and the echocardiography to detect early changes from the side of the cardiovascular system with the further prevention of their progression. To prove the medical, social and economic feasibility of using quercetin for the treatment of patients with gout in combination with EH, which will improve purine metabolism, the state of the cardiovascular system, normalize blood pressure, improve the clinical course of the underlying disease, as well as the quality of life.

CONCLUSIONS

The study demonstrated that adding quercetin to antihypertensive and urate-lowering regimens for 12 months in patients with gout and EH improve echocardiographic parameter of diastolic function left ventricular, purine metabolism, renal function and additional normalize blood pressure. These results suggest that quercetin is potentially a beneficial agent for treating patients with gout and EH.

REFERENCES

1. Chen AY, Lü JM, Yao Q, Chen C. Entacapone is an antioxidant more potent than vitamin C and vitamin E for scavenging of hypochlorous acid and peroxynitrite, and the inhibition of oxidative stress-induced cell death. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2016; 22:687–696.
2. Oberbach A, Neuhaus J, Jehmlich N, Schlichting N, Heinrich M, Kullnick Y. A global proteome approach in uric acid-stimulated human aortic endothelial cells revealed regulation of multiple major cellular pathways. Int J Cardiol. 2014; 176(3):746–752.
3. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One [Internet]. 2014 Dec [cited 2014 Dec 1];9(12). Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0114259.
4. Spiga R, Marini MA, Mancuso E, Di Fatta C, Fuoco A, Perticone F, et al. Uric acid is associated with inflammatory biomarkers and induces inflammation via activating the NF-κB Signaling Pathway in HepG2 Cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017; 37:1241–1249.
5. Yan S., Wu B., Lin Z., et al. Metabonomic characterization of aging and investigation on the anti-aging effects of total flavones of Epimedium. Molecular BioSystems. 2009;5(10):1204–1213. doi: 10.1039/b816407j.
6. Guo X. D., Zhang D., Gao X., et al. Quercetin and quercetin-3-O-glucuronide are equally effective in ameliorating endothelial insulin resistance through inhibition of reactive oxygen species-associated inflammation. Molecular Nutrition and Food Research. 2013;57(6):1037–1045. doi: 10.1002/mnfr.201200569.
7. Zhang C., Wang R, Zhang G., et al. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase. Int J Biol Macromol. 2018 Jun;112:405-412. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190.
8. Zhang C, Wang R, Zhang G, Gong D. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase. Int J Biol Macromol. 2018 Jun;112:405-412. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190.

9. Serban M., Sahebkar A., Zanchetti A., et al. Effects of quercetin on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Heart Association. 2016;5(7) doi: 10.1161/JAHA.115.002713.e002713
10. Marunaka Y, Marunaka R, Sun H, et al. Actions of Quercetin, a Polyphenol, on Blood Pressure. Molecules. 2017 Jan 29;22(2). pii: E209. doi: 10.3390/molecules22020209.
11. Cao H, Pauff JM, Hille R. X-ray crystal structure of a xanthine oxidase complex with the flavonoid inhibitor quercetin. J Nat Prod. 2014 Jul 25;77(7):1693-9. doi: 10.1021/np500320g.
12. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, Lawrence D, Schulman KL. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. Am Health Drug Benefits. 2017 Nov;10(8):393-401.
13. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. Am J Med. 2012;125:679–687.
14. Lin JC, Lin CL, Chen MC, Chang PJ, Chang ST, Chung CM, Pan KL Gout, not hyperuricemia alone, impairs left the ventricular diastolic function. Arthritis Res Ther. 2015 Nov 14;17:323. doi: 10.1186/s13075-015-0842-8.
15. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study.Circulation. 2015 May 19;131(20):1763-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536.
16. Krishnan EB. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. MJ Open. 2012 Feb 15;2(1):e000282. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000282. Print 2012.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2005;18(12):1440–1463. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
18. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986;57:450–458. doi: 10.1016/0002-9149(86)90771-X

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

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yuliia P. Synytsia
29 Myru St., 08132 Vyshneve, Ukraine
tel: +380675274622
e-mail: ysinitsa@ukr.net

Received: 07.08.2018
Accepted: 05.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

LIFE QUALITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH COMBINATION OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

PARAMETRY JAKOŚCI ŻYCIA U PACJENTÓW Z WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ STABILNĄ CHOROBĄ NIEDOKRWIENNĄ SERCA ORAZ PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBĄ PŁUC

Lesia V. Rasputina, Daria V. Didenko, Maria V. Ovcharuk
NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The part of patients with comorbide pathology, which includes ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), increases among patients aged 40 and older. Combination of diseases has a great influence on patients' quality of life (QOL).

The aim of the work was investigation of features of QOL parameters in patients with combination of stable IHD and COPD

Materials and methods: 272 patients have been studied; they have been divided into three groups: group I included 98 patients with combination of stable IHD and COPD, the average age 65.8±0.83 years, group II – 96 patients with stable IHD, the average age 58.9±0.9; group III consisted of 78 patients with COPD without IHD, the average age 57.9±0.85 years. Typical clinical examination, 6-minute walking test (6 MWT) and evaluation of QOL parameters with health survey questionnaire MOS SF 36 have been conducted.

Results: Patients with combination of stable IHD and COPD have decreased all life quality indices in comparison with patients of groups II and III: physical health in group I was 33.5 points, mental health – 27.5, general health – 50.3 points. QOL parameters in group I corelate with the doctor's visit rate and the number of, hospitalizations and emergency calls. Significantly lower exercise tolerance (distance 336.8±40.8 m per 6 minutes) has been established in group I, as well as marked dyspnea (p=0,003), tachycardia (p=0,017) and a tendency towards blood pressure decrease during exercises (p=0,013).

Conclusions: Combination of IHD and COPD is accompanied by worsening of QOL parameters, which should be estimated in clinical practice. Combination of IHD and COPD is associated with requirement of hospital treatment (5.2 times in 5 years) and emergency aid (once a year), that distinguish such patients from patients with isolated IHD or COPD. Patients with combined diseases often need outpatient care, 70.4% - more than 3 times per year.

KEY WORDS: ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, health survey questionnaire MOS SF 36

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1560-1565

INTRODUCTION

Among patients aged 40 and older the part of patients with comorbide pathology, including patients with ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) increases. Combination of these pathologies significantly modifies both diseases, complicates timely diagnostics, increases the risk of complications and influences the patients' QOL. With combined development of COPD and IHD the number of exacerbations and the rate of hospitalizations grow due to different reasons [1,2].

Patients' QOL is an important criterium of assessing the patient's condition and treatment efficiency [3,4,5]

For assessing patients' QOL various specific questionnaires are used: questionnaire MacNew for patients with heart diseases; questionaries for patients with chronic heart failure (CHF) (Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ, Left Ventricular Dysfunction Questionnaire, Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure (SHF) [6], questionnaire HeartQoL for IHD patients has been recently developed[5].

Questionnaire MOS SF 36 (Medical Outcomes Study Short Form-36) developed at the USA Health Institute and adapted to Ukraine [3] is universal one. It is used for assessment of PQL with different diseases and makes it possible to conduct complex assessment of QOL. This questionnaire is also frequently used by researches for assessment of IHD patients [5,6].

For majority of IHD patients reduced parameters of QOL are found; the level slightly differs depending on disease development, undergone PCI and coronary artery bypass surgery, presence of HF.For example, physical and psychological components of QOL assessed with MOS SF36 questionnaire in patients with stable angina pectoris constitute about 39 and 49 points respectively, in patients with Ischemic HF - 35 and 49 points respectively [6].

For assessment of QOL in patients with COPD the respiratory questionnaire of St.George's hospital SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) and MOS SF 36 Q are widely used [3,7]. A number of researches have established, that the LQ of patients

Table I. Characteristics of examined patients

Number of patients	Patients with IHD and COPD (group I) n=98	Patients with IHD (group II) n=96	Patients with COPD (group III) n=78	P
Average, years	65,8±0,83 (58;73)	58,9±0,9 (52,5;66,5)	57,9±0,85 (53;64)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,51
Men, abs., %	78 (79,6%)	70 (72,9%)	46 (59%)	p_{1-2}=0,33 p_{1-3}=0,002 p_{2-3}=0,031
Women, abs., %	20 (20,4%)	26 (27,1%)	32 (41%)	p_{1-2}=0,332 p_{1-3}=0,002 p_{2-3}=0,031
BMI, кg/м^2	30,5±0,56 (26,7;33)	29,3±0,48 (26;32,6)	29,2±0,77 (24;33,9)	p_{1-2}=0,196 p_{1-3}=0,129 p_{2-3}=0,556
Smoking, abs., %	70 (71,4%)*	51 (53,1%)	44 (56,4%)	p_{1-2}=0,012 p_{1-3}=0,039 p_{2-3}=0,734
Average duration of IHD, years	7,4±0,6 (2;10)	5,7±0,53 (1;10)	-	0,23
Average duration of COPD, years	4,9±0,56 (0,5;9)	-	8,7±0,75 (2;15)	0,014

Notes: 1. Data of quantitative characteristics are shown as M±m -overage number ± mathematical error of average and (per25; per75) – interquartile range (25 i 75 percentile)
2. Comparison of percentage among groups was made by criterium$\chi 2$
3. Comparison of medians of quantitative characteristics was made by criterium U Manna-Whitney.
4. Statistically significant was considered the difference with p<0,05.

with COPD are mostly influenced by intensity of dyspnea, the number of exacerbations over the year, depression, concomitant IHD and low body mass index (BMI) [7,8]. The research, which included over 700 patients from 5 European countries has proved that the highest number of points of dyspnea (over 2 according to scale of mMRC) is connected to significant function disorders of the patient according to all indexes of health profile MOS SF 36 [9]. The results of the research of QOL of COPD patients in France have shown that patients with stable COPD development and adequate basic therapy have a low LQ level irrespective of severity of disease assessed by physicians [4].

Clinical signs of combined COPD and IHD have certain clinical and functional particularities, so QOL parameters in this group of patients can also be quite different.

THE AIM

The aim of research - to determine particularities of patients of QOL with IHD and COPD and to assess connection between QOL parameters and disease development.

MATERIALS AND METHODS

272 patients were studied, they were divided into 3 groups : group 1 included 98 patients with combination of stable IHD and COPD, group II – 96 patients with stable IHD, the average age 58.9±0.9 years: group III consisted of 78 patients with COPD without IHD, the average age 57.9±0.85 years (Table I). The diagnosis of IHD was established according to European Society of Cardiologists (ESC) 2013 [10], IHD was confirmed by the results of coronarography or the results of undergone Q-myocardial infarction or revascularization. COPD was determined according to GOLD 2017 [8]. In all the study groups men prevailed , patients of group I were older in comparison with groups II,III.

The majority of patients in all groups had overweight or obesity, significant difference by BMI was not determined. A difference by the number of smokers was found - the biggest number of smokers was in group 1 - 70 (71.4 %). Patients of group 1 had the longest term of IHD (7,4 years), COPD of group 3 had the term of disease 8.7 years. The examined groups were representative by nosolological IHD forms, clinical COPD groups and presence of concomitant pathology.

All the patients underwent general clinical investigation, questionairing according to modified scale of dyspnea severity (mMRC) and the test of assessment COPD (CAT), computer spirometry (Master Scope CT), echocardiography (EchoCG) (Logiq-500",GE, USA) daily monitoring of ECG (DiaCard 03500, Solveig, AOZT Kyiv), assessment of QOL using adapted for Ukraine version MOS SF 36 [3], test with 6-minute walk of the American College of Sports Medicine (6 MWT American College of Sports Medicine, ACSM, 2006) to evaluate tolerance to physical exertion.

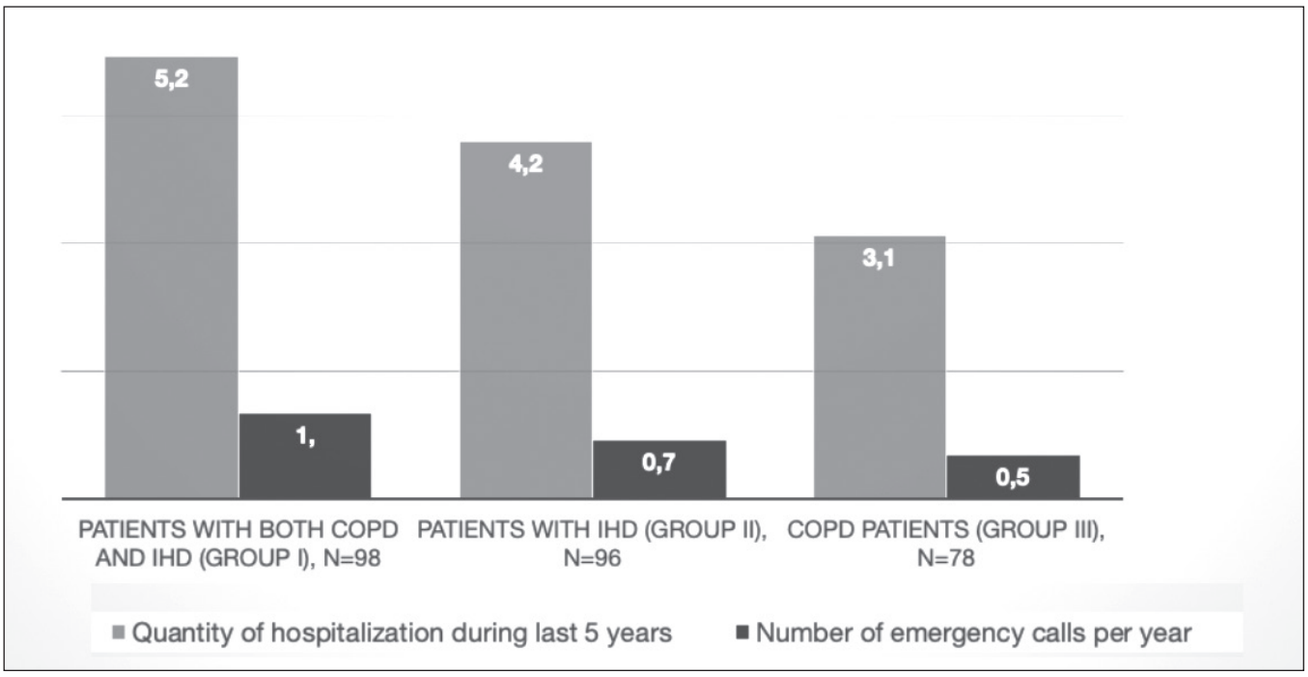


Fig.1. Number of hospitalizations and ambulance calls of IHD and COPD patients and their combination
Note : 1.The results are given as (M ± m); 2. Statistically significant was difference by p<0,05; 3. *- significant difference between group 1 and group II, **-significant difference between group I and III, *** - significant difference between group II та III.

Questionnaire MOS SF 36 contains 36 questions, combined into scales : physical activity (PhA), role of physical problems in limitation of life activity (PhR), pain (P), general health (GH), stamina (S), social activity (SA), the role of emotional problems in limiting of life activity (RE), psychic health (PH), comparison of state of health with that of the previous year (CS).

PhA, PhR and P- correspond to the physical compound of health, SA, RE and PH - characterize psychological compound, S and GH- are correlated with both components , PH - makes it possible to see the dynamics of heath over the year. The maximal number of points for all the scales is 100, with characterizes the best health.

Statistical data analysis was done with the help of statistical program set STATISTICA 10.0 and Microsoft Excel. The results are given as «average number + standard overage number error (M±m), median and interquartile range between 25 i 75 percentile.

Significant difference of number frequency was estimated by χ^2criterium, data of frequency characteristics were estimated using non parametric method by Kruscala Wallis and U-test Mann Whitney in case of abnormal distribution of numbers and by Student t-criterium in case of normal number distribution. Estimation of connections between characteristics was done using Candal correlation analyses. Statistically significant were considered the results of comparisons by error probability (P)<0,05.

RESULTS AND DISCUSSION

Comparative analyses of the received data have shown significant differences in IHD and COPD patients from patients with isolated development of these diseases. For instancew, patients with combined pathology (group 1) required hospitalization in general practice department over the last 5 years significantly more often -5.2 times in overage, that is about 1 time per year, while IHD patients without CJPD and COPD patients were hospitalized about 4 and 3 times respectively (p_{1-2}=0,14, p_{1-3}<0,001, p_{2-3}=0,018) (Fig. 1)

The number of ambulance calls over the year also differs. The majority of calls were made by IHD and COPD patients (1 call a year average) , a little less IHD patients (0,69 times), and the least COPD patients (0,52 times)(p_{1-2}=0,16, p_{1-3}<0,001, p_{2-3}=0,038).

It has been established that IHD and COPD patients due to different reasons attended outpatient department much more often than patients of the compared groups. Only 9 (9,2%) patients with both pathologies called the doctor 1 or less times over the year (p_{1-2}=0,13, p_{1-3}=0,36, p_{2-3}=0,63), 20 patients - 2 times (20,4%) (p_{1-2}=0,004, p_{1-3}=0,18, p_{2-3}=0,12), 23 patients - 3 times (23,5%), in this group the number of patients, who called the doctor 4 times grows to 22 (22,4%) (p_{1-2}=0,14, p_{1-3}=0,43, p_{2-3}=0,46) and 24 patients -5 times (24,5%)(p_{1-2}=0,004, p_{1-3}=0,18, p_{2-3}=0,12). At the same time among IHD patients without COPD and COPD patients without IHD statistically significant difference in the rate of patients' calls has not been found (Fig. 2).

With the aim of evaluating tolerance to physical exertion we have conducted 6 MWTs in different studied groups. The results of the tests indicate a probable decrease of the distance covered by patients with both pathologies in comparison with IHD patients. (the average distance of the 1 group 336 m, p_{1-2}=0,007) a more pronounced dyspnea by Borg scale - 5 points

Table II. Results of 6 MWTs for different groups of patients

Measure	Group I n=98	Group II n=96	Group III n=78	p
Distance, м	336,8±40,8 335 (220;480)	488±15,5 495 (460;525)	370,9±70,8 465 (120;550)	p_{1-2}= 0,007 p_{1-3}=0,54 p_{2-3}=0,59
Intensity of dyspnea by Borg scale, point	5,4±0,63 5 (4;7)	2,7±0,47 2 (2;3)	5±0,64 5 (3;7)	p_{1-2}=0,003 p_{1-3}=0,67 p_{2-3}=0,007
HR before attempt, beats/min	73,3±3,5 72 (65;78)	63,5±1,42 65 (60;65)	80±3,3 79 (74;84)	p_{1-2}= 0,026 p_{1-3}=0,12 p_{2-3}=0,002
HR after attempt, beat/min	92±6,1 84 (78;110)	71±2,1 70 (65,78)	102±14,9 100 (110;135)	p_{1-2}= 0,007 P_{1-3}=0,49 p_{2-3}=0,002
Growth of HR, per 1 min.	19±3,5 20 (8;25)	7±1 8 (5;8)	21±3,2 20 (15;32)	p_{1-2}= 0,017 P_{1-3}=0,17 p_{2-3}=0,001
SPB before attempt, mmHg	124±4,5 120 (112;137)	123±3,1 125 (120;130)	122±5,7 120 (110;135)	P_{1-2}= 0,78 p_{1-3}=0,68 p_{2-3}=0,81
SPB after attempt, mmHg	122±6,7 120 (110;138)	136±4 135 (130;145)	138±5,2 142 (125;147)	p_{1-2}= 0,17 p_{1-3}=0,09 p_{2-3}=0,56
Growth of BP, mmHg	4,3±2 4 (0;5)	13±2,9 14 (7;17)	10±1,6 10 (7;15)	p_{1-2}= 0,013 p_{1-3}=0,011 p_{2-3}=0,9

Notes: 1. The quantitative results are given as M±m – average datae ± mathematic error average and asn Med (per25; per75) – median and interquartile range between (25 i 75 percentile);
2. Comparison of medians of quantitative data perfomed by U Manna Witney criterium.
3. Statistically significant was difference by p<0,05.

(p_{1-2}=0,003), a bigger growth of the heart rate (HR) - 20 beats per minute (p_{1-2}=0,017) and a much slower growth of blood pressure (BP) - 4 mmHg. (p_{1-2}=0,013, p_{1-3}=0,011), and in some cases a lowering of BP which testifies to a pathological type of reaction of cardio-vascular system to physical exertion. (Table II).

By comparing the results of patients of other groups it has been found that COPD patients are more prone to intensive dyspnea and tachycardia than patients of IHD group, though the covered distance was practically the same.

The analysis of QOL parameters has shown lower results of patients of all groups, but a statistically significant worse result had patients with both IHD and COPD groups in comparison with IHD or COPD patients. A statistically significant difference was not found only when we took into account emotional problems in limited life activity (Table III). The results indicate a significant influence of both pathologies on the changes of physical and psychological status, more specifically patients of group 1 have more limited physical activity (PhA 44,4 points), the role of physical problems in limitation of physical activity is more pronounced (PhR 0 points, the low index shows a very limited everyday activity) the pain limits the activity of patients (P 45 points, the low number testifies to a bigger influence of pain) , social functioning is damaged due to physical and emotional condition (SF 62 points).

The level of mental health is also lowered which testifies to predominance of depressive troubled conditions (GH 51 points), everyday activity is limited by emotional problems (RE 50) , patients feel weakness tiredness more often (S 30 points, the low number indicates lowering of heath activity energy), these patients estimate their health condition and prospects of treatment worse (HC 30) and speak of worsening of their health incomparison with the previous year (CS 25 points).

The numbers of the summary scales demonstrate a probable decreasing of the physical status (PhS) of I group patients - 33,5 points, the number in group II is 45, group III -59 points ($p_{1-2,1-3}$<0,001). Psychical status (PS) of patients of the group I is changed even more than the physical status and constitutes 27.5 points, group II - 45 points, group III - 42.5 points ($p_{1-2,1-3}$<0,001).The level of general status (GS) in group I is 50.3 points, group II - 76.8 points, group III -79.7 points (p_{1-2}=0,001, p_{1-3}=0,002). It is worth noticing that patients with isolated IHD had a bigger influence of pain syndrome as compared to patients with isolated COPD (P 57 and 80 points respectively, p<0,001), all the other numbers in these groups are comparable.

In the group with both pathologies PhS was most correlated with the intensity of dyspnea by mMRC (Kendall tau=-0,51, p<0,001) and the CAT number (Kendall tau=-0,41, p<0,001). A little weaker feedback of PhS was established with respiratory

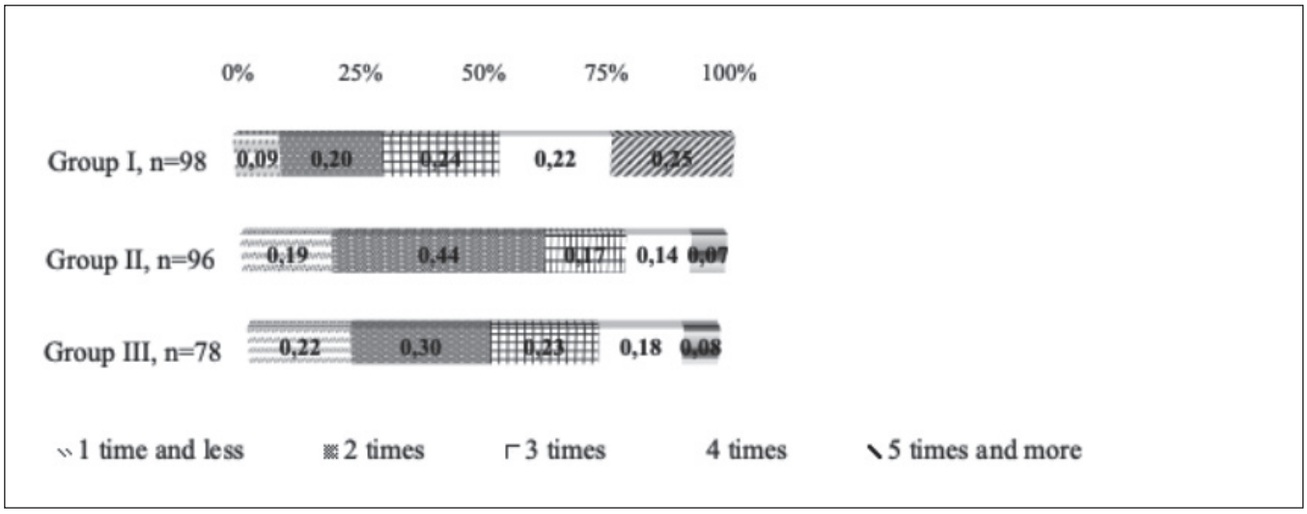


Fig. 2. The Rate of patients' outpatient calls during the year
Notes: Statistically significant was difference by p<0,05.
*- significant difference between group 1 and group II,
**-significant difference between group I and III,
*** - significant difference between group II and III.

Table III. QOL parameters for patients with stable IHD, COPD and both pathologies

Measure	Group I n=98	Group II n=96	Group III n=78	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Physical activity, point	43,7±2,6 44,4(27,7;66,6)	67,4±2,7 72 (61;83)	64,7±2,8 72,2(50;77,9)	<0,001	<0,001	0,61
Role of physical problems, point	9,93±2,9 0 (0)	26,9±5,1 0 (0;50)	39,6±5,4 25(0;75)	0,001	<0,001	0,11
General pain, point	51,9±2,2 45(45;67,5)	62±2,7 57 (45;80)	76,7±2,8 80(67,5;90)	0,003	<0,001	<0,001
Social functioning, point	63,2±2,5 62(50;75)	77,7±2,6 75 (62,5;100)	76,1±3 75(62,5;100)	<0,001	<0,001	0,89
General mental health, point	51,8±2,3 51(36;72)	66,9±2,5 72 (52;80)	61,4±2,3 68(52;72)	<0,001	0,006	0,056
Role of emotional problems, point	53,1±5 50(0;100)	64±6,2 100 (0;100)	67,2±5,6 100(33,3;100)	0,19	0,079	0,74
Stamina (energy, fatigue), point	30,2±1,9 30(20;35)	48,5±2,3 50 (35;55)	45,3±2,5 45(35;55)	<0,001	<0,001	0,23
General perception of health, point	30,9±1,8 30(20;45)	39,6±1,7 40 (35;50)	38,8±1,9 40(30;50)	0,001	0,003	0,83
Comparison of state of health with that of the previous year, point	26,8±2.2 25(15;50)	39±3,4 25 (25;50)	39,6±2,9 37(25;50)	0,006	0,0014	0,84
Physical status, point	35,1±1,9 33,5(21;42)	52,1±2,8 48 (37,7;65,6)	60,9±3 59(40;85,9)	<0,001	<0,001	0,067
Psychical status, point	30,4±1,7 27,5(20,37,5)	44,1±1,7 45 (37,5;52,5)	42,1±2,1 42,5(32,5;55)	<0,001	<0,001	0,39
General status, point	56,3±2,7 50,3(35;80)	69,6±3,1 76,8(49;89)	68,2±3,2 79,7(48,2;89,3)	0,001	0,002	0,96

Notes: 1.The quantitative results are given as M±m – average data ± mathematic error average and as Med (per25; per75) – median and interquartile range between (25 i 75 percentile);
2. Comparison of medians of quantitative data performed by Kruscala Wallis and U Manna Whitney criterium.
3. Statistically significant was difference by p<0,05

rate (Kendall tau=-0,24, p=0,0017), with functional class HF by NYHA (Kendall tau=-0,23, p=0,002), concentrated hypertrophy of the left ventricle (LV) by EchoCG (Kendall tau=-0,21, p=0,034) and the rate of calls to the family doctor 4 times per year (Kendall tau=-0,23, p=0,003) The Positive connection of PhS was established with normal geometry of LV (Kendall tau=0,26, p=0,007).

For Patients with both IHD and COPD the closest correlation of PhS was established with mMRC number (Kendall tau=-0,33, p<0,001) and CAT number (Kendall tau=-0,44, p<0,001) that is the harder dyspnea and COPD manifestations, the more suffered the psychic link of QOL. Less intensive feedback was established with the width of inter ventricular septum (WIVS) (Kendall tau=-0,25, p=0,04), the index of the mass of LF myocardium (iMMLV)(Kendall tau=-0,26, p=0,03), the presence of eccentric LV hypertrophy by EchoCG (Kendall tau=-0,23, p=0,03), the number of pairs of ventricle premature beats per day (Kendall tau=-0,21, p=0,03). An average strong feedback with the number of ambulance calls has been found (Kendall tau=-0,26, p<0,001) and weak feedback - with more frequent outpatient calls (4,5 and more times per year), hospitalization rate. A weak positive correlation PhS has been found with outpatient calls only 1 or less times per year (Kendall tau=0,2, p=0,009) and normal geometry of LV (Kendall tau=0,21, p=0,026).

An average feedback of average strength of GS with both pathologies with mMRS number has been found (Kendall tau=-0,31, p<0,001) and CAT (Kendall tau=-0,39, p<0,001), ratio of E/A (Kendall tau=-0,29, p=0,035), the connection was weak with mature age, duration of COPD, frequent outpatient calls and hospitalizations.

CONCLUSIONS

1. For patients with both IHD and COPD statistically significant decreasing of QOL parameters by MOS SF 36 has been found, particularly PhS, PS and GS(33,5; 27,5; 50,3 respectively). The conducted analyses included patients of compared groups and has included and found signs of higher QOL, which testifies to the influence on patients QOL.
2. The QOL indexis for IHD and COPD patients have feedback correlation intensity of dyspnea by mMRC, CAT points, the rate of outpatients call to the doctor, the number of hospitalizations and ambulance calls, signs of remodelling of LV by EchoCG data.
3. Combination IHD and COPD is associated with bigger need of patients for hospitalization (the average number 5,2 times per 5 years), outpatient and emergency medical help (1 ambulance call per year), than patients with isolated IHD and COPD development.

THE PROSPECTS OF FURTHER SCIENTIFIC RESEARCHER.

The prospects of this research are establishment of mutual relationship of functional parameters of the cardiovascular system and Quality of Life of patients with both IHD and COPD, evaluation of tolerance to physical exertion depending on clinical and functional parameters of the cardiovascular system and the respiratory function , as well as evaluation of the mutual influence of the tolerance to exertion and QOL parameters.

REFERENCES

1. Roversi, S., Roversi, P., Spadafora, G., Rossi, R. and Fabbri, L. (2013). Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Clinical Investigation, 44(1), pp.93-102.
2. Andell, P., Koul, S., Martinsson, A., Sundström, J., Jernberg, T., Smith, J., James, S., Lindahl, B. and Erlinge, D. (2014). Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. Open Heart, 1(1), p.e000002.
3. Feshchenko, Y.I., Mostovoy, Y.M., Babiychuk Y.V. (2002). Procedure of adaptation of international MOS Short Form Health Survey(SF-36) in Ukraine. Experience of practice in patients with bronchial asthma. Ukrainskuy pulmonologichnuy zhurnal, 3, pp.9-11.
4. Perez, T., Serrier, P., Pribil, C., Mahdad, A. (2013). COPD and quality of life: impact of the disease in primary care in France. Rev Mal Respir, 30(1), pp.22-32.
5. Oldridge, N., Höfer, S., McGee, H., Conroy, R., Doyle, F. and Saner, H. (2012). The HeartQoL: Part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. European Journal of Preventive Cardiology, 21(1), pp.98-106.
6. Buck, H., Lee, C., Moser, D., Albert, N., Lennie, T., Bentley, B., Worrall-Carter, L. and Riegel, B. (2012). Relationship Between Self-care and Health-Related Quality of Life in Older Adults With Moderate to Advanced Heart Failure. The Journal of Cardiovascular Nursing, 27(1), pp.8-15.
7. Monteagudo, M., Rodríguez-Blanco, T., Llagostera, M., Valero, C., Bayona, X., Ferrer, M. and Miravitlles, M. (2013). Factors associated with changes in quality of life of COPD patients: A prospective study in primary care. Respiratory Medicine, 107(10), pp.1589-1597.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2017). [Electronic Resourses]: www.goldcopd.com.
9. Gruenberger, J., Vietri, J., Keininger, D. and Mahler, D. (2017). Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Volume 12, pp.937-944.
10. Montalescot G. Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., . . . Vrints C. (2013) Guidelines on the management of stable coronary artery disease ESC. European Heart Journal, Volume 34, pp. 2949–3003.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR

Maria V. Ovcharuk
National Pirogov Memorial Medical University
Pirogova str. 56, 21018, Vinnytsia, Ukraine
tel: +380974801234
e-mail: movcharuk@ukr.net

Received: 18.07.2018
Accepted: 19.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

TLR4 AND TLR7 GENETIC POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH HIV/HCV-COINFECTION: PREVALENCE AND GENDER-RELATED FEATURES

POLIMORFIZM TLR4 ORAZ TLR7 U PACJENTÓW Z KO-INFEKCJĄ HIV/HCV: WYSTĘPOWANIE I CHARAKTERYSTYKA W ZALEŻNOŚCI OD PŁCI

Tetiana I. Koval, Liudmyla M. Syzova, Halyna M. Dubynska, Nataliia O. Pryimenko, Stanislav S. Rudenko, Olena H. Marchenko, Oksana A. Shlykova
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: HIV-infection and chronic hepatitis C is of great concern of current infectology. The paper is aimed at the study of the prevalence of the of TLR4 gene Gly and TLR7 gene Leu polymorphic alleles among patients with HIV/HCV-coinfection in general and with regard to gender, as well as to determine their role in the development of the infection.

Materials and methods: To achieve the objective of the research a cohort and case-control study has been carried out. The total of 535 people has been examined, including: HIV/HCV-coinfected – 104, HIV-monoinfected – 90, patients with chronic hepatitis C – 166 and almost healthy people (population control group) – 175 subjects.

Results and condusion: The study found that the prevalence of the TLR4 gene Gly polymorphic allele among patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection and chronic hepatitis C accounted for 23.1 %, 14.4 % and 14.5 %, respectively, which is significantly higher than the similar index in controls – 3.3 %. The presence of the TLR4 gene Gly polymorphic allele in the genome increases the risk of HIV/HCV-coinfection development, in case of infection, by 9 (OR=8.70, p=0.000), HIV-monoinfection and chronic hepatitis C by 5 times (OR=4.89, p=0,016 and OR=4.9, p=0.011, respectively). TLR7 gene Leu polymorphic allele is recorded with the frequency of 19.9-26.0 % in patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection and chronic hepatitis C as compared to controls (25.9 %). In female patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy individuals the TLR7 gene Leu polymorphic allele is recorded by 2.1-3.6 times more frequently than in male patients.

KEY WORDS: HIV-infection, chronic hepatitis C, coinfection, TLR4 gene, TLR7 gene

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1566-1570

INTRODUCTION

HIV-infection and chronic hepatitis C is of great concern of current infectology [1-2]. The HIV/HCV combined co-infection contributes to the progression of liver damage and increases the risk of the development of antiretroviral therapy side effects [3]. Despite the availability of effective treatment, the chronic hepatitis C remains to be one of the major, except the opportunistic diseases, causes of mortality among HIV-infected individuals [4]. Recently, the correlation between the processes of immunopathogenesis and the development of the liver fibrosis, metabolic disorders in HIV/HCV-coinfected patients have been actively studied with the emphasis on the inherent immunity, namely, the TLR genes [2, 4]. The TLR polymorphism is crucial in the development of the immune response, since the TLR polymorphism-associated dysfunction leads to disturbance of identification of the infectious agents and the dysfunction of the system of the inherent immunity, thereby causing the susceptibility to a wide range of the diseases and peculiarities of their progress [5-6]. From the point of view of the HIV/HCV-coinfection investigation, the TLR4 and TLR7 genes are of scientific interest, since the TLR4 interacts with the protein layer, structural and nonstructural viral proteins, and viral RNA is the TLR7 ligand [4-5, 7-8].

Several publications on the study of prevalence of TLR polymorphic genotypes, TLR4 Asp299Gly and TLR7 Gln-11Leu, in particular, among patients with HIV and chronic hepatitis C have been found. Thus, according to T. Kyrychenko et al. (2013), the TLR4 gene Asp299Gly polymorphism has been recorded in 12,0 % of HIV-infected people, and it presence burdens the progress of the disease [9]; O. de Souza Pires-Neto et al. (2015) [10] and A. A. Al-Qahtani et al. (2014) [11] report that in patients with chronic hepatitis C the frequency of this genotype accounts for 6.9-9.1 %, whereas, according to C. Guarner-Argente et al. (2010) it reaches 40.0 % [12]. The prevalence of the TLR7 gene Gln11Leu polymorphism among HIV-infected people accounts for 23.4 % as described in the findings by D. Y. Oh et al. (2009) [13], and, according to other authors, in chronic hepatitis C it constitutes 15.2-41.7 % and defined gender peculiarities of the prevalence [14-17]. It is reported that the presence of a polymorphic allele Leu TLR7 in the genome is associated with the low rate of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C [18]. Meanwhile, limited number of publications on the study of the prevalence of the abovementioned polymorphisms among HIV/HCV-coinfected people has been found: Yurko K. (2016) describes the frequency of recording of the TLR4 Asp299Gly genotype at the level of 17.0 % and its

effect on the metabolic processes in this category of patients [2], and data on the prevalence of the TLR7 gene Gln11Leu polymorphism are not presented at all.

Consequently, current scientific data show that occurrence of the abovementioned polymorphisms in HIV/HCV-coinfected people can influence on the clinical course of the disease, and their study will be promising in terms of individualization of the diagnostic and therapeutic approach for the infection, making the investigation to be relevant.

THE AIM

The paper is aimed at the study of the prevalence of the of TLR4 gene Gly and TLR7 gene Leu polymorphic alleles among patients with HIV/HCV-coinfection in general and with regard to gender, as well as to determine their role in the development of the infection.

MATERIAL AND METHODS

To achieve the objective of the research a cohort and case-control study has been carried out. The total of 535 people has been examined, including:

- HIV/HCV-coinfected: 104 subjects; males – 77 (74.0 %), females – 27 (26.0 %) aged 17 to 51 years; average – 34.0±0.6 (Main Group);
- HIV-monoinfected: 90 subjects; males – 58 (64.4 %), females – 32 (35.6 %) aged 21 to 55 years; average – 34.9±0.8 (comparison Group I);
- patients with chronic hepatitis C: 166 subjects; males – 111 (66.9 %), females – 55 (33.1 %) aged 20 to 63 years; average – 40.3±0.7 (comparison Group I);
- healthy people: for TLR4 gene: 90 subjects; males – 50 (55.6 %), females – 40 (44.4 %) aged 18 to 33 years; average – 19.5±0.2 and for TLR7 gene: 85 subjects; males – 47 (55.3 %), females – 38 (44.7 %) aged 20 to 67 years; average – 30.1±1.4 (population control group).

Chronic hepatitis C and HIV have been diagnosed in compliance with the International Classification of Diseases, 10th Edition, and verified by the detection of specific serological and molecular biological markers of the infections (for chronic hepatitis C: detection of the HCV IgG antibodies in the blood by the ELISA method and HCV-RNA by the RT-PCR method) with genetic typing; for HIV-infection: detection of the antibodies to HIV in the blood by the ELISA method). Similarly, the occurrence of chronic hepatitis C in HIV-infected people has been confirmed in patients with HCV-monoinfection. Clinical and laboratory examination of the patients has been carried out at Poltava Regional Infectious Hospital, Poltava Regional Center for HIV/AIDS prevention and private laboratories.

All patients have been provided with genetic tests. TLR4 Asp299Gly polymorphic area has been genetically typed by the PCR, using the specific oligonucleotide primers, on the «Tertsik» amplifier («NPO DNA-Technology», LTD, Russia) and TLR7 Gln11Leu polymorphic area by the method of allele-specific RT-PCR on the «DT Light» amplifier («NPO DNA-Technology», LTD, Russia) at the Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of the HSEEU «Ukrainian Medical Stomatological Academy».

Statistical analysis of the findings has been carried out using the «SPSS 23.0» (USA) program. The allele frequencies have been compared by the analysis of contingency tables using the Fisher's exact test (FET) and the χ^2 test depending on the baseline conditions of the analysis. The risk of the pathology development has been estimated by the calculation of the odds ratio (OR) and its 95 % confidence interval (CI) using the method of univariate logistic regression, where 95 % CI characterizes the degree of data validity, and the p-value indicates the probability of deviation from of null hypothesis. OR=1 was regarded as the null hypothesis, OR>1 – high risk, OR<1 – low risk for pathology development. The differences were considered reliable in $p<0.05$; the tendency to reliability was considered in $p<0.1$.

RESULTS AND DISCUSSION

The study has been established that carriers of both normal (Asp299Asp TLR4, among women – Gln11Gln, among men – Gln11/- TLR7) and polymorphically modified (Asp299Gly TLR4, among women – Gln11Leu and Leu11Leu, among men – Leu11/- TLR7) genotypes of investigated genes have been recorded among patients of main and comparison groups. The overall prevalence of genotypes and alleles of the TLR4 gene is shown in table I.

Data of the table I show that homozygous polymorphic TLR4 gene Gly299Gly genotype has not been found among the examined groups, which is consistent with the publication data as for its low frequency in the population [2, 9-10, 18-20].

The frequency of TLR7 genotype registration, taking into account gender specificities due to its X-chromosomal localization [13-14], as well as the general prevalence of the alleles of this gene, are presented in table II.

Taking into account the lack of carriers of the polymorphic homozygous Gly299Gly genotype of the TLR4 gene as well as the low overall frequency of the registration of the Leu11Leu and Leu11/- TLR7 genotypes, limiting the possibility of statistical aggregation, when comparing the signs, the subjects examined in groups were united on the basis of the carrier of the polymorphic alleles of the subjects genes.

The comparative analysis of the distribution of TLR4 genes polymorphic alleles, made between patients and healthy people has established statistically significant differences regarding the TLR4 gene Gly polymorphic allele, which gives the grounds to consider its presence as the risk factor for HIV-infection and chronic hepatitis C development (table III).

Data of the Table III show that among patients with HIV/HCV-coinfection the frequency of the TLR4 gene Gly allele accounts for 23.1 %, that 7 times higher than the same index in the population controls - 3.3 % (p=0.000). The OR calculation has established that carryability of this allele increases the risk of coinfection by 9 times (OR=8.70 [95 % 2.52-30.0],

Table I. The frequency of record of TLR4 gene alleles and genotypes among patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy people

Groups	TLR4				
	Genotype, abs. number (%)			Allele, abs. number (%)	
	Asp299Asp	Asp299Gly	Gly299Gly	Asp	Gly
HIV/HCV (n=104)	80 (76.9)	24 (23.1)	-	184 (88.5)	24 (11.5)
HIV (n=90)	77 (85.6)	13 (14.4)	-	167 (92.8)	13 (7.2)
Chronic hepatitis C (n=166)	142 (85.5)	24 (14.5)	-	308 (92.7)	24 (7.3)
Healthy people (n=85)	87 (96.7)	3 (3.3)	-	177 (98.3)	3 (1.7)

Table II. The frequency of record of TLR7 gene alleles and genotypes among patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy people

Groups	TLR7						
	Genotype, abs. number (%)					Allele, abs. number (%)	
	Females			Males			
	Gln11Gln	Gln11Leu	Leu11Leu	Gln11/-	Leu11/-	Gln	Leu
HIV/HCV (n=104)	12 (44.4)	14 (51.9)	1 (3.7)	65 (84.4)	12 (15.6)	103 (78.6)	28 (21.4)
HIV (n=90)	15 (46.9)	12 (37.5)	5 (15.6)	49 (84.5)	9 (15.5)	91 (74.6)	31 (25.4)
Chronic hepatitis C (n=166)	38 (69.1)	15 (27.3)	2 (3.6)	95 (85.6)	16 (14.4)	186 (84.1)	35 (15.9)
Healthy people (n=85)	23 (60.5)	12 (31.6)	3 (7.9)	40 (85.1)	7 (14.9)	98 (79.7)	25 (20.3)

Table III. The frequency of record of TLR4 gene alleles among patients with HIV/HCV -coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy people

Polymorphic allele carrier	Groups, abs. number (%)				p
	HIV/HCV	HIV	Chronic hepatitis C	Healthy people	
Absence of allele Gly	80 (76.9)	77 (85.6)	142 (85.5)	87 (96.7)	p_1=0.000 p_2=0.015 p_3=0.005
Presence of allele Gly	24 (23.1)	13 (14.4)	24 (14.5)	3 (3.3)	

Note. p – significance value obtained using the FET while comparing the groups of patients and healthy people: p_1 – HIV/HCV-coinfected/healthy, p_2 – HIV-monoinfected/healthy, p_3 – chronic hepatitis C/healthy.

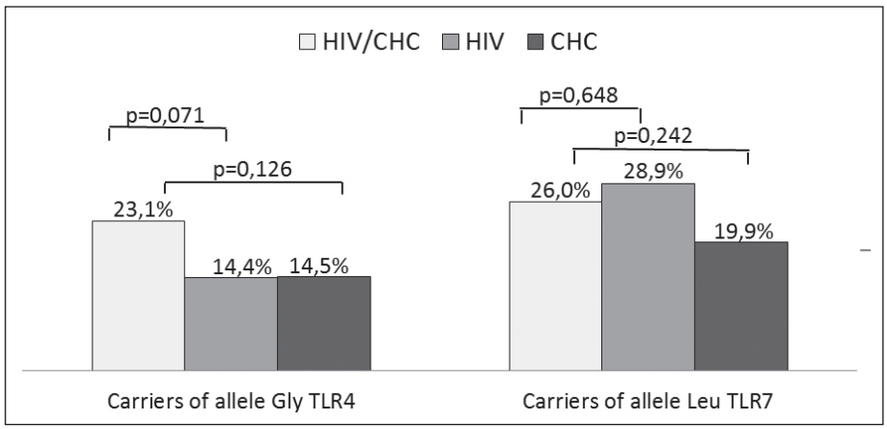
p=0.000). The findings were confirmed during the study of the prevalence of the polymorphic allele of this gene among patients with HIV-monoinfection and chronic hepatitis C, where it has been recorded with similar, significantly higher frequency in contrast to healthy individuals - 14.4 % (p=0.000) and 14.5 % (p=0.005), respectively). The OR calculation shows that in carriers of TLR4 gene Gly allele the risk of HIV and chronic hepatitis C development, in case of infection, increases by 5 times (OR=4.89 [95 % 1.35-17.82], p=0,016 and OR=4.9 [95 % CI 1.43-16.76], p=0.011, respectively).

No difference in the frequency of the TLR7 gene Leu allele among patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy people of population control has been found - 26.0 %, 28.9 %, 19.9 % and 25.9 %, respectively to groups (p>0.05), the OR calculation was statistically insignificant, too, indicating about the absence of its impact on the development of the abovementioned infections.

The next stage of the study included the comparative analysis of the frequencies of the TLR4 and TLR7 genes polymorphic alleles among the groups of patients (Figure 1).

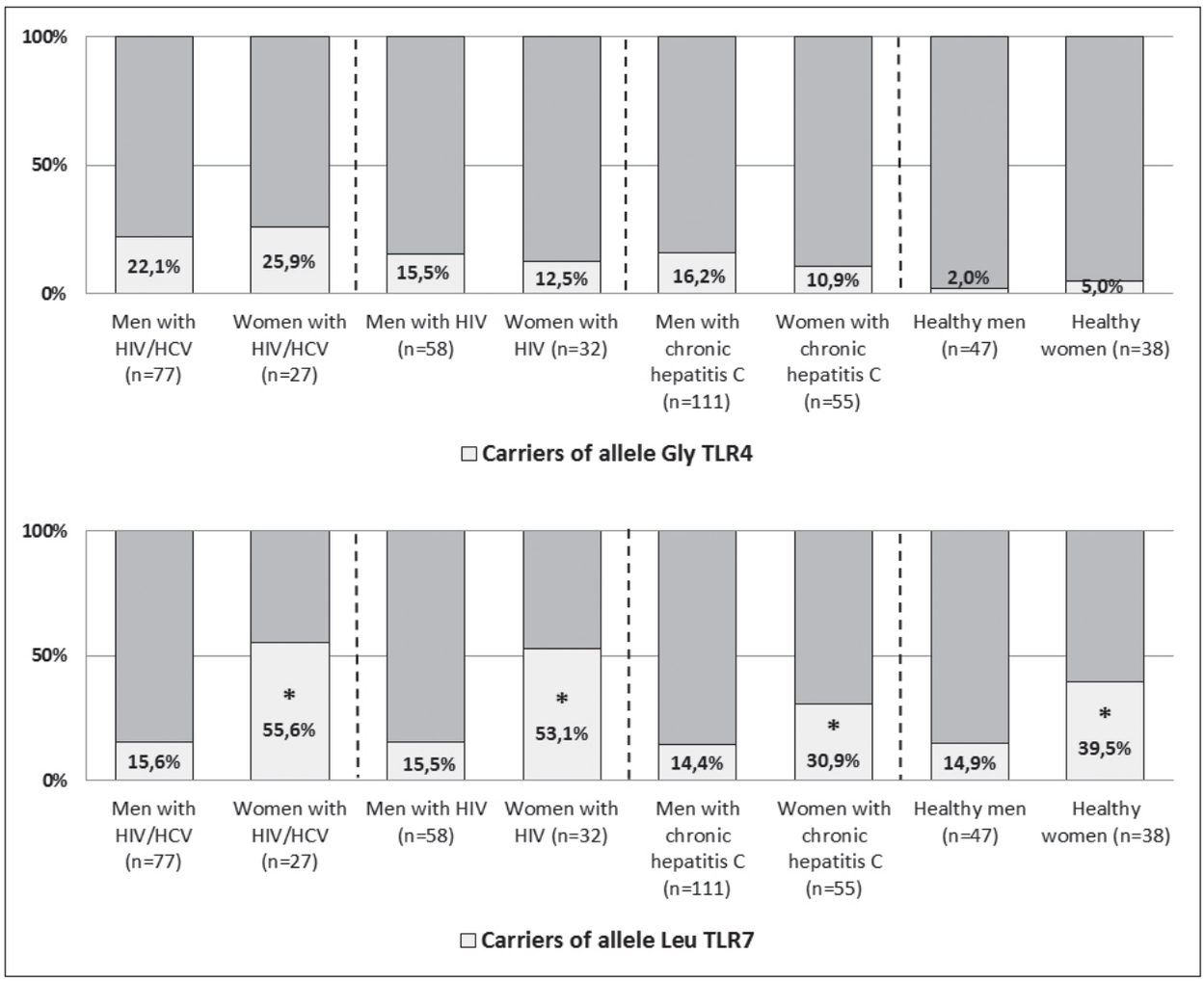
The Figure 1 shows that among HIV/HCV-coinfected patients the TLR4 gene Gly allele has been recorded more frequently than in chronic hepatitis C and HIV-monoinfection; however, the tendency to reliability of difference has been noted only in chronic hepatitis C (χ^2=3.25, p=0.071). No differences in the TLR7 Leu allele frequency has been found during the comparison between the groups.

Subsequently, it was appropriate to carry out the analysis of the prevalence of the TLR4 and TLR7 genes polymorphic alleles among patients and healthy people with regard to its gender, which revealed absence of gender differences in the frequency of records of the TLR4 gene Gly polymorphic allele and significant prevalence of the TLR7 gene Leu allele among female patients both with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy women (Figure 2).



Note. p – significance value obtained using the χ^2 test.

Figure 1. The frequencies of the TLR4 and TLR7 genes polymorphic alleles in patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection and chronic hepatitis C



Note. * – $p<0.05$ (significance value obtained using the χ^2 test and FET depending on the baseline conditions of the analysis).

Figure 2. Gender distribution of the TLR4 and TLR7 polymorphic alleles in patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy people

The Figure 2 shows that among women with HIV/HCV-coinfection the TLR7 gene Leu polymorphic allele has been recorded by 3.6 (χ^2=16.61, p=0.000); with HIV-monoinfection by 3.4 (p=0.000); with chronic hepatitis C by 2.1 (χ^2=6.28, p=0.012) and in controls by 2.7 (p=0.013) times more frequently than in men which is connected to X-chromosome localization of the gene.

CONCLUSIONS

1. The prevalence of the TLR4 gene Gly polymorphic allele among patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection and chronic hepatitis C accounted for 23.1 %, 14.4 % and 14.5 %, respectively, which is significantly higher than the similar index in controls – 3.3 % (p=0.000, p=0.015 and p=0.005, respectively).
2. The presence of the TLR4 gene Gly polymorphic allele in the genome increases the risk of HIV/HCV-coinfection development, in case of infection, by 9 (OR=8.70, p=0.000), HIV-monoinfection and chronic hepatitis C by 5 (OR=4.89, p=0.015 and OR=4.90, p=0.011, respectively) times.
3. TLR7 gene Leu polymorphic allele is recorded with the frequency of 19.9-26.0 % in patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection and chronic hepatitis C as compared to controls (25.9 %, p>0.05).
4. In female patients with HIV/HCV-coinfection, HIV-monoinfection, chronic hepatitis C and healthy individuals the TLR7 gene Leu polymorphic allele is recorded by 2.1-3.6 times more frequently than in male patients (p=0.000, p=0.000, p=0.012 and p=0.013, respectively).

REFERENCES

1. Mamedova ES, Holubovska OA, Proniuk Kh.O. Suchasnyi pohliad na perebih ta likuvannia ko-infektsii VIL i VHS [Current view on course and treatment of HIV and HCV co-infection]. Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia. 2014;1(16):77–82.
2. Iurko KV. Poshyrenist polimorfizmu hena TLR4 u khvorykh na ko-infektsiiu VIL/KhHS. Science rise. 2015;11/3(16):86–89.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60:392-420.
4. Crane M, Visvanathan M, Lewin SR. HIV infection and TLR signalling in the liver. Gastroenterol Res Pract. 2012. doi: 10.1155/2012/473925
5. Netea MG, Wijmenga C, O'Neill LAJ. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. Nat Immunol. 2012;13(6):535–542.
6. Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, Tsakris A, Routsias JG. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. Clin Exp Immunol. 2015;180(2):165-177.
7. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity. 2011;34(5):637–650.
8. Xu Y, Zhong J. Innate immunity against hepatitis C virus. Curr Opin Immunol. 2016;42:98–104.
9. Kirichenko TS, Koval TI, Kajdashev IP, Dubinskaya GM. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika VICh-infekcii u bolnyh s polimorfizmom Asp299Gly gena Toll-podobnogo receptora [Clinical and immunological characteristics of HIV-infection in patients with Asp299Gly polymorphism of the Toll-like receptor 4 gene]. Georgian medical news. 2013;11(224):30–35.
10. de Souza Pires-Neto O, de Sá KSG, Santana BB. et al. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C viruses. Mediators of Inflammation. 2015. doi: 10.1155/2015/150673.
11. Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Al-Zoghaibi F. et al. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. Biomed Res Int. 2014. doi: 10.1155/2014/357062.
12. Guarner-Argente C, Sanchez E, Vidal S. et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and incidence of infections in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(11):1192–1199.
13. Oh DY, Baumann K, Hamouda O. et al. A frequent functional toll-like receptor 7 polymorphism is associated with accelerated HIV-1 disease progression. AIDS. 2009;23(3): 297–307.
14. Schott E, Witt H, Neumann K. et al. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. J Hepatol. 2007;47(2):203–211.
15. Ascar E, Ramadori G, Mihm S. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2010;82(11):1809–1983.
16. Taghavi SA, Damangir H, Kamali Sarvestani E, Eshraghian A. Relation between C.32 A>T polymorphism in TLR7 and response to treatment in chronic HCV-infection. Armaghane-e-Danesh. 2009;14(2):105–116.
17. Elsedawy YS, Khattab MA, El Hady SA, El Sayed AA, Albreed AM, Hefny ZM. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 7 in hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma patients. Egyptian Journal of Medical Microbiology. 2016; 25(4):73–80.
18. Dubynska G, Sizova L, Koval T, Kovalyova E, Kaydashev I. Clinical and genetic predictors and prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. Georgian Medical News. 2016;7–8(256–257):37–45.
19. Sizova L, Koval T, Kaidashev I, Ilchenko V, Dubinskaya G. Rol geneticheskogo polimorfizma TOLL-LIKE receptorov 4 i 7 v razvitii hronicheskogo gepatita S i gendernye osobennosti ih raspredeleniya [The role of genetic polymorphisms Toll-like receptor 4 and 7 in the chronic hepatitis C and gender features of their distribution]. Georgian Medical News. 2016;1(250):51–56.
20. Dubinskaya GM, Prijmenko NO, Kajdashev IP, Pohil'ko VI, Chub KF. Rol' polimorfizma genov TLR-2, TLR-3, TLR-4 pri grippe [The role of TLR-2, TLR-3, TLR-4 genes polymorphism of grippe]. Georgian medical news. 2014;7-8 (232-233):51–55.

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

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

CORRESPONDING AUTHOR

Liudmyla M. Syzova
Ukrainian medical stomatological academy,
23 Shevchenko Str., Poltava 36004, Ukraine
tel: +380662128133
e-mail: isizof@gmail.com

Received: 09.07.2018
Accepted: 23.10.2018

PRACA ORYGINALNA
ORIGINAL ARTICLE

HOW OFTEN DOES URINARY INCONTINENCE REALLY AFFECT PRIMARY SCHOOL CHILDREN?

JAKA JEST RZECZYWISTA CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NIETRZYMANIA MOCZU U DZIECI W WIEKU SZKOLNYM W POLSCE? - BADANIE ANKIETOWE

Szymon Czajka, Andrzej Grabowski, Paweł Małek, Anna Wyciszczok, Wojciech Korlacki
DEPARTMENT OF CHILDREN DEVELOPMENTAL DEFECTS SURGERY AND TRAUMATOLOGY IN ZABRZE, MEDICAL UNIVERSITY OF SILESIA SCHOOL OF MEDICINE IN KATOWICE, KATOWICE, POLAND

ABSTRACT

Introduction: Urinary incontinence should be treated as a pathology in patients who are at least 5 years old, a few percent of patients continue to suffer from this disorderin adolescence. It can be qualified as day-time incontinence (DUI) and nocturnal-incontinence (enuresis-NE).

The aim: To assess the incidence of micturition disorders in children aged 7 to 10, to analyze accompanying symptoms and compare the results with previous studies.

Material and methods: Parents of 954 children (491 girls and 463 boys) were surveyed during parent-teacher meetings held in 2017 in 11 randomly selected schools in southern Poland. The questionnaire was based on International Children's Continence Society guidelines. Study population was divided into subgroups according to demographical data, presence of accompanying symptoms and the type of micturition disorder.

Results: Minor wetting was common in the studied population, however the group of children with clinically significant incontinence becomes smaller after applying current ICCS criteria. ≥1 symptom of urinary bladder malfunction was reported in 18% of cases (17.5% girls and 18.8% boys). Significant (≥1/month) NE was present in 1,7 % of children and significant (≥1/month) DUI in 2,2%. Significant NE combined with significant DUI occurred in 1% of children. Relationships between incontinence and the age at which children stopped wearing diapers, urinary tract infections, soiling and constipation episodes were observed.

Conclusions: Unified and clearly defined terminology should be used in order to correctly describe and compare the scale of this problem. Urinary incontinence should not be underestimated, because if untreated it may lead to physical, psychological and social disorders.

KEY WORDS: pediatric urology, incontinence, nocturnal enuresis, daytime urinary incontinence, monosymptomatic enuresis

STRESZCZENIE

Wstęp: Nietrzymanie moczu jest dolegliwością często występującą w populacji dzieci szkolnych. W wielu krajach prowadzone były badania epidemiologiczne oceniające częstość zaburzeń mikcji u dzieci w różnych grupach wiekowych. Nietrzymanie moczu traktowane jest jako patologia u dzieci w wieku powyżej 5 lat, z wiekiem częstość występowania zaburzeń zmniejsza się, jednak część pacjentów boryka się z tym problemem także w wieku nastoletnim oraz w dorosłości . Nietrzymanie moczu dzieli się na 2 główne kategorie: moczenie dzienne oraz moczenie nocne. Dostępne prace dotyczące moczenia u dzieci nie dają możliwości oceny częstości występowania tego zjawiska w Polsce.

Cel pracy: Ocena częstości występowania zaburzeń oddawania moczu u dzieci w wieku od 7 do 10 lat w Polsce. Analiza objawów towarzyszących tym zaburzeniom i porównanie wyników z wcześniejszymi publikacjami na ten temat.

Materiał i metody: Badaniem ankietowym objęto rodziców 954 dzieci (491 dziewczynek i 463 chłopców) uczestniczących w zebraniach rodziców w 11 losowo wybranych szkołach na terenie południowej Polski. Kwestionariusz opracowano na podstawie wytycznych ICCS (Międzynarodowe Towarzystwo ds. Kontynencji u Dzieci). Badaną populację podzielono na grupy w zależności od danych demograficznych, obecności lub braku objawów towarzyszących oraz typu zaburzeń mikcji.

Wyniki: Objawy moczenia o niewielkim nasileniu są częste w badanej populacji, jednak grupa pacjentów z klinicznie istotnym nietrzymaniem moczu zmniejsza się po zastosowaniu aktualnych kryteriów ICCS. Przynajmniej 1 objaw dysfunkcji pęcherza moczowego wystąpił w 18% przypadków (17,5% dziewcząt i 18,8% chłopców). Istotne klinicznie moczenie nocne (≥1/miesiąc) występowało u 1,7% dzieci, natomiast istotne klinicznie moczenie dzienne (≥1/ miesięczne) u 2,2%. Oba typy dolegliwości o znaczącym nasileniu były jednocześnie obecne u 1% dzieci. Zaobserwowano związek nietrzymania moczu z: wiekiem w którym dzieci przestawały nosić pieluchy, występowaniem infekcji dróg moczowych, brudzeniem bielizny oraz epizodami zaparć.

Wnioski: Nieprawidłowa kontrola oddawania moczu jest stosunkowo częstym zaburzeniem w badanej populacji. Aby poprawnie opisać i porównać skalę tego problemu, należy zastosować ujednoliconą i jasno zdefiniowaną terminologię. Nietrzymania moczu nie należy bagatelizować, ponieważ nieleczone może powodować nie tylko narastanie objawów somatycznych, ale także upośledzać funkcjonowanie społeczne dziecka i prowadzić do zaburzeń natury psychicznej.

SŁOWA KLUCZOWE: moczenie nocne, moczenie dzienne, nietrzymanie moczu, moczenie monosymptomatyczne, urologia dziecięca

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1571-1581

INTRODUCTION

Urinary incontinence is a common clinical problem in childhood; however, a small percentage of patients continue to suffer from this disorder in adolescence or even adulthood [1–6]. Urinary incontinence is divided into continuous and intermittent incontinence. Continuous incontinence refers to constant urine leakage (day and nighttime), which is usually caused by congenital malformations, external urethral sphincter dysfunction, or iatrogenic causes. Intermittent incontinence includes enuresis (NE – nocturnal enuresis) and daytime urinary incontinence (DUI). Enuresis without other lower urinary tract (LUT) symptoms or bladder dysfunction is defined as monosymptomatic enuresis (MNE). Children with enuresis and any LUT symptoms have non-monosymptomatic enuresis (NMNE). The International Children's Continence Society (ICCS) guidelines define NE as intermittent incontinence of discrete amounts of urine during sleep in a child aged ≥5years, and DUI is described as incontinence of discrete amounts of urine during the day. NE and DUI should be qualified as a significant condition if >1 episode per month occurs for at least three months. The authors propose to qualify the significance of enuresis as frequent (≥4 per week) or infrequent (<4 per week) [7].

Physiologically, continence should be achieved by the age of 5–6 years. Maturation of the central nervous system (CNS) and adequate social circumstances are both key factors in the development of voluntary bladder control [4]. Urinary incontinence can be treated as primary if no continence has ever been achieved or secondary if it reappears after a six-month period of dryness. Secondary incontinence can have an organic or psychological background [8]. The presence of urinary incontinence can lead to serious psychosocial disorders, including problems with peer relationships, depressive symptoms, and poor self-image [9, 10].

Studies show that the etiology of enuresis and daytime incontinence is multifactorial and not fully confirmed [4,,11, 12]The prevalence of DUI and NE in children was assessed in many epidemiological studies performed over a long period of time; they vary in terms of definitions used, methodology, participant selection, and sample sizes. Therefore, there is considerable variation in the reported prevalence rates. NE prevalence has been studied more often than daytime incontinence, which is poorly described.

There are no statistical data available for Poland concerning urinary incontinence in children at any age. The main aim of our study was to assess the incidence of incontinence in the population of Polish primary school children aged 7 to 10. Another objective was to analyze the accompanying symptoms and social background of this problem.

MATERIAL AND METHODS

A randomly selected cross-sectional study was conducted using a self-administered anonymous questionnaire. Polish children enter primary schools at the age of 7 years. The study was performed in January and February 2017. Parents or legal guardians of children aged 7–10 were asked to fill in an anonymous questionnaire during parent–teacher meetings held in 11 randomly selected primary schools in the south of Poland – Lesser Poland and Silesian voivodships. An information leaflet was attached to the questionnaire informing the parents about the voluntary nature of participation in the study and explaining its purpose. The study authors were present at every one of these meetings to ensure high survey response rates, but they did not affect the questionnaire completion process.

According to the Polish Central Statistical Office (GUS), 60% of children aged 5–14 years inhabiting these regions live in the cities. To maintain this proportion, survey forms were distributed 60% in schools located in the cities and 40% in the rural regions. The school administration's permission was always obtained before the survey forms were distributed.

The questionnaire was based on the ICCS guidelines (see appendix). The first section was used to document the background data of the child, such as age, school grade, gender, inhabitation (living in a rural or urban area), and the patient's education level (see APPENDIX). The second section consisted of questions concerning urinary incontinence, its type, prevalence, and accompanying symptoms (constipation, diapering habits, soiling, urinary tract infections [UTIs], urgency).

The study population was divided into subgroups based on age, sex, place of residence, parents' education level, type of micturition disorder, and accompanying symptoms. Contingency tables were analyzed using the chi-squared test. The T-student test was used to compare continuous variables. The results were considered significant at $p<0.05$. The data were processed using STATISTICA 12 software (StatSoft, Inc., Tulsa, USA).

RESULTS

A total of 1,250 survey forms were distributed to the parents or legal guardians; 954 parents (response rate = 76.3%) completed and returned a questionnaire that was eligible for analysis. We collected data on 491 girls and 463 boys. The investigated children were aged 7–10 (mean age 8.35 years). One or more symptoms of urinary incontinence was reported in 18% of cases (17.5% of girls and 18.8% of boys). Isolated NE symptoms occurred in 5.2% (4.1% of girls and 6.5% of boys). Isolated daytime incontinence symptoms were present in 9.4% of girls and 7.3% of boys (total of 8.4%) (Tab. 1).

Significant (≥1/month) NE was present in 1.7 % of children and significant (≥1/month) DUI in 2.2% of the study group. Significant NE combined with significant DUI occurred in 1% of children (5 boys and 5 girls). Only in 0.4% of patients (3 boys and 1 girl) the condition could be qualified as frequent using the latest ICCS guidelines (Tab. 2). The prevalence of urinary incontinence significantly decreased with age, from 27.13% at the age of 7 to 6.81% in children aged 10 years (Fig. 1). The frequency of urgency episodes (sudden and unexpected experience of an immediate and compelling need to void) was associated with the presence of incontinence symptoms (Tab. 4).

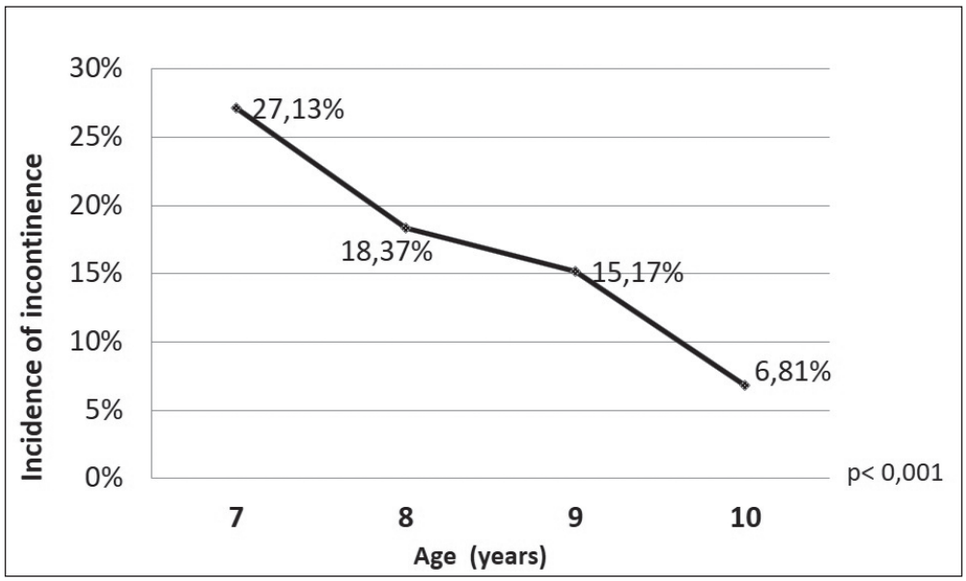


Fig. 1. Incidence of incontinence by age.

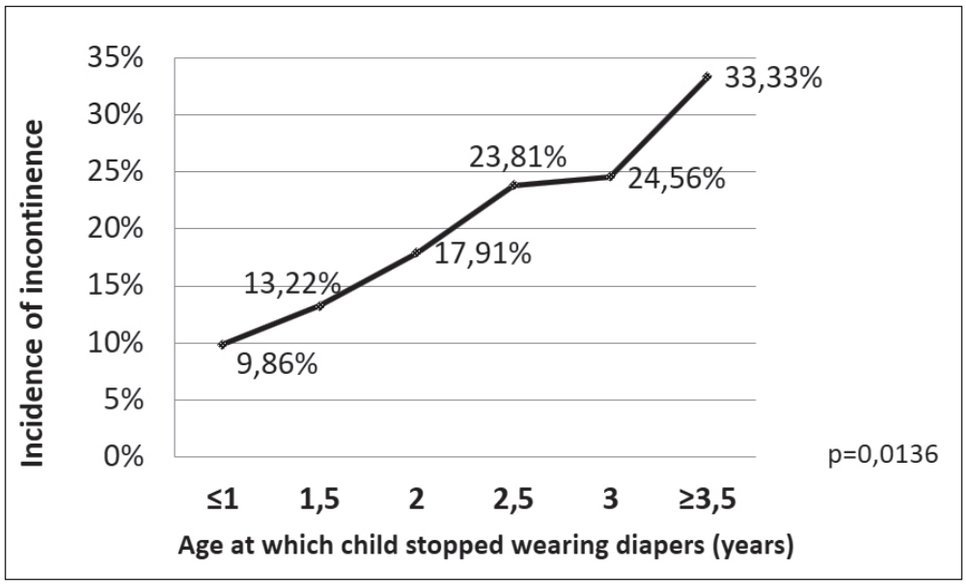


Fig. 2. Incidence of incontinence by age of stopping wearing diapers.

There was a statistically significant correlation observed between the age at which children stopped wearing diapers and the incidence of incontinence at the age of 7–10 years (Fig. 2). Incontinence was present in 27.6% of students with a positive history of UTIs and in 16.3% of patients without episodes of UTI (Fig. 3). The prevalence of incontinence was 6.2% higher in the group of children with episodes of constipation (Fig. 4). Children who had problems with soiling were also more likely to have micturition disorders (Fig. 5). The incidence of incontinence was higher in children living in a city than in children from rural areas, but differences were statistically insignificant (Fig. 6). There was no relationship observed between the level of the parents' education and the incidence of urinary incontinence of any type. Of 173 patients who developed incontinence symptoms, 16.7% were treated before the study was performed and 17.2% were under treatment at the time of survey.

DISCUSSION

In our study, the overall prevalence of urinary incontinence symptoms reached 18%. However, after applying the criteria proposed in the ICCS standardisation report from 2006 (updated in 2014), [7], the condition could be qualified as clinically significant in only 4.9% of children and as frequent in 0.4% (Tab. 2). There is considerable variation in the prevalence of micturition disorders reported in studies published worldwide. These differences are probably caused mainly by the use of different definitions of urinary incontinence; in some of the studies the definitions used were not given. Predictably, reported prevalence rates should be significantly higher if a lenient definition of incontinence is employed, but this assumption did not work in all cases (Tab. 5). According to an Australian bibliometric study, approximately 25% of studies published after the introduction of ICCS terminology in 2006 (in the period from 2007 to 2010) contained misleading no-

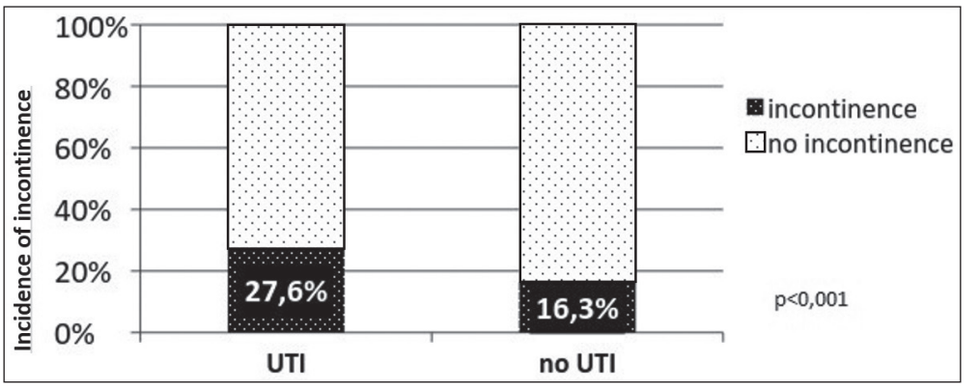


Fig. 3. Incidence of incontinence among children with and without UTI

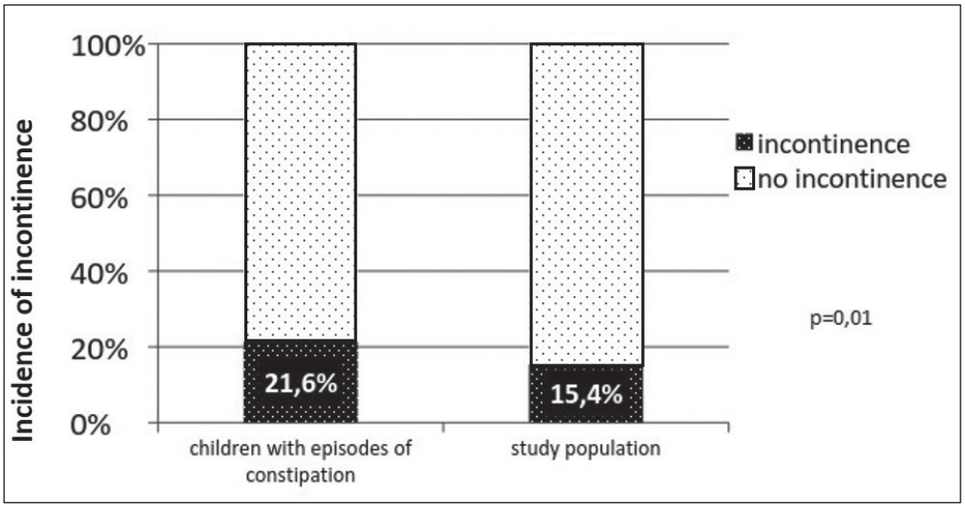


Fig. 4. Incidence of incontinence in children with and without episodes of constipation

menclature [13]. Prevalence rates variation may also be due to differences in the age group, genetic predisposition, psychosocial or environmental conditions, and cultural and traditional background. A number of studies have investigated which medical conditions as well as sociological and economic factors might be correlated with the prevalence of urinary incontinence. The majority of these studies analyzed age, gender, behavioural problems, family history of incontinence and genetic factors, the number of siblings, birth sequence, family's education and economic status, number of individuals in the family, constipation, and previous history of UTI [5, 12, 14–23].

In the current study, significant isolated NE (≥1x/month) was present in 1.7% of children, and episodes of isolated bed-wetting were frequent in only one case (≥4x/week). Isolated NE was reported in 1.43% of cases in a study of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years [15]. In this study, 42 children (<1%) wet the bed with a frequency of more than once a month. This research was conducted in an older age group than the current study, which might be the cause of a slightly lower percentage of enuretic children and is in accordance with previous reports, and also with our study, stating that the prevalence of urinary incontinence diminishes with age [3, 6, 11,24–26]. In a Finnish study by Kyrklund et al. [1] published in 2012, 1.37% of children aged 4–12 years had isolated nighttime incontinence; this number matches our results, although the study also included younger children and a different frequency classification was used. Butler et al. [27] reported a bedwetting frequency of 1.6% in children aged 9.5 years using a DSM-IV definition (≥2 episodes/week). In a 2016 study conducted in Egypt, [20], the prevalence of isolated NE in children aged 6–12 years reached 15%, whereas in a Turkish study published in 2014 [19]isolated NE was present in 16.6% of students aged 7–15 years (mean age 10.35). In both studies, no clear frequency criterion was used. The Egyptian study uses the term monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE) to define enuresis in general; both of those incontinence types have been described in ICCS reports from 2006 [28] and 2014 [7]. Furthermore, some of the questionnaires in this study were completed only by the children themselves.

DUI in children is thought to be one of the most common developmental disorders and also one of the most bothersome problems among affected children and their parents [25]. The issue of daytime wetting has not been studied as often as enuresis; DUI has been frequently analyzed only as an accompanying symptom of NE. A British study published in 2010 [3] estimated the population prevalence of daytime urinary incontinence using DSM-IV criteria, where infrequent DUI (<2x /week) was present in 13.6% of children at the age of 4.5 years, decreasing to 4.4% at the age of 9.5 years. Frequent DUI (≥2x /week) was much less common: 1.9% at 4.5 years decreasing to 0.5% at 9.5

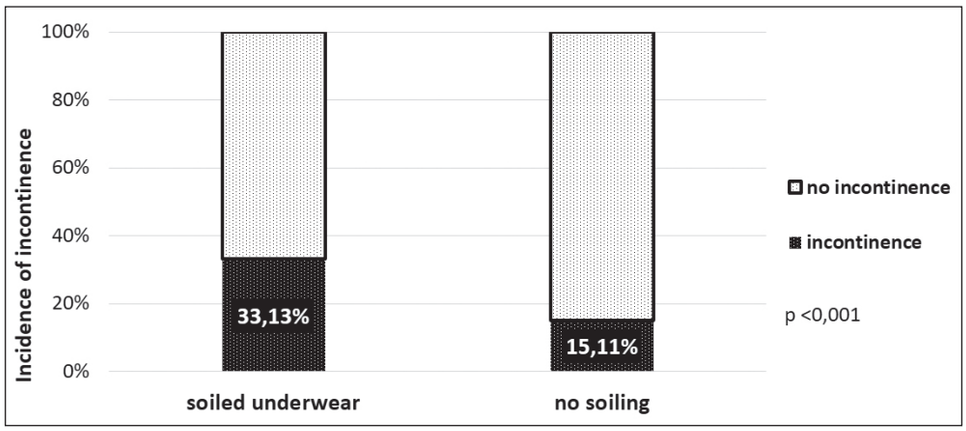


Fig. 5. Incidence of incontinence in children with and without episodes of soiling

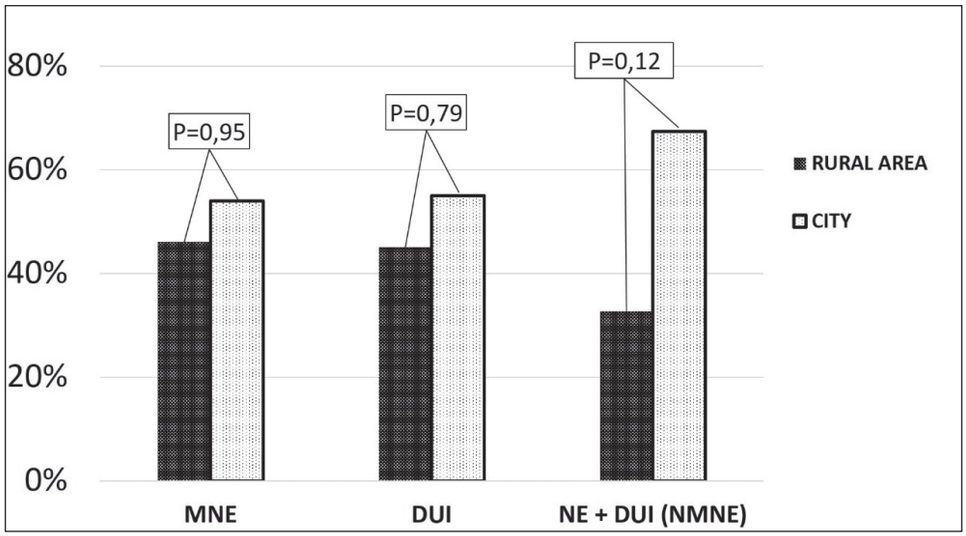


Fig. 6. Relation between incontinence type and the place of residence

years. While a 2015 German study [18] of 718 children aged 4.6–7.9 years reports a DUI incidence rate of 1.5%, Hellström et al. [14] reported a DUI incidence of 2.7% in children aged 7 years. Results of the above-mentioned studies are comparable in the aspect of DUI prevalence with the current study. On the other hand, different DUI definitions were also used in those studies, as in the case of NE, they ranged from "≥2 episodes/week" [3] to "≥1 wet night over a 6-month period" [29].

Patients with associated daytime wetting (mixed disorder) are regarded as more clinically complex cases than children with isolated bedwetting [27]. Studies suggest that enuretic children with co-existing daytime incontinence probably have a greater chance of persistent wetting in adult life.[5, 17]. In our study, only 1% of the surveyed parents reported mixed urinary incontinence in their children. Exactly the same prevalence was reported in a study by Wen et al. [17]. In studies in which the same definition of incontinence was used, the incidence of NE combined with DUI ranged from 1% to 1.7% [12, 17, 25].

As presented in Table 1, there was no significant difference in the prevalence of any incontinence type between girls and boys in our data series. Most of the studies report higher prevalence of NE in boys, which is often attributed to later development of successful toilet training.[1, 15, 17, 30]. For daytime wetting, the situation is reversed; many authors conclude that girls develop DUI more often [2, 14, 15, 24]. It is important to note that in some papers, as in our study, there were no gender-specific differences in the incontinence prevalence rates [3, 20, 25].

Another important finding is that the percentage of all incontinence symptoms decreased with age from 27.1% in the first grade to 6.8% at the age of 10 years (Fig. 1). This observation suggests that bladder control continues to develop up to adolescence and is supported by data from previous studies.[3, 6, 11, 24–26]. Higher prevalence of incontinence episodes in first-grade students can also be triggered by a strong emotional stressor, which clearly is the first period in a new school [29]. In the studied population, the incidence of isolated enuresis decreased over time; however, the difference was not statistically significant (Tab. 3).

As presented in Table 4, the presence of urinary incontinence symptoms correlated with the prevalence of urgency defined as sudden and unexpected experience of an immediate and compelling need to void. Urgency is often a sign of bladder overactivity, which is one of the causes of wetting. A relationship was observed between the age at which children stopped wearing diapers and

		Gender		P Value
		Girls	Boys	
Type of incontinence	No incontinence	405	376	0,61
	DUI (isolated)	46 (9,36%)	34 (7,34%)	0,26
	Monosymptomatic enuresis (MNE)	20 (4,07%)	30 (6,48%)	0,10
	DUI + NE (non-monosymptomatic enuresis)	20 (4,07%)	23 (4,97%)	0,78
TOTAL – CHILDREN WITH EPISODES OF INCONTINENCE		86 (17,50%)	87 (18,79%)	
IN TOTAL		491	463	

Table 1. Distribution of incontinence types by gender.

			Type of incontinence		
			MNE	DUI (isolated)	NE + DUI (NMNE)
F R EQUENC Y	NO INCONTINENCE		904 (94,76%)	874 (91,61%)	911 (95,49%)
	< 1 / month		34 (3,56%)	59 (6,18%)	33 (3,46%)
	SIGNIFICANT	1-4x / MONTH	13 (1,36%)	17 (1,78%)	10 (1,05%)
		2–3x / WEEK	2 (0,21%)	3 (0,31%)	
		4-7x / WEEK (frequent)	1 (0,10%)	1 (0,10%)	
	IN TOTAL (incontinent)		50 (5,24%)	80 (8,39%)	43 (4,51%)

Table 2. Prevalence and frequency of MNE, DUI and NMNE episodes in the study group.

the presence of urinary incontinence episodes at the age of 7–10 years (Fig. 2). Wetting could be enhanced by habitual use of diapers, and early potty training can prevent future problems with incontinence. Children are mature enough for such training already in the first year of life [4].

In children with episodes of constipation, a significantly higher prevalence of incontinence symptoms was found (Fig. 4). The association between constipation and incontinence is well described in the literature [31]. The theory behind this connection is that an accumulation of faecal mass in the rectum can lead to compression of the bladder, which induces detrusor instability and thereby causes incontinence. Furthermore, dysfunctional voiding causes overtraining of the pelvic floor as a defense against urine loss. The resulting high pelvic floor muscle tone can lead to dysfunctional elimination of faeces, which, in turn, leads to accumulation of faecal mass in the rectum and soiling. [22, 26, 32–34]. In this context, another key finding in our study, which matches previously published results, is that if a child had experienced soiling, he or she was two times more likely to develop incontinence symptoms (Fig. 5).

There was also a relationship observed between a history of UTIs and the prevalence of wetting episodes (Fig. 3). The presence of this relationship was already described in different publications [4, 15, 20, 26, 31, 35–37]. In our survey, there was no question concerning age at the first UTI or whether the bladder symptoms were primary or secondary to the first UTI, so we are unable to evaluate a cause-and-effect relationship between UTI and the incidence of incontinence. According to a paper published by Loening-Baucke [31] soiling and constipation carry a higher risk of UTIs, which, in turn, can result in daytime wetting. Another study by the same author demonstrated that treatment of constipation can improve urinary symptoms, and, therefore, in constipated children with voiding, dysfunction recurrence of UTIs is prevented [35]. A paper published in Denmark noted that inflammation in the urinary tract may result in disturbed function of the bladder and increased susceptibility to bacterial colonisation. On the other hand, researchers state that incontinence may be the first event. External urethral sphincter malfunction increases the risk of bacterial ascendancy into the urinary tract, and the presence of residual urine increases the risk of bacterial growth [36].

Living in a rural region is described as one of the risk factors associated with the incidence of wetting [17,

Table 3. Distribution of incontinence types by age.

		AGE (years)	NO INCONTINENCE (%)	PRESENCE OF INCONTINENCE (%)	P Value
TYPE OF INCONTINENCE	MNE	7Y	240 (93,02%)	18 (6,98%)	0,14
		8Y	278 (94,56%)	16 (5,44%)	
		9Y	199 (94,31%)	12 (5,69%)	
		10Y	187 (97,91%)	4 (2,09%)	
	DUI (isolated)	7Y	229 (88,76%)	29 (11,24%)	0,045
		8Y	266 (90,48%)	28 (9,52%)	
		9Y	196 (92,89%)	15 (7,11%)	
		10Y	183 (95,81%)	8 (4,19%)	
	DUI + NE (NMNE)	7Y	235 (91,09%)	23 (8,91%)	0,002
		8Y	282 (95,92%)	12 (4,08%)	
		9Y	204 (96,68%)	7 (3,32%)	
		10Y	190 (99,48%)	1 (0,52%)	

Table 4. Presence of incontinence by frequency of urgency episodes.

	NO INCONTINENCE	PRESENCE OF INCONTINENCE SYMPTOMS	p Value
NO URGENCY	391 (40,99%)	49 (5,14%)	<0,001
< 1 / month	214 (22,43%)	61 (6,39%)	
≥ 1 / month to 3 / week	154 (16,14%)	54 (5,66%)	
4-7 / week	22 (2,31%)	9 (0,94%)	
total	781 (81,87%)	173 (18,13%)	

37, 38]. It must be stated that this dependence has a socio-economic basis (medical care, toilet facilities, living conditions), which is not relevant in our area. In this data series, more children who suffered from urinary incontinence lived in the cities than in the rural regions; however, the difference was statistically non-significant (Fig. 6). We observed no relationship between the parents' education level and the incidence of incontinence in their children.

Regarding the question concerning the primary and secondary character of incontinence, the response rate was too low, and thus the data were ineligible for analysis. Problems appeared after a period of dryness in 24 cases, and eight cases of primary incontinence were reported. We did not study other potential risk factors that might be associated with incontinence, including stressful events, lifestyle, family history, number of siblings, birth sequence, and number of individuals in the family. We did not use a scoring system, which is one of the limitations in the present study. A larger sample would have increased the strength of our results; therefore, we would like our research to be treated as a pilot study in the Polish population.

CONCLUSIONS

In our opinion, the data obtained show that incontinence that should be treated by specialists is relatively common in the study group. Minor wetting is a common problem in the studied population; however, the group of children with clinically significant urinary incontinence becomes smaller after applying more strict criteria developed by the ICCS. It was observed that the prevalence of urinary incontinence decreases with age and is associated with the presence of urgency episodes, positive history of UTIs, constipation, and soiling. The later that the children in the study population stopped wearing diapers, the greater was the incidence of incontinence at the age of 7–10 years.

The use of different definitions of urinary incontinence is the main cause of difficulties in comparing the studies published worldwide. There is a strong need to implement unified and clearly defined terminology in order to correctly describe the scale of these disorders. The problem of urinary incontinence should not be underestimated, because if untreated it may lead not only to physical but also serious psychological and social disorders.

Table 5. Published surveys of urinary incontinence prevalence in children.

Study authors	YEAR	study methods	Study population (country)	Study group (n)	Age group (years)	Presence of NE	Presence of DUI	Presence of DUI combined with NE
Hellström et al(14)	1990	survey completed by parents	Sweden	3556	7	7,42% (n=264) [A] isolated	2,7% (N=97) [A] ISOLATED	2,1% (N=76) [A]
Sureshkumar et al(29)	2000	survey completed by parents	Australia	1419	~5,9	11% (N=155) [E]	19,2% (N=273) [E] 2,7% (N=38) [D]	4,3% (N=61) [E]
Bakker et al(15)	2002	survey completed by parents	Belgium	4332	10-14	1,4 % (n=62) [B] isolated	4% (N=192) [B] ISOLATED	3,5% (n=151) [B]
Söderstrom et al.(39)	2004	survey completed by parents	Sweden	1478	7,3-10,4	7,1% - 2,7% (N=70) [C]	6,3% - 4,3% (N=77) [C]	_____
Kajivara et al.(25)	2004	survey completed by parents	Japan	5282	7-12	3,6% [C] ISOLATED	4,6% [C] ISOLATED	1,6% [C]
Wen et al.(17)	2005	survey completed by parents	China	6365	5 - 12	4,6% (N=292) [c] isolated	_____	1% (N=68) [c]
Butler et al.(27)	2008	survey completed by parents	United Kingdom	10 818	4,5 - 9,5	8,5% [D] for children aged 4,5Y TO 1,6% [D] for children aged 9,5Y	_____	_____
Sureshkumar et al.(11)	2009	survey completed by parents	Australia	2856	4,8 – 12,8	_____	10% (N=286) [B] ISOLATED	6,5% (N=186) [b]
Swithinbank et al. (3)	2010	survey completed by parents	United Kingdom	10 819	4,5 - 9,5	_____	15,5% (1,9% [D]) for children aged 4,5Y TO 4,9% (0,5% [D]) for children aged 9,5Y	_____
Chung et al.(26)	2010	survey completed by parents	Korea	16 516	5-13	5,6% (N=919) [B]	11,2% (N=1854) [B]	_____
Kyrklund et al. (1)	2012	survey completed by parents	Finland	292	4-12	1,9% (N=4) [B] isolated	20,7% (N=33) [B] ISOLATED	3,1% (N=5) [B]
Akil et al(19)	2014	survey completed by parents	Turkey	416	7 - 15	16,6% (N=69) [b] isolated	6,7% (N=28) [B] ISOLATED	4.1% (N=17) [b]
von Gontard et al(18)	2015	survey completed by parents	Germany	718	4.6 - 7.9	8,2% [b] Isolated	1,5% [B]	_____
Sarici et al. (12)	2015	survey completed by parents	Turkey	1984	6-13	7,8% (N=155) [c] Isolated	1,3% (N=26) [B] ISOLATED	1,7% (N=34) [c]
Hamed et al(20)	2016	survey completed by parents	Egypt	4652	6-12	15% (N=701) [b] Isolated	_____	2,8% (N=133) [b]
Our study	2017	survey completed by parents	Poland	954	7-10	1,7 % [C] (isolated)	2,2 % [C] ISOLATED	1% [C]

A INCONTINENCE DEFINED AS AT LEAST 1 EPISODE EVERY 3 MONTHS
B DATA REGARDING ANY INCONTINENCE SYMPTOMS - NO FREQUENCY CRITERION OR DEFINITION UNCLEAR
C AT LEAST ONE EPISODE OF INCONTINENCE PER MONTH
D CLINICALLY SIGNIFICANT AS PER DSM IV CLASSIFICATION - FREQUENCY OF TWICE A WEEK FOR AT LEAST 3 CONSECUTIVE MONTHS
E DEFINED AS 1 EPISODE OF DUI IN LAST 6 MONTHS / 1 EPISODE OF NE PER WEEK

REFERENCES

1. Kyrklund K, Taskinen S, Rintala RJ, Pakarinen MP. Lower urinary tract symptoms from childhood to adulthood: a population based study of 594 Finnish individuals 4 to 26 years old. J Urol [Internet]. 2012;188(2):588–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704114
2. Heron J, Grzeda MT, von Gontard A, Wright A, Joinson C. Trajectories of urinary incontinence in childhood and bladder and bowel symptoms in adolescence: prospective cohort study. BMJ Open [Internet]. 2017;7(3):e014238. Available from: http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-014238
3. Swithinbank LV, Heron J, von Gontard A, Abrams P. The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort. Acta Paediatr [Internet]. 2010;99(7):1031–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20199496
4. Nevéus T, Sillén U. Lower urinary tract function in childhood; normal development and common functional disturbances. Acta Physiol (Oxf) [Internet]. 2013;207(1):85–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088436
5. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, Sit FKY, Lau J. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. BJU Int [Internet]. 2006;97(5):1069–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643494
6. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmäs K, Jodal U. Micturition habits and incontinence at age 17--reinvestigation ofa cohort studied at age 7. Br J Urol [Internet]. 1995;76(2):231–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7663917
7. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. J Urol [Internet]. 2014;191(6):1863–1865.e13. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/nau.22751
8. Hodge-Gray E, Caldamone AA. Primary nocturnal enuresis: a review. J Sch Nurs [Internet]. 1998;14(3):38–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9883144
9. Grzeda MT, Heron J, von Gontard A, Joinson C. Effects of urinary incontinence on psychosocial outcomes in adolescence. Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2017;26(6):649–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943057
10. Jönson Ring I, Nevéus T, Markström A, Arnrup K, Bazargani F. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. Acta Paediatr [Internet]. 2017;106(5):806–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199734
11. Sureshkumar P, Jones M, Cumming R, Craig J. A population based study of 2,856 school-age children with urinary incontinence. J Urol [Internet]. 2009;1(2):808-15; discussion 815-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.044
12. Sarici H, Telli O, Ozgur BC, Demirbas A, Ozgur S, Karagoz MA. Prevalence of nocturnal enuresis and its influence on quality of life in school-aged children. J Pediatr Urol [Internet]. 2016;12(3):159.e1-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.11.011
13. Dannaway J, Ng H, Deshpande AV. Adherence to ICCS nomenclature guidelines in subsequent literature: a bibliometric study. Neurourol Urodyn [Internet]. 2013;32(7):952–6. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/nau.20889
14. Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. Eur J Pediatr [Internet]. 1990;149(6):434–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2332015
15. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. Scand J Urol Nephrol [Internet]. 2002;36(5):354–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12487740
16. Joinson C, Sullivan S, von Gontard A, Heron J. Stressful Events in Early Childhood and Developmental Trajectories of Bedwetting at School Age. J Pediatr Psychol [Internet]. 2016;41(9):1002–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27072719
17. Wen JG, Wang QW, Chen Y, Wen JJ, Liu K. An epidemiological study of primary nocturnal enuresis in Chinese children and adolescents. Eur Urol [Internet]. 2006;49(6):1107–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406243
18. von Gontard A, Niemczyk J, Thomé-Granz S, Nowack J, Moritz A-M, Equit M. Incontinence and parent-reported oppositional defiant disorder symptoms in young children--a population-based study. Pediatr Nephrol [Internet]. 2015;30(7):1147–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588521
19. Akil IO, Ozmen D, Cetinkaya AC. Prevalence of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms in school-age children. Urol J [Internet]. 2014;11(3):1602–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015605
20. Hamed A, Yousf F, Hussein MM. Prevalence of nocturnal enuresis and related risk factors in school-age children in Egypt: an epidemiological study. World J Urol [Internet]. 2017 Mar;35(3):459–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306687
21. Deshpande A V., Craig JC, Smith GHH, Caldwell PHY. Factors influencing quality of life in children with urinary incontinence. J Urol [Internet]. 2011;186(3):1048–52. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534711038857
22. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LGA, Veiga ML, Bastos Netto JM, Barroso U. Constipation and Lower Urinary Tract Dysfunction in Children and Adolescents: A Population-Based Study. Front Pediatr [Internet]. 2016;4(1):101. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2016.00101
23. Nurko S, Scott SM. Coexistence of constipation and incontinence in children and adults. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2011;25(1):29–41. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382577
24. Heron J, Joinson C, Croudace T, von Gontard A. Trajectories of daytime wetting and soiling in a United kingdom 4 to 9-year-old population birth cohort study. J Urol [Internet]. 2008;179(5):1970–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355863
25. Kajiwara M, Inoue K, Usui A, Kurihara M, Usui T. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. J Urol [Internet]. 2004;171(1):403–7. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705627668
26. Chung JM, Lee SD, Kang DI, Kwon DD, Kim KS, Kim SY et al. An epidemiologic study of voiding and bowel habits in Korean children: a nationwide multicenter study. Urology [Internet]. 2010;76(1):215–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.022
27. Butler RJ, Heron J. The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. Scand J Urol Nephrol [Internet]. 2008;42(3):257–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432533

28. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. J Urol [Internet]. 2006;176(1):314–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753432
29. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. J Pediatr [Internet]. 2000 Dec;137(6):814–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113838
30. Largo RH, Molinari L, von Siebenthal K, Wolfensberger U. Development of bladder and bowel control: significance of prematurity, perinatal risk factors, psychomotor development and gender. Eur J Pediatr [Internet]. 1999;158(2):115–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10048607
31. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. Pediatrics [Internet]. 1997 Aug;100(2 Pt 1):228–32. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.100.2.228
32. Ferrara P, Ianniello F, Romani L, Fabrizio GC, Gatto A, Chiaretti A. Five years of experience in nocturnal enuresis and urinary incontinence in children: where we are and where we are going. Urol Int [Internet]. 2014;92(2):223–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246887
33. Averbeck MA, Madersbacher H. Constipation and LUTS - how do they affect each other? Int Braz J Urol [Internet]. 2011;37(1):16–28. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385476
34. De Paepe H, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. BJU Int [Internet]. 2000;85(7):889–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792172
35. Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. Arch Dis Child [Internet]. 2007;92(6):486–9. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2066162&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
36. De Paepe H, Renson C, Van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P. Pelvic-floor therapy and toilet training in young children with dysfunctional voiding and obstipation. BJU Int [Internet]. 2000;85(7):889–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10792172
37. Bolat D, Acar IC, Zumrutbas AE, Eskicorapci S, Sancak EB, Zencir M et al. Prevalence of Daytime Urinary Incontinence and Related Risk Factors in Primary School Children in Turkey. Korean J Urol [Internet]. 2014;55(3):213. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648878
38. Bhargava M, Solanki J, Mehta A. Lower urinary tract dysfunction symptoms by Modified Dysfunctional Voiding Scoring System in school age (6-12 years) children. Sch J Appl Med Sci [Internet]. 2016;4(6):2167–72. Available from: http://saspublisher.com/wp-content/uploads/2016/07/SJAMS-46E-2167-2172.pdf
39. Söderstrom U, Hoelcke M, Alenius L, Söderling AC, Hjern A. Urinary and faecal incontinence: a population-based study. Acta Paediatr [Internet]. 2004;93(3):386–9. Available from: http://doi.wiley.com/10.1080/08035250310021109

Conflict of interest:
The Authors declare no conflict of interest

CORRESPONDING AUTHOR
Szymon Czajka
Department of Children Developmental Defects Surgery and Traumatology in Zabrze,
Medical University of Silesia School of Medicine in Katowice,
Katowice, Poland
e-mail: szymon_czajka@wp.pl

Received: 09.11.2018
Accepted: 28.11.2018

APPENDIX 1.

QUESTIONNAIRE FOR PARENTS

The questionnaire below is confidential and anonymous. Please respond to each question by using (X) in the appropriate box.

1. **Child's age:** (years) _____
2. **Child's school grade:** 1 □ 2□ 3□ 4□
3. **Sex:** girl □ boy □
4. **Place of residence:** city □ rural area □
5. **Education level father's:** primary □ secondary □ university □ / **mother's:** primary □ secondary □ university □
6. **Does your child have any difficulties with passing water/urinary incontinence?** Yes □ No □
7. **How old was your child when it stopped wearing diapers?** (years) _____
8. **Is your child treated for the urinary incontinence problems?**
   Treated in the past □ is treated now □ no, never have been treated □
9. **Does your child wake up at night and go to the toilet on its own in order to urinate?**
   4-7 times a week □ 2-3 times a week □ 1-4 times a month □ less often □ never □
10. **Does it happen to your child to wet itself at night – have you noticed wet bed linen, pajamas?**
    4-7 times a week □ 2-3 times a week □ 1-4 times a month □ less often □ never □
11. **Does it happen to your child to wet it's underwear during the day?**
    4-7 times a week □ 2-3 times a week □ 1-4 times a month □ less often □ never □
12. **Does your child sometimes have a sudden, strong need to pass water?**
    4-7 times a week □ 2-3 times a week □ 1-4 times a month □ less often □ never □
13. **If your child has problems with controlling their urination, then:**
    It exists from infancy □ it reappeared after a period of dryness □ not applicable □
14. **Does your child have constipation sometimes? How often?**
    4-7 times a week □ 2-3 times a week □ 1-4 times a month □ less often □ never □
15. **Does it happen that your child's underwear is soiled with faeces?** Yes □ No □
16. **Has the child ever been diagnosed with the urinary tract infection?** Yes □ No □

Thank you!

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

БІЗНЕС-ПЛАНУВАННЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ РЕФОРМУВАННЯ ПМСД

BUSINESS PLANNINGAS AS A TOOL FOR REFORMING PHC

Ярослава І. Августинович[1], Василь М. Михальчук[2], Віктор М. Пащенко[2]
[1]КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ВАСИЛЬКІВСЬКОЇ РАЙОННОЇ РАДИ «ВАСИЛЬКІВСЬКИЙ РАЙОННИЙ ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ», ВАСИЛЬКІВ, УКРАЇНА
[2]НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА, КИЇВ, УКРАЇНА

Yaroslava I. Avhustynovych[1], Vasyl M. Mykhalchuk[2], Victor M. Pashchenko[2]
[1]COMMUNAL INSTITUTION VASYLKIV DISTRICT COUNCIL "VASYLKIV DISTRICT CENTER OF PRIMARY MEDICAL AND SANITARY HELP", VASYLKIV, UKRAINE
[2]SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KYIV, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Реформування первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД), запровадження ринкових механізмів в охороні здоров'я та пов'язана з цим зміна статусу медичних закладів первинної ланки медичної допомоги вимагає нових підходів до організації та управління галуззю. Ця робота пов'язана з різними аспектами реформування охорони здоров'я: організаційним, медичним, соціальним, виробничим, фінансовим, економічним тощо.

Мета дослідження полягає в обґрунтуванні необхідності застосування принципів бізнес-планування для реформування ПМСД, зокрема як способу стратегічного планування та оперативного управління виробничою діяльністю медичного закладу, як способу запобігання та розв'язання проблем, що виникають на шляху реформування галузі, як інструменту для залучення зовнішнього капіталу, необхідного для реалізації проекту, як способу розвитку особистих управлінських якостей авторів проекту – керівника медичного закладу та його заступників.

Матеріали та методи: При підготовці статті були використані наступні матеріали та методи: методи опитування, структурного моделювання, фінансового аналізу, спостереження, порівняння. Аналіз проводився на базі матеріалів бухгалтерської та фінансової звітності медичних закладів.

Огляд: Практична реалізація будь-якого інноваційного проекту значно ускладнюється чи навіть стає неможливою без ретельно розробленого бізнес-плану. Бізнес-план потрібний не тільки для обґрунтування комерційної діяльності, але для реалізації некомерційних проектів з метою досягнення певних соціальних результатів. В бізнес-плані формулюється основна мета, напрямки діяльності, шляхи та засоби розв'язання проблем та охарактеризовані ринкові, виробничі, організаційні та фінансові аспекти майбутнього бізнесу, а також особливості управління ним. Чим більш динамічним та невизначеним є зовнішнє економічне середовище, тим більше уваги слід приділяти розробці стратегічного плану. Успіх інноваційного проекту неможливий без чіткого уявлення про перспективи діяльності і реального плану господарювання.

Висновки: В запропонованій статті ми розглянули питання доцільності використання принципів бізнес-планування в процесі реформування первинної медико-санітарної допомоги.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бізнес-планування, маркетингові дослідження, інноваційний проект, період окупності, інформаційне забезпечення проекту

ABSTRACT

Introduction: The reform of primary health care (PHC), the introduction of market mechanisms in health care, and the consequent change in the status of primary health care institutions require new approaches to the organization and management of the sector. This work is related to various aspects of health care reform: organizational, medical, social, production, financial, economic, etc.

The aim of the research is to substantiate the need to apply the principles of business planning for the reform of PHC, in particular: as a method of strategic planning and operational management of the production activities of a medical institution, as a way of preventing and solving problems arising from the reform of the industry, as an instrument for attracting external capital required for project implementation, as a way of development of personal managerial qualities of the authors of the project - the head of a medical institution and his deputies.

Materials and methods: In preparing the article, the following materials and methods were used: survey methods, structural modeling, financial analysis, observation, comparison. Analysis was conducted on the basis of materials of accounting and financial reporting of medical institutions.

Review: The practical implementation of any innovation project is much more complicated or even impossible without a well-designed business plan. The business plan is necessary not only for the justification of commercial activity, but for the implementation of non-commercial projects in order to achieve certain social outcomes. The business plan formulates the main purpose, directions of activity, ways and means of solving problems, and describes the market, production, organizational and financial aspects of future business, as well as features of management. The more dynamic and uncertain the external economic environment, the more attention should be paid to developing a strategic plan. The success of the innovation project is impossible without a clear idea of the prospects of the activity and the real plan of management.

Conclusions: In this article we considered the feasibility of using the principles of business planning in the process of reforming primary health care.

KEY WORDS: business planning, marketing research, innovative project, payback period, informational support of the project

ВСТУП

Підготовка бізнес-плану в народному господарстві є обов'язковим етапом реалізації будь-якого інноваційного проекту [1]. Бізнес-план спрямований на досягнення двох основних завдань: 1. залучення можливих інвесторів до реалізації проекту; 2 створення основи для стратегічного планування та оперативного управління проектом. У бізнес-плані автори мають переконати своїх ділових партнерів, що їх підприємницька ідея є перспективною, а головне, що автори мають обґрунтовану реальну програму її реалізації.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даної роботи є обґрунтування необхідності застосування принципів бізнес-планування для реформування ПМСД зокрема як способу стратегічного планування та оперативного управління виробничою діяльністю медичного закладу, як способу запобігання та розв'язання проблем, що виникають на шляху реформування галузі, як інструменту для залучення зовнішнього капіталу, необхідного для реалізації проекту, як способу розвитку особистих управлінських якостей авторів проекту – керівника медичного закладу та його заступників.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі використаний комплекс методів: методи опитування, структурного моделювання, фінансового аналізу, спостереження, порівняння. Аналіз проводився на базі матеріалів бухгалтерської та фінансової звітності медичних закладів.

ОГЛЯД І ОБГОВОРЕННЯ

Для ПМСД робота з підготовки бізнес-плану пов'язана з різними аспектами реформування охорони здоров'я: організаційним, медичним, соціальним, виробничим, фінансовим, економічним тощо.

В бізнес-плані формулюється основна мета, напрямки діяльності, шляхи та засоби розв'язання проблем та охарактеризовані ринкові, виробничі, організаційні та фінансові аспекти майбутнього бізнесу, а також особливості управління ним.

Мета бізнес плану полягає в наступному[2].

1. Бізнес-план – це спосіб стратегічного планування та оперативного управління виробничою діяльністю медичного закладу. Успіх діяльності залежить від трьох факторів: 1) чітко поставленої цілі; 2) правильного розуміння економічної ситуації; 3) якісного планування. Бізнес-план має вирішити всі ці проблеми, бути основою для поточного та оперативного планування.
2. Бізнес-план – це спосіб запобігання та розв'язання проблем, що виникають на шляху реформування галузі. Опрацювання бізнес-плану примушує керівника медичного закладу моделювати ситуації, розробляти різні сценарії, з'ясовувати проблеми, що стоять на перешкоді реалізації проекту. Це дає змогу запобігти можливим помилкам, розробити заходи по подоланню перешкод, що можуть виникнути в процесі роботи. Бізнес-план дає можливість перевірити реалістичність реформаторської ідеї ще до її реалізації. Вірогідним може бути варіант, що ідея є нереальною або економічно недоцільною. У такому випадку від неї краще відмовитись раніше, коли вона існує лише в проекті.
3. Бізнес-план – це інструмент для залучення зовнішнього капіталу, необхідного для реалізації проекту. Бізнес-план містить розрахунки про фінансові аспекти майбутнього бізнесу – скільки потрібно стартового капіталу на придбання обладнання, підготовку приміщення, який дохід передбачається отримати, як будуть повертатись борги кредиторам, який ступінь ризику неповернення коштів. Усе це створює надійне, реальне підґрунтя для побудови ділових, конструктивних взаємин між медичним закладом та іншими організаціями, страховими компаніями, підприємствами. За допомогою бізнес-плану керівник медичного закладу має переконати своїх майбутніх ділових партнерів, що підприємницька ідея є перспективною, а головне, що медичний заклад має обґрунтовану реальну програму її реалізації.
4. Бізнес-план – це спосіб розвитку особистих управлінських якостей авторів проекту – керівника медичного закладу та його заступників. В процесі розробки бізнес-плану керівник набуває досвіду оцінки умов конкуренції, власних переваг в організації надання медичних послуг, фінансовому плануванні тощо. Процес усвідомлення такої інформації дає корисний досвід управління.

Процес розробки бізнес-плану розпочинається з формування інформаційного забезпечення майбутнього бізнесу – збору документів чи даних правового, соціально-економічного, медичного, науково-технічного характеру, які забезпечують потреби керівника при опрацюванні бізнес-плану.

Зусилля авторів бізнес-плану повинні бути спрямованні на одержання в першу чергу маркетингової інформації: відомостей про майбутні контингенти – споживачів медичних послуг, рівня, якості та ефективності медичних послуг, що будуть надаватися, характеристики галузі та конкурентів, що надають подібні послуги.

На зміст, структуру та обсяги бізнес-плану впливають наступні фактори:

1. Цілі розробки бізнес-плану: залучення зовнішнього капіталу: комунікації з партнерами, моделювання системи управління: виявлення та запобігання проблем
2. Аудиторія для якої призначений бізнес-план. Вибір аудиторії в свою чергу залежить від поставленої мети: залучення зовнішнього капіталу, укладання договорів з партнерами, моделювання майбутнього

бізнесу, попереднє визначення перешкод та шляхів їх подолання.

3. Розмір бізнесу та обсяги фінансових потреб. Чим є масштабніший підприємницький проект, чим більше інвестицій він потребує, тим ширше коло питань має бути висвітлено у бізнес-плані і тим детальнішими та ґрунтовнішими мають бути відповідні розрахунки. Наприклад, освоєння нових медичних технологій потребує більш ретельного та детального підходу, ніж просте розширення об'єму медичних послуг.
4. Специфіка майбутнього бізнесу. Сфера медичної допомоги та медичних послуг внаслідок своєї природи потребує більш об'ємного бізнес-плану, ніж роздрібна торгівля предметами гігієни та санітарії.

Нижче наведено структуру бізнес-плану, орієнтованого на залучення інвестицій та моделювання майбутнього бізнесу

Існують різні види бізнес-планів. Розглянемо їх типологію.

1. Повний бізнес-план інвестиційного проекту викладається для потенційного партнера або інвестора Містить результати маркетингового дослідження, обгрунтування стратегії освоєння ринку, передбачувані фінансові результати.
2. Концептуальний бізнес-план інвестиційного проекту є основою для переговорів з потенційним інвестором або партнером для з'ясування ступеню його зацікавленості або можливої причетності до проекту. Містить ключові положення бізнес плану без деталізації.
3. Бізнес-план організації - виклад перспектив розвитку медичного закладу на майбутній плановий період із зазначенням основних виробничих і фінансових показників і програми дій.
4. Бізнес-план структурного підрозділу (центру фінансової відповідальності) - виклад перед керівництвом плану розвитку господарської (операційної) діяльності структурного підрозділу..
5. Бізнес-план (заявка на кредит) для отримання на комерційній основі позикових засобів для реалізації інвестиційного проекту.
6. Бізнес-план (заявка на грант) для отримання коштів з державного бюджету чи благодійних фондів для вирішення соціально-значущих проблем.

Бізнес-план – це своєрідний рекламний документ, на підставі якого партнери чи інвестори можуть зробити висновки не лише про бізнес, але про його власників. Тому важливим є не тільки зміст бізнес-плану, але й його належне оформлення

Загальні вимоги до написання бізнес-плану.

1. Бізнес-план має бути стислим, простим, адекватним суті підприємницького проекту. Для невеликих проектів об'єм бізнес-плану може бути обмеженим 25 – 30 сторінками, для більш масштабних проектів необхідно підготувати докладніший бізнес-план. У бізнес-плані слід уникати деталізації опису медичних технологій, використовувати загальновідомі терміни, інформацію викладати в діловому стилі, але якомога доступніше.
2. Бізнес-план має бути функціональним, тобто містити тільки ту інформацію, яка цікавить потенціальних читачів. При необхідності додаткова інформація має бути приведена в додатках.
3. Бізнес-план повинен ґрунтуватися на реалістичних припущеннях. Прогнози та передбачення мають бути обґрунтовані і підкріплені посиланням на тенденції розвитку галузі, проведені дослідження ринку, власний досвід та досвід діяльності конкурентів.
4. У бізнес-плані не слід піддаватися зайвому оптимізму. В процесі бізнес-планування слід розробляти три варіанти: оптимістичний, найбільш вірогідний та найгірший. Це створює певний запас міцності бізнесу.
5. Бізнес-план має бути легким для сприяння, чітким та логічним, таким, щоб у ньому можна було швидко знайти необхідну інформацію. Отже, в структурі бізнес-плану треба виділяти розділи та параграфи.
6. Бізнес-план має забезпечувати охорону конфіденційної інформації. В умовах конкуренції інформація про наміри, перспективні проекти, та способи втілення їх в життя може представляти інтерес для потенційних конкурентів. Тому треба контролювати сферу поширення бізнес-плану.

Процес розробки бізнес плану має свою внутрішню логіку, яка не дозволяє авторові обминути ключові етапи цього процесу. Наприклад, неможливо досліджувати ринок майбутнього бізнесу, не вирішивши, які конкретно медичні послуги планується запропонувати населенню, неможливо скласти реальний маркетинг-план без попередньо проведеного дослідження ринку.

В той же час на практиці можуть бути певні відхилення. Принциповим є те, що авторам неминуче треба опрацювати всі розділи бізнес-плану, а в процесі його підготовки повертатися до вже написаних розділів для доповнення, уточнення, доопрацювання.

Розглянемо основні розділи бізнес-плану

Правила технічного оформлення бізнес-плану передбачають наявність титульного аркуша, сторінки змісту, резюме на початку бізнес-плану, основних розділів плану (виробничого, організаційного, маркетингового, фінансового), додатків в кінці бізнес-плану, посилання на використані джерела інформації.

Змістовна частина бізнес-плану розпочинається з резюме. Резюме – це короткий (1 – 2 сторінки) огляд підприємницького проекту, його ключових, найбільш важливих аспектів, здатних привернути увагу потенційних інвесторів та партнерів, зацікавити їх в подальшій реалізації бізнес-плану.

Орієнтовний перелік ключових аспектів організації бізнесу, який викладається в резюме, такий:

- опис концепції бізнесу, його можливостей та переваг, які мають забезпечити конкурентоспроможність на ринку;
- відомос7ті про цільовий ринок бізнесу – основні контингенти, особливості їх обслуговування, пе-

редбачувані об'єми послуг;
- основні передбачувані показники фінансової діяльності медичного закладу – дохідність, період досягнення беззбитковості та повернення інвестиційних витрат;
- характеристика загальних потреб у коштах, порядок та напрямки їх використання, строки та форма повернення кредитів;
- відомості про компетенцію та професіоналізм керівників медичного закладу.

Резюме завершується особистою оцінкою керівників медичного закладу чи авторів підприємницького проекту вірогідності успіху та можливого ризику.

Наступним розділом бізнес-плану є характеристика галузі. Бізнес-план оцінюється інвесторами за певними критеріями, одним з яких є галузь, до якої належить вибраний бізнес. Якщо галузь та її ринок швидко зростають, то це сприятливо для бізнесу. Тому характеристику галузі треба починати із стислого та обґрунтованого аналізу стану справ у вибраній сфері діяльності. Для цього необхідно:
- навести загальні відомості про поточний стан справ у галузі та тенденції її розвитку;
- стисло характеризувати нові для галузі медичні технології та сферу їх поширення;
- визначити нові чинники, які можуть позитивно чи негативно позначитися на розвитку галузі, розширити чи звузити вибраний сектор ринку медичних послуг.

Джерелом інформації про стан вибраного сектору медичних послуг та галузі в цілому є різноманітні публікації, статистичні дані, результати аналітичних досліджень, що їх готують МОЗ України, галузеві науково-дослідні інститути та місцеві органи охорони здоров'я. Ця інформація є доступною для незалежної перевірки. Тому автори бізнес-плану мають ретельно її підбирати та перевіряти, бо інвестори та партнери особливо чутливі у цій сфері.

Наступним кроком є розкриття місця медичного закладу в системі медичної допомоги населенню. З цією метою в бізнес-плані потрібно:

1. Дати загальну характеристику медичного закладу та визначити основні цілі його діяльності. При цьому важливо вказати:
- стислий перелік медичних послуг, які мають надаватися, та потенційні контингенти населення, потреби яких у даних медичних послугах будуть задовольнятися;
- інноваційну діяльність, сектор ринку, який планує зайняти медичний заклад, перспективи зайняття лідируючих позицій у вибраному секторі медичних послуг чи медичної допомоги; прибутковість діяльності, рівень професіоналізму персоналу;
- стадію розвитку медичного закладу в даній сфері діяльності – початок, розширення, перепрофілювання;
- географію району, на якій планується поширити медичні послуги;
- характеристику наявної матеріально-технічної бази та перспективи її розширення.

2. Провести аналіз номенклатури медичних послуг та медичної допомоги, яка буде надаватися, з позицій їх медичної, соціальної та економічної ефективності, а також додаткових переваг, які одержить пацієнт в даному медичному закладі. При цьому треба звернути увагу:

a) на ті особливості медичних технологій, які роблять медичну послугу унікальною, забезпечують пацієнту високу медичну ефективність та додаткові зручності при її одержанні;
b) на наявність авторських свідоцтв, патентів, винаходів та посилання на офіційне визнання застосованих методик діагностики та лікування, список вітчизняних та зарубіжних медичних закладів, що успішно використовують запропоновані методики.

В кінці даного розділу слід розкрити перспективи бізнесу – розширення обсягу медичних послуг чи медичної допомоги, подальшого удосконалення медичних технологій.

Маркетингові дослідження є основою для підготовки розділу маркетинг-плану. Центральне місце в маркетинг-плані займає вибір стратегії маркетингу. В широкому розумінні стратегія маркетингу – це система конкретних стратегій щодо вибору та формування:
- цільового ринку медичних послуг;
- номенклатури медичних послуг та їх характеристика;
- системи збуту та реалізації послуг;
- політики ціноутворення;
- системи просування медичних та оздоровчих послуг на ринок;
- методів реалізації рекламної компанії та витрат на її проведення.

Заключною частиною маркетинг-плану є обґрунтоване прогнозування обсягів виробництва та реалізації медичних послуг чи інших продуктів виробника. Прогнозування обсягів виробництва може здійснюватись: 1) за часом; 2) за окремими видами продукції; 3) за певними групами споживачів

Виробничий план, ґрунтується на маркетингових прогнозах об'ємів медичних послуг, виробленої продукції та їх номенклатурі. Головна мета цього розділу бізнес-плану – переконати потенціальних інвесторів, що ви у змозі реально забезпечити надання медичних послуг потрібної номенклатури та в необхідному об'ємі . Водночас, з погляду практичної користі для виробника, виробничий план відіграє дуже важливу роль, полегшуючи в майбутньому управління виробництвом медичних послуг. Інформація, яка наводиться в виробничому плані, далі може бути використана для опрацювання виробничих графіків, складання кошторису виробничих витрат, цін на медичні послуги чи товари, планування доходів та грошових надходжень. Отже, бізнес-план як документ для внутрішнього користування має бути детальним планом виробничої діяльності. Це дає змогу виробнику розв'язати багато

проблем ще заздалегідь, на папері, раніше ніж керівники проекту перейдуть до конкретних дій.

Привабливість проекту та його успіх в значній мірі залежить від ділових навичок і професіоналізму його керівників. Тому організаційний план, в якому розглядаються кадрові питання, займає особливе місце серед інших розділів бізнес-плану.

Основними цілями організаційного плану є переконання потенціальних інвесторів та кредиторів в доцільності вибраної організаційно-правової форми бізнесу та спроможності команди менеджерів і іншого медичного персоналу реалізувати інноваційний проект. Реформування ПМСД згідно рекомендаціям МОЗ має здійснюватись шляхом перетворення комунальних закладів охорони здоров'я, що нині мають статус бюджетних установ,у комунальні некомерційні підприємства. Це запобігає можливому надмірному податковому навантаженню, недопущенню банкрутства та скороченню існуючої мережі комунальних ЗОЗ [3]. Територіальним громадам рекомендується включати ЗОЗ, що перетворені у комунальні некомерційні підприємства до переліків, що не підлягають приватизації (за аналогією з казенними підприємствами)

Організаційний план складається з таких підрозділів: 1) організаційна форма бізнесу; 2) потреба медичного закладу в управлінському та медичному персоналі; 3)відомості про власників медичного закладу (якщо заклад недержавної форми власності); 4) організаційна схема управління; 5) кадрова політика та стратегія.

Будь-яка підприємницька діяльність пов'язана з ризиком, тобто можливістю настання певної несприятливої події, що зумовлює загрозу втрати медичним закладом прибутку або появу збитків. Наявність ризику пояснюється тим, що всі ринкові суб'єкти господарювання діють в умовах часткової невизначеності – неточності оцінок розвитку ринку, дії конкурентів, відсутності вичерпної інформації при складанні бізнес-плану. Розділ бізнес-плану "Оцінка ризиків" повинен дати відповідь на два питання: по-перше, чи керівництво медичного закладу достатньо глибоко розуміє та ураховує ризики, пов'язані з даним видом бізнесу; по-друге, чи може воно розробити відповідний план дій в разі виникнення кризової ситуації.

Фінансовий план є ключовим розділом бізнес-плану. Головна мета фінансового плану – узагальнити основні положення всіх попередніх розділів бізнес-плану, представити їх в вартісній формі, визначити потребу даного бізнесу в інвестиціях та обґрунтувати доцільність реалізації підприємницького проекту. Фінансовий план повинен містити такі основні підрозділи: 1) план доходів та видатків; 2) план грошових надходжень та виплат; 3) плановий баланс; 4) очікувані фінансові коефіцієнти.

Оскільки фінансовий план має прогнозний характер, то в текстовій частині фінансового плану слід провести ретельний аналіз зроблених припущень, оцінити, наскільки вони заслуговують на довіру. Якщо бізнес-план складається для подальшого розвитку підприємницької діяльності, то корисно навести динаміку основних показників за минулі роки. Фінансовий план є основою для складання робочого бюджету підприємницького проекту.

В зв'язку з тим, що будь-який фінансовий аналіз майбутнього характеризується певним ступенем невизначеності, у фінансовому плані слід опрацьовувати декілька варіантів продій: песимістичний, що ґрунтується на консервативних припущеннях; поміркований, з урахуванням сукупності як позитивних, так і негативних факторів; оптимістичний, що враховує повний потенціал бізнесу.

Бізнес-план має завершуватись висновками, де слід навести обґрунтовану думку авторів про перспективи вибраного проекту: прогнозні темпи зростання об'ємів діяльності, прибутковість діяльності, період окупності інвестиційних коштів, медичну, соціальну та економічну ефективність лікувально-профілактичних заходів.

ВИСНОВКИ

Бізнес-план дозволяє вирішити ряд проблеми: розуміння загального стану справ на даний момент; представлення того рівня, якого треба досягти; планування процесу переходу з одного стану в інший. Він включає розробку мети і завдань, які стоять перед підприємством на перспективу, оцінку даного стану економіки, сильних і слабких сторін виробництва, аналіз ринку та інформацію про клієнтів. В ньому подається оцінка ресурсів, необхідних для досягнення поставленої мети в умовах конкуренції.

Таким чином, бізнес-план, по-перше, може бути використаний для розробки концепції розвитку ЦПМСД, для детального відпрацювання стратегії, для попередження помилок на папері, а не в реальності шляхом детального аналізу маркетингу, фінансів виробничої діяльності підприємства.

По-друге бізнес-план є інструментом, за допомогою якого можна оцінити фактичні результати діяльності підприємства за визначений період.

По-третє бізнес-план є засобом залучення, або «добування» коштів. Правильне і продумане бізнес-планування – це хороший спосіб відшукати інвесторів для реалізації задуманих планів. Ретельні розрахунки та об'єктивне подання інформації додають ваги будь-якому економічному задуму і дають змогу до залучення позабюджетного фінансування.

REFERENCES

1. Voronenko Yu. V. Pashchenko V. M. Biznes-planuvannia v okhoroni zdorovia. Navchalno-metodychnyi posibnyk za zah.redaktsiieiu akademika NAMN Ukrainy Yu.V. Voronenka. Kyiv-2016. «Heneza». 334s
2. Voronenko Yu. V., Pashchenko V. M. Finansovyi menedzhment z osnovamy ekonomiky okhorony zdorovia. K. 2011. 499s.
3. Zakon Ukrainy «Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo udoskonalennia zakonodavstva z pytan diialnosti zakladiv okhorony zdorovia» (Vidomosti Verkhovnoi Rady 2017, № 21, st.245)

Вклад авторів:
В порядку черговості авторства
Конфлікт інтересів:
Автори не заявляють про конфлікт інтересів

АВТОР ДО КОРЕСПОНДЕНЦІЇ
Василь М. Михальчук
НМАПО імені П. Л. Шупика
ул. Дорогожицька 9, 04112, Київ, Україна
e-mail. shepit@ukr.net

Надіслана: 27.07.2018
Затверджена: 18.11.2018

ДОДАТОК 1

Бізнес-план інноваційного проекту „Оптимізація ПМСД на засадах сімейної медицини

1. Титульний аркуш.
2. Зміст бізнес-плану.
3. Резюме
3.1. Опис концепції надання первинної медико-санітарної допомоги на засадах лікаря загальної практики-сімейної медицини
3.2. Відомості про демографічну ситуацію, стан здоров'я, та потреби населення в ПМСМД
3.3. Загальна потреба у коштах, необхідна для організації діяльності амбулаторії сімейної медицини
3.4. Основна мета та завдання проекту.
3.5. Основні прогнозні характеристики медичної, соціальної та економічної ефективності діяльності амбулаторії сімейної медицини
3.6. Оцінка авторів проекту про вірогідність успіху проекту
4. Характеристика демографічної ситуації, стану здоров'я населення дільниці, матеріально-технічної бази лікарської амбулаторії.
4.1. Охарактеризувати особливості організації ПМСД на дільниці пов'язані демографічною ситуацією, захворюваністю, соціально-економічним станом населення
4.2. Охарактеризувати потреби населення дільниці в первинній медико-санітарній допомозі та можливість задоволення потреб.
4.3. Виявити проблеми, що виникають в організації ПМСД та визначити шляхи їх розв'язання.
4.4. Визначити можливості залучення додаткових джерел фінансування та підвищення мотивації в діяльності лікарів загальної практики сімейної медицини.
4.5. Охарактеризувати можливості зміни організаційно-правових форм господарської діяльності амбулаторії сімейної медицини.
5. Маркетинг-план.
5.1. Стратегія маркетингу.
5.2. Соціальний маркетинг
5.3. Внутрішній маркетинг
5.4. Передбачувані обсяги надання медичних послуг.
6. Виробничий план.
6.1. Основні напрямки діяльності та медичні технології, що будуть використовуватись.
6.2. Необхідне обладнання та устаткування.
6.3. Витратні матеріали: медикаменти, реактиви, продукти харчування.
6.4. Виробничі та невиробничі приміщення
7. Організаційний план.
7.1. Організаційно-правова форма організації амбулаторії сімейного лікаря.
7.2. Організаційна система управління
7.3. Потреба в персоналі та робота з персоналом
7.4. Взаємодія амбулаторії з вторинною та третинною ланкою медичної допомоги
7.5. Взаємодія з органами місцевого самоуправління та громадськими організаціями
7.6. Кадрова політика та стратегія.
8. Фінансовий план.
8.1 Потреба в інвестиціях та поточних коштах
8.2. Джерела фінансування та можливості залучення позабюджетних коштів
8.3. Система оплати праці та матеріальне стимулювання
9. Оцінка фінансових ризиків.
9.1. Типи можливих ризиків.
9.2. Способи реагування
9.3. Управління фінансовими ризиками

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

NOWE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE: STAN OBECNY I PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

NEW ANTIDIABETIC DRUGS: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS - A REVIEW OF THE LITERATURE

Angelika Baranowska, Magdalena Stefanowicz-Rutkowska, Wojciech Matuszewski, Elżbieta Bandurska-Stankiewicz
ODDZIAŁ KLINICZNY ENDOKRYNOLOGICZNY, DIABETOLOGICZNY I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH, KATEDRA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH, COLLEGIUM MEDICUM, UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE, OLSZTYN, POLSKA

STRESZCZENIE

Na cukrzycę choruje 425 milionów osób na świecie. U chorych na cukrzycę niedostateczna kontrola glikemii wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych. Ostatnia dekada istotnie przyczyniła się do poszerzenia wachlarza możliwości terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 o nowe leki, których działanie naśladuje lub moduluje procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie ludzkim. W pracy podsumowano najważniejsze wnioski dotyczące stosowania czterech grup nowych leków: tiazolidinedionów, analogów glukagonopodobnego peptydu 1, inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 oraz inhibitorów kotransportera glukozowo-sodowego 2, na podstawie przeglądu najnowszego piśmiennictwa. Leki te działają skutecznie przeciwhiperglikemicznie oraz posiadają liczne korzystne efekty plejotropowe, w tym bezpieczny profil sercowo-naczyniowy. Jednak wiele mechanizmów działania oraz skutków terapii, włączając działania niepożądane, nowymi lekami przeciwcukrzycowymi pozostaje nadal niejasnych i wymaga dalszych badań klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: cukrzyca, leczenie, tiazolidinediony, analogi glukagonopodobnego peptydu 1, inhibitory dipeptydylopeptydazy-4, inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2

ABSTRACT

425 million people worldwide suffer from diabetes. In patients with diabetes, insufficient glycemic control is associated with a high risk of developing micro- and macrovascular complications. The last decade has significantly contributed to extending the range of therapeutic options in the treatment of type 2 diabetes with new drugs that mimic or modulate physiological processes in the human body. The paper summarizes the most important conclusions regarding the use of four groups of new drugs: thiazolidinediones, analogues of glucagon-like peptide 1, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucose-sodium 2 glucose cotransporter inhibitors, based on a review of the latest literature. These drugs have an anti-hyperglycemic effect and have numerous beneficial pleiotropic effects, including a safe cardiovascular profile. However, many of the mechanisms of action and effects of therapy, including side effects, new antidiabetic drugs remain unclear and require further clinical trials.

KEY WORDS: diabetes mellitus, treatment, thiazolidinediones, glucagon-like peptide 1 analogues, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium glucose cotransporter inhibitors 2

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1588-1598

WSTĘP

Dane epidemiologiczne od wielu lat wskazują na bardzo dynamiczny wzrost chorobowości na cukrzycę typu 2 (T2DM). Według najnowszego ósmego wydania Atlasu *International Diabetes Federation* (IDF), na cukrzycę choruje 425 milionów osób dorosłych na świecie, tj. 8,8% światowej populacji, dodatkowo ponad milion dzieci i młodzieży także jest obciążonych tym schorzeniem. Szacuje się, że w 2045 roku liczba ta wzrośnie o 48% – do 629 milionów (9,9%). Ponadto u 352 milionów osób występuje nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT – *impaired glucose tolerance*). W 2017 roku 3 miliony osób zmarło z powodu cukrzycy.

W Polsce w ubiegłym roku liczba dorosłych chorych na cukrzycę była szacowana na 2 235 800 osób, ponadto milion osób nie wiedziało, że jest chorych. Zarejestrowano 18 tysięcy zgonów związanych z cukrzycą. 14 540 dzieci i młodzieży chorowało na cukrzycę typu 1 [1].

U osób chorych na cukrzycę niedostateczna kontrola glikemii wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju powikłań mikro- i makronaczyniowych. Rodzaj terapii i jej skuteczność mają wpływ na kondycję psychiczną i fizyczną, a także jakość życia pacjenta. Stopień wyrównania metabolicznego cukrzycy w Polsce oceniano w badaniu PolDiab: dobre wyrównanie cukrzycy typu 1 (hemoglobina A1c [HbA1c] <6,5%) stwierdzono u 3,5%, a cukrzycy typu 2 (HbA1c <7,0%) u 24,2% [2]; wśród pacjentów poradni diabetologicznych z cukrzycą typu 1 u 17,4%, a z cukrzycą typu 2 trwającą ponad 5 lat u 52,6% [3].

Przedstawione dane epidemiologiczne wskazują na potrzebę intensyfikacji leczenia oraz poszukiwania no-

woczesnych metod terapii i monitorowania glikemii poprawiających kontrolę metaboliczną oraz zmniejszających ryzyko ostrych i przewlekłych powikłań cukrzycy. Patofizjologiczną podstawę do ingerencji terapeutycznej w poszczególne patomechanizmy T2DM zaproponował DeFronzo w 2009 roku pod postacią nowego paradygmatu opisującego „złowieszczy oktet patomechanizmów" [4]. Autor wskazuje, oprócz głównych patologii prowadzących do rozwoju T2DM, takich jak insulinooporność komórek mięśniowych i wątrobowych oraz niewydolności komórek β trzustki, także na inne przyczyny: nasiloną lipolizę, upośledzony efekt inkretynowy, hiperglukagonemię, zwiększoną reabsorpcję glukozy w nerkach oraz insulinooporność mózgową (dysfunkcję neurotransmiterów). Ostatnia dekada istotnie przyczyniła się do poszerzenia wachlarza możliwości terapeutycznych w leczeniu T2DM o nowe leki, których działanie naśladuje lub moduluje procesy fizjologiczne zachodzące w organizmie ludzkim.

LECZENIE PRZECIWCUKRZYCOWE

Podstawową metodą terapii T2DM jest postępowanie niefarmakologiczne polegające na wdrażaniu prozdrowotnego stylu życia, obejmującego urozmaiconą dietę, regularny wysiłek fizyczny, niepalenie papierosów, unikanie spożycia alkoholu oraz dbanie o optymalny czas snu i redukcję stresu, a także farmakoterapia z użyciem leków przeciwcukrzycowych [5]. Najstarszym lekiem przeciwcukrzycowym jest insulina odkryta w 1922 roku [6]. Pochodne sulfonylomocznika, pochodne biguanidów i inhibitory alfa-glukozydazy odkryto odpowiednio w latach 1940, 1950 i 1980 [7–9]. Pod koniec XX wieku do leczenia cukrzycy wprowadzono leki będące agonistami receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów gamma (PPAR-γ - tiazolidinediony – *peroxisome proliferators-activated receptors*) [10]. W XXI wieku uzyskano leki wpływające na układ inkretynowy oraz kotransporter glukozowo-sodowy 2.

TIAZOLIDINEDIONY

Struktury komórkowe, zawierające katalazę i peroksydazę zostały opisane po raz pierwszy w 1954 roku. Christian de Duve oraz Albert Claude wraz z Georgem E. Palade w 1974 roku otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny za całokształt swoich prac nad peroksysomami [11].

PPAR-γ to receptory należące do nadrodziny receptorów jądrowych, których głównym mechanizmem działania jest modyfikacja ekspresji licznych genów związanych z metabolizmem poprzez aktywację jądrowych czynników transkrypcyjnych [12]. Należy zaznaczyć, iż w ludzkich komórkach, w przeciwieństwie do badań doświadczalnych prowadzonych na zwierzętach, agoniści PPAR nie powodują proliferacji peroksysomów, lecz jedynie nasilenie ich aktywności [13]. PPAR-γ są izotypami obecnymi głównie w tkance tłuszczowej, jelicie grubym, nerkach i mięśniach szkieletowych. Główną funkcją, jaką przypisuje się PPAR-γ, jest regulacja adipogenezy i procesu różnicowania preadipocytów w dojrzałe komórki tkanki tłuszczowej. Tiazolidinediony (TZD) odgrywają także ważną rolę w uwrażliwianiu komórek na insulinę – zmniejszają insulinooporność nie zwiększając istotnie wydzielania insuliny. Ponadto indukują redystrybucję trzewnej tkanki tłuszczowej do mniej aterogennych magazynów podskórnych [14]. Liczne badania wykazały zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi (SBP – *systolic blood pressure*) o 1,6–20 mmHg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP – *diastolic blood pressure*) o 1,4–17 mmHg [15]. W odniesieniu do profilu lipidowego, TZD zwiększają stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL – *high density lipoprotein*), w szczególności pioglitazon obniża stężenie triacylogliceroli (TG – *triacyloglicerole*) oraz promuje przemiany lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – *low density lipoprotein*) do mniej aterogennych [16]. Ponadto, TZD mogą zmniejszać wydalanie albumin z moczem [17] i poprawiać wyniki testów wątrobowych u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*) i parametry histologiczne niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NASH – *nonalcoholic steatohepatitis*) [18]. PPAR-γ są również zaangażowane w proliferację, różnicowanie i przeżywalność innych niż adipocyty komórek – ligandy PPAR-γ były opisywane jako czynniki hamujące wzrost oraz indukujące apoptozę komórek, w tym komórek nowotworowych [19, 20].

Kwestia skuteczności TZD w poprawie profilu glikemicznego u pacjentów z T2DM musi być rozpatrywana w kontekście doniesień o ich istotnych działaniach niepożądanych. Jako najczęstsze wskazać należy uogólnione obrzęki obwodowe, część doniesień mówi o możliwości wystąpienia obrzęku tkanki podskórnej *(anasarca)*, wtórnie przyczyniające się do zmniejszenia wartości hematokrytu wskutek hemodylucji [21, 22]. Pozostałe działania niepożądane TZD to: wzrost masy ciała – uwarunkowany odkładaniem tkanki tłuszczowej oraz zatrzymaniem płynów wskutek zwiększenia resorpcji sodu i wody [23], hipertrofia i niewydolność mięśnia serca, zaburzenia okulistyczne pod postacią obrzęku plamki żółtej. TZD wywierają również niekorzystny wpływ na tkankę kostną, prowadząc do zwiększenia ryzyka złamań. Mechanizm patologicznej przebudowy tkanki kostnej zależy od zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością osteoblastów i osteoklastów, z przewagą procesów kościogubnych [24]. Ponadto, istnieją pewne obawy dotyczące wzrostu ryzyka występowania raka pęcherza moczowego, potencjalnie zależnego od ekspozycji na dawkę i czasu leczenia [25]. Należy również zaznaczyć podwyższone ryzyko wystąpienia niepożądanych interakcji farmakokinetycznych w trakcie stosowania pioglitazonu, metabolizowanego głównie przez cytochrom CYP3A4, który odpowiada za biotransformację wielu innych powszechnie stosowanych klas leków [26, 27]. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (CVD – *cardiovascular disease*) dokonana dla pioglitazonu w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT – *randomized controlled trial*) PROactive [28], IRIS [29] oraz TOSCA.IT [30] będąca porównaniem TZD z pochodnymi sulfonylomocznika pozwala przypusz-

czać, że stosowanie TZD może wiązać się z mniejszym ryzykiem CVD w porównaniu z leczeniem pochodnymi sulfonylomocznika.

Pioglitazon (Pioglitazone Bioton®) i rosiglitazon (Avandia®) pojawiły się w Stanach Zjednoczonych w 1999 roku, a w Europie – rok później. Rosiglitazon został wycofany z Unii Europejskiej w 2010 roku z uwagi na wzrost częstości epizodów udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. W Stanach Zjednoczonych lek został wycofany z monoterapii i był stosowany z zachowaniem szczególnego nadzoru w latach 2011–2013, ale od 2013 roku, po analizie nowych danych klinicznych, zdecydowano o braku konieczność stosowania szczególnej procedury bezpieczeństwa [31]. W Polsce jedynym obecnie zarejestrowanym lekiem tej grupy jest pioglitazon.

UKŁAD INKRETYNOWY

W latach 60. ubiegłego wieku stwierdzono, że wydzielanie insuliny w odpowiedzi na doustną podaż glukozy jest dużo silniejsze niż przy jej podaniu dożylnym – jest to zjawisko inkretynowe. Pod wpływem glukozy podanej doustnie dochodzi do sekrecji glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*) przez komórki błony śluzowej jelit oraz glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP – *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) [32]. Oba te hormony powodują wzrost wydzielania insuliny przez trzustkę zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z T2DM i są odpowiedzialne za około 50–70% odpowiedzi insulinowej na posiłek. Z krwią układu wrotnego GLP-1 przedostaje się do trzustki, gdzie przede wszystkim stymuluje wydzielanie insuliny, zaś hamuje uwalnianie glukagonu [33].

Już w latach 80. XIX wieku Nauck i wsp. wykazali, że efekt inkretynowy działa mniej efektywnie u pacjentów z T2DM [34]. Ta obserwacja została ostatnio potwierdzona przez innych badaczy [35]. Jednak większość dowodów wskazuje, że pierwotną przyczyną upośledzenia efektu inkretynowego w T2DM nie jest zmniejszone podstawowe wydzielanie GIP i GLP-1 [36, 37]. Ponadto szybkość eliminacji GIP i GLP-1 u pacjentów z T2DM i osób zdrowych zdaje się nie różnić. Zatem wyjaśnieniem dla mniej efektywnego działania układu inkretynowego w T2DM może być zmniejszona wrażliwość komórek β trzustki na GIP i GLP-1 [38]. Oba hormony są szybko inaktywowane przez enzym – dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4 – *dipeptydyl peptidase 4*), ich okres półtrwania w osoczu wynosi 1–2 min [39]. Powyższe patomechanizmy skłoniły badaczy do poszukiwania metod praktycznego zastosowania mediatorów szlaku inkretynowego. Leki działające na układ inkretynowy, które znalazły zastosowanie w terapii T2DM, działają jako agoniści receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 RAs – *glucagon-like peptide-1 receptor agonists*) i inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DDP-4 – *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*) [40].

AGONIŚCI RECEPTORA GLP-1

Receptor GLP-1, z którym wiążą się GLP-1 RAs, znajduje się w trzustce (komórki β i δ), przewodzie pokarmowym, śródbłonku naczyniowym, sercu, mózgu, nerkach i płucach – w efekcie GLP-1 RAs działają plejotropowo poprzez różne mechanizmy [41]. Główne efekty ich działania, tak jak zwiększanie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki i hamowanie wydzielania glukagonu (które w T2DM jest zwiększone), są zgodne z fizjologicznym działaniem natywnego GLP-1. Skutkiem działania tych leków jest poprawa kontroli glikemii w wyniku natychmiastowego i długotrwałego obniżenia stężenia glukozy po posiłku oraz na czczo u pacjentów z T2DM. Wpływ na wydzielanie insuliny i glukagonu przez trzustkę jest zależny od stężenia glukozy – efekt działania GLP-1 RAs obserwuje się wyłącznie przy prawidłowej lub podwyższonej glikemii, dzięki czemu ryzyko hipoglikemii jest niewielkie [42], a dawki leków nie wymagają modyfikacji zależnie od glikemii. Skuteczność tych leków w redukcji odsetka HbA1c u pacjentów z T2DM jest zmienna zależnie od leku, współprowadzonej terapii oraz wyjściowej HbA1c i waha się w zakresie 0,4–1,7% w większości długoterminowych badań [43]. Badania wykazały, że GLP-1 RAs stymulują proliferację komórek β wysp trzustki, promują różnicowanie komórek macierzystych i progenitorowych wysp trzustki w kierunku komórek β oraz aktywują szlaki metaboliczne hamujące apoptozę tych komórek, finalnie nasilając biosyntezę insuliny przez trzustkę [44].

Oprócz korzystnego wpływu na metabolizm węglowodanów, wykazano pozytywne oddziaływanie GLP-1 oraz jego analogów również na układ sercowo-naczyniowy. Na podstawie danych eksperymentalnych sugeruje się, że GLP-1 moduluje metabolizm kardiomiocytów oraz aktywuje mechanizmy hamujące ich apoptozę, oddziałując korzystnie na funkcjonowanie serca. Uważa się, że do działania kardioprotekcyjnego GLP-1 i jego analogów może przyczyniać się ich bezpośrednie działanie na śródbłonek naczyniowy, zwłaszcza u chorych z T2DM, chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym, ponieważ hamują produkcję wolnych rodników tlenowych i zmniejszają stres oksydacyjny indukowany przez podwyższone stężenie glukozy [45]. Potwierdzono, że u osób z ostrym zespołem wieńcowym, u których podano GLP-1 po reperfuzji metodą koronaroplastyki czynność skurczowa lewej komory serca uległa poprawie [46]. Prowadzone są badania oceniające CVD u pacjentów z T2DM stosujących GLP-1 RAs. W badaniu ELIXA z liksysenatydem oceniono, że leczenie liksysenatydem jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii nie zmienia CVD u pacjentów z T2DM i niedawno przebytym ostrym zespołem wieńcowym [47]. Badanie LEADER z liraglutydem wykazało znaczne zmniejszenie odsetka zgonów z dowolnej przyczyny i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych [48]. Podobny wniosek został wyciągnięty z badania SUSTAIN-6 z semaglutydem [49]. Nie wykazano istotnych różnic w CVD w trakcie stosowania eksenatydu w badaniu EXSCEL [50]. Oczekiwane są wyniki badania HARMONY z albiglutydem i REWIND z dulaglutydem [51].

W trakcie stosowania GLP-1 RAs obserwuje się redukcję ciśnienia tętniczego. Przyczyny tego efektu nie zostały

ostatecznie wyjaśnione. Uwagę zwraca się na zwiększenie natriurezy, poprawę funkcji śródbłonka, bezpośrednie rozluźnienie mięśni gładkich naczyń i pośrednie rozszerzenie naczyń przez czynniki neurohormonalne, które zostały zaproponowane, razem z redukcją masy ciała jako mechanizmy odpowiedzialne za ten efekt [52–54].

GLP-1 RAs wpływają na metabolizm lipidów, prowadząc do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu, LDL, TG i wolnych kwasów tłuszczowych (FFA – *free fatty acid*s), natomiast wzrostu stężenia HDL. Również mechanizm korzystnego efektu na gospodarkę lipidową nie został jeszcze wyjaśniony [55, 56]. Dzięki obecności receptorów dla GLP-1 w różnych obszarach mózgu, w badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że GLP-1 i jego analogi działają neuroprotekcyjnie i poprawiają funkcję neuronów kory mózgowej [57].

Z punktu widzenia klinicznego istotną właściwością GLP-1 RAs jest ich wpływ na redukcję masy ciała, mimo stymulowania wydzielania insuliny. Działanie to jest związane ze spowalnianiem opróżniania żołądka, co przedłuża uczucie sytości i zmniejsza łaknienie. Jednocześnie pobudzanie wydzielania insuliny przez GLP-1 RAs zależy od stężenia glukozy i jest wprost proporcjonalne do glikemii, dlatego u pacjenta nie występują napady uczucia głodu wywołane hipoglikemią. Ponadto GLP-1 RAs pobudzają ośrodek sytości w podwzgórzu, przez co hamują spożycie pokarmu i wody [58, 59]. Dane pochodzące z kilku badań klinicznych dotyczących stosowania GLP-1 RAs jednoznacznie wykazują redukcję spożycia żywności i istotną utratę masy ciała o około 4–6% u pacjentów z T2DM [60, 61].

RCT z GLP-1 RAs dobrze scharakteryzowały ich bezpieczeństwo i tolerancję. Zdarzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka) to najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w przypadku stosowania GLP-1 RAs. Ryzyko hipoglikemii było konsekwentnie niskie – wyjątek stanowiło połączenie z pochodnymi sulfonylomocznika lub insuliną, które mogą zwiększać ryzyko hipoglikemii. W opracowaniu pozostaje kilka innych istotnych obszarów bezpieczeństwa stosowania GLP-1 RAs. Wstępne badania gryzoni sugerowały zwiększenie ryzyka hiperplazji komórek C tarczycy, guzów z komórek C i raka rdzeniastego tarczycy poprzez aktywację receptora GLP-1. Jednak dane z badań klinicznych nie potwierdziły tych hipotez oraz pokazały różnice między gatunkami, z niską ekspresją lub jej brakiem receptora GLP-1 w tarczycy człowieka w przeciwieństwie do gryzoni [62]. Raporty po wprowadzeniu GLP-1 RAs do obrotu i retrospektywna analiza bazy danych zgłaszania zdarzeń niepożądanych podniosły możliwość istnienia zależności między zapaleniem trzustki a terapią GLP-1 RAs. Szczegółowa niezależna opinia amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*), w tym przegląd danych obserwacyjnych i danych toksykologicznych, nie określiły związku przyczynowego pomiędzy terapią GLP-1 RAs a zapaleniem trzustki lub rakiem trzustki [63]. Ze względu na małą częstość występowania zdarzeń trzustkowych i możliwość wystąpienia wielu czynników zakłócających, w tym otyłości, T2DM i innych leków, prospektywne dane z RCT były oczekiwane z niecierpliwością. Długoterminowe badania dotyczące CVD, w których zebrane zostały również incydenty trzustkowe (ELIXA, LEADER, EXSCEL), nie wykazały różnic w występowaniu zapaleń trzustki [47, 48, 50].

GLP-1 RAs są heterogenną grupą leków, w skład której wchodzą krótko działające preparaty, jak eksenatyd BID (Byetta®) i liksisenatyd QD (Lyxumia®) i preparaty o przedłużonym działaniu: liraglutyd QD (Victoza®), eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu QW (Bydureon®), dulaglutyd QW (Trulicity®), albiglutyd QW (Eperzan®, Tanzeum®) [64] i semaglutyd QW (Ozempic®) [65]. W 2016 roku zostały dopuszczone do stosowania w leczeniu T2DM dwa preparaty analogu długodziałającego insuliny i GLP-1 RAs – insulina degludec/liraglutyd – określany jako IDegLira (Xultophy®) [66] i insulina glargine/liksysenatyd w skrócie iGlarLixi (Suliqua®) [67]. W Polsce te preparaty nie są dostępne.

Aktualnie w Polsce zarejestrowane są 4 leki z tej grupy – dulaglutyd, liksysenatyd, liraglutyd, eksenatyd i eksenatyd o przedłużonym działaniu. Wskazania do zastosowania poszczególnych preparatów są różne (Tab. I). Wszystkie leki z tej grupy są peptydami, które ulegają rozkładowi w przewodzie pokarmowym, dlatego są podawane podskórnie. W przeciwieństwie do natywnego GLP-1, analogi są oporne na działanie DPP-4. Odporność na degradację przez DPP-4 w GLP-1 RAs została uzyskana przez wprowadzenie naturalnie występującego peptydu (eksendyna-4) uzyskanego ze śliny jaszczurki *Heloderma suspectum*, który aktywuje receptor GLP-1 z taka samą siłą, jak natywny GLP-1 lub zmieniając kilka aminokwasów chroniących natywną cząsteczkę GLP-1 przed degradacją przez DPP-4. Eliminacja tych leków zachodzi drogą filtracji kłębuszkowej, a ich okres półtrwania w zależności od preparatu wynosi od kilku do kilkunastu godzin [40].

INHIBITORY DPP-4

Drugą grupą leków wpływającą na układ inkretynowy są inhibitory DPP-4. Powodują one zahamowanie proteolizy endogennych hormonów inkretynowych, prowadząc do wzrostu ich stężenia, zarówno na czczo, jak i po posiłku. Efekt ich działania na trzustkę jest analogiczny do GLP-1 RAs: stymulują sekrecję insuliny i hamują wydzielanie glukagonu zależnie od stężenia glukozy we krwi oraz wpływają ochronnie na komórki β wysp trzustkowych. Doustna droga podania oraz stosowanie raz na dobę są niewątpliwie zaletami tej grupy leków. Wadą zaś jest brak hamowania opróżniania żołądkowego oraz istotnej klinicznie redukcji masy ciała [68, 69].

Inhibitory DPP-4 wykazują skuteczność w obniżaniu glikemii zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz insuliną. Szczególnie korzystne jest połączenie inhibitorów DPP-4 z metforminą, ponieważ stymulowanie wydzielania GLP-1 przez metforminę oraz jednoczesne hamowanie DPP-4 wskazują na działanie synergistyczne. Dołączenie inhibitorów DPP-4 do metforminy wiąże się ze zmniejszeniem odsetka HbA1c nawet o 1,2%.

Tabela I. Wskazania do stosowania GLP-1 RAs w Polsce.

	Lek przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:						
Lek	**monoterapia**	**metfominą**	**pochodnymi sulfonylomocznika**	**tiazolidinedionami**	**metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika**	**metforminą i tiazolidinedionami**	**insuliną**
eksenatyd[1)]	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK[2)]
eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu QW	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
dulaglutyd[3)]	TAK[4)]	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
liksysenatyd[3)]	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK[2)]
liraglutyd[3)]	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK[2)]

1) u dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii w przypadku stosowania maksymalnych tolerowanych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.
2) bazowa
3) gdy te produkty łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
4) gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe.

Inhibitory DPP-4 to leki dobrze tolerowane przez pacjentów. Głównym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia, której ryzyko pojawienia się nie jest zwiększone w trakcie terapii łączonej z metforminą czy TZD, natomiast po dodaniu inhibitorów DPP-4 do pochodnych sulfonylomocznika hipoglikemia może wystąpić częściej w porównaniu do monoterapii pochodną sulfonylomocznika [70]. Według najnowszej metaanalizy RCT, leczenie inhibitorami DPP-4 w połączeniu z insuliną poprawia kontrolę glikemii bez zwiększonego ryzyka hipoglikemii w porównaniu z samym leczeniem insuliną [71]. Ze względu na podobieństwo w mechanizmach działania między inhibitorami DPP-4 i GLP-1 RAs, nie zaleca się łączenia ich w terapii [72]. Natomiast inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w połączeniu z inhibitorami kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2 – *sodium-glucoselinked transporter 2*) ze względu na komplementarne mechanizmy działania [73, 74]. Innymi, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, bóle głowy, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz reakcje nadwrażliwości. Na podstawie RCT przypuszcza się, że inhibitory DPP-4 wiążą się z nieznacznie zwiększoną częstością występowania ostrych zapaleń trzustki, chociaż większość badań obserwacyjnych nie potwierdza tych danych. Warto zauważyć, że częstość występowania raka trzustki jest mniejsza. Najnowsze badania z inhibitorami DPP-4 nie potwierdzają zwiększonego ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ale nadal zaleca się prowadzenie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu. Zgłaszano nowe działania niepożądane, takie jak bóle stawów, ale związek przyczynowy pozostaje niejasny [75].

Podobnie jak w przypadku GLP-1 RAs, dokonywana jest analiza bezpieczeństwa CVD w trakcie stosowania także tej grupy leków. W przypadku inhibitorów DPP-4, wyniki 3 badań zostały opublikowane: SAVOR-TIMI (saksagliptyna), EXAMINE (alogliptyna) i TECOS (sitagliptyna), 2 badania trwają CAROLINA [76] i CARMELINA [77] (oba z linagliptyną). Warto zauważyć, że nie ma odpowiednika z wildagliptyną. 3 badania, wykazały, że stosowanie saksagliptyny, alogliptyny i sitagliptyny nie wiąże ze wzrostem ryzyka poważnych CVD u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [78,79,80]. Jednak, być może wbrew pewnym oczekiwaniom, nie wykazano korzyści sercowo-naczyniowych ze stosowania inhibitorów DPP-4 [81].

Aktualnie w Europie zarejestrowanych jest 5 inhibitorów DPP-4: alogliptyna (Vipidia®), linagliptyna (Trajenta®), saksagliptyna (Onglyza®), sitagliptyna (Januvia®, Ristaben®) i wildagliptyna (Galvus®). Należy dodać, że dostępne są także preparaty DPP-4 z metforminą.

INHIBITORY KOTRANSPORTERA GLUKOZOWO-SODOWEGO 2

W nerkach zdrowych dorosłych w procesie filtracji kłębuszkowej w ciągu doby przesącza się około 180 g glukozy, która jest reabsorbowana w cewkach bliższych nefronów. Hiperglikemia powoduje proporcjonalnie narastającą glukozurię, będącą skutkiem wysycenia mechanizmów biorących udział w zwrotnym wchłanianiu glukozy [82]. W początkowym odcinku cewki bliższej dochodzi do zwrotnego wchłaniania 90% przesączonej w kłębuszkach glukozy. 1 cząsteczka glukozy wraz z 1 kationem sodowym są transportowane przez SGLT2 ze światła kanalika bliższego do wnętrza komórek kanalików. Transport glukozy odbywa się na zasadzie wtórnego transportu czynnego zgodnie z gradientem sodu, generowanego przez ATPazę Na/K. Następnie przy udziale transportera glukozy 2 (GLUT 2 – *glucose transporter 2*) na zasadzie dyfuzji ułatwionej cząsteczka glukozy przenoszona jest z wnętrza komórki. Pozostałe 10% glukozy ulega reabsorpcji w dal-

Tabela II. Wskazania do stosowania inhibitorów DPP-4 w Polsce.

Lek		Lek przeznaczony jest do leczenia cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z:						
		monoterapia	metfominą	pochodnymi sulfonylomocznika	tiazolidinedionami	metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika	metforminą i tiazolidinedionami	insuliną
sitagliptyna	Januvia	NIE	TAK[1)]	NIE	TAK[1)]	NIE	NIE	NIE
	Ristaben	TAK[2)]	TAK[1)]	TAK[3)]	TAK[1)]	TAK[1)]	TAK[1)]	TAK[4)]
alogliptyna		NIE	TAK[5)]	TAK[5)]	TAK[5)]	NIE	NIE	TAK[5)]
saksagliptyna		NIE	TAK[1)]	TAK[3)]	TAK[1)]	NIE	NIE	NIE
linagliptyna		TAK[2)]	TAK[1)]	NIE	NIE	TAK[1)]	NIE	TAK[1)]
wildagliptyna		TAK[2)]	TAK[6)]	TAK[3)]	TAK[1)]	TAK[1)]	NIE	TAK[4)]

1) gdy te produkty łącznie z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
2) gdy sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii u pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe.
3) gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki sulfonylomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.
4) kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałymi dawkami insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.
5) jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii.
6) glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii.

szym odcinku cewki bliższej w analogiczny sposób odpowiednio przez SGLT 1 (1 cząsteczka glukozy na 2 kationy sodowe) i GLUT 1 [83]. Przy stężeniu glukozy w osoczu powyżej 180 mg/dl maksymalna pojemność absorpcyjna SGLT-2 zostaje przekroczona, a nadmiar glukozy, którego nie można ponownie wchłonąć jest wydalany z moczem w postaci glukozurii. Długotrwała hiperglikemia zwiększa ilość dostępnych SGLT-2, a tym samym zwiększa pojemność i próg reabsorpcji glukozy [84]. Zwiększony próg reabsorpcji glukozy w nerkach u pacjentów z T2DM z przewlekłą hiperglikemią może odgrywać rolę w utrzymaniu hiperglikemii u tych osób. Współtransport sodu powoduje zmniejszenie jego wydalania przez nerki i zwiększoną zawartość sodu w organizmie, co może przyczyniać się do rozwoju i progresji nadciśnienia tętniczego u pacjentów z T2DM [85].

Uznano, że rodzinna glukozuria nerkowa (FRG – *familial renal glucosuria*) może stanowić model patofizjologiczny dla omawianej grupy leków. FRG jest tubulopatią wywołaną wrodzonym izolowanym zaburzeniem reabsorpcji glukozy w cewce bliższej, co powoduje glukozurię przy prawidłowej, a nawet zmniejszonej glikemii. Przyczyną tej rzadkiej choroby jest mutacja genu SLCA5A2 kodującego SGLT2 [86]. Najbardziej nasilona glukozuria wiąże się z całkowitym brakiem aktywności SGLT2 i określana jest jako typ 0 [87]. Wieloletnie obserwacje chorych na FRG nie wykazały istotnych patologii spowodowanych utrzymującą się glukozurią [88].

Odkryta w 1835 roku floryzyna była pierwszym historycznym inhibitorem symporterów glukozowo-sodowych. Substancja ta nie znalazła zastosowania jako lek przeciwcukrzycowy u ludzi z dwóch powodów. Po pierwsze, w małych ilościach wchłania się z przewodu pokarmowego, a po drugie, nieselektywnie hamuje oba symportery glukozowo-sodowe (SGLT1 i SGLT2), które zlokalizowane są w różnych narządach, m.in. jelitach. Prowadzi to do wystąpienia, oprócz glukozurii, objawów zespołu złego wchłaniania glukozy–galaktozy (GGM – *glucose galactose malabsorbtion*) [89]. Syntetyczne analogi posiadają dużą selektywność względem SGLT2, przez co nie powodują powyższych działań niepożądanych i możliwości wystąpienia GGM.

Inhibitory SGLT2 mają znaczący wpływ na hiperglikemię w T2DM. Największa meta-analiza z tą grupą leków podaje wpływ na zmniejszenie odsetka HbA1c w przybliżeniu o 0,66% w porównaniu z placebo.

Wydalanie glukozy z moczem prowadzi do ujemnego bilansu energetycznego, przyczyniając się do utraty masy ciała. Leczenie za pomocą inhibitorów SGLT2 powoduje utratę około 200–320 kalorii/dzień z powodu zwiększonego wydalania glukozy z moczem. Średnia utrata masy ciała w trakcie terapii inhibitorami SGLT2 wynosi 1,8 kg w porównaniu do placebo.

Inhibitory SGLT2 zapewniają istotną klinicznie redukcję zarówno SBP, jak i DBP. Średnie zmniejszenie SBP wynosi 3,8 mmHg w porównaniu z placebo i 4,5 mmHg w porównaniu z innymi terapiami przeciwcukrzycowymi [90]. Mechanizm obniżenia ciśnienia tętniczego krwi nie jest całkowicie jasny. Częściowy wpływ ma zmniejszenie masy ciała, ale poza tym wpływ może mieć zwiększenie diurezy, remodeling nefronu, natriureza i zmniejszenie sztywności tętnic [91].

Ostatnie badania sugerują zwiększenie insulinowrażliwości u pacjentów z T2DM z powodu zwiększenia glu-

kozurii, co prowadzi do wzrostu obwodowego wychwytu glukozy [92, 93]. Leczenie za pomocą inhibitorów SGLT2 wykazuje znaczące obniżenie stężenia kwasu moczowego u pacjentów z T2DM [94,95]. Przy terapii inhibitorami SGLT2 zaobserwowano niewielkie zmiany w stężeniu lipidów, takie jak zwiększenie stężenia HDL i LDL oraz redukcja TG [96].

Na podstawie dotychczasowych badań inhibitory SGLT2 wydają się być lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi. Najczęstsze objawy niepożądane wynikają z podstawowego mechanizmu działania tej grupy leków: glukozuria sprzyja częstszym infekcjom układu moczowo-płciowego, szczególnie o etiologii grzybiczej [97]. Występują one u 4–8% leczonych pacjentów w porównaniu z placebo. U kobiet dominuje grzybicze zapalenia sromu i pochwy, a u mężczyzn grzybicze zapalenie żołędzi. Częstość zapalenia żołędzi u mężczyzn jest kilka razy mniejsza niż infekcji sromu i pochwy u kobiet. Wyleczenie obu typów zakażenia zwykle następuje po zastosowaniu standardowej terapii. Infekcje układu moczowego są mniej powszechne, jednak wyraźnie częstsze w porównaniu z placebo. Inne często obserwowane objawy niepożądane to zaparcia, biegunki, nudności oraz częstomocz [98]. Zwiększenie diurezy związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 prowadzi do niewielkiego wzrostu hematokrytu [99]. W badaniu CANVAS udowodniono, że stosowanie kanagliflozyny wiąże się z większym, prawie 2-krotnie, ryzykiem amputacji – głównie palucha lub śródstopia z powodu zespołu stopy cukrzycowej [100]. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) EMA zauważył, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę nie są dostępne w takim samym stopniu, jak w przypadku leków zawierających kanagliflozynę lub wystąpiły pewne ograniczenia w gromadzeniu danych na temat tych przypadków [101].

W badaniu EMPA-REG OUTCOME przeprowadzonym w celu oceny wpływu empagliflozyny na śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową u chorych na T2DM z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w konkluzji pracy autorzy stwierdzają, że dołączenie empagliflozyny do dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego redukuje śmiertelność z powodu CVD i innych u chorych na T2DM ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową [102] oraz zauważono wpływ nefroprotekcyjny w cukrzycowej chorobie nerek i współistnienie niezależnych od glukozy mechanizmów hemodynamicznych dających możliwość zastosowania inhibitorów SGLT-2 w niecukrzycowych choroba nerek [103]. Podobnie w badaniu CANVAS stosowanie kanagliflozyny związane było ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych [100]. Obecnie trwają inne duże badania z lekami tej grupy. Należą do nich m.in. DECLARE, DAPA–CKD i DIAMONT z dapagliflozyną, VERTIS z ertugliflozyną, CREDENCE z kanagliflozyną [51]. Końcowa analiza tych badań dostarczy dalszych informacji na temat stosunku korzyści do ryzyka w przypadku inhibitorów SGLT2, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyn dolnych oraz pozwoli na ocenę czy sercowo-naczyniowy i nerkowy efekt protekcyjny dotyczy całej grupy inhibitorów SGLT2, czy jest specyficzny dla poszczególnych substancji. Próbuje się wykorzystać sergliflozynę jako lek redukujący masę ciała w terapii otyłości [104]. Toczą się badania I fazy nad cząsteczką ISIS388626, która ma redukować ekspresję SGLT2 [105]. Cząsteczka ta jest oligonukleotydem antysensownym wobec mRNA SGLT2. W modelach zwierzęcych ISIS388626 selektywnie, proporcjonalnie do dawki, hamowała ekspresję SGLT2 w nerkach, nie wpływając przy tym na ekspresję SGLT1. Wtórnie obserwowano glukozurię bez towarzyszącej hipoglikemii, ale także wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i wydalanie biomarkerów uszkodzenia nerek [106].

PODSUMOWANIE

Nowe klasy leków przeciwcukrzycowych są dobrze tolerowane i istotnie redukują hiperglikemię u pacjentów z T2DM. Ważne są niskie ryzyko hipoglikemii, redukcja lub brak przyrostu masy ciała, łatwość ich stosowania (leki doustne – TZD, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2), brak konieczności modulacji dawki zależnie od glikemii, minimalne efekty uboczne, brak znaczących interakcji między lekami oraz bezpieczny profil sercowo-naczyniowy, co oznacza, że można je uznać za leki bezpieczne oraz z wyboru w nowoczesnej terapii T2DM. Wskazane są jednak dłuższe obserwacje dotyczące ewentualnych odległych efektów ubocznych takich jak ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego przy stosowaniu TZD czy raka rdzeniastego tarczycy w trakcie terapii GLP-1 RAs, neutralny wpływ liraglutydu w badaniu LEADER i negatywny semaglutydu w badaniu SUSTEIN-6 w porównaniu z placebo na progresję retinopatii cukrzycowej, progresja niewydolności serca przy stosowaniu TZD czy inhibitorów DPP-4, choroby trzustki w trakcie terapii GLP-1 RAs i inhibitorami DPP-4 lub zwiększona częstość amputacji kończyn przy leczeniu inhibitorami SLGT-2 czy złamań u stosujących TZD.

Wiele mechanizmów działania i efektów terapii nowymi lekami przeciwcukrzycowymi pozostaje nadal niejasnych. Na podstawie przeglądu piśmennictwa można wnioskować, że połączenie w terapii GLP-1 RAs i inhibitorów SGLT2 synergistycznie wpływa na obniżenie odsetka HbA1c, skurczowego ciśnienia tętniczego, masy ciała i ryzyka sercowo-naczyniowego oraz spowalnia dekompensację funkcji nerek [107]. Nadal niezbędne jest prowadzenie dalszych RCT z zastosowaniem tej kombinacji lekowej, aby udowodnić synergizm. Wartościowym byłoby zbadanie również połączenia inhibitorów SGLT-2 z inhibitorami DPP-4. Coraz więcej uwagi poświęca się badaniom nad właściwościami przeciwzapalnymi GLP-1 RAs, także w połączeniu z metforminą [108, 109]. Napływają wstępne dane o potencjalnym nefroprotekcyjnym działaniu inhibitorów DPP-4 i możliwości ich zastosowania u pacjentów z NASH – podobnie jak TZD. Trwają badania nad wykorzystaniem zahamowania DPP-4 u pacjentów z cukrzycą

typu 1 i innymi jej typami, w łuszczycy i u kobiet z zespołem policystycznych jajników [81].

W Polsce wszystkie opisane grupy nowych leków są wciąż zbyt rzadko stosowane. Głównym ograniczeniem ich wykorzystania jest wysoki koszt terapii pacjenta. Polska pozostaje jednym z ostatnich państw w Europie, w którym nowe leki przeciwcukrzycowe nie podlegają refundacji.

PIŚMIENNICTWO

1. IDF Diabetes Atlas 2017 – 8th edition: 40-117 (online) [download: 23.06.2018]; https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html.
2. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W et al. Badanie PolDiab Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. Diabetol Prakt. 2006;7:8–15.
3. Kamińska A, Bronisz A, Bronisz M et al. Ocena realizacji zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w zakresie wyrównania cukrzycy u chorych leczonych w poradni endokrynologiczno-diabetologicznej. Diabetol Prakt. 2010;11:160–166.
4. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes 2009;58:773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Diabetol Prakt. 2018; Suppl A(3):A1–A81.
6. Banting FG, Best CH, Collip JB et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. Can Med Assoc J. 1922;12:141–146.
7. Szendzielorz-Honisz K, Strojek K. Diabetologia. Praktyczna poradnik. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2008, 62.
8. Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. Pharmacological studies of a new hypoglycaemic drug. Proc Soc Exp Biol Med. 1957;95:190–192.
9. Kasperska-Czyżkowska T., Sieradzki J. (red.). Cukrzyca. Tom 1.Via Medica. Gdańsk 2007; Wyd. I. Rozdz. 14:459.
10. Modzelewska A, Szelachowska M, Zonenberg A et al. Tiazolidinediony a insulinooporność. Diabetol Prakt. 2002;3(4):219–225.
11. Stradomska TJ. Choroby peroksysomalne. Pediatr Pol.2010; 85(2):148–155. https://doi.org/10.1016/S0031-3939(10)70071-8.
12. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature 1990;347:654–650. doi: 10.1038/347645a0.
13. Ziouzenkova O, Perrey S, Marx N et al. Peroxisome proliferator-activated receptors. Current Atherosclerosis Reports 2002;4:59–64.
14. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? Diabetes Care 2008;31:1672–1678. doi: 10.2337/dc08-0167.
15. Rizos CV, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP et al. Pleiotropic effects of thiazolidinediones. Expert Opin Pharmacother. 2008;9:1087–1108. doi: 10.3810/hp.2013.04.1062.
16. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005;28:1547–1554.
17. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI et al. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2010;55:835–847. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.013.
18. Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes manage 19. Hojka A, Rapak A. Receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów. Właściwości antyproliferacyjne. Postepy Hig Med Dosw. 2011;65:404– 413. doi: 10.5604/17322693.949463.
20. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. Lancet 1999;354:141–148. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10364-1.
21. Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. Thiazolidinediones: a 2010 perspective. Perm J. 2010;14(3):64–72.
22. Consoli A, Formoso G. Do thiazolidinediones still have a role in treatment of type 2 diabetes mellitus? Diabetes Obes Metab. 2013;15:967–977. doi: 10.1111/dom.12101.
23. Horita S, Nakumura M, Satoh N et al. Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention. PPAR Res. 2015; doi:10.1155/2015/646423.
24. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2015;58:2238–2246. doi: 10.1007/s00125-015-3660-2.
25. Anagnostis P, Karras SN. Should we stop prescribing pioglitazone? Br J Clin Pharmacol 2014;78:438–439. doi: 10.1111/bcp.12342.
26. Bayley C, Day C. Thiazolidinediones today. Br J Diabetes Vasc Dis. 2001;1:7– 13. doi: 10.1177/14746514010010010201.
27. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. Lancet 2000;355:1008– 1010. doi: 10.1016/S0140-6736(00)90002-3.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279–1289. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
29. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2016;374:1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
30. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0.
31. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm476466.htm.
32. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab. 1964;24:1076–82. doi: 10.1210/jcem-24-10-1076.
33. Sandoval DA and D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. Physiol Rev. 2015;95:513–548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
34. Nauck MA, Homberger E, Siegel E et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:492–498. doi: 10.1210/jcem-63-2-492.
35. Muscelli E, Mari A, Casolaro A et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. Diabetes 2008;57:1340–1348. DOI: 10.2337/db07-1315.
36. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of clinical studies. Diabetes Care 2013;36:3346–3352. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
37. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies. Diabetologia 2013;56:965–972. doi: 10.1007/s00125-013-2841-0. ment. Arch Toxicol. 2016;90:1861–1881. doi: 10.1007/ s00204-016-1737-4.

38. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. Physiol Rev 2015;95:513–548.
39. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. Mol Cell Endocrinol. 2009;297:127–36. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.012.
40. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet. 2006;368(9548):1696–705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
41. Pyke C, Heller RS, Kirk RK et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology. 2014;155:1280–1290. doi: 10.1210/en.2013-1934.
42. Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities. Eur J Intern Med. 2014;25:407–14. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.005.
43. Courtney H, Nayar R, Rajeswaran C et al. Long-term management of type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017;10:79–87. doi: 10.2147/DMSO.S126763.
44. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD et al. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. Diabetes Res Clin Pract. 2006;73:107–10. doi: 10.1016/j.diabres.2005.11.007.
45. Wang R, Lu L, Guo Y et al. Effect of glucagon-like peptide-1 on high-glucose-induced oxidative stress and cell apoptosis in human endothelial cells and its underlying mechanism. Cardiovasc Pharmacol. 2015;66:135–40. doi: 10.1097/FJC.0000000000000255.
46. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon--like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation. 2004;109:962–965. doi: 10.1161/01.CIR.0000120505.91348.58.
47. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
48. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
49. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
50. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Epub N Engl J Med. 2017;377:1228–1239. doi: 10.1056/ NEJMoa1612917.
51. www.clinicaltrials.gov.
52. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ et al. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. Nat Rev Cardiol. 2012;9:209–222. doi: 10.1038/nrcardio.2011.211.
53. Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A et al. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2015;38:132–139. doi: 10.2337/dc14-1958.
54. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. Cell Metab. 2016;24:15–30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009.
55. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin. 2008, 24:275–286. doi: 10.1185/030079908X253870.
56. Plutzky J, Garber A, Toft AD, Poulter NR. Meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;Suppl 1(52):299.
57. Harkavyi A, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation as a means of neuroprotection. Br J Pharmacol. 2010;159:495–501. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00486.x.
58. Astrup A, Rossner S, Van Gaal L et al. Effects of Liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2009;374:1606–1616. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61375-1.
59. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. Exp Diabetes Res. 2012;672:658. doi: 10.1155/2012/672658.
60. Sandoval DA and D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. Physiol Rev. 2015;95:513–548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014.
61. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. Diabetes Obes Metab. 2017;19:524–536. doi: 10.1111/dom.12849.
62. Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27:528-542. doi: 10.1002/dmrr.1202.
63. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 2014;370:794–797. doi: 10.1056/NEJMp1314078.
64. Røder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. Ther Adv Chronic Dis. 2018;9(1):33–50. doi: 10.1177/2040622317735283.
65. Food and Drug Administration. Ozempic: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf. Accessed May 31, 2018.
66. European Medicines Agency. Xultophy: EPAR-Product information.2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002647/human_med_001802.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 7, 2017.
67. European Medicines Agency. Suliqua: EPAR-Product information. 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004243/human_med_002064.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed November 7, 2017.
68. Cai L, Cai Y, Lu ZJ et al. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Pharm Ther. 2012;37(4):386–398. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01323.x.
69. Chen XW, He Z, Zhou ZW et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42(10):999–1024. doi: 10.1111/1440-1681.12455.
70. Ceriello A, Sportiello L, Rafaniello C et al. DPP-4 inhibitors: pharmacological differences and their clinical implications. Expert Opin Drug Saf 2014;13(Suppl 1):57–68. doi: 10.1517/14740338.2014.944862.
71. Yang W, Cai X, Gao X et al. Addition of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. J Diabetes Investig 2017; published online; doi: 10.1111/jdi.12764.
72. Nauck MA, Kahle M, Baranov O et al. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19:200–207. doi: 10.1111/dom.12802.

73. Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12:1407–1417. doi: 10.1080/17425255.2016.1215427.
74 Dey J. SGLT2 inhibitor/DPP-4 inhibitor combination therapy – complementary mechanisms of action for management of type 2 diabetes mellitus. Postgrad Med. 2017;129:409–420. doi: 10.1080/00325481.2017.1307081.
75. Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018, Expert Opinion on Drug Safety 2018, doi: 10.1080/14740338.2018.1444027
76. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA®). Diab Vasc Dis Res. 2015;12:164–174. doi: 10.1177/1479164115570301.
77 Perkovic V, Rosenstock J, Alexander JH et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CArdiovascular safety and Renal Microvascular outcomE study with LINAgliptin (CARMELINA®): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. Cardiovasc Diabetol. 2018; 17(1):39. doi: 10.1186/s12933-018-0682-3.
78. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
79. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
80. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
81. Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018;20:34–46. doi: 10.1111/dom.13135.
82. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors. Clinical Diabetes 2010;28:5–10. https://doi.org/10.2337/diaclin.28.1.5.
83. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2001;280:F10–F18. doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.1.F10.
84. Kamran M, Peterson RG, Dominguez JH. Overexpression of GLUT2 gene in renal proximal tubules of diabetic Zucker rats. J Am Soc Nephrol. 1997;8:943–948.
85. Felicetta JV, Sowers JR. Systemic hypertension in diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1988;61:34H–40H.
86. Santer R, Kinner M, Lassen CL et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. J. Am. Soc Nephrol. 2003;14:2873– 2882.
87. Oemar BS, Byrd DJ, Brodehl J. Complete absence of tubular glucose reabsorption: A new type of renal glucosuria (type 0). Clin Nephrol. 1987;27:156–160.
88. Scholl-Burgi S, Santer R, Ehrich JH. Long term outcome of renal glucosuria type 0: The original patient and his natural history. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:2394–2396. doi: 10.1093/ndt/gfh366.
89. Ehrenkranz RRL, Lewis NG, Kahn CR et al. Phlorizin: a review. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:31–38. doi: 10.1002/dmrr.532.
90. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. Ann Intern Med. 2013;159:262–274. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007.
91. Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure. J Am Soc Hypertens. 2015;9:48–53. doi: 10.1016/j.jash.2014.11.001.
92. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic
93. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest. 2014;124:509–514. doi: 10.1172/JCI70704.
94. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet 2010;375:2223–2233. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60407-2.
95. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodiumglucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:1232–1238. doi: 10.2337/dc11-1926.
96. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014;16:457–466. doi: 10.1111/dom.12244.
97. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document NDA 202293. Dapagliflozin tablets 5 and 10 mm. In: Products DoMae (ed). Silver Spring: Food and Drug Administration, 2011.
98. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:650–657. doi: 10.2337/dc08-1863.
99. List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. Kidney Int Suppl. 2011:S20–S27. doi: 10.1038/ki.2010.512.
100. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
101. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków – stanowisko w sprawie kanagliflozyny (online); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_ library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_Canagliflozin_20/European_Commission_final_decision/WC500227103.pdf.
102 Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMc1600827,
103. Dekkers CCJ, Gansevoort RT, Heerspink HJL. New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors. Current Diabetes Reports 2018;18:27. doi: 10.1007/s11892-018-0992-6.
104. Patel AK, Fonseca V. Turning glucosuria into a therapy: efficacy and safety with SGLT2 inhibitors. Curr Diabetes Rep. 2010;10:101–107. doi: 10.1007/s11892-010-0095-5.
105. Zanardi TA, Han SC, Jeong EJ et al. Pharmacodynamics and subchronic toxicity in mice and monkeys of ISIS 388626, a second-generation antisense oligonucleotide that targets human sodium glucose cotransporter 2. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343:489–496. doi: 10.1124/jpet.112.197426.
106. van Meer L, van Dongen M, Moerland M et al. Novel SGLT2 inhibitor: first– in–man studies of antisense compound is associated with unexpected renal effects. Pharma Res Per. 2017;5(1):e00292. doi: 10.1002/prp2.292.
107. Goncalves E, Bell DSH. Combination Treatment of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Symbiotic Effects on Metabolism and Cardiorenal Risk. Diabetes Ther. 2018 https://doi.org/10.1007/s13300-018-0420-6.

108. Bułdak Ł, Łabuzek K, Bułdak RJ et al. Exenatide (a GLP-1 agonist) improves the antioxidative potential of in vitro cultured human monocytes/macrophages. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2015;388(9):905–919. doi: 10.1007/s00210-015-1124-3.
109. Bułdak Ł, Machnik G, Bułdak RJ et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NFκB signaling. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2016;389(10):1103—1115. doi: 10.1007/s00210-016-1277-8.

Konflikt interesów:
Wszyscy Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Angelika Baranowska
Oddział Kliniczny Endokrynologiczny,
Diabetologiczny i Chorób Wewnętrznych,
Katedra Chorób Wewnętrznych,
Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie,
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn,
tel. 505 034 329
e-mail: angelika_b1990@o2.pl

Nadesłano: 24.06.2018
Zaakceptowano: 16.10.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

GENERAL COMPARATIVE ANATOMY OF HUMAN AND WHITE RAT DIGESTIVE SYSTEMS: A BIBLIOGRAPHIC ANALYSIS

ANATOMIA PORÓWNAWCZA UKŁADU TRAWIENNEGO CZŁOWIEKA I BIAŁEGO SZCZURA. ANALIZA PIŚMIENNICTWA

Volodymyr H. Hryn, Yuriy P. Kostylenko, Yulia P. Yushchenko, Anna V. Lavrenko, Olena B. Ryabushko
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The gastrointestinal tract of humans has much in common with most species of laboratory animals, particularly at the level of microscopic study. White rats are widely used in the experiments to determine the influence of the environmental factors on the human.

The aim: Study the general comparative anatomy of the digestive system of the human and the white rat through the bibliographic analysis of the publications.

Materials and methods: Current scientific publications on the study of the human and the white rat gastrointestinal tract morphology were used as the material for the research by analyzing, synthesizing and generalizing the information obtained.

Review and conclusions: Generally, the anatomical structure of the white rat digestive system is similar to the human one. Phylogenetically, the digestive systems of humans and rats are the homologous functional system that are much in common regarding the structure and functions of the organs, the significance of which is in the perception, mechanical and chemical (enzymatic) digestion and absorption of the nutrients into the body.

KEY WORDS: morphology, comparative anatomy, digestive system, white rat

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1599-1602

INTRODUCTION

The paper has been written within the research 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.

Comparison of organs' structure of the human and some animals in the relation to their functions contributes to understanding the adaptation of living organisms, as the integral systems, to the conditions of survival, as well as their origination and evolution. It is known that the digestive system (System digestorium) is a phylogenetically developed system of the organs that are diverse in structure and functions, the importance of which is in the perception, mechanical and chemical (enzymatic) digestion and absorption of nutrients needed to compensate the metabolic and material costs in the process of vital activity of the body. It is known, that the validity of the experimental simulation of the pathologic process in the laboratory environment is achieved by pre-establishing a sufficient homology degree between the corresponding functional systems of human and experimental animal. Consequently, the priority task is to choose the most appropriate laboratory animal species, and the key factor is the minimum costs of animals' keeping and conducted experimental studies [1, 2, 3].

THE AIM

The paper was aimed at the study of the general comparative anatomy of the digestive system of humans and white rats through the bibliographic analysis of the publications.

MATERIALS AND METHODS

Current scientific publications on the study of the human and the white rat gastrointestinal tract morphology were used as the material for the research by analyzing, synthesizing and generalizing the information obtained.

REVIEW AND DISCUSSION

Conditionally, in the digestive system two interrelated divisions, namely, the digestive tract and the complex of digestive glands associated with certain parts of the digestive tract is usually distinguished. The digestive tract of the rat, similar to the human one, starting from the mouth, involves the pharynx, esophagus, stomach, small intestine and large intestine. The digestive glands can appropriately be divided into the large and small ones. The large glands are located outside the digestive tract, being connected with it through the excretory ducts, some of which enter into the mouth cavity (large salivary glands), and the others enter into the duodenum (the pancreas and bile ducts). Both the human and rat have them in similar accordance [4, 5].

In this respect, the issue of small digestive glands, which are also known as intramural (intraparietal) glands due to their location in the thickness of the digestive tract membrane, is not an exception. They are usually classified according to the segment they belong to (with the exception of the mouth cavity, where they are called minor salivary glands). It should be noted that their physiological properties are directly related with the function of the corresponding segments of the digestive tract.

Apparently, the general anatomic organization of the digestive system of white rats is similar to human one. However, the dimensional characteristics are disproportionate, small size is a positive feature for the experimental studies in comparison to other bigger laboratory animals. But all this is not enough for complete validity of the experimental studies.

Among rodents, rats have a natural tendency to being omnivorous. Nevertheless, the solid cereal products predominate in their diet, requiring effective apparatus for their gnawing, grinding and chewing that in the course of evolution led to the formation of a special dentoalveolar system, which consists mainly of the combination of two teeth types with different structure and functional properties. The first type includes, so-called, short-crown or short (brachiodontic) teeth, and the second type includes long-crown or high (hypselodontic) teeth. The first type is characterized by non-recoverable physiological attrition during the life, whereas for teeth of the second type, replenishment of hard tissues is inherent in proportion to their wear. Short-crown teeth are entirely inherent in predatory animals and humans, unlike herbivorous (ruminant) animals and rodents. The latter ones have species variations, which are expressed in two of their representatives - rabbits and white rats. While all rabbit teeth (anterior, represented by the incisors and buccal, represented by the molars) are of a long-crown type, the only rat teeth, belonging to this type, are incisors, whereas molars are the typical short-crown teeth, which in miniature are similar to the human ones. Consequently, in the experimental simulating of the digestive system disorders, the preference should be given to white rats. The detailed structure of the dentoalveolar system of white rats is presented in publications of Yu.P. Kostylenko and Ye.G. Sarkisyan [6].

Commonly, the important pre-digestion processes are carried out in the oral cavity, including food quality sensing (through taste perceptions), bolus formation (as a result of chewing, as well as hydrating and sliming by the salivary fluid).At the same time, in the oral cavity, food has the first contact with the peripheral representatives of the immune system, the lymphoepithelial formations, namely, tonsils found in the zone between the oral cavity itself and the throat (oral part of the pharynx). Human has one lingual and two palatine tonsils. This group of tonsils, called Eustachian and pharyngeal, is localized within the nasopharynx, and therefore they cannot be related to the digestive tract, as they do not contact the bolus in the process of swallowing. Considering the fact that the tonsils are similar in their structure to group clusters of lymphoid nodules of the intestine, it is presumable, that there is a close functional interaction between them in the course of their reaction to the antigenic property of the food substances, as well as the microflora, accompanying them. However, the publications show, the rats have no such formations (tonsils) [7, 8].

In all other aspects, the initial segments of the digestive systems of humans and rats (with the exception of dimensions and general configuration) are almost similar. In this way, in the oral cavity of both the human and rat two segments are distinctly indicated - the vestibule and the proper oral cavity, the ducts of the parotid glands enter in the first one, and the ducts of submandibular and sublingual ducts enter into the second one. The small salivary glands have the same differentiation in localization; the labial and buccal glands are in the mucous membrane of the vestibule, and the palatine and lingual glands are assigned into the proper oral cavity. Noteworthy, the salivary glands (especially the minor ones) are involved into the mechanism of the local immunity formation, due to the corporate interaction of their ductal epithelium with the individual elements of the immune system, resulted in the synthesis of the Class A secretory immunoglobulins that is also specific to the epithelial associations of other digestive tract segments of both the human and rat one [1]. According to many authors the process of immunoglobulin transferring into the lumen of glandular ducts is closely connected with the migration through the epithelial wall of lymphocytes [9, 10]. The final formulation of immunoglobulin molecules occurs in the products of secretion of glands. Secretory immunoglobulin A, which has an increased resistance to the hydrolytic enzymes activity, provides reliable protection of the epithelial layer of the oral mucosa from the pathogenic microorganisms. In this regard, the widespread presence of the small cells in the wall of the salivary glands excretory ducts is notable, which are assigned to the interepithelial lymphocytes by the shape and location, which is also specific to the epithelium of other digestive tract segments of both humans and rats. In conclusion, it can be noted that the swallowed saliva, due to the contained secretory immunoglobulins, is able to increase the antimicrobial potential of the mucous membranes of the distal segments of the digestive tract.

The bolus, when swallowed, directs from the oral cavity into the esophagus passing through the pharynx which is an intermediate segment between them; the human pharynx is a funnel-shaped tube, tapered towards the bottom and flattened anteroposteriorly, in which three sections are distinguished in the terms of the level of openings: the choanae, the oropharynx and the aperture of larynx. In rats, it is much simpler because of the high location of the larynx, which is primitive in structure.

Formed in the oral cavity, the bolus passes to the stomach through the esophagus. The unipath of this process is normally provided by the wave-like contraction of the esophageal musculature (which has voluntary properties only at the beginning at swallowing) and the correlated change of the mucous membrane configuration. The publications report, that the esophagus of mammals has no species differences, except for the dimensions [4, 11].

The anatomy of other digestive tract segment, including the stomach, the small intestine and the colon is quite different, which in mammals have certain varieties, depending on the diet. It is mainly manifested by the form and structure of the stomach. For example, in humans the stomach is a unilocular formation consisting of the cardiac part (the point where the esophagus connects to the stomach) and the alternate pyloric part (the point where it connects to the duodenum). The rest interim part, which is the largest one, is the body and fundus (fornix of ventricle) of the stomach. Depending on its consistency, the food remains in the human stomach for fermentation processing from 20 minutes to 6 hours.

The publications repot, that the stomach of all rodents, unlike human one, has two cavities. In rats, regardless of the mixed diet, containing a large amount of cereals and solid food, such structure of the stomach is preserved. It consists of the esophagus, or forestomach, and the rest larger part, which is essentially comparable to the human stomach. These two parts are partially separated by a well-defined ridge. It is believed that the forestomach is used mainly for bacterial digestion while in the other part food fermentation occurs [4, 7, 11, 12]. It is quite obvious that the experimental studies, aimed at studying the morphofunctional disorders in the stomach with the possibility of extrapolating the results to humans, suggest that this feature of its structure in rats should be taken into account.

The next, the longest part of the digestive tract (small intestine) performs the main functions in the process of consuming nutrients, which are mainly the products of enzymatic hydrolysis of proteins, fats and polysaccharides. The final phase of this process is the absorption of these nutrients into the internal medium of the body. The conveyor nature of digestion in the small intestine is broadly expressed in its well-known anatomical segments as the duodenum, jejunum and ileum, with the lengths of approximately 30 cm, 2m and 3m, respectively, in humans. Apparently, the length of the small intestine in rats is certainly several times shorter than the length of the human one. However, the publication data should not always been considered as valid. It has been reported that the length of the rat duodenum is comparable to the human one, and the rest of its small intestine is approximately 1 meter long. Eventually, the whole small intestine of the rat is only 4-5 times shorter than the human one. Obviously, the digestive tube should be thin enough to fit the limited volume of rat's abdominal cavity. Unfortunately no data on its thickness have been found in publications to date. It is known, that the transverse size of the human small intestine varies along its length in the range of 2 to 3 cm [4, 8].

According to the system analysis, the large intestine can be considered as the third part of the gastrointestinal tract, in which the process of concentrating the ballast substances contained in food and the formation of feces that temporarily accumulate in the ampullar part of the rectum occur. In addition, this process is combined with bacterial digestion, which consists in the cellulose degradation in the process of vital activity of normal microflora. The main place where it occurs is the cecum, which is a shallow reservoir located below the confluence of the distal part of the ileum in the large intestine. This transition zone is notable for the presence of a one-way shutter called the ileocecal valve, which normally reliably prevents the content of the large intestine from getting back into the small one. Therefore, the cecum is quite reasonably considered as the initial section of the large intestine, the continuation of which is the longest section known as the large intestine, it emborders the loops of the small intestine in the form of a rim [13, 14, 15]. In humans, the colon is divided into four sections: ascending, transverse, descending and sigmoid, which converts into the rectum. According to the publications, in rats the difference is the absence of the sigmoid colon [8, 16]. But it is not the only difference between the large intestines of the rat and the human. The most noteworthy one is the initial section of the large intestine - the cecum, which in rats is not domed like a human one, but has an elongated funnel-shaped form with a large basal part (base of the cecum) and a pointed apex. Thus, in rats, the cecum, in proportion to the other parts of the gastrointestinal tract, is a more developed formation than in humans, which is apparently the result of the higher proportion of fiber-containing food in their diet. In addition, the rat cecum does not have a vermiform appendix, which in humans is an marked formation that varies according to its location, shape and size (its thickness is normally individually variable within the range of 0.5 to 0.8, and the length is from 7.0 to 10.0 cm). Its cavity is connected with the cavity of the cecum by means of the orifice [9, 17].

Despite the large differences in anatomical shape, the abovementioned sections (organs) of the digestive tract have a common universal principle of structure. Since these organs are cavitary (tubular), when speaking about their structure we mean the principle of their walls' construction, which, from the esophagus to the rectum, consists of three coaxial membranes: the inner, middle and outer.

The outer layer of the digestive tract is heterogeneous in its origin, structure and function. In the esophagus it is represented by the loose fibrous connective tissue with a fat admixture and is called the adventitial (external) membrane. In the cavity of the abdomen, a similar membrane occurs in the organs located meso- and extraperitoneally according to the peritoneum. Commonly, the blood and lymph vessels, as well as the nerves, pass through these membranes. The outer membrane of other organs, located intraperitoneally, is a thin serous membrane.

The middle position in the wall of the digestive tract is occupied by the muscular coat, which, starting from the middle third of the esophagus, is represented by smooth (unstriated) muscular tissue, the bundles of which are arranged in one, two or three layers (depending on the digestive tract) longitudinally, circularly or diagonally. Due to their contractile activity various movements of the digestive tract are carried out. Importantly, that between the muscular and adjacent mucous coats there is a more or less apparent layer of loose fibrous connective tissue called

the submucosal layer. It contributes to the mucosa sliding mobility and the ability to form various folds: longitudinal, transverse and twisted. In the places where the stomach converts into the duodenum and the ileum into the large intestine, they form a kind of one-way valves [9, 10].

CONCLUSIONS

In summary, taking into account the abovementioned features, it can be assumed that, generally, the anatomical organization of the digestive system of the white rat is similar to the human one. Though the dimensional characteristics are incomparable, small size is a positive feature for the experimental studies in comparison to other bigger laboratory animals.

Phylogenetically, the digestive systems of humans and rats are the homologous functional system that are much in common regarding the structure and functions of the organs, the significance of which is in the perception, mechanical and chemical (enzymatic) digestion and absorption of the nutrients into the body.

The presented data demonstrate similarities in comparative anatomical features of the structure of the digestive tract of a white rat and the human. The prospect for further research will encompass a more detailed comparative study of the histological structure of the digestive tract of the human and white rat through the bibliographic analysis.

REFERENCES

1. Tatarenko D. Aktualnost ispolzovaniya belyh laboratornyh krys v eksperimentalnoy biologii I meditsine. Dynamika naukowich badan 2013; 10: 73-74.
2. Tatarenko D. Aktualnost provedeniya eksperimentov i izucheniya organov pishchevareniya u krys. Nauchniyat potentsial na sveta 2013; 15: 32-33.
3. Tatarenko D. Bioeticheskie aspekty ispolzovaniya laboratornyh zhivotnyh v eksperimentalnoy biologi i imeditsine. Wschodnie partnerstwo 2013; 21: 38-41.
4. Makarova M, Rybakova A, Hushchyn Ya, Shedko V, Muzhykian A, Makarov V. Anatomo-fiziologicheskaya harakteristika pishchevaritelnogo trakta u cheloveka i laboratornyh zhivotnyh. Mezhdunarodnyi vestnik veterenarii 2016; 1: 82-104.
5. Petrenko V. Forma i topografiya podzheludochnoy zhelezy u beloy krysy. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2012; 2: 35-39.
6. Kostylenko Yu, Sarkisian E. Sravnitelnaya anatomiya zubochelyustnoy sistemy krolika i kryisy. Ukraiinskiy stomatologichniy almanah 2014; 5-6: 5-9.
7. Kostylenko Yu. Anatomiya organov pischevaritelnoy sistemy: [uchebnoe posobie dlya studentov stomatologicheskih fakultetov meditsinskih vuzov] Poltava; 2003.
8. Nozdrachev A, Poliakov E. Anatomiya krysy (Laboratornye zhivotnye). Pod red. akademika A.D. Nozdracheva. SPb.:Iz-vo"Lan"; 2001.
9. Hryn V. Budova ileotsekalnogo viddilu kyshechniku lyudyny z intaktnim apendiksom ta pislya apendektomii: avtoref. dis. na zdobuttya vchenogo stupenya kand. med. nauk: spets. 14.03.01 "normalna anatomiya"Kharkiv; 2013.
10. Kostylenko Yu, Starchenko I, Prylutskyi O, Hryn V. Anatomiya lyudyny (kurs lektsii) Navchalnii posibnik dlya studentiv stomatologichnih fakultetiv vyshchikh medychnykh navchalnykh zakladiv Ukraini IV rivnya akreditatsii Poltava; 2015.
11. Tatarenko D. Pischevaritelnaya sistema belyh kryis: anatomo-funktsionalnye osobennosti i eksperimentalnye raboty: monografiya. M.: RUSAYNS; 2016.
12. Petrenko V. Forma i topografiya zheludka u beloy kryisyi. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2012; 4: 227-29.
13. Hryn V. Forma slepoy kishki u lyudey preklonnogo vozrasta v otdalennyie sroki posle appendektomii. Ukraiinskiy morfologichniy almanah 2012; 1(10): 16-19.
14. Hryn V, Lavrenko A, Lavrenko D, Dubinin S, Ryabushko N. Topografiya i formy slepoy kishki s intaktnym appendiksom cheloveka. Medical Teacher 2017; 12 (2), 39: 1443-49.
15. Petrenko V. Proishozhdenie variantov stroeniya i topografii slepoy kishki v ontogeneze beloy kryisyi. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnyih i fundamentalnyh issledovanii 2012; 2: 68.
16. Petrenko V. Forma i topografiya obodochnoy kishki u beloy kryisyi. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya 2011; 12: 17-21.
17. Kostylenko Yu, Hryn V. Izmenchivost formy slepoy kishki i cherveobraznogo otrostka u lyudey zrelogo i preklonnogo vozrasta v predelah ogranichennoy vyiborki anatomicheskih preparatov. Visnik morfologii 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 Hryn
Departament of Human Anatomy,
Ukrainian Medical Stomatological Academy
Shevchenko 23 str., 36011, Poltava, Ukraine
tel: +380(66)8126497
e-mail: vogrin034@gmail.com

Received: 03.08.2018
Accepted: 04.11.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

WYBRANE STYMULATORY ANGIOGENEZY I TERAPIE ANTYANGIOGENNE W LECZENIU RAKA JAJNIKA

CHARACTERIZATION OF CHOSEN PRO-ANGIOGENIC FACTORS AND ANTI-ANGIOGENIC THERAPIES IN OVARIAN CANCER

Karol Wiśniewski, Anna Pawłowska, Marcin Bobiński, Karolina Okła, Jan Kotarski, Iwona Wertel
I KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ I GINEKOLOGII UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest nowotworem charakteryzującym się znaczną złośliwością. Złe wyniki leczenia wynikają nie tylko z braku testów przesiewowych umożliwiających rozpoznanie we wczesnym stadium, ale też z powodu braku wystarczająco skutecznych metod leczenia. Coraz większe nadzieje pokłada się w terapiach celowanych, z zastosowaniem leków takich jak inhibitory angiogenezy, inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych czy szczepionki przeciwnowotworowe. Celem pracy jest przedstawienie najnowszych wyników badań nad lekami antyangiogennymi. W przeglądzie piśmiennictwa wykorzystano bazy danych: PubMed, Google Scholar oraz ClinicalTrials.gov. Leki antyangiogenne są substancjami o różnorodnej budowie. Ich wspólną cechą jest oddziaływanie na szlaki sygnałowe związane, z takimi czynnikami jak VEGF, PDGF czy Ang1/2. Bewacyzumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko VEGF-A. Jest on pierwszym lekiem antyangiogennym o potwierdzonej skuteczności, wyrażonej w wydłużeniu całkowitego czasu przeżycia. Wykazane zostało to zarówno w grupie pacjentek z nowo rozpoznaną zaawansowaną chorobą, jak i w sytuacji nawrotu. Inne leki antyangiogenne, takie jak: trebananib, nintedanib czy pazopanib, obecnie nie mają udowodnionej porównywalnie wysokiej skuteczności w leczeniu raka jajnika. Nie są znane przyczyny progresji choroby mimo stosowania leczenia podtrzymującego. Obecnie bada się możliwości łączenia bewacyzumabu z innymi terapiami celowanymi, takimi jak inhibitory PD-L1.

SŁOWA KLUCZOWE: rak jajnika, angiogeneza, bewacyzumab, terapie antyangiogenne

ABSTRACT

Ovarian cancer is a neoplasm characterized by notably malignancy. The poor results of treatment result not only from the lack of screening tests making diagnosis possible at an early stage, but also because of the insufficiently effective treatment methods.

High hopes are placed in targeted therapies, using agents such as angiogenesis inhibitors, immune checkpoint inhibitors or anticancer vaccines. The aim of the work is to present the latest results of research on antiangiogenic drugs. Databases such as PubMed, Google Scholar and ClinicalTrials.gov were used. Antiangiogenic drugs are substances of various structure, the common feature of which is the influence on signaling pathways associated with such factors as VEGF, PDGF or Ang1 / 2. Bevacizumab is an antibody directed against VEGF-A. It is the first anti-angiogenic drug with proven efficacy, expressed in the extension of overall survival. This was demonstrated both in the group of patients with newly diagnosed advanced disease and in the situation of relapse. Other anti-angiogenic agents, such as trebananib, nintedanib or pazopanib, currently have not been proven to possess comparably high efficacy in the treatment of ovarian cancer. There are no known causes of disease progression despite maintenance therapy. The potential for combining bevacizumab with other targeted drugs such as PD-L1 inhibitors is currently being investigated.

KEY WORDS: ovarian cancer, angiogenesis, bevacizumab, anti-angiogenic therapy

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1603-1607

WSTĘP

Rak jajnika (OC – *ovarian cancer*) stanowi ciągłe wyzwanie dla współczesnej onkologii. Współczynnik standaryzowany (ASR) w 2015 r. wynosił 6,94% i jest najwyższy wśród wszystkich nowotworów żeńskiego układu rozrodczego [1].Według danych z lat 2010–2013 w Polsce ASR jest piąty w skali europejskiej i światowej [2]. Brak jest efektywnych metod skriningowych, a u większości pacjentek rozpoznanie raka jajnika stawiane jest w zaawansowanym stadium choroby [3].

Kamieniem milowym w leczeniu zaawansowanego raka jajnika było wprowadzenie w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego stulecia paklitakselu, co przyczyniło się do istotnego wzrostu przeżyć. Do dziś standardem leczenia jest operacja cytoredukcyjna i chemioterapia pochodnymi platyny w połączeniu z taksanami. Wciąż jednak niepoznane pozostają molekularne podstawy rozwoju tego nowotworu, a wyniki terapii nie są zadowalające [4].

Obecnie prace nad nowymi sposobami leczenia skupiają się na metodach modyfikujących funkcje układu immunologicznego. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem szczepionek przeciwnowotworowych, inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych oraz leków antyangiogennych [5]. Bewacyzumab, przeciwciało przeciwko czynnikowi wzrostu

śródbłonka naczyń (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), stanowi na dzień dzisiejszy najlepiej przebadaną metodę terapii celowanej w raku jajnika. Mimo wielu przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, tylko dwa z nich wykazały znamienną korzyść z leczenia, jaką było wydłużenie całkowitego czasu przeżycia pacjentek (OS – *overall survival*) [6].

CZYM JEST ANGIOGENEZA?

W organizmie płodu pierwotne naczynia krwionośne powstają z komórek prekursorowych pochodzących z wysp krwiotwórczych, zwanych hemangioblastami. Proces ten nazywany jest waskulogenezą. Angiogeneza jest złożonym procesem prowadzącym do budowy nowych naczyń, w którym udział biorą istniejące już komórki endotelium. Może ona zachodzić na drodze dwóch mechanizmów: poprzez pączkowanie lub przez podział komórek śródbłonka naczyń. Prowadzi to do rozgałęziania istniejącej już sieci naczyń [7]. Głównym bodźcem prowadzącym do tych zmian jest miejscowa hipoksja. Ponadto, dochodzi do lokalnego uwolnienia czynników stymulujących angiogenezę, takich jak VEGF oraz zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), angiopoetyny 1 i 2 (Ang-1 i Ang-2) oraz zahamowania syntezy inhibitorów angiogenezy [8].

WYBRANE MECHANIZMY WARUNKUJĄCE ROZWÓJ NOWYCH NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

ZNACZENIE SZLAKU HIF-1

HIF1 (*hypoxia inducible factor*) jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym odpowiedź komórki na niedotlenienie. Posiada on budowę heterodimeru, składającego się z podjednostek alfa (HIF1α, 2α, 3α) zależnych od hipoksji oraz beta, wydzielanych konstytutywnie. HIF1 wykazuje działanie biologiczne poprzez wiązanie się z HRE (*hypoxia-response element*), wpływając w ten sposób na produkcję białek warunkujących odpowiedź komórki na niedotlenienie. Zmiany w ekspresji genów (*GLUT, LDHA*) lub (*VEGF, VEGFR, TGFβ*) wywierają odpowiednio wpływ na metabolizm lub angiogenezę [9].

W opracowaniach HIF1 nazywany jest głównym regulatorem odpowiedzi na hipoksję. Jego plejotropowe działanie umożliwia komórce przeżycie w warunkach niedoboru tlenu. Podkreśla się także jego rolę w procesie wzrostu guzów nowotworowych. Najnowsze badania wykazują korelację ekspresji HIF1α z nasilonymi procesami inwazji i powstawania przerzutów odległych [10]. Co ciekawe, wykazano zależność pomiędzy HIF1α a opornością na cisplatynę w liniach komórkowych raka jajnika *in vitro* [11].

Wiele leków cytotoksycznych hamuje szlak HIF1. Inhibitory topoizomerazy I (np. topotekan) hamują ekspresję HIF1α. Wykazano, że bisphenol A (ksenoestrogen) przyczynia się do przyspieszenia degradacji HIF1α przez odrywanie od niego białka chaperonowego. Jednak do dzisiaj nie wykryto substancji, które działają na opisany czynnik selektywnie [12].

ZNACZENIE SZLAKU DLA VEGF

VEGF jest ważnym regulatorem procesu angiogenezy. Selektywnie wpływa on na wzrost komórek śródbłonka, zwiększa także jego przepuszczalność. Ekspresja VEGF jest ściśle związana z procesami zachodzącymi podczas cyklu jajnikowego. Blokada szlaku VEGF prowadzi do zahamowania wzrostu ciałka żółtego zarówno u gryzoni, jak i naczelnych (Colombo 2016).

Mimo że w proces angiogenezy zaangażowanych jest wiele różnych czynników, to aktywacji VEGFR przypisuje się rolę głównego punktu kontrolnego [13]. Znane są 3 typy receptorów dla VEGF:

- VEGFR2, który odpowiedzialny jest w głównej mierze za aktywność biologiczną VEGF,
- VEGFR1, który prawdopodobnie reguluje działanie VEGFR2, konkurując z nim o związanie liganda
- VEGFR3 powiązany z mechanizmem limfangiogenezy [14].

Komórki pobudzone przez VEGF wydzielają metaloproteinazy rozkładające macierz pozakomórkową, co umożliwia dzielącym się komórkom endotelium na migrację i tworzenie prekursorów nowych naczyń [15]. Nasilenie produkcji VEGF regulują liczne czynniki, m.in. PDGF, FGF, transformujący czynnik wzrostu beta (TGFβ), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz IL-2 [14]. Ponadto, hipoksja wpływa stymulująco na ekspresję VEGF poprzez szlak związany z HIF1 [9, 15].

Wykazano, że VEGF stanowi ważny czynnik wzrostu i przerzutowania nowotworów złośliwych. Zwiększoną ekspresję VEGF stwierdzono w większości badanych guzów. Badania wskazują, że zwiększona produkcja czynników proangiogennych wiąże się z większą skłonnością do agresywnego wzrostu [15]. Podwyższone stężenie angiopoetyn i VEGF w surowicy kobiet w momencie rozpoznania wiąże się z krótszym czasem wolnym od progresji choroby [16,17]. Nawet 97% nowotworów jajnika wykazuje nadmierną ekspresję VEGF i wiąże się ona z występowaniem wodobrzusza, gorszym rokowaniem i krótszym całkowitym czasem przeżycia pacjentek [13].

VEGF wywiera również istotny wpływ na aktywność komórek układu immunologicznego. Wykazano, że VEGF-A hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych (dendritic cells; DCs) poprzez zmniejszenie przekaźnictwa w szlaku związanym z NFκB. Ponadto, wpływa on negatywnie na zdolność dojrzałych DCs do prezentacji antygenu poprzez zmniejszenie ekspresji białek głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II, co prowadzi w konsekwencji do zaburzeń funkcji limfocytów T i zahamowania odpowiedzi przeciwnowotworowej [18]. Co więcej, VEGF hamuje migrację, proliferację i funkcje efektorowe limfocytów cytotoksycznych (CTL). Nasila natomiast migrację i proliferację komórek o właściwościach immunosupresyjnych, tj. limfocyty T regulatorowe (Treg), komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej (MDSC) czy makrofagi typu M2 [19].

ZNACZENIE SZLAKU Tie2

Angiopoetyna 1 i 2 wiążą się z receptorem Tie2, wykazując w stosunku do siebie działanie antagonistczne. Ang1

odpowiada za dojrzewanie i stabilizację naczyń, natomiast Ang2 wykazuje działanie proangiogenne [20]. Badania na modelach zwierzęcych dowodzą, że angiopoetyny mogą być celem leczenia przeciwnowotworowego. Ich rola w progresji nowotworu polega na tworzeniu mikrośrodowiska ułatwiającego inwazję nowotworu, między innymi poprzez dodatni wpływ na podziały fibroblastów nowotworowych i proces angiogenezy [21]. Wykazano, że zwiększone stężenie Ang2 w surowicy krwi pacjentek leczonych z powodu raka jajnika wiązało się z obniżonym OS [17].

PRZECIWCIAŁA ANTYANGIOGENNE STOSOWANE W BADANIACH KLINICZNYCH

BEWACYZUMAB

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko VEGF-A. Uniemożliwia on przekazywanie sygnału przez receptory Flt-2 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2). Początek badań klinicznych nad przeciwciałami anty-VEGF przypada na rok 2004, kiedy rozpoczęto próby z przeciwciałem A4.6.1, wytwarzanym przez hybrydoma pochodzące z myszy immunizowanych 165-resztkowym rekombinowanym ludzkim czynnikiem wzrostu. W wyniku humanizacji uzyskano przeciwciało bewacyzumab, którego sekwencja jest w 96% identyczna z przeciwciałem ludzkim [22].

Zarejestrowane wskazania do stosowania bewacyzumabu obecnie obejmują nowotwory: jajnika, okrężnicy, płuca, piersi i szyjki macicy. Do typowych działań niepożądanych zalicza się nadciśnienie, perforacje przewodu pokarmowego, upośledzone gojenie się ran, proteinurię, incydenty zakrzepowo-zatorowe [6]. Według rekomendacji PTGO, bewacyzumab zalecany jest w leczeniu pierwszej linii OC w stadium IV lub III z chorobą resztkową powyżej 1 cm. Znajduje on także zastosowanie w schematach terapii chorych z nawrotem raka platynowrażliwego bądź platynoopornego [23].

TREBANANIB

Trebananib (znany dawniej jako AMG386) jest białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentu Fc i peptydu skierowanego przeciwko angiopoetynie-1 i -2 (tzw. peptibody). Przeciwciało to uniemożliwia wiązanie angiopoetyny z receptorem Tie2, występującym na śródbłonku naczyń krwionośnych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są obrzęki, co odróżnia trebananib od leków antyangiogennych zależnych od VEGF [6].

CEDIRANIB

Cediranib (AZD2171) jest inhibitorem kinaz tyrozynowych trzech receptorów dla VEGF. W badaniu ICON6 wykazano istotne statystycznie wydłużenie nie tylko czasu wolnego od progresji (PFS – *progression free survival*), ale również OS u pacjentek z nawrotem raka jajnika [6]. Dodatkowo udowodniono jego pozytywny wpływ na jakość życia pacjentek [24]. Trwają badania kliniczne III fazy nad zastosowaniem cediranibu łącznie z olaparibem w leczeniu nawrotowego raka jajnika u pacjentek z mutacjami w genach BRCA1/ BRCA2.

NINTEDANIB

Nintedanib (BIBF 1120) jest inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR, PDGFR i FGFR. Przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne III fazy AGO-OVAR12, obejmujące nieleczone wcześniej pacjentki w stadiach FIGO IIB-IV, wykazało istotne statystycznie zwiększenie czasu wolnego od progresji choroby. Jednakże leczenie nintedanibem było związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i układu krwiotwórczego [25].

PAZOPANIB

Pazopanib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR, PDGFR i c-Kit. W badaniu AGO-OVAR16, przeprowadzonym na grupie pacjentek bez progresji po przebytym leczeniu, w stadiach FIGO IIB-IV, leczenie podtrzymujące doustnym pazopanibem wydłużyło czas wolny od progresji, ale nie miało wpływu na całkowity czas przeżycia. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze [25].

EFEKTY I PERSPEKTYWY LECZENIA RAKA JAJNIKA

Randomizowane badania III fazy oceniające leczenie OC bewacyzumabem były prowadzone w trzech sytuacjach klinicznych: jako leczenie pierwszego rzutu (badania GOG218 oraz ICON7), jako leczenie po nawrocie platynowrażliwego (badanie OCEANS) oraz platyno-odpornego (AURELIA) raka jajnika. Dodatkowo pojawiły się wyniki badań II fazy obejmujące możliwość zastosowania bewacyzumabu w leczeniu neoadiuwantowym.

WYNIKI ZASTOSOWANIA BEWACYZUMABU W PIERWSZEJ LINII LECZENIA

W badaniu ICON7 grupę badaną stanowiły kobiety z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika w stadium I lub IIA lub z zaawansowaną chorobą (FIGO IIIC, IV). Spośród 1523 pacjentek wyłoniono trzy grupy: pacjentki otrzymujące standardową chemioterapię (karboplatyna i paklitaksel), terapię z bewacyzumabem i terapię z dodanym leczeniem podtrzymującym do 12 miesięcy [6, 13]. Największe korzyści z leczenia wykazano w grupie 502 pacjentek z zaawansowaną chorobą, z dużym ryzykiem progresji (choroba w stadium IV lub III z guzem o średnicy powyżej 1cm po cytoredukcji) [6].

Badanie GOG-218 obejmowało pacjentki z chorobą w stadium IIIC lub IV. W grupie badanej oprócz standardowej chemioterapii podawano bewacyzumab w dawce 15 mg/kg, w cyklach 2–6 lub od 2 cyklu przez 15 miesięcy.

W grupie chorych z OC w stadium IV, mediana OS pacjentek leczonych bewacyzumabem po zakończeniu chemioterapii wzrosła o 7,8 miesiąca w porównaniu z grupą przyjmującą samą chemioterapię.

Wyniki badań GOG-218 i ICON7 przyczyniły się do rejestracji bewacyzumabu w 2011 roku w Unii Europejskiej (UE) we wskazaniu leczenia OC wysokiego ryzyka [22].

WYNIKI ZASTOSOWANIA BEWACYZUMABU W NAWROCIE OC

Badaniem OCEANS objęto pacjentki z nawrotem platynowrażliwego OC (tj. powyżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia). Grupa kontrolna otrzymywała cisplatynę, gemcytabinę i placebo przez 6 cykli, zaś grupa badana tę samą chemioterapię oraz bewacyzumab w dawce 15 mg/kg do czasu progresji lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Analiza wyników po 24 miesiącach wykazała wydłużenie PFS we wszystkich grupach pacjentek. Ponadto, aż u 30% pacjentek nie obserwowano progresji choroby w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia [13].

Badanie GOG213 przeprowadzono na grupie kobiet z nawrotem platynowrażliwego OC, które zostały losowo przydzielone do grup leczonych standardową chemioterapią albo chemioterapią z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg, podawanym co 3 tygodnie do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych. W badaniu mogły uczestniczyć pacjentki uprzednio leczone bewacyzumabem. Analiza danych wykazała zwiększenie OS z 37,3 do 42,2 miesiąca [26]. Wyniki badania GOG213 umożliwiły rejestrację bewacyzumabu we wskazaniu leczenia nawrotowego platynowrażliwego OC w UE. W nowych wskazaniach nie uwzględniono możliwości leczenia u pacjentek przyjmujących wcześniej inihibitory VEGF [22].

Celem badania AURELIA była ocena skuteczności bewacyzumabu w leczeniu nawrotu platynoopornego OC. Pacjentki przed randomizacją były indywidualnie przydzielane przez badaczy do jednego ze schematów chemioterapii jednolekowej. Następnie losowo przydzielano je do grupy leczonej bewacyzumabem 15 mg/kg co 3 tygodnie, 10 mg/kg co 2 tygodnie lub samą chemioterapią. Ustalono, że w chwili progresji pacjentki otrzymujące samą chemioterapię mogły otrzymać bewacyzumab (po ponownej ocenie kryteriów włączenia do badania), a pacjentki otrzymujące schemat z bewacyzumabem – tylko standardowe leczenie. Analiza wyników wykazała wydłużenie PFS z 3,4 do 6,7 miesiąca oraz zwiększony całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w grupie przyjmującej bewacyzumab [13]. Analizy wskazują na 34% redukcję ryzyka zgonu w grupie pacjentek przyjmujących w dowolnym czasie badania bewacyzumab w stosunku do pacjentek, leczonych jedynie chemioterapią [27].

WYNIKI ZASTOSOWANIA BEWACYZUMABU W LECZENIU NEOADIUWANTOWYM

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania bewacyzumabu w leczeniu neoadiuwantowym zostało poddane weryfikacji w badaniu ANTHALiA. Włączono do niego pacjentki z nieoperacyjnym, zaawansowanym OC. Zabieg cytoredukcyjny przeprowadzono u większości chorych. ORR wyniósł 58,6% w grupie poddanej leczeniu bewacyzumabem oraz 51,4% w grupie kontrolnej. W grupie przyjmującej bewacyzumab nie stwierdzono zwiększonej toksyczności czy częstszych komplikacji po leczeniu operacyjnym [28].

Dowody na skuteczność innych leków antyangiogennych w leczeniu OC są na chwilę obecną skromne. Przypisuje się im większą toksyczność w porównaniu z bewacyzumabem [6, 13, 25]. W Polsce jedyną substancją o działaniu przeciwangiogennym zarejestrowaną do leczenia OC jest bewacyzumab. Stosowany jest w programie lekowym "Leczenie zaawansowanego raka jajnika" i jest refundowany dla pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym OC [3].

Wykazano, że rak jajnika nie jest jednolitą jednostką chorobową, o czym świadczy różny przebieg kliniczny choroby u poszczególnych pacjentek. Trwają prace nad poszukiwaniem molekularnego podłoża różnic w podatności na leczenie. Analiza genomu surowiczego raka jajnika doprowadziła do wyróżnienia czterech podtypów tego nowotworu: mezenchymalnego, immunoreaktywnego, proliferacyjnego i zróżnicowanego. Wykazano, że ekspresja genów o typie immunoreaktywnym koreluje ze zdecydowanie gorszą odpowiedzią na bewacyzumab [29]. Badania nad lekami antyangiogennymi w OC, za wyjątkiem ICON7, nie brały pod uwagę możliwych biomarkerów, które mogłyby korelować z odpowiedzią na leczenie [6]. W badaniu ICON7 niskie stężenie Tie2 i wysokie Ang1 korelowało z wydłużeniem PFS [30].

Ważny problem stanowią nawroty po leczeniu antyangiogennym. Tylko jedno badanie III fazy (GOG-213) pozwalało na włączenie pacjentek po przebytym leczeniu bewacyzumabem [22]. W grupie 69 pacjentek, u których podawano chemioterapię wraz z bewacyzumabem z powodu nawrotu OC, leczonych w poprzednim rzucie bewacyzumabem, nie stwierdzono zwiększonej toksyczności. Natomiast ORR był wyższy niż w grupie leczonej samą chemioterapią [31]. Wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach na większej grupie pacjentek. Do tej pory nie ustalono mechanizmu występowania oporności na leczenie bewacyzumabem. Spekulacje, że blokada VEGF doprowadza do uaktywnienia innych szlaków związanych z angiogenezą, nie znajdują poparcia w badaniach klinicznych.

Aktualnie prowadzone jest badanie III fazy nad wykorzystaniem inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego (anty-PD-L1), atezolizumabu wraz z bewacyzumabem i chemioterapią, w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego OC. Zakończenie przewidziane jest na rok 2021 [32].

PODSUMOWANIE

Stosowane aktualnie schematy leczenia OC nie są zadowalające. Poznawane są ciągle nowe mechanizmy warunkujące rozwój i złośliwość raka jajnika. Angiogeneza jest procesem, który leży u podłoża procesów fizjologicznych zachodzących w jajniku. Jej znaczenie w procesie rozwoju wielu nowotworów złośliwych, w tym również OC jest dobrze udokumentowane. Wraz z poznawaniem kolejnych szlaków sygnałowych, odkrywane są nowe leki antyangiogenne. Bewacyzumab jest jedynym lekiem o udokumentowanym wpływie na wydłużenie całkowitego czasu

przeżycia. Istnieją dowody na to, że jego stosowanie poprawia jakość życia pacjentek. Pozostałe leki antyangiogenne, choć wykazują skuteczność w innych jednostkach chorobowych, w raku jajnika na chwilę obecną nie przynoszą oczekiwanych rezultatów.

Niewątpliwie, nowoczesne leczenie daje szansę na wydłużenie życia o czas, który, choć krótki, ma ogromne znaczenie dla pacjentek. Dlatego ważne jest, by nowe terapie były dostępne dla jak największej grupy chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ Dostęp: 01.04.2018.
2. World Health Organization, Department of Information, Evidence and Research, mortality database http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm Dostęp: 01.04.2018.
3. Blecharz P, Mądry R, Jasiówka M. Treatment of advanced ovarian cancer with bevacizumab in Poland — a chance to improve survival still missed. Oncol Clin Pract. 2016;12(5):167-178.
4. McGuire WP 3rd, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. Br J Cancer. 2003;89(3):S3-S8.
5. Coukos G, Tanyi J, Kandalaft LE. Opportunities in immunotherapy of ovarian cancer. Ann Oncol. 2016;27(1):i11-i15.
6. Monk BJ, Minion LE, Coleman RL. Anti-angiogenic agents in ovarian cancer: past, present, and future. Ann Oncol. 2016;27(1):i33-i39.
7. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis. Cancer Treat Res. 2004;117:3-32.
8. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. Hypoxia (Auckl). 2015;11(3):83-92.
9. Masoud GN, Li W. HIF-1α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. Acta Pharm Sin B. 2015;5(5):378-389.
10. Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. Acta Oncol. 2017;56(4):503-515.
11. Ai Z, Lu Y, Qiu S, Fan Z. Overcoming cisplatin resistance of ovarian cancer cells by targeting HIF-1-regulated cancer metabolism. Cancer Lett. 2016;373(1):36-44.
12. Yu T, Tang B, Sun X. Development of Inhibitors Targeting Hypoxia-Inducible Factor 1 and 2 for Cancer Therapy. Yonsei Med J. 2017;58(3):489-496.
13. Colombo N, Conte PF, Pignata S et al. Bevacizumab in ovarian cancer: Focus on clinical data and future perspectives. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:335-348.
14. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology. 2005;69(3):4-10.
15. Nishida N, Yano H, Nishida T et al. Angiogenesis in cancer. Vasc Health Risk Manag. 2006;2(3):213-219.
16. Hefler LA, Zeillinger R, Grimm C et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor as a prognostic parameter in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(2):512-517.
17. Sallinen H, Heikura T, Koponen J et al. Serum angiopoietin-2 and soluble VEGFR-2 levels predict malignancy of ovarian neoplasm and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. BMC Cancer. 2014;23(4):696.
18. Elamin YY, Rafee S, Toomey S, Hennessy BT. Immune effects of bevacizumab: killing two birds with one stone. Cancer Microenviron. 2015;8(1):15-21.
19. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(5):325-340.
20. Hu B, Cheng SY. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. Curr Oncol Rep. 2009;11(2):111-116
21. Brunckhorst MK, Xu Y, Lu R, Yu Q. Angiopoietins promote ovarian cancer progression by establishing a procancer microenvironment. Am J Pathol. 2014;184(8):2285-2296.
22. European Medicines Agency. Avastin: EPAR- Product Information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf Dostęp: 01.04.2018.
23. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Onkol Prakt Klin Edu. 2015;1(2):83-93.
24. Stark DP, Cook A, Brown JM et al. Quality of life with cediranib in relapsed ovarian cancer: The ICON6 phase 3 randomized clinical trial. Cancer. 2017;123(14):2752-2761.
25. Reinthaller A. Antiangiogenic therapies in ovarian cancer. Memo. 2016;9(3):139-143.
26. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):779-791.
27. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. Ann Oncol. 2017;28(8):1842-1848.
28. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. Eur J Cancer. 2017;70:133-142.
29. Matsumura N. Diversity in Pathology and Genomics in Ovarian Cancer. In: Konishi I. (eds) Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics. Comprehensive Gynecology and Obstetrics. Springer, Singapore. 2017:117-124.
30. Backen A, Renehan AG, Clamp AR et al. The combination of circulating Ang1 and Tie2 levels predicts progression-free survival advantage in bevacizumab-treated patients with ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(17):4549-4558.
31. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al. Bevacizumab after bevacizumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A subgroup analysis of GOG0213. J Clin Oncol. 2016;34(15):5523-5523.
32. Moore KN, Okamoto A, Wu F et al. 985TiP IMagyn050 / GOG3015 / ENGOT-ov39: A randomized, double-blind, phase III study of atezolizumab vs placebo combined with chemotherapy + bevacizumab in stage III-IV ovarian, fallopian tube & peritoneal cancers (OC). Ann Oncol.2017;29(5):v330-v354.

Konflikt interesów:
Wszyscy autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY:
Iwona Wertel
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Staszica 16, 20-081, Lublin
e-mail: iwona.wertel@wp.pl

Nadesłano: 20.08.2018
Zaakceptowano: 23.10.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

KWAS ACETYLOSALICYLOWY W PREWENCJI I LECZENIU CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

ACETYLSALICYLIC ACID IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Beata Łabuz-Roszak[1], Maciej Horyniecki[2], Beata Łącka-Gaździk[3]
[1]KATEDRA I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA
[2]KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII W ZABRZU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA
[3]KATEDRA I KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH, DIABETOLOGII I NEFROLOGII, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest jednym z najpopularniejszych leków na całym świecie. Preparaty ASA są stosowane od ponad 100 lat jako leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. Od 1971 r. ASA jest stosowany również jako lek przeciwpłytkowy. Główne działanie przeciwpłytkowe aspiryny polega na nieodwracalnym zahamowaniu kluczowego enzymu kaskady kwasu arachidonowego, syntetazy prostaglandyny H, zwanej również cyklooksygenazą (COX). ASA jest powszechnie stosowanym lekiem w leczeniu i prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Zgodnie z obecnie obowiązującymi europejskimi wytycznymi, ASA jest zalecany w prewencji wtórnej u wszystkich chorych z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową (choroba wieńcowa, przebyty zawał serca, przebyty udar mózgu, miażdżyca naczyń obwodowych). Polecana jest dożywotnia terapia małymi dawkami (75–150 mg na dobę). ASA jest stosowany również w leczeniu ostrego zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej, po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego i angioplastyce naczyniowej, a także w leczeniu ostrego udaru mózgu jako lek zapobiegający nawrotowi oraz innym incydentom zakrzepowym. Mimo udowodnionych korzyści, około 10–20% pacjentów przyjmujących ASA jest narażonych na wystąpienie ponownego zdarzenia sercowo-mózgowo-naczyniowego. W związku z powyższym opisano zjawisko tzw. oporności na ASA (lub wysokiej reaktywności płytek krwi mimo stosowania ASA). Zjawisko to opisywano u chorych po udarze mózgu (do 60% badanych), w miażdżycy kończyn dolnych (do 60%), w stabilnej chorobie wieńcowej (do 70%) i u chorych bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego (do 80%). Mimo prowadzonych od kilku lat badań, jak do tej pory brak jednoznacznych wytycznych dotyczących monitorowania funkcji płytek krwi u chorych zażywających ASA, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu.

SŁOWA KLUCZOWE: kwas acetylosalicylowy, udar mózgu, prewencja chorób sercowo-naczyniowych, wysoka reaktywność płytek krwi pomimo stosowania aspiryny

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the most popular medicines in the world. ASA preparations have been used for over 100 years as anti-inflammatory, antipyretic and analgesic drugs. Since 1971, ASA has also been used as an antiplatelet drug. The main antiplatelet effect of aspirin is the irreversible inhibition of the key enzyme of arachidonic acid cascade, a prostaglandin H synthetase, also called cyclooxygenase (COX). ASA is a widely used drug in the prevention of cardiovascular diseases. In accordance with the current European guidelines, ASA is indicated in secondary prevention in all patients with established cardiovascular disease (coronary heart disease, previous myocardial infarction, previous stroke, peripheral atherosclerosis). Life therapy with low doses (75-150 mg daily) is recommended. ASA is also used to treat acute myocardial infarction, unstable coronary heart disease, coronary artery bypass surgery and angioplasty, as well as to treat acute stroke. Despite the proven benefits, approximately 10-20% of patients taking ASA are at risk for re-occurring cardiovascular events. In connection with the above, the phenomenon of the so-called resistance to ASA (or high on treatment platelet reactivity despite ASA). This phenomenon was reported in patients after stroke (up to 60% of subjects), in atherosclerosis of the lower limbs (up to 60%), in stable coronary disease (up to 70%) and in patients immediately after myocardial infarction (up to 80%). Despite studies conducted for several years, so far there are no clear guidelines for monitoring platelet function in patients taking ASA, both in primary and secondary stroke prevention.

KEY WORDS: acetylsalicylic acid, stroke, prevention of cardiovascular diseases, high on treatment platelet reactivity

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1608-1614

WSTĘP

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest jednym z najpopularniejszych leków na całym świecie. Chemicznie stanowi acetylową pochodną kwasu salicylowego (jest octanem kwasu salicylowego). Po raz pierwszy został zsyntetyzowany przez francuskiego chemika Charlesa Frédérica Gerhardta w 1857 r., zaś jego wzór strukturalny ustalił w 1989 r. Herman Kolbe. Dzięki badaniom Felixa Hoffmana, pracownika firmy Friedrich Bayer & Co., od 1899 r. lek ten zaczął być produkowany na skalę przemysłową

pod znaną obecnie na całym świecie nazwą „Aspiryna" (nazwa preparatu pochodzi od: a –*acetyl*, spir – *Spirea ulmaria*, wiązówka błotna, roślina z której pozyskiwano kwas salicylowy) [1]. Kwas salicylowy, nad którym pracował Felix Hoffman, został nieprzypadkowo wytypowany, gdyż właściwości przeciwbólowe jego glikozydu, salicyny znane były już od wieków. Istnieją doniesienia na temat właściwości leczniczych wyciągów z kory wierzby i spokrewnionych z nią roślin, takich jak topola, które stosowane były już w starożytnej Grecji przez Hipokratesa do obniżania gorączki i uśmierzania bólu. Warto też pamiętać, że aspiryna była pierwszym lekiem uzyskanym w sposób syntetyczny, a nie wyizolowanym z surowców naturalnych, dlatego też rok wprowadzenia leku na rynek uważa się za początek nowoczesnego przemysłu farmaceutycznego [2].

Preparaty kwasu acetylosalicylowego są stosowane od ponad 100 lat jako leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe. W 1971 r. sir J. Vane odkrył działanie ASA polegające na blokowaniu syntezy prostaglandyn [3], a J. Smith i A. Willis opisali, że ASA hamuje agregację płytek krwi [4]. Od tamtej pory kwas acetylosalicylowy jest stosowany również jako lek przeciwpłytkowy.

MECHANIZMY PRZECIWPŁYTKOWEJ AKTYWNOŚCI KWASU ACETYLOSALICYLOWEGO

Główne działanie przeciwpłytkowe ASA polega na nieodwracalnym zahamowaniu kluczowego enzymu kaskady kwasu arachidonowego, syntetazy prostaglandyny H, zwanej również cyklooksygenazą (COX). Enzym ten występuje w postaci co najmniej dwóch izoenzymów, cyklooksygenazy 1 (COX-1) oraz cyklooksygenazy 2 (COX-2). Pierwszy z nich, COX-1, jest obecny we większości komórek organizmu, również w płytkach, drugi zaś, COX-2, jest nieobecny w warunkach podstawowych, synteza jego gwałtownie wzrasta w odpowiedzi na działanie czynników prozapalnych (ale tylko we wszystkich komórkach jądrowych, nie w płytkach). Blokada enzymu przez ASA polega na nieodwracalnej acetylacji aminokwasu seryny w pozycji 529 w COX-1 i w pozycji 516 w COX-2 [5, 6], co zmienia konfigurację przestrzenną centrum aktywnego enzymu i uniemożliwia wiązanie kwasu arachidonowego do miejsca katalicznego enzymu przy tyrozynie w pozycji 385. COX-1 jest ponad 150 razy bardziej wrażliwa na działanie ASA niż COX-2. ASA podawana w małych dawkach działa głównie na COX płytkową, hamując syntezę tromboksanu A_2 (TXA_2), bardzo silnego czynnika powodującego agregację płytek krwi i skurcz naczyń [7]. Objawia się to zmniejszeniem stężenia w surowicy TXB_2 (tromboksanu B_2 – stabilnej formy TXA_2) i wydalaniem z moczem 11-dehydrotromboksanu B_2. Działanie to jest uważane za podstawowy efekt przeciwzakrzepowy leku. Zablokowana COX-1 pozostaje nieaktywna przez cały okres życia płytki (około 8–10 dni). Utrzymanie stanu antyagregacyjnego wymaga codziennego, regularnego podawania leku ze względu na szybką wymianę puli płytkowej (około 10% na dobę) na młode postacie posiadające aktywną formę enzymu, ponieważ już 20% aktywnych płytek może zapewnić skuteczną hemostazę. W znacznie mniejszym stopniu ASA hamuje COX-1 w śródbłonku naczyń, gdzie jej działanie byłoby niekorzystne ze względu na hamowanie syntezy prostacykliny (PGI2), najsilniejszego biologicznie czynnika antyagregacyjnego, poza tym w przeciwieństwie do hamowania COX płytkowej, działanie to jest krótkotrwałe i odwracalne. Izoforma COX-1 podlega alternatywnemu składaniu, tworząc transkrypt z zachowanym pierwszym intronem zwanym COX-3. Wpływ ASA na COX-3 jest słabo poznany. Dawka ASA w wysokości 30–100 mg hamuje około 90% aktywności COX-1 u większości chorych. ASA w wysokich dawkach (300–500 mg) hamuje syntezę prostaglandyn, co wiąże się z działaniem przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym.

Poza głównym opisanym powyżej przeciwpłytkowym mechanizmem ASA (hamowanie syntezy tromboksanu A_2 poprzez blokadę COX), istnieją również inne, mniej poznane, farmakologiczne efekty tego leku, które mogą być również istotne dla przeciwzakrzepowego działania, takie jak wpływ na funkcję 12-lipooksygenazy [8], stymulację produkcji NO [9] czy hamowanie oksydacji cholesterolu LDL [10].

ZASTOSOWANIE ASA W PREWENCJI I LECZENIU CHORÓB SERCOWO- NACZYNIOWYCH

ASA jest powszechnie stosowanym lekiem w prewencji i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Zgodnie z obecnie obowiązującymi europejskimi wytycznymi, ASA jest wskazany w prewencji wtórnej u wszystkich chorych z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową (choroba wieńcowa, przebyty zawał serca, przebyty udar mózgu, miażdżyca naczyń obwodowych) [10–14]. Polecana jest dożywotnia terapia małymi dawkami (75–150 mg na dobę).

ZAWAŁ SERCA

W leczeniu ostrego zawału serca zalecana jest doustna dawka ASA 300 mg (zalecenie klasy „I", poziom wiarygodności danych „B"). W wytycznych ESC z 2017 r. na podstawie pojedynczych badań naukowych z randomizacją podano, iż dawki 250 lub 500 mg ASA podane dożylnie wiązały się z szybszym i całkowitym hamowaniem tromboksanu i agregacji płytek już po 5 minutach od wstrzyknięcia przy porównywalnej częstości powikłań (preparaty te nie są dostępne w Polsce).

W profilaktyce wtórnej u wszystkich pacjentów ze świeżym zawałem serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI – *ST-elevation myocardial infarction*) zaleca się bezterminowe przyjmowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę. U chorego, który został poddany przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI – *percutaneous coronary intervention*) zaleca się podwójną terapię przeciwpłytkową – ASA + inhibitor $P2Y_{12}$ (prasugrel, tikagrelor lub klopidogrel) przez 12 miesięcy. Z kolei u chorych, u których zastosowano leczenie fibrynolityczne (bez późniejszej PCI) polecane jest stosowanie ASA z klopidogrelem przez

miesiąc (z możliwością wydłużenia terapii do 12 miesięcy), natomiast w przypadku zastosowania leczenia fibrynolitycznego, a następnie PCI, zaleca się stosowanie doustnej podwójnej terapii przeciwpłytkowej przez 12 miesięcy. W przypadku wskazań do zastosowania doustnych antykoagulantów, wskazane jest stosowanie leków tych łącznie z leczeniem przeciwpłytkowym [15].

U chorych ze świeżym zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI – *non ST-elevation myocardial infarction*) zaleca się ASA w doustnej dawce nasycającej 150–300 mg (u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej ASA) i przewlekle w dawce podtrzymującej 75–100 mg na dobę. W przypadku braku przeciwskazań, w połączeniu z ASA należy stosować inhibitor $P2Y_{12}$ przez 12 miesięcy [16].

PROTEZY ZASTAWKOWE

U pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową, po epizodzie zakrzepowo-zatorowym, który wystąpił pomimo stosowania doustnych antykoagulantów i uzyskania terapeutycznej wartości INR, należy rozważyć dołączenie do terapii ASA w dawce 75–100 mg/dobę.

W przypadku biologicznych protez zastawkowych należy rozważyć zastosowanie ASA w dawce 75–100 mg/dobę w okresie pierwszych 3 miesięcy po chirurgicznym wszczepieniu biologicznej protezy aortalnej lub po operacji aorty z zaoszczędzeniem zastawki aortalnej.

Dołączenie ASA do VKA (VKA – *vitamin K antagonist*) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zakrzepowo-zatorowego przy jednoczesnym wzroście ryzyka dużych krwawień, dlatego przed wdrożeniem takiego leczenie należy dokonać skrupulatnego bilansu spodziewanych korzyści i ryzyka krwawienia [17].

STENTY

U chorych po implantacji stentu do naczynia wieńcowego należy rozważyć terapię z zastosowaniem ASA 75–100 mg/dobę, klopidogrelu 75mg/dobę i antagonisty witaminy K przez miesiąc, niezależnie od typu zastosowanego stentu i aktualniej sytuacji klinicznej. Należy rozważyć przedłużenie powyższej terapii do 6 miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych, jeżeli korzyść zastosowania w/w leków przewyższa ryzyko krwawienia. U chorych wymagających przyjmowania ASA i/lub klopidogrelu wraz z VKA należy dążyć do uzyskania INR w niższym zakresie rekomendowanych przedziałów [17].

CHOROBY TĘTNIC OBWODOWYCH

Uważa się, że u pacjentów z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej o ponad 50% powinno się dożywotnio stosować ASA w małej dawce (75–100 mg/dobę). W sytuacji objawowego zwężenia tętnicy szyjnej w odcinku pozaczaszkowym zaleca się monoterapię ASA lub, w sytuacji nietolerancji ASA, klopidogrelem.

Po zabiegu stentowania tętnicy szyjnej rekomendowana jest miesięczna podwójna terapia przeciwpłytkowa (ASA 75–100 mg/dobę i klopidogrel 75 mg/dobę), a następnie dożywotnia terapia jednym z wyżej wymienionych leków.

Po zabiegu endarterektomii tętnicy szyjnej wskazana jest dożywotnia terapia ASA 75–100 mg/dobę lub klopidogrelem 75 mg/dobę.

U objawowych pacjentów z chorobą tętnic kończyn dolnych zaleca się ASA 75–100 mg/dobę lub klopidogrel 75 mg/dobę (lekiem preferowanym jest klopidogrel).

Pacjenci poddawani przezskórnej rewaskularyzacji tętnic kończyn dolnych przez miesiąc po zabiegu powinni przyjmować ASA 75–100 mg/dobę i klopidogrel 75 mg/dobę.

W przypadku chirurgicznego leczenia rewaskularyzującego zaleca się stosowanie terapii przeciwpłytkowej ASA 75–100 mg/dobę lub klopidogrelem 75 mg/dobę, a lekiem preferowanym jest klopidogrel. Alternatywą jest przyjmowanie VKA, jednak pamiętać należy, że wiąże się to ze wzrostem ryzyka krwawienia w porównaniu z przyjmowaniem leku przeciwpłytkowego.

W powyższych grupach pacjentów można rozważyć kontynuację lub prowadzenie podwójnej terapii przeciwpłytkowej do 12 miesięcy, u chorych po niedawnym (<12 miesięcy) przebytym ostrym zespole wieńcowym i/lub PCI, po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, z wielonaczyniową chorobą wieńcową, u pacjentów z cukrzycą po niepełnej rewaskularyzacji.

W sytuacji zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji u pacjentów z małym ryzykiem krwawienia zaleca się stosowanie terapii doustnym antykoagulantem (VKA lub NOAC) i lekiem przeciwpłytkowym (ASA 75–100 mg/dobę lub klopidogrel 75 mg/dobę) przez miesiąc. Następnie można kontynuować terapię lub stosować doustny antykoagulant do 12 miesięcy. W przypadku monoterapii doustnym lekiem przeciwzakrzepowym można rozważyć podwójną terapię przeciwpłytkową do 12 miesięcy u pacjentów z grupy dużego ryzyka incydentów niedokrwiennych, zdefiniowanej jako wcześniejsza zakrzepica w stencie, ostre niedokrwienie kończyny w trakcie doustnego leczenia przeciwzakrzepowego lub współistniejąca choroba wieńcowa (niedawny ostry zespół wieńcowy, po stentowaniu ostatniej drożnej tętnicy wieńcowej, wielonaczyniowa choroba wieńcowa u pacjentów z cukrzycą po niepełnej rewaskularyzacji) [18].

UDAR MÓZGU

U pacjentów w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu podstawowym lekiem przeciwpłytkowym jest ASA w dawce 150–300 mg/dobę, a leczenie powinno się wdrożyć jak najszybciej po wykluczaniu krwotoku lub 24 h po zakończeniu leczenia trombolitycznego i wykluczeniu krwawienia wewnątrzczaszkowego.

W przypadku niekardiogennego udaru niedokrwiennego mózgu z niewielkim zespołem neurologicznym (NIHSS 0-3 pkt) lub przemijającego epizodu niedokrwienia mózgu (TIA – *transient ischaemic attack*) o wysokim ryzyku wczesnego nawrotu można rozważyć zastosowanie czasowej podwójnej terapii przeciwpłytkowej wg schematu: przez pierwszych 21 dni klopidogrel (dawka wysycająca

300–600 mg, w kolejnych dniach 75 mg na dobę) w połączeniu z ASA 75–150 mg na dobę, przez kolejnych 69 dni monoterapia klopidogrelem (75mg na dobę) lub ASA (75–150 mg na dobę), po upływie 90 dni od rozpoczęcia leczenia należy przejść do konwencjonalnej długoterminowej prewencji wtórnej udaru mózgu [19].

PREWENCJA PIERWOTNA

Nie zaleca się rutynowego stosowania ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. Natomiast u osób bezobjawowych można rozważyć zastosowanie ASA w prewencji pierwotnej, jeżeli 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej i zgonu z jej powodu jest znacząco zwiększone [12]. W celu oszacowania ryzyka zgonu można zastosować tabele SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), które uwzględniają następujące parametry: płeć, wiek, wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu całkowitego i wywiad w kierunku aktualnego palenia tytoniu [12]. Na podstawie skali SCORE, za wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe uważa się co najmniej 10% prawdopodobieństwo zgonu z powodu powikłań miażdżycy w ciągu kolejnych 10 lat.

W przypadku chorych bez jawnej choroby sercowo-mózgowo-naczyniowej należy w każdym przypadku rozważyć ryzyko związane z możliwymi powikłaniami krwotocznymi. Jak wykazały metaanalizy, stosowanie ASA w prewencji pierwotnej u chorych z niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym wiązało się jedynie z niewielkim zmniejszeniem ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-mózgowo-naczyniowego, natomiast znacząco wzrastało ryzyko powikłań krwotocznych u tych osób [20–24].

Warto wspomnieć tutaj o jednym z ostatnich badań – ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes*), w którym oceniano korzyści z zastosowania ASA w zapobieganiu pierwszemu epizodowi sercowo-naczyniowemu u pacjentów obciążonych cukrzycą w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia oraz nowotworu złośliwego, w tym przewodu pokarmowego. Badanie to obejmowało grupę 15 480 pacjentów, z których połowa otrzymywała ASA w dawce 100 mg na dobę, a średni czas obserwacji wynosił 7,4 roku. Wykazano, iż w grupie stosującej ASA znamiennie rzadziej (8,5% *vs.* 9,6%, p=0,01) dochodziło do wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie przyjmującej ASA stwierdzono jednak istotnie częstsze występowanie krwawień (4,1% *vs.* 3,2%, p=0,003), określanych jako krwotok wewnątrzczaszkowy, krwawienie w obrębie oka zagrażające utratą wzroku, krwawienie z przewodu pokarmowego lub jakiekolwiek inne poważne krwawienie. Drugorzędowym punktem końcowym było wystąpienie nowotworu złośliwego; nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w częstości występowania tych schorzeń pomiędzy grupą przyjmującą ASA a grupą otrzymującą placebo [22].

Kolejnym ważnym badaniem ostatnich lat było wieloośrodkowe, randomizowane badanie ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) przeprowadzone w latach 2007–2016, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ASA w porównaniu z placebo u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego. Do badania zakwalifikowano 12 546 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy (wystąpienie zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu, TIA, niestabilnej dławicy piersiowej lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) dotyczył 4,29% pacjentów z grupy przyjmującej ASA i 4,48% z grupy otrzymującej placebo (p=0,604). Ponadto, w grupie pacjentów przyjmujących ASA stwierdzono znamiennie częstsze występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy placebo (0,97% *vs.* 0,46%, p=0,0007). Badacze dokonali również analizy per protocol (PP), biorąc pod uwagę tylko tych pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń co do przyjmowania leku w co najmniej 60% (3 790 pacjentów w grupie ASA, 3 912 w grupie placebo). Stwierdzono znamienną statystycznie redukcję częstości występowania zawału mięśnia sercowego w grupie przyjmującej ASA (p=0,0014), nie stwierdzając jednocześnie istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego (p=0,076) [23].

McNeil i wsp. przeprowadzili w latach 2010–2014 badanie mające na celu ocenę wpływu małych dawek ASA na wydłużenie 5-letniego okresu przeżycia bez niepełnosprawności u osób starszych. W badaniu wzięło udział 19 114 pacjentów, w wieku co najmniej 70 lat (lub ≥65 lat wśród czarnoskórych i Latynosów), nieobciążonych chorobą sercowo-naczyniową, otępieniem i fizyczną niesprawnością. Badane osoby podzielono na dwie grupy – otrzymującą ASA w dawce 100 mg na dobę oraz otrzymującą placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie zgonu, otępienia lub przetrwałej niepełnosprawności. Wskaźnik częstości zgonów, otępienia lub przetrwałej niepełnosprawności wynosił 21,5 zdarzenia/1000osób/rok w grupie otrzymującej ASA oraz 21,2 zdarzenia/1000 osób/rok w grupie otrzymującej placebo (p=0,79). Poza tym, w grupie przyjmującej ASA stwierdzono istotnie częstsze występowanie poważnych krwotoków w porównaniu z grupą placebo (3,8% *vs.* 2,8%, p<0,001) [24].

ZJAWISKO OPORNOŚCI NA KWAS ACETYLOSALICYLOWY

Liczne przeprowadzone badania udowodniły znaczące korzyści wynikające ze stosowania ASA u chorych ze wskazaniami do leczenia przeciwpłytkowego. U osób regularnie zażywających lek w prewencji wtórnej choroby naczyniowej stwierdzono redukcję o około 25% częstości występowania zawałów serca i udarów mózgu w odniesieniu do osób niezażywających leku. Metaanaliza *Antiplatelets Trialist' Collaboration* obejmująca 195 badań randomizowanych i 135 tys. chorych z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazała, iż stosowanie ASA wiązało się z redukcją incydentów sercowo-mózgowo-naczyniowych (zgonu, wystąpienia udaru mózgu i zawału serca) o 22% w odniesieniu do grupy zażywającej placebo [25].

Mimo udowodnionych korzyści, około 10–20% pacjentów przyjmujących ASA jest narażonych na wystąpienie ponownego zdarzenia sercowo-mózgowo-naczyniowego, chociaż przyjmowali go w ciągu kolejnych 5 lat od ostatniego incydentu [25–27]. W związku z powyższym opisano zjawisko tzw. oporności na ASA. Częstość występowania oporności na ASA nie została jak do tej pory jednoznacznie określona. Zjawisko to opisywano u chorych po udarze mózgu (do 60% badanych), w miażdżycy kończyn dolnych (do 60%), w stabilnej chorobie wieńcowej (do 70%) i u chorych bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego (do 80%).

Obecnie używa się najczęściej synonimu „wysoka reaktywność płytek, mimo leczenia ASA" (HOPR – *high on-treatment platelet reactivity*). Najczęściej oporność na ASA rozpoznaje się wówczas, gdy u osoby regularnie zażywającej lek wystąpi nowy incydent zakrzepicy tętniczej (zjawisko to określa się jako oporność kliniczną) lub też na podstawie wyników badań laboratoryjnych (jest to tzw. oporność laboratoryjna lub biochemiczna) [28].

Jak wynika z większości przeprowadzonych badań oraz metaanaliz istnieje związek między opornością laboratoryjną a kliniczną, czyli częstszym występowaniem incydentów zakrzepowych u osób ze stwierdzoną opornością na ASA w testach laboratoryjnych [29–32]. Snoep i wsp. opracowali metaanalizę obejmującą 16 badań prospektywnych i kliniczno-kontrolnych, oceniających występowanie oporności na ASA przy pomocy różnych metod (agregometria optyczna, PFA-100, tromboelastografia, VerifyNow®, pomiar stężenia 11-dehydrotromboksanu B_2). Autorzy wykazali istotny wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej u osób opornych na ASA [29]. W badaniu Kamińskiej i wsp. w czasie obserwacji trwającej 6 miesięcy zaobserwowano niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe jedynie w grupie chorych ze stwierdzoną opornością na ASA przy pomocy metody agregometrii impedancyjnej i cytometrii przepływowej [30]. Również Chen i wsp. zaobserwowali istnienie zależności pomiędzy występowaniem zjawiska oporności na ASA a zwiększonym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń klinicznych w populacji 468 chorych ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca. [31]. W badaniu Hobikoglu i wsp. obecność oporności na ASA rozpoznanej na podstawie testu PFA-100 wiązała się z 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego u chorych przyjętych na oddział intensywnej terapii z powodu ostrego incydentu wieńcowego [33].

Gori i wsp. w swoim badaniu dotyczącym 1789 chorych z ostrym zespołem wieńcowym poddawanym przezskórnej angioplastyce wieńcowej z implantacją stentów do tętnic wieńcowych stwierdzili, że HOPR jest niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci z przyczyn sercowych oraz zakrzepicy w stencie w tej grupie chorych [34]. Gurigis i wsp. w swojej pracy poglądowej analizującej 22 prace dotyczące 2075 pacjentów z chorobą naczyń obwodowych wykazali, że występowanie HOPR wiąże się z istotnym ryzykiem wykrzepienia stentu oraz wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z symptomatyczną chorobą tętnic szyjnych [35].

Liu i wsp. wykazali istotnie częstsze występowanie HOPR wśród pacjentów ≥65 roku życia, obciążonych chorobą sercowo-naczyniową i zespołem metabolicznym, którzy przyjmowali ASA w dawce 75–100 mg na dobę, a zespół metaboliczny okazał się istotnym czynnikiem ryzyka HOPR w tej grupie chorych [36].

Istnieją także, nieliczne wprawdzie, doniesienia, których autorzy nie dostrzegli związku między zjawiskiem laboratoryjnej oporności na ASA a większym ryzykiem wystąpienia incydentu zakrzepowego [37,38].

PRZYCZYNY BRAKU WRAŻLIWOŚCI NA ASA

Jak do tej pory, mechanizmy zjawiska oporności na ASA nie zostały dokładnie poznane. Niektórzy autorzy wyróżniają oporność prawdziwą i pozorną. Uważa się, iż prawdziwa oporność na ASA jest opornością farmakodynamiczną, wynikającą ze zmiany w obrębie docelowego miejsca działania leku. Może być spowodowana np. zmianą konformacji przestrzennej COX-1 na skutek polimorfizmu genetycznego lub przejściowym zablokowaniem miejsca aktywnego enzymu przez inny lek [28]. Z kolei powodem oporności pozornej (czyli odwracalnej) mogą być różne inne czynniki, takie jak brak współpracy z pacjentem (zaprzestanie przyjmowania leku przez chorego, *non-compliance*), zbyt mała dawka leku, niewłaściwa postać ASA, interakcje z innymi lekami i substancjami.

Inni autorzy wymieniają następujące mechanizmy mogące wiązać się z opornością na ASA: farmakokinetyczne (np. czas stosowania leku, dawka leku, interakcje z innymi lekami), kliniczne (np. *non-compliance*, palenie papierosów), biologiczne (np. wzrost produkcji TXA_2 poprzez stymulację COX-2 w makrofagach i śródbłonku, przewlekły stan zapalny w ścianach naczyń obecny m.in. w miażdżycy prowadzący do nadmiernej ekspresji znacznie mniej wrażliwej COX-2, obecność receptorów aktywujących płytki na drodze niezależnej od ASA – np. CD40L, alternatywne drogi aktywacji płytek krwi jak przewlekła hiperkatecholaminemia, aktywacja płytek przez ADP, PAF, trombinę, zwiększona adhezja płytek do kolagenu, zwiększony obrót płytek krwi występujący w cukrzycy [39, 40] czy po zabiegach kardiochirurgicznych [41, 42]), genetyczne (polimorfizm genu COX-1, polimorfizm GpIIb/IIIa, polimorfizm receptora P_2Y_1) [43]. Uważa się, że przyczyną HOPR może być również zwiększona ekspresja białka MRP4 (*multidrug resistance protein 4*) w obrębie płytek krwi [44]

Obserwowano również związek pomiędzy hipercholesterolemią a występowaniem HOPR [45, 46]. W badaniu obejmującym 1045 pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą Kim i wsp. stwierdzili, że podwyższone stężenie cholesterolu nie-HDL jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej reaktywności płytek krwi, pomimo leczenia ASA w tej grupie chorych [47].

Pomimo prowadzonych od kilku lat badań, jak do tej pory brak jednoznacznych wytycznych dotyczących monitorowania funkcji płytek krwi u chorych zażywających ASA, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu. Laboratoryjne testy oceny czynności płytek krwi u chorych stosujących przewlekle leki przeciwpłytkowe (ASA, klopidogrel, tacagrelor, prasugrel) mają obecnie

ograniczone zastosowanie praktyczne i powinny być stosowane jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych lub trudnych terapeutycznych (sporadycznie mogą pomóc w decyzji, który lek przeciwpłytkowy wybrać). Niewskazane jest też rutynowe stosowania w/w testów laboratoryjnych w ocenie ryzyka krwawienia u osób stosujących przewlekle leki przeciwpłytkowe. W przypadku zastosowania testu laboratoryjnego zawsze należy interpretować jego wynik w kontekście obrazu klinicznego. Należy wybierać testy rekomendowane przez ekspertów (np. VerifyNow® czy też Multiplate®), nowoczesne, stosunkowo proste w wykonaniu i powtarzalne, jednakże dość drogie [48].

Podsumowując, obecnie w wytycznych towarzystw kardiologicznych i neurologicznych nie zaleca się rutynowego stosowania testów laboratoryjnych w celu orzekania, czy dany pacjent jest wrażliwy lub oporny na ASA.

PODSUMOWANIE

ASA jest jednym z najczęściej i najdłużej stosowanych leków. Aspiryna znalazła zastosowanie jako lek przeciwbólowy, przeciwzapalny, przeciwgorączkowy oraz przeciwpłytkowy. ASA jest stosowany w prewencji chorób sercowo-mózgowo-naczyniowych, w leczeniu ostrego zawału serca i ostrego udaru mózgu, niestabilnej choroby wieńcowej, po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego i angioplastyce naczyniowej. U części chorych lek ten jest nieskuteczny. Zjawisko to nazwano początkowo „opornością na ASA", a obecnie „wysoką reaktywnością płytek krwi, mimo stosowania ASA". Mimo prowadzonych od kilku lat badań, jak do tej pory brak jednoznacznych wytycznych dotyczących monitorowania funkcji płytek krwi u chorych zażywających ASA, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. Jack DB. One hundred years of aspirin. Lancet 1997; 350: 437-439.
2. Schrör K. Acetylsalicylic acid. Wiley-VCH 2009.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature 1971;231:232-235.
4. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature 1971;231:235-237.
5. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME et al. Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthesis: cDNA cloning, expression, mutagenesis, and gene chromosomal assignment. FASEB J 1991;5:2304-2312.
6. Loll PJ, Picot D, Gravito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthesis. Nat Struct Biol 1995;2:637-643.
7. Fitzgerald GA. Mechanism of platelet activation: Tromboxane A2, as an amplifying signal for other agonists. Am J Cardiol 1991;68:11B-15B.
8. Buchanan MR, Brister SJ. Effects of 13-HODE and other monohydroxides on integrin/ligand binding: implications for cell interactions. Adv Exp Med Biol 1997;433:265-269.
9. Lopez-Farre A., Caramelo C., Esteban A. i wsp. Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions: role of nitric oxide and endothelin-1. Circulation 1995; 91: 2080-2088.
10. Steer K, Wallace T, Bolton C, Hartog M. Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. Heart 1997;77:333-337.
11. Kral M, Herzig R, Sanak D et al. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2010;154:203-210.
12. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28:2375-2414.
13. Perk J, Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635–1701.
14. Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Tselepis AD. Acute and long-term antiplatelet therapy. Drug Today 2008;44:331-352.
15. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-177
16. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. Kardiol Pol. 2015;73(12):1207-1294.
17. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al.. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-2791.
18. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816.
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.
20. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 24-month data on blood pressure and tolerability. Blood Press. 1997;6:313–317.
21. Johnson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. J Intern Med. 2003;253:472-480.
22. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018 Aug 26. doi: 10.1056/NEJMoa1804988. [Epub ahead of print]
23. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Aug 26: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X
24. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018 Sep 16. doi: 10.1056/NEJMoa1800722. [Epub ahead of print]

25. Antithrombotic Trialist` Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
26. Greer DM. Aspirin and antiplatelet agent resistance: implications for prevention of secondary stroke. CNS Drugs 2010;24:1027-1040.
27. Postuła M, Kapłon A. Oporność na kwas acetylosalicylowy i jego kliniczne znaczenie. Kardiol Prakt. 2007;3.
28. Kamińska M, Musiał WJ, Osada J, Dąbrowska M. Problem „oporności" na leki przeciwpłytkowe. Terap Kardiodiabetol. 2009;4:28-33.
29. Snoep JD, Hovens MC, Eikenboom JC et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. Arch Intern Med. 2007;167:1593-1599.
30. Kamińska M, Osada J, Dąbrowska M, Kłoczko J, Kramkowski K, Musiał W. Ocena przeciwpłytkowego działania aspiryny wśród pacjentów po zawale serca leczonych PCI w obserwacji półrocznej - wyniki wstępne. Pol Przeg Kardiol. 2007;9:335-341.
31. Chen WH, Cheng X, Lee PY et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. Am J Med. 2007;120:631-635.
32. Zhang N, Wang Z, Zhou L. Aspirin resistance are associated with long-term recurrent stroke events after ischaemic stroke. Brain Res Bull. 2017;134:205-210
33. Hobikoglu GF, Norgaz T, Aksu H et al. The effect of acetylsalicylic acid resistance on prognosis of patients who have developed acute coronary syndrome during acetylsalicylic acid therapy. Can J Cardiol. 2007;23:201-206.
34. Gori AM, Grifoni E, Valenti R et al. High on- aspirin platelet reactivity predicts cardiac death in acute coronary syndrome patients undergoing PCI. Eur J Intern Med. 2016;30:49-54.
35. Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2017;66(5):1576-1586.
36. Liu L, Gao YH, Cao J et al. High prevalence of aspirin resistance in elderly patients with cardiovascular disease and metabolic syndrome. J Ger Cardiol. 2016;13:531-536.
37. Boncoraglio GB, Bodini A, Brambilla C, Corsini E, Carriero MR, Parati EA. Aspirin resistance determined with PFA-100 does not predict new thrombotic events in patients with stable ischaemic cerebrovascular disease. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111:270-273.
38. Christiaens L, Ragot S, Mergy J, Allal J, Macchi L. Major clinical vascular events and aspirin–resistance status as determined by the PFA-100 method among patients with stable coronary artery disease: a prospective study. Blood Coagulat Fibrinol. 2008;19:235-239.
39. Winocour PD. Platelet turnover in advanced diabetes. Eur J Clin Invest. 1994;24 (Suppl 1):34-37.
40. Rocca B, Santilli F, Pitocco D et al. Variability in the recovery rate of platelet cyclooxygenase activity during chronic therapy with low-dose aspirin in type 2 diabetes. Circulation. 2010; 122: A12233.
41. Zimmermann N, Wenk A, Kim U et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. Circulation. 2003; 108: 542-547.
42. Arazi HC, Doiny DG, Torcivia RS et al. Impaired antiplatelet effect of aspirin, inflammation and platelet turnover in cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010; 10: 863-867.
43. Grześk G, Koziński M, Pio Navarese E et al.. Kwas acetylosalicylowy – podstawa leczenia przeciwpłytkowego. Folia Cardiol Exc. 2011;6:49-61.
44. Mattiello T., Guerriero R., Lotti L.V., i wsp. Aspirin extrusion from human platelets through multidrug resistance protein-4-mediated transport: evidence of a reduced drug action in patients after coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(7): 752-761.
45. Szczeklik A, Musial J, Undas A et al. Inhibition of thrombin generation by aspirin is blunted in hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16:948-954.
46. Szczeklik A, Musial J, Undas A et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1286-1293.
47. Kim JD, Park CY, Ahn KJ et al. Non-HDL cholesterol is an independent risk factor for aspirin resistance in obese patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis. 2014;234(1):146-51.
48. Aradi D, Storey RF, Komócsi A et al. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2014;35(4): 209-215.

Konflikt interesów

Wszyscy Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Beata Łabuz-Roszak
Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
Wydział Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, Poland
tel: +48 605097110;
e-mail: broszak@sum.edu.pl

Nadesłano: 06.08.2018
Zaakceptowano: 05.11.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

ZNACZENIE UKŁADU KALIKREINA–KININY W CHOROBACH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

SIGNIFICANCE OF KALLIKREIN-KININ SYSTEM IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Izabela Stadnicka[1], Barbara Strzałka - Mrozik[2], Krzysztof Solarz[3], Antoni Stadnicki[4,5]
[1]SP ZOZ SZPITAL MSWIA W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA
[2]ZAKŁAD BIOLOGII MOLEKULARNEJ KATEDRY BIOLOGII MOLEKULARNEJ, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ W SOSNOWCU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, SOSNOWIEC, POLSKA
[3]ZAKŁAD PARAZYTOLOGII, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ W SOSNOWCU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, SOSNOWIEC, POLSKA
[4]KATEDRA PODSTAWOWYCH NAUK BIOMEDYCZNYCH, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ W SOSNOWCU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH., SOSNOWIEC, POLSKA
[5]SZPITAL WIELOSPECJALISTYCZNY W JAWORZNIE, JAWORZNO, POLSKA

STRESZCZENIE

Kalikreiny przez proteolizę kininongenu uwalniają kininy. Wywierają one swój biologiczny efekt poprzez aktywację konstytutywnego receptora bradykininy-2 (BR2) i indukowalnego przez cytokiny prozapalne receptora bradykininy-1 (BR1). Wyniki badań doświadczalnych i obserwacje kliniczne wskazują, że aktywacja układu kalikreina—kininy może mieć znaczenie w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), o różnorodnej manifestacji klinicznej, takich jak stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, padaczka, udar i nowotworory. Kininy mają zdolność rozszerzenia naczyń krwionośnych, wzrostu przepuszczalności naczyń, co przyczynia się do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg. Kininy modulują próg bólu, jak również uwalniają inne mediatory pozapalne; prostanoidy, cytokiny, wolne rodniki, tlenek azotu przez aktywowane komórki śródbłonka, leukocyty, astrocyty i komórki mikrogleju. Kininy biorą także udział w stymulacji angiogenezy i proliferacji komórek nowotworowych. Reakcje prozapalne prowadzą do uszkodzenia tkanki nerwowej i długotrwałych zaburzeń funkcji bariery krew—mózg. W modelach doświadczanych u zwierząt stwierdzono wzmożoną ekspresję genów i wzrost poziomu białek kalikreiny tkankowej, RB1 i RB2 w strukturach OUN. Z kolei antagoniści receptorów kinin, głównie przez blokadę RB1, zmniejszają odpowiedź zapalną w OUN. Z drugiej strony w modelach doświadczalnych dla nowotworów mózgu wykazano, że aktywacja RB1 i RB2 pośredniczy w odwracalnej przepuszczalności bariery krew-mózg, co ułatwia dostarczanie leku przeciwnowotworowego i może mieć efekt terapeutyczny.

SŁOWA KLUCZOWE: bradykinina, receptory kinin, RB1, RB2, OUN, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, padaczka, nowotwory OUN, antagoniści receptorów kinin

ABSTRACT

Kallikreins cleave kininogens to release kinins. Kinins exert their biological effect by activating constitutive bradykinin receptor-2 (BR2) and inducible by inflammatory cytokines bradykinin receptor-1 (BR1). Studies in animal models and some clinical observations indicate tat the activation of kallikrein – kinin system may have relevance to central nervous system (CNS) diseases, including multiple sclerosis, Alzheimer's disease, epilepsy as well as cerebral ischemia and neoplasmatic tumors. The actions of kinins include vasodilatation and increased vascular permeability may contribute to blood-brain barrier disruption. Kinins evoke pain, and stimulate of endothelial cells, white blood cells, astrocytes and microgia cells to release of prostanoids, cytokines, free radicals, nitric oxide. Kinins stimulate angiogenesis and proliferation of tumor cells. These events lead to neural tissue damage and long lasting disturbances in blood-brain barrier function. In animal models the overexpression of genes and proteins of tissue kallikrens, kininogen as well as RB1 and RB2 has been observed. Kinin receptors antagonists, especially B1R blockade decreased morphological and biochemical features of CNS inflammation. On the other hand in brain tumor models RB1 and RB2 activation has been shown to mediate reversible blood–brain barrier permeability to enhance anti-cancer drug delivery, which may have therapeutic potential.

KEY WORDS: bradykinin, kinin receptors, BR1, BR2, CNS, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, epilepsy, tumors of CNS, kinin receptors antagonists

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1615-1620

UKŁAD KALIKREINA-KININY

Kalikreiny są proteazami serynowymi dzielącymi się na dwa główne typy – kalikreinę tkankową (KT) i osoczową. Pojedynczy gen koduje kalikreinę osoczową, która jest syntetyzowana w wątrobie. KT jest kodowana przez wiele genów, o różnym poziomie ekspresji w poszczególnych tkankach [1]. Do osoczowego układu kalikreina–kininy (UKK) należy kininogen wielkocząsteczkowy, prekalikre-

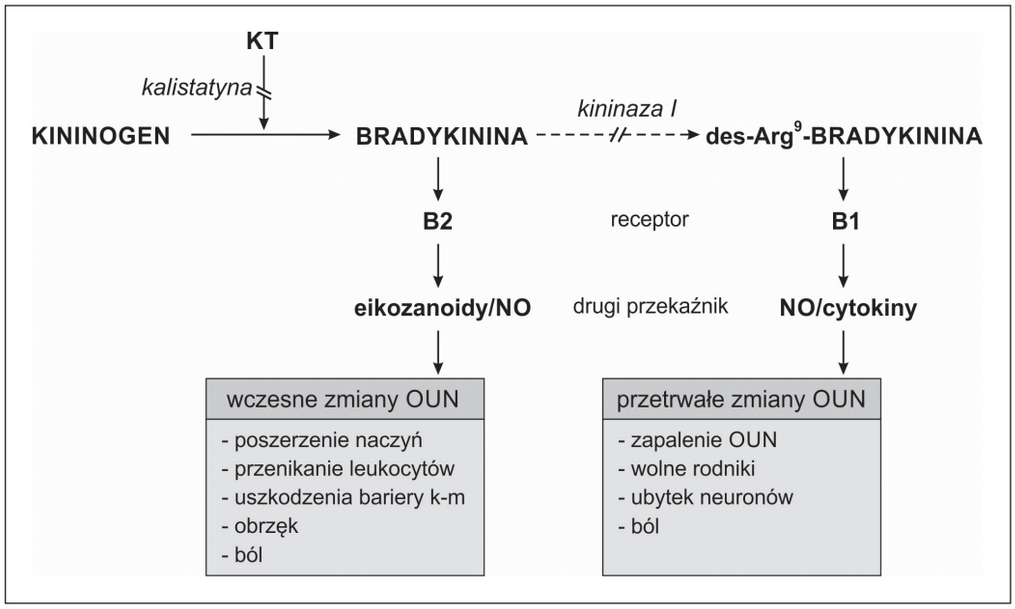
ina i czynniki krzepnięcia XII i XI. Wynikiem aktywacji prekalikreiny przez czynnik XII jest generowanie enzymu kalikreiny osoczowej, która ma zdolność proteolizy kininogenu z uwalnianiem bradykininy. Prekalikreina do kalikreiny może być również aktywowana przez enzym prolilkarboksypeptydazę (PRCP) na powierzchni śródbłonka [2]. Substratem dla KT syntetyzowanej w wielu tkankach jest kininogen (zarówno kininogen drobnocząsteczkowy jak wielkocząsteczkowy), którego degradacja prowadzi do uwalniania kinin, tj. kalidyny, ulegającej szybkiej przemianie do bradykininy. Receptory kinin kodowane są przez dwa odrębne geny położone u człowieka w chromosomie 14q32.1-32.2, które wykazują 36% podobieństwa w sekwencji aminokwasów. Głównym inhibitorem KT jest kalistatyna. Kininy są inaktywowane przez kininazy obecne w osoczu i tkankach. Odczepienie argininy z C-końca bradykininy przez kininazę I (karboksypeptydazę N) formuje aktywny metabolit bradykininy – des-Arg ^{9} bradykininę. Kininaza II, zwana również enzymem konwertującym angiotensynę (ACE) metabolizuje kininy do form nieaktywnych**.** Bradykinina i kalidina oraz ich aktywne metabolity, odpowiednio des-Arg^{9}-bradykinina i Lys-des-Arg^{9}-bradykinina wykazują powinowactwo do białek G, receptorów określanych jako receptor B2 (RB2) i receptor B1 (RB1). Receptory B2 są konstytutywnie obecne przede wszystkim w komórkach śródbłonka, które aktywowane przez bradykininę uwalniają substancje zwiększające przepuszczalność naczyń takie jak tlenek azotu i prostaglandyny. Jednak ekspresja RB2 może również wzrastać w ostrej fazie zapalenia tkanek, urazach tkanek i w nowotworach. Ekspresja RB1 natomiast jest indukowana w tkankach zmienionych zapalnie, pod wpływem urazu lub transformacji neoplazmatycznej poprzez endotoksyny bakteryjne i cytokiny prozapalne uwalniane w komórkach śródbłonka i leukocytach, takie jak interleukina-1 β (IL1- β) i czynnik martwicy nowotworów (TNF- α – *tumor necrosis factor – α*). Reakcje warunkujące ekspresję RB1 przez cytokiny są indukowane przez czynnik jądrowy – **κ**β (NF-**κ**β) i kinazy MAP (głównie p38 i JNK) [3]. Bradykinina powoduje rozluźnienie połączeń międzykomórkowych śródbłonka, przez co zwiększa przepuszczalność naczyń, a tym samym działa na zakończenia nerwów czuciowych obniżając próg bólowy. W przebiegu procesu nowotworowego kininy wykazują działanie mitogenne, mogą wpływać na proliferację, apoptozę, angiogenezę i tworzenie przerzutów [4]. Wzmożona angiogeneza przyczynia się do promocji przewlekłych stanów zapalnych i progresji nowotworów. Wyniki naszych wcześniejszych badań dokumentują zmianę profilu ekspresji receptorów kinin w tkankach jelita w przypadkach nieswoistych zapaleń jelit [5], w polipach jelita grubego [6] i raka jelita grubego [7].

KININY I RECEPTORY KININ W ZMIANACH PATOLOGICZNYCH OUN

W etiopatogenezie wielu chorób degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o różnorodnej manifestacji klinicznej podkreśla się znaczenie uszkodzenia bariery krew-mózg, co warunkuje gromadzenie komórek szeregu leukocytarnego i ich przenikanie do struktur OUN. Aktywacja komórek śródbłonka i leukocytów w naczyniach krwionośnych oraz astrocytów i komórek mikrogleju warunkują i promują zapalenie w tkankach OUN. Wśród mediatorów zapalenia takich jak cytokiny, eikozanoidy i wolne rodniki, uwalniane są także kininy [8, 9]. Wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach, jak też dotychczas nieliczne obserwacje kliniczne wskazują na potencjalne znaczenie kinin w patogenezie chorób degeneracyjnych, udarze i nowotworach OUN. Zastosowanie nowych generacji antagonistów RB1 i BR2 pozwala w modelach doświadczalnych precyzyjnie określić rolę kinin i ich receptorów. Kininy aktywując receptory RB2 i RB1 śródbłonka, mają zdolność poszerzania i wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnych i wzrostu ekspresji w ścianie naczyń cząsteczek adhezyjnych, co promuje przenikanie leukocytów przez barierę krew – mózg (Ryc.1) [10]. Kininy wywierają swoje działanie poprzez pobudzenie RB2 i RB1, których ekspresja wzrasta w limfocytach T, neutrofilach, komórkach dendrytycznych i astrocytach, modulując ich aktywację, proliferację i migrację [11]. Kininy odgrywają rolę w reakcjach warunkujących ból. Aktywując czuciowe włókna nerwowe, modulują one próg bólu. Uwalniając neuropeptydy, modulują próg bólu w nocyreceptorach [12]. Zastosowanie w badaniach eksperymentalnych agonistów i antagonistów receptorów kinin wskazuję, że bradykinina poprzez działanie na RB2 jest mediatorem wczesne fazy bólu, natomiast występowaniu bólu przewlekłego sprzyja działanie kinin poprzez RB1 [13, 14]. W dotychczasowych wynikach badań dotyczących OUN Mahabeer i wsp. [15] oceniali ekspresje genów KT i receptorów kinin; RB1 i RB2 w niezmienionych strukturach OUN. Autorzy ci stosując metodę RT- PCR wykazali ekspresje genów KT i receptorów kinin w neuronach podwzgórza, wzgórza, kory czołowej i neuronach rdzenia kręgowego. Obecność mRNA RB1 i mRNA RB2 stwierdzono również w komórkach śródbłonka wyścielających komory mózgu. Wyniki badań opublikowanych przez Bergamaschini i wsp. [16] wykazały w prawidłowym płynie mózgowo- rdzeniowym obecność białek – czynnika XII krzepnięcia i PRCP, które mają zdolność aktywowania prekalikreiny do kallikreiny osoczowej.

UDAR MÓZGU

Wzrost przepuszczalności naczyń dzięki rozluźnieniu połączeń pomiędzy endotelium i astrocytami odgrywa rolę w patogenezie udaru niedokrwiennego mózgu. Aktywacja komórek immunokompetentnych z generacją cytokin, jak również uwalnianie kinin prowadzi do obrzęku [17, 18]. Kunz i wsp. [19] zaobserwowali, że stopień obrzęku mózgu u pacjentów z udarem koreluje z poziomem bradykininy w płynie mózgowo- rdzeniowym. W modelu eksperymentalnym zastosowanie antagonisty RB2 (w mniejszym stopniu antagonisty BR1) ograniczało uszkodzenie bariery krew–mózg i hamowało wczesne zmiany zapalne wywołane niedokrwieniem [20]. Znaczenie kinin w modelu



Ryc. 1. Schemat możliwego udziału tkankowego układu kalikreina - kininy w stanach degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. KT- kalikreina tkankowa, NO- tlenek azotu, bariera k-m – bariera krew- mózg.

doświadczalnego niedokrwienia mózgu potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych u myszy zmodyfikowanych genetycznie z delecją kininogenu (brak uwalniania bradykininy), u których stwierdzono ograniczenie uszkodzenia mózgu w porównaniu z myszami grupy kontrolnej bez delecji kininogenu [21]. Podobne wyniki uzyskano u myszy z delecją RB1 w modelu niedokrwienia mózgu [22]. Wyniki badań na modelach doświadczalnych niedokrwienia mózgu sugerują, że wczesne zmiany patologiczne (uszkodzenie bariery krew–mózg), są zależne po części od aktywacji RB2, natomiast przetrwałe zmiany od aktywacji RB1.

STWARDNIENIE ROZSIANE

Stwardnienie rozsiane (SM – *sclerosis multiplex*) to przewlekła choroba OUN o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do degeneracji mieliny pokrywającej aksony neuronów. W patogenezie choroby istotne znaczenie ma nieszczelność bariery krew-mózg. W inicjacji procesu zapalnego główną rolę odgrywają limfocyty T, które kierują odpowiedź immunologiczną przeciwko mielinie. Najlepszym modelem eksperymentalnym SM jest alergiczne zapalenie mózgu i rdzenia (EAE – *encephalomyelitis*) wywołane u zwierząt, w którym dochodzi do demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego. W tym modelu stwierdzono ekspresję RB1 w strukturach OUN, jak również niespodziewanie, znacznie większą ekspresje RB1 niż RB2 w śródbłonku [23, 24]. Przed około 20 laty wykazano, że zastosowanie w tym modelu bradykininy i des- Arg-BK powodowało znaczny wzrost infiltracji makrofagów w obszarach ekspresji receptorów kinin, co sugeruje udział kinin **w** zmianach patomorfologicznych OUN [25]. Znaczenie działania kinin w poprzez aktywację RB1 zostało udokumentowane przez Gobel i wsp. [26], którzy wykazali podobny efekt u myszy EAE z delecją receptora RB1 (RB1 -/-). Ponadto zastosowanie w tym modelu selektywnego antagonisty RB1 (R715) zahamowało zmiany morfologiczne EAE. Natomiast aplikacja selektywnego antagonisty RB2 nie powodowała istotnego zmniejszenia zmian morfologicznych EAE. Bardziej szczegółowe wyniki badań w tym zakresie przedstawili Dutra i wsp [27]. Autorzy ci wykazali, że selektywny antagonista RB1 hamuje działanie limfocytów T CD4 (Th1 i Th17) w pierwszej fazie autoimmunologicznej reakcji limfocytów T przeciw mielinie, a w dalszej fazie hamuje aktywację astrocytów i progresję zapalenia. Dutra i wsp. [27] postulują, że działanie kinin poprzez stymulację RB1 odgrywa istotną rolę zarówno we wstępnej jak też przewlekłej fazie autoimmunologicznego zapalenia, a specyficzny antagonista RB1 może mieć potencjalne znaczenie terapeutyczne. Jednocześnie, niespodziewanie zdaniem badaczy, zastosowanie agonisty RB1 powoduje zmniejszenie aktywnej fazy zapalenia OUN, co sugeruje, że paradoksalnie zastosowanie agonisty w określonym stadium SM, może być korzystne.

Za udziałem kinin w patogenezie SM przemawiają wyniki badań klinicznych Prata i wsp. [28], którzy u chorych z SM wykazali zwiększoną ekspresje RB1 limfocytach T krążenia obwodowego i znamienne zmniejszenie RB1 w fazie remisji choroby. Podobne wyniki badań przedstawili Schulze i Topphoff [29], stwierdzając zależność pomiędzy wzrostem ekspresji genu RB1 w limfocytach T w krążeniu i zaostrzeniem objawów klinicznych choroby. Wyniki tych badań zostały potwierdzone w późniejszej ocenie przez Prata i wsp. [30]. Wskazuje ona na korelację pomiędzy wzrostem ekspresji RB1 w limfocytach i aktywnością kliniczną SM w ocenie skali sprawności intelektualnej u pacjentów z SM.

CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (AD – *Alzheimer's disease*) to nieuleczalna i postępująca choroba degeneracyjna OUN. Uszkodzenie bariery krew–mózg i ułatwione przenikanie limfocytów, zależne częściowo od aktywacji receptorów kinin śródbłonka, generuje odczyn zapalny w OUN, co może również mieć znaczenie w patogenezie tej choroby. Farrel i wsp. [31] w przedstawionej meta – analizie wykazali znamiennie zwiększoną przepuszczalność bariery krew-mózg u pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu z pacjentami grupy kontrolnej w podobnym przedziale wiekowym. W późniejszych badaniach Ashby i wsp. [32] udokumentowali, w ocenie pośmiertnej preparatów mózgu, znamiennie zwiększoną ekspresję prekalikreiny w korze czołowej w przypadkach choroby Alzheimera, w porównaniu z ekspresją mRNA prekalikreiny w grupie kontrolnej**.** Wyniki tych badań wskazują, że **w** chorobie Alzheimera osoczowy układ kalikreina–kininy może modulować przepływ krwi w naczyniach mózgu**.** Mechanizm degradacji neuronów w tej chorobie nie jest poznany, lecz zakłada się, że proteoliza prekursora białka β amyloidu (angl. amyloid prekursor protein, APP) do peptydów amyloidu A β 40 i A β 42, z akumulacją ich fragmentów w tkance nerwowej wzmaga i zmienia odpowiedź immunologiczną [33]. Produkty amyloidu aktywują astrocyty i komórki mikrogleju z generacją cytokin, tlenku azotu i rodników tlenowych, które powodują apoptozę neuronów [34]. Viel i wsp. [35] w wynikach badań doświadczalnych wykazali, że infuzja fragmentów B amyloidu powoduje ekspresję receptorów kinin w strukturach mózgu szczura, co sugeruje udział kinin w patogenezie tych zmian. Inni badacze [2, 36] wykazali, że złogi β amyloidu mają zdolność aktywacji czynnika XII układu krzepnięcia z jednoczesną aktywacją prekalikreiny osoczowej do kalikreiny, która przez proteolizę kininogenu uwalnia bradykininę. W modelu eksperymentalnym u myszy transgenicznych z ekspresją zmutowanego genu ludzkiego APP wykazano ekspresję RB1 w astrocytach hipokampa, a zastosowanie w tym modelu antagonisty RB1 redukowało zawartość złogów amyloidu [37]. Lemos i wsp. [38] na podstawie wyników badań własnych na modelach doświadczalnych u zwierząt wskazują, że ekspresja RB1 wiąże się z progresją zmian morfologicznych struktur OUN. Z drugiej strony stymulacja BR2 zwiększa przepuszczalność bariery krew - mózg, co może mieć efekt korzystny, bowiem podanie agonisty RB2 zwierzętom doświadczalnym z jednoczesnym zastosowaniem cyklosporyny, ułatwia przenikanie leku do OUN [39].

PADACZKA

Padaczka to choroba należąca do chorób degeneracyjnych OUN. W przypadku napadów padaczkowych, na skutek zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych w mózgu dochodzi do spontanicznych nieprawidłowych, nadmiernych i zsynchronizowanych wyładowań bioelektrycznych neuronów. Uszkodzenie bariery krew–mózg może powodować przenikanie substancji neurotoksycznych [40], a jednoczesna odpowiedź immunologiczna może prowokować drgawki i prowadzić do degeneracji neuronów, co odgrywa rolę w patogenezie padaczki.

Bregola i wsp. [41] w dwóch modelach doświadczalnych wykazali wzmożoną ekspresje RB1 w hipokampie i korze mózgowej u zwierząt doświadczalnych. Autorzy ci zaobserwowali zależność pomiędzy aktywacją RB1, a wzrostem poziomu kwasu glutaminowego (znamienny wzrost poziomu kwasu glutaminowego jest neurotoksyczny) w hipokampie i korze mózgu u szczurów, a wywołanymi drgawkami. Podobnie, w modelu eksperymentalnym epilepsji inicjowanym podaniem pilokarpiny, stwierdzono ekspresję RB2 i RB1 w hipokampie [42]. W tym samym modelu generowanym podaniem pilokarpiny, lecz u szczurów genetycznie zmodyfikowanych delecją RB1 [43], wykazano zahamowanie ubytku neuronów i redukcję potencjału drgawek. Wyniki tych badań wskazują na znaczenie aktywacji RB1 w przewlekłej fazie padaczki eksperymentalnej. Z kolei Rodi i wsp. [44] w ostrym modelu doświadczalnym padaczki inicjowanym przez kwas kinowy (wyciąg z czerwonych alg) wykazali, iż występujące drgawki zostały zablokowane przez podanie antagonisty RB2, co sugeruje, że aktywacja RB2 jest związana z wczesnymi zmianami patogenetycznymi epilepsji. Należy zauważyć, że w badaniach Perosa i wsp. [45], w ocenie pośmiertnej patomorfologicznej preparatów mózgu w przypadkach padaczki skroniowej wykazano znaczącą ekspresję RB1 i RB2 w hipokampie, w porównaniu z ekspresją receptorów kinin u zmarłych bez padaczki.

NOWOTWORY OUN

Glejaki (glioma) to najczęstsze nowotwory ośrodkowego układu nerwowego powstające w przemianie neoplazmatycznej komórek glejowych, które stanowią zrąb tkanki nerwowej. Około 75% glejaków to nowotwory szeregu gwiaździstego (astrocytoma), według stopnia złośliwości o małej (ang. low grade) dysplazji i dużej (ang. high grade) dysplazji - gwiaździak wielopostaciowy (glioblastoma) [46].

Raido i wsp. [47] oceniali lokalizację białek KT i receptorów kinin w guzach mózgu szeregu astrocytarnego stosując metody immunochistochemiczne. W niezmienionej tkance mózgu immunoreaktywne RB2 stwierdzono w neuronach kory, lecz nie w komórkach gleju. W nowotworach szeregu astrocytarnego wykazano zarówno immunoreaktywne RB2, jak również RB1; przy czym receptory B2 były zlokalizowane bliżej obwodu guza, a B1 wewnątrz komórkowo. Obecność receptorów B2 i B1 stwiedzono również w komórkach śródbłonka naczyń. W niedawno opublikowanych wynikach badań Nicoletti i wsp. [48] stosując metody immunochistochemiczne, wykazali większą ekspresję RB1 niż RB2 w glejakach o małej dysplazji. W ocenie *in vitro* na liniach korkowych U- 373 ludzkiego glioblastoma, wykazano obecność zarówno KT i kininogenu, jak również ekspresję receptorów kinin [49]. W innych badaniach *in vitro* Pillat i wsp [50] stosując linię komórkową glioblastoma U87-MG i linię komórek mezenchymalnych, wykazali

za pomocą cytometrii przepływowej, że stymulacja w tym układzie bradykiną powoduje zmniejszenie ekspresji RB1 i BR2 w komórkach mezenchymalnych z jednoczesnym wzrostem ekspresji obu receptorów kinin w komórkach glioblastoma. Wyniki tych badań sugerują udział bradykininy w progresji i inwazji nowotworu.

W nowotworach OUN kininy promują wzrost guza i powstanie przerzutów poprzez stymulowanie proliferacji [48] i angiogenezy [51]. Można więc sądzić, że wykazanie zależności molekularnych receptorów kinin, może okazać się pomocne w określeniu rokowania różnych nowotworów wywodzących się z gleju. Kininy poprzez stymulacje RB1 i RB2, jak również przez uwalniane ze śródbłonka naczyń tlenku azotu i prostaglandyny zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych, ułatwiając w ten sposób przerzuty oraz stymulują angiogenezę przyspieszają transport substancji odżywczych do komórek guza. Stąd zachodzi możliwość, że zastosowanie selektywnych antagonistów receptorów kinin może mieć korzystne działanie terapeutyczne. Z drugiej strony, możliwość kontrolowanego i ograniczonego zwiększenia przepuszczalności naczyń w barierze krew- mózg indukowanej przez kininy jest przedmiotem badań eksperymentalnych w aspekcie poszukiwania nowych metod leczenia guzów nowotworowych [**52**]. Należy podkreślić, że po części mała skuteczność chemioterapii w przypadkach glejaków zależy od trudności w penetracji poszczególnych leków przez barierę krew–mózg. Biorąc pod uwagę, że kininy istotnie zwiększają przepuszczalność naczyń, już kilkanaście lat temu, podjęto próbę stymulacji receptorów kinin przez agonistę – cereport w doświadczalnie wywołanym nowotworze mózgu u szczurów, co ułatwiało penetrację jednocześnie aplikowanych chemioterapeutyków i skutkowało znamiennie zwiększonym przeżyciem zwierzęcia [53]. Późniejsze badania [54] z wykorzystaniem modelu wywołanego glejaka u szczurów szczepu Fisher udokumentowały, że zastosowanie jednoczesnego agonisty RB1 i RB2 ułatwia przenikanie leku karboplatyny do guza i tkanki otaczającej, a tym samym zwiększa czas przeżycia zwierząt doświadczalnych. Ocenę działania selektywnych agonistów i antagonistów kinin przeprowadzono w badaniach doświadczalnych u myszy po aplikacji komórek glejaka – GL-261 do struktur ciała prążkowatego (striatum), oraz tego samego szczepu myszy z delecją RB1 i RB2. Jednoczesne podanie selektywnego antagonisty RB1 (SSR240612) i RB2 (HOE-40) powodowało znamienne zmniejszenie rozmiarów indukowanego guza z normalizacją ekspresji RB1. Przeciwnie, zastosowanie jedynie antagonisty RB1 nie redukowało wzrostu nowotworu, co następowało dopiero po blokadzie RB2 (HOE-40). Nadzieja na leczenie wspomagające nowotworów szeregu astrocytarnego wiąże się z zastosowaniem jednoczesnego antagonisty RB1 i RB2, co może hamować proliferację guza i angiogenezę. Z drugiej strony jednoczesne zastosowanie agonisty RB1 i RB2 ułatwia przenikanie niektórych leków chemioterapeutycznych do guza i tkanki otaczającej, co ma może mieć znaczenie lecznicze.

Podsumowując, w ostatnich kilkunastu latach nastąpił znaczący wzrost badań doświadczalnych na modelach zwierzęcych i w układach *in vitro* na modelach komórkowych, dotyczących udziału kinin i receptorów kinin w patogenezie chorób OUN. Wyniki badań doświadczalnych skłaniają do podjęcia dalszych badań przed klinicznych, również z nadzieją efektu terapeutycznego o ocenach klinicznych.

PIŚMIENNICTWO:

1. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. Pharmacol Rev. 1992;44:1-80.
2. Joseph K, Kaplan AP. Formation of bradykinin: a major contribution to the innate inflammatory response. Adv Immunol. 2005;86:159-208.
3. Colman RW. Contact activation (kallikrein – kinin) pathway: multiple physiologic and pathophysiologic activities. In: Colman RW, Marder VJ, Cloves. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Wiliams&Wilkins; 2006, 103 – 121.
4. Colman RW. Regulation of angiogenesis by the kallikrein-kinin system. Cur Pharmaceut Des. 2006;12:599-607.
5. Stadnicki A. Intestinal tissue killikrein – kinin system in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:545-654.
6. Żelawski W, Machnik G, Nowaczyk G et al. Expression and localization of kinin receptors in colorectal polyps. International Immunopharmacol. 2006; 6: 997 – 1002.
7. Stadnicka I, Plewka A, Klimacka-Nawrot E et al. Localization and protein levels of intestinal tissue kallikrein (ITK), kallistatn, and kinin receptors in colorectal cancer. IX Gastro-Conference, Berlin; 2017, Abs. p. 125.
8. Guevara-Lora I. Kinin-mediated inflammation in neurodegenerative disorders. Neurochem Int. 2012;61:72-78.
9. Fraser PA. The role of free radical generation in increasing cerebrovascular permeability. Free Radic Biol Med. 2011;51:967-977.
10. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson, E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. Nat Rev Neurosci. 2006;7:41-53.
11. Schulze-Topphoff U, Prat A, Bader M et al. Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. Int Immunopharmacol. 2008;8:155-160.
12. Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J et al. Kinins in pain and inflammation. Pain 2000;87:1-5.
13. Marceau F, Regoli D. Bradykinin receptor ligands: therapeutic perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3: 845-852.
14. Costa R, Motta EM, Dutra RC et al. Anti-nociceptive effect of kinin B(1) and B(2) receptor antagonists on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in mice. Br J Pharmacol. 2011;164:681-693.
15. Mahabeer R. Naidoo S. Raidoo DM. Detection of tissue kallikrein and kinin B1 and B2 receptor mRNAs in human brain by in situ RT-PCR. Metabol Brain Dis. 2000;15:325-35.
16. Bergamaschini L, Parnetti L, Pareyson D et al. Activation of the contact system in cerebro-spinal fluid of patients with Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord.1998;12:102-108.
17. Prat A, Biernacki K., Pouly S et al. Kinin B1 receptor expression and function on human brain endothelial cells. J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59:896-906.
18. Klasner B, Lumenta DB, Pruneau D et al. Therapeutic window of bradykinin B2 receptor inhibition after focal cerebral ischemia in rats. Neurochem Int. 2006;49:442-447.
19. Kunz M, Nussberger J, Holtmannspötter M et al. Bradykinin in blood and cerebrospinal fluid after acute cerebral lesions: correlations with cerebral edema and intracranial pressure. J Neurotrauma 2013;30:1638-1644.
20. Su J, Cui M, Tang Y et al. Blockade of bradykinin B2 receptor more effectively reduces postischemic blood–brain barrier disruption and cytokines release than B1 receptor inhibition. Biochem Biophys Res Commun. 2009;388:205-211.

21. Langhauser F, Göb E, Kraft P. Kininogen deficiency protects from ischemic neurodegeneration in mice by reducing thrombosis, blood-brain barrier damage, and inflammation. Blood 2012;120:4082-4092.
22. Albert-Weißenberger C, Sirén AL, Kleinschnitz C. Ischemic stroke and traumatic brain injury: the role of the kallikrein-kinin system. Prog Neurobiol. 2013;101-102:65-82.
23. Dutra RC. Kinin receptors: Key regulators of autoimmunity. Autoimmun Rev. 2017;16: 192-207.
24. Dutra RC, Bento AF, Leite DF et al. The role of kinin B1 and B2 receptors in the persistent pain induced by experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice: evidence for the involvement of astrocytes. Neurobiol Dis. 2013;54:82-93.
25. Raidoo DM, Bhoola KD. Pathophysiology of the kallikrein-kinin system in mammalian nervous tissues. Pharmacol Ther. 1998;79:105-127.
26. Gobel K, Pankratz S, Schneider-Hohendorf T et al. Blockade of the kinin receptor B1 protects from autoimmune CNS disease by reducing leukocyte trafficking. J Autoimmun. 2011;36:106-114.
27. Dutra RC, Leite DF, Bento AF et al. The role of kinin receptors in preventing neuroinflammation and its clinical severity during experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. PLoS One 2011, 6:e27875.
28. Prat A, Weinrib L, Becher B, Poirier J et al. Bradykinin B1 receptor expression and function on T lymphocytes in active multiple sclerosis. Neurology 1999; 53: 2087–2092.
29. Schulze-Topphoff U, Prat A, Bader M et al. Roles of the kallikrein/kinin system in the adaptive immune system. Int Immunopharmacol. 2008;8:155-160.
30. Prat A, Biernacki K, Saroli T et al. Kinin B1 receptor expression on multiple sclerosis mononuclear cells: correlation with magnetic resonance imaging T2-weighted lesion volume and clinical disability. Arch Neurol. 2005;62:795-800.
31. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. Neurobiol Aging. 2009; 30: 337–352.
32. Ashby EL , Love S, Kehoe PG. Assessment of activation of the plasma kallikrein-kinin system in frontal and temporal cortex in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurobiol Aging. 2012;33:1345-1355.
33. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid b-peptide. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8: 101–112.
34. Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CE. Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. J. Neuroimmunol. 2011;238:1-11.
35. Viel TA, Lima Caetano A, Nasello CL et al. Increases of kinin B1 and B2 receptors binding sited after brain infusion of amyloid-beta 1-40 peptide in rats. Neurobiol Aging 2008; 29: 1805-1814.
36. Zamolodchikov D, Chen ZL, Conti BA et al. Activation of the factor XII-driven contact system in Alzheimer's disease patient and mouse model plasma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:4068-4073.
37. Lacoste B, Tong XK, Lahjouji K et al. Cognitive and cerebrovascular improvements following kinin B1 receptor blockade in Alzheimer's disease mice. J Neuroinflammation. 2013;doi: 10.1186/1742-2094-10-57.
38. Lemos MT, Amaral FA, Dong KE et al. Role of kinin B1 and B2 receptors in memory consolidation during the aging process of mice. Neuropeptides 2010;44:163-168.
39. Borlongan CV, Emerich DF, Hoffer BJ et al. Bradykinin receptor agonist facilitates low-dose Cyclosporine-A protection against 6-hydroxydopamine neurotoxicity. Brain Res. 2002;956:211-220.
40. Kleen JK, Holmes GL. Brain inflammation initiates seizures. Nat Med. 2008;14:1309-1310.
41. Bregola G, Varani K, Gessi S et al. Changes in hippocampal and cortical B1 bradykinin receptor biological activity in two experimental models of epilepsy. Neuroscience 1999; 92: 1043–1049.
42. Argañaraz GA, Silva JA, Perosa SR et al. The synthesis and distribution of the kinin B1 and B2 receptors are modified in the hippocampus of rats submitted to pilocarpine model of epilepsy. Brain Res. 2004;1006:114-125.
43. Argañaraz AG, Perosa RS, Lencioni CE et al. Role of kinin B1 and B2 receptors in the development of pilocarpine model of epilepsy. Brain Res. 2004;1013:30-39.
44. Rodi D, Buzzi A, Barbieri M et al. Bradykinin B2 receptors increase hippocampal excitability and susceptibility to seizures in mice. Neuroscience 2013; 248C:392-402.
45. Perosa SR, Argañaraz GA, Goto EM et al. Kinin B1 and B2 receptors are overexpressed in the hippocampus of humans with temporal lobe epilepsy. Hippocampus 2007;17:26-33.
46. Szopa W. Burley WT, Kramer-Marek G, et al. Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives. 2017, Article ID 8013575, 13 pageshttps://doi.org/10.1155/2017/8013575.
47. Raidoo DM. Sawant S. Mahabeer R et al, Kinin receptors are expressed in human astrocytic tumour cells. Immunopharmacology 1999;43:255-263.
48. Nicoletti NF, Sénécal J, da Silva VD et al. Primary Role for Kinin B1 and B2 Receptors in Glioma Proliferation. Mol Neurobiol. 2017;54:7869-7882.
49. Guevara-Lora I, Blonska B, Faussner A, Kozik A. Kinin-generating cellular model obtained from human glioblastoma cell line U-373. Acta Biochim Pol. 2013;60:299-305.
50. Harford-Wright E, Lewis KM, Vink R. Towards drug discovery for brain tumours: interaction of kinins and tumours at the blood brain barrier interface. Recent Pat CNS Drug Discov. 2011;6:31-40.
51. Pillat MM, Oliveira MN, Motaln H et al. Glioblastoma-mesenchymal stem cell communication modulates expression patterns of kinin receptors: Possible involvement of bradykinin in information flow. Cytometry A. 2016;89:365- 375.
52. Xie Z, Shen Q, Xie C et al. Retro-inverso bradykinin opens the door of blood-brain tumor barrier for nanocarriers in glioma treatment. Cancer Lett. 2015;369:144-151.
53. Emerich DF, Dean RL, Marsh J et al. Intravenous cereport (RMP-7) enhances delivery of hydrophilic chemotherapeutics and increases survival in rats with metastatic tumors in the brain. Pharm Res. 2000;17:1212-1219.
54. Côté J, Savard, M, Neugebauer W et al. Dual kinin B1 and B2 receptor activation provides enhanced blood–brain barrier permeability and anticancer drug delivery into brain tumors. Cancer Biol Ther. 2013;14:806–811.

Konflikt interesów:
Wszyscy Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Antoni Stadnicki
Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych
ul. Kasztanowa 3, 41-205 Sosnowiec,
tel.32 2699830
e-mail: astadnic@wp.pl

Nadesłano: 04.10.2018
Zaakceptowano: 20.11.2018

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

PRAWO PACJENTA DO DOSTĘPU DO DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ A LEKARSKI OBOWIĄZEK JEJ UDOSTĘPNIENIA

THE PATIENT'S RIGHT TO ACCESS THE MEDICAL RECORDS AND THE DOCTOR'S OBLIGATION TO MAKE IT AVAILABLE

Małgorzata Paszkowska
ZAKŁAD PRAWA ADMINISTRACYJNEGO, WYŻSZA SZKOŁA INFORMATYKI I ZARZĄDZANIA W RZESZOWIE

STRESZCZENIE

Dokumentacja medyczna stanowi zapis procesu udzielania świadczeń zdrowotnych. Jest też podstawowym dowodem w postępowaniu sądowym przeciwko lekarzowi. Prawo wymaga szczególnych zasad ochrony dokumentacji medycznej. Pacjent ma ustawowe prawo dostępu do dokumentacji medycznej. Natomiast do standardów prawnych wykonywania zawodu lekarza należy prowadzenie dokumentacji medycznej, a także jej udostępnianie. Dokumentacja medyczna może być udostępniania tylko uprawnionym osobom i tylko w formach określonych prawem. Celem artykułu jest przedstawienie i analiza prawa pacjenta do dostępu do dokumentacji medycznej w aspekcie obowiązku lekarza jej udostępnienia i jako ustawowego standardu wykonywania zawodu lekarza.

SŁOWA KLUCZOWE: lekarz, ustawa, prawa pacjenta, dokumentacja medyczna, zabezpieczenie, dostęp, uprawnione osoby

ABSTRACT

Medical documentation is a record of the process of providing health services. It is also the basic evidence in legal proceedings against the doctor. The law requires specific rules for the protection of medical records. The patient has a statutory right to access medical records. The legal standards for practicing the medical profession include keeping medical records and making them available. Medical records may be made available only to authorized persons and in forms defined by law. The aim of the article is to present and analyze the patient's right to access medical records in the aspect of the doctor's obligation to provide it and as a statutory standard for practicing the medical profession.

KEYWORDS: doctor, Act, patient rights, medical records, security, access, authorized persons

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1621-1627

WSTĘP

W wykonywaniu zawodu lekarza zarówno w podmiocie leczniczym, jak i w prywatnym gabinecie (praktyce zawodowej) istotne znaczenie ma problematyka dokumentacji medycznej a w aspekcie pacjentów szczególnie zasady jej udostępniania. Lekarz musi wiedzieć, komu i w jakiej formie może udostępniać dokumentację medyczną. Jak wynika ze sprawozdania Rzecznika Praw Pacjenta dotyczącego przestrzegania praw pacjenta na terytorium RP w roku 2016 (ostatniego dostępnego publicznie) najwięcej problemów (naruszeń) dotyczyło dostępu do świadczeń zdrowotnych i dokumentacji medycznej. Jak stwierdzono w powyższym sprawozdaniu, podobnie jak w latach ubiegłych, w 2016 r. prawami pacjenta nieprzestrzeganymi w stopniu wysokim było prawo pacjenta do świadczeń zdrowotnych oraz prawo pacjenta do dokumentacji medycznej [1]. Liczba stwierdzonych naruszeń prawa pacjenta do dokumentacji w roku 2016 wyniosła 193. Liczba stwierdzonych naruszeń ww. prawa pacjenta pozostaje dokładnie na tym samym poziomie procentowym, co w 2015 roku, tj. 35% ogółu stwierdzonych naruszeń praw pacjenta. Powyższe dane dowodzą, że problematyka przedmiotowa jest bardzo istotna w praktyce i potrzebna jest wiedza wśród lekarzy na ten temat.

Problematyka dokumentacji medycznej uregulowana jest przede wszystkim w ustawie z dnia 6 listopada 2008 o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (tekst jedn.: Dz. U. z 2017, poz. 1317) zwanej w skrócie u.p.p. a także w wydanym na jej podstawie rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (Dz.U. z 2015 poz.2069) zwanym w skrócie r.d.m.

Ustawa z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta gwarantuje pacjentowi prawo dostępu do dokumentacji medycznej w odniesieniu do jego stanu zdrowia i świadczeń, jakie zostały mu udzielone. Bowiem zgodnie z art.23 powyższej ustawy pacjent ma prawo do dostępu do dokumentacji medycznej dotyczącej jego stanu zdrowia oraz udzielonych mu świadczeń zdrowotnych. Za pacjenta, zgodnie z definicją ustawową, uważać należy osobę zwracającą się o udzielenie świadczeń

zdrowotnych lub korzystającą ze świadczeń zdrowotnych udzielanych przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych lub osobę wykonującą zawód medyczny[2]. Prawa pacjenta związane są bezpośrednio z korzystaniem ze świadczeń zdrowotnych. Świadczenia zdrowotne są to działania służące zachowaniu, ratowaniu, przywracaniu lub poprawie zdrowia oraz inne działania medyczne wynikające z procesu leczenia lub przepisów odrębnych regulujących zasady ich wykonywania [3].

Prawa pacjenta stanowią jednocześnie prawne obowiązki personelu medycznego, w tym lekarzy. Jednym z podstawowych ustawowych obowiązków każdego lekarza wynikającym z pragmatyki zawodowej jest prowadzenie dokumentacji medycznej. Do ustawowych standardów wykonywania zawodu należy też udostępnianie dokumentacji medycznej. Zgodnie bowiem z art. 41 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (tekst jedn.: Dz.U. z 2018, poz.617) zwanej w skrócie u.z.l. lekarz ma obowiązek prowadzenia indywidualnej dokumentacji medycznej pacjenta. W świetle powyższego artykułu sposób prowadzenia i udostępniania dokumentacji medycznej przez lekarza określają przepisy ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta.

Obecnie (tj. od 25 maja 2018) pacjent może wnioskować o udostępnienie dokumentacji medycznej na podstawie ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (tak jak dotychczas) lub na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 roku w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych (ogólne rozporządzenie o ochronie danych), nazywanego w skrócie RODO(co stanowi nowość). Różne są zasady udostępnienia dokumentacji medycznej pacjentowi zależnie od podstawy prawnej.

Celem artykułu jest przedstawienie i analiza prawa pacjenta dostępu do dokumentacji medycznej w aspekcie obowiązku lekarza jej udostępnienia i jako ustawowego standardu wykonywania zawodu lekarza. W niniejszej pracy dokonano przede wszystkim analizy aktualnie obowiązujących norm prawnych zawartych w ustawie z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta i rozporządzeniu wykonawczym wydanym na jej podstawie. Ponadto dokonano analizy adekwatnych do tematu norm prawnych zawartych w ustawie z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty w zakresie standardów dotyczących dokumentacji medycznej a także przeanalizowano przepisy RODO w zakresie udostępniania przez administratora danych pacjenta. W pracy zastosowano metodę analityczno-syntetyczną, a także wykorzystano obserwacje praktyki związane z wieloletnim doświadczeniem zawodowym autorki w ochronie zdrowia.

POJĘCIE I RODZAJE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ

W przepisach prawa ochrony zdrowia nie ma obecnie niestety definicji dokumentacji medycznej. Określenie tego terminu znajdowało się natomiast w nieobowiązującej już ustawie o zakładach opieki zdrowotnej, gdzie za dokumentację medyczną uznawano dane i informacje medyczne odnoszące się do stanu zdrowia pacjenta lub udzielonych mu w zakładzie opieki zdrowotnej świadczeń zdrowotnych, gromadzone i udostępniane na zasadach określonych w ustawie o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [4]. Natomiast aktualne przepisy, a przede wszystkim ustawa o prawach pacjenta stanowią jedynie, iż pacjent ma prawo do dostępu do dokumentacji dotyczącej jego stanu zdrowia oraz udzielonych mu świadczeń zdrowotnych. Należy przyjąć, że dokumentacja medyczna to zbiór danych i informacji dotyczący procesu udzielania świadczeń zdrowotnych zawierający oznaczenie świadczeniodawcy i pacjenta [5]. Zbiór ten zawiera treści obejmujące generalnie identyfikację lekarza/udzielającego świadczeń zdrowotnych oraz pacjenta i opis udzielanych świadczeń zdrowotnych, a także oświadczenia woli pacjenta (np. zgodę na świadczenia). Dokumentacja medyczna jest bezspornie szczególnym zbiorem danych osobowych. Dane dotyczące zdrowia zawarte w dokumentacji medycznej podlegają zaostrzonemu rygorowi ochrony prawnej, ponieważ zaliczane są do kategorii danych osobowych wrażliwych.

Zgodnie z art. 25 u.p.p. dokumentacja medyczna powinna zawierać co najmniej:

1. oznaczenie pacjenta, pozwalające na ustalenie jego tożsamości:
a. nazwisko i imię (imiona),
b. datę urodzenia,
c. oznaczenie płci,
d. adres miejsca zamieszkania,
e. numer PESEL, jeżeli został nadany, w przypadku noworodka – numer PESEL matki, a w przypadku osób, które nie mają nadanego numeru PESEL – rodzaj i numer dokumentu potwierdzającego tożsamość,
f. w przypadku gdy pacjentem jest osoba małoletnia, całkowicie ubezwłasnowolniona lub niezdolna do świadomego wyrażenia zgody - nazwisko i imię (imiona) przedstawiciela ustawowego oraz adres jego miejsca zamieszkania,
2. oznaczenie podmiotu udzielającego świadczeń zdrowotnych ze wskazaniem komórki organizacyjnej, w której udzielono świadczeń zdrowotnych,
3. opis stanu zdrowia pacjenta lub udzielonych mu świadczeń zdrowotnych,
4. datę sporządzenia.

Podmioty lecznicze, jak i praktyki zawodowe mają ustawowy obowiązek prowadzenia dokumentacji medycznej obecnie alternatywnie w formie papierowej lub elektronicznej. Jednakże od 1 stycznia 2019 roku dokumentacja medyczna ma być prowadzona wyłącznie w formie elektronicznej. Do kwestii elektronicznej dokumentacji medycznej (EDM) odnosi się ustawa z dnia 28 kwietnia 2011 o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. 2017 poz. 1845 oraz 2018 poz. 697) oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 maja 2018 w sprawie rodzajów elektronicznej dokumentacji medycznej (Dz. U. 2018 poz. 941).

Każda dokumentacja medyczna powinna być prowadzona ściśle według zasad zawartych w przepisach, a przede wszystkim w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (Dz. U. z 2015 poz.2069). Przede wszystkim wpisu w dokumentacji dokonuje się niezwłocznie po udzieleniu świadczenia zdrowotnego, w sposób czytelny i w porządku chronologicznym. Każdy wpis w dokumentacji opatruje się oznaczeniem lekarza dokonującego wpisu. Wpis dokonany w dokumentacji nie może być z niej usunięty, a jeżeli został dokonany błędnie, skreśla się go i zamieszcza adnotację o przyczynie błędu oraz datę i oznaczenie osoby dokonującej adnotacji. Do dokumentacji indywidualnej wewnętrznej włącza się dokumentację udostępnioną przez pacjenta lub odnotowuje się zawarte w niej informacje istotne dla procesu diagnostycznego, leczniczego lub pielęgnacyjnego. W dokumentacji medycznej wpisuje się nazwę i numer statystyczny rozpoznania choroby, problemu zdrowotnego lub urazu, według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja Dziesiąta. W dokumentacji indywidualnej wewnętrznej zamieszcza się lub dołącza do niej:

1. oświadczenie pacjenta o upoważnieniu do uzyskiwania informacji o jego stanie zdrowia i udzielonych świadczeniach zdrowotnych, ze wskazaniem imienia i nazwiska osoby upoważnionej oraz danych umożliwiających kontakt z tą osobą,
2. oświadczenie pacjenta o upoważnieniu do uzyskiwania dokumentacji, ze wskazaniem imienia i nazwiska osoby upoważnionej,
3. oświadczenie pacjenta o wyrażeniu zgody na przeprowadzenie badania lub udzielenie innego świadczenia zdrowotnego.

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania (zwanym r.d.m.) określone zostały rodzaje dokumentacji medycznej. Przedmiotowy podział ma charakter powszechny i dotyczy całego systemu ochrony zdrowia. W świetle prawa podstawowymi rodzajami dokumentacji medycznej są:

1. dokumentacja indywidualna (wewnętrzna i zewnętrzna),
2. dokumentacja zbiorcza.

Zgodnie z przyjętą w r.d.m definicją dokumentacja indywidualna to dokumentacja dotycząca poszczególnych pacjentów korzystających ze świadczeń zdrowotnych. Natomiast dokumentacja zbiorcza to dokumentacja dotycząca ogółu pacjentów lub określonych grup pacjentów korzystających ze świadczeń zdrowotnych. Dokumentacja zbiorcza to m.in.: księgi przyjęć, księgi zabiegów, księgi raportów lekarskich, księgi bloku operacyjnego, księgi pracowni diagnostycznej.

W ramach indywidualnej r.d.m. wyodrębnia dokumentację:

a indywidualną wewnętrzną - przeznaczoną na potrzeby podmiotu udzielającego świadczeń zdrowotnych (np. historia choroby),
b. indywidualną zewnętrzną - przeznaczoną na potrzeby pacjenta korzystającego ze świadczeń zdrowotnych udzielanych przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych (np. skierowania, orzeczenie lekarskie).

W dokumentacji indywidualnej wewnętrznej dokonuje się wpisu o wydaniu dokumentacji indywidualnej zewnętrznej. Dokumentację tę, a w przypadku prowadzenia dokumentacji w postaci papierowej jej kopię lub dokładny opis, dołącza się do dokumentacji indywidualnej wewnętrznej. Poszczególne rodzaje dokumentacji medycznej związane są z rodzajem podmiotu wykonującego działalność leczniczą będącego ich wytwórcą (np. szpital, przychodnia, indywidualna praktyka lekarska). Przykładowo lekarz udzielający świadczeń zdrowotnych w ramach praktyki zawodowej prowadzi jedynie dokumentację indywidualną, która obejmuje dokumentację:

1. wewnętrzną w formie:
a. historii zdrowia i choroby lub karty noworodka,
b. karty obserwacji przebiegu porodu;
2. zewnętrzną w formie skierowania do szpitala lub innego podmiotu, skierowania na badania diagnostyczne lub konsultacje, karty przebiegu ciąży, książeczki zdrowia dziecka, zaświadczenia, orzeczenia lub opinii lekarskiej.

Zgodnie z § 73 r.d.m. dokumentacja wewnętrzna jest przechowywana przez podmiot, który ją sporządził (czyli np. w przychodni). Natomiast dokumentacja zewnętrzna w postaci zleceń lub skierowań jest przechowywana przez podmiot, który zrealizował zlecone świadczenie zdrowotne.

UDOSTĘPNIANIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ NA PODSTAWIE U.P.P.

Zgodnie z art. 23 u.p.p. pacjent ma prawo do dostępu do dokumentacji medycznej dotyczącej jego stanu zdrowia oraz udzielonych mu świadczeń zdrowotnych. Prawo dostępu pacjenta do dokumentacji medycznej dotyczącej jego stanu zdrowia oraz udzielonych mu świadczeń zdrowotnych jest ściśle związane z prawem do informacji o swoim stanie zdrowia, rozpoznaniu, metodach diagnostycznych i leczniczych, następstwach ich zastosowania albo zaniechania, wynikach leczenia, rokowaniu -art. 9 u.p.p. [6].

Analizując kwestię udostępniania dokumentacji medycznej, należy na początku zawsze zadać dwa podstawowe pytania, tj. komu i w jakiej formie można ją udostępnić? Lekarz może udostępnić dokumentację medyczną tylko osobom i podmiotom określonym ustawowo i tylko w formie określonej w ustawie z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Początkiem procedury udostępniania pozostaje zawsze wniosek/żądanie osoby zainteresowanej. Wniosek powyższy może mieć formę zarówno ustną, jak i pisemną. Ze względów praktycznych, a przede wszystkim dowodowych na przyszłość(w przypadku sporów) dobrze jest mieć opracowane formularze wniosków o udostępnienie dokumentacji medycznej (zawierające w szczególności: dane wnioskodawcy, pacjenta, wskazanie formy i zakresu udostępnienia dokumentacji oraz potwierdzenie odbioru). Generalnie kwestia udostępnienia dokumentacji medycznej powinna być w podmiotach leczniczych uporządkowana np. w formie

zarządzenia dyrektora dla ułatwienia personelowi realizacji przedmiotowego prawa w praktyce.

Zgodnie z art. 26 ustawy o prawach pacjenta dostęp do dokumentacji medycznej mają:
1. pacjent,
2. przedstawiciel ustawowy pacjenta,
3. osoba upoważniona przez pacjenta.

Podstawową osobą, która może wystąpić z żądaniem dostępu do dokumentacji jest sam pacjent, którego ona dotyczy pod warunkiem, że jest on pełnoletni i nieubezwłasnowolniony (w przeciwnym razie uprawniony jest jego przedstawiciel ustawowy). Za osoby małoletnie czynności prawne zasadniczo wykonują tzw. przedstawiciele ustawowi. Należy wyróżnić dwa rodzaje przedstawicieli ustawowych, tj.:
1. rodziców posiadających władzę rodzicielską (reprezentują oni interesy biologicznych i przysposobionych dzieci),
2. opiekunów prawnych wyznaczonych przez sąd (reprezentują oni interesy sierot oraz dzieci niepodlegających władzy rodzicielskiej, a także osób ubezwłasnowolnionych).

Prawo dostępu do dokumentacji ma również osoba, którą pacjent do tego upoważni, składając stosowne oświadczenie woli, które jest dołączane do dokumentacji indywidualnej wewnętrznej(czyli pełnomocnik pacjenta). Upoważnienie złożone przez pacjenta jest ważne przez cały okres przechowywania dokumentacji medycznej i nie wygasa automatycznie z chwilą opuszczenia przez pacjenta danego podmiotu leczniczego lub zakończenia udzielania świadczeń zdrowotnych. Przepisy nie określają kręgu osób, które mogą być upoważnione przez pacjenta. Pełnomocnikiem może być zarówno członek rodziny, jak i narzeczona czy kolega pacjenta. Pełnomocnik musi wykazać się upoważnieniem (złożonym w dokumentacji pacjenta lub nowym). Pacjent ma prawo w każdym czasie odwołać złożone przez siebie oświadczenie lub zmienić osobę umocowaną. Przepisy nie przewidują żadnej szczególnej formy upoważnienia przez pacjenta konkretnej osoby do udostępnienia jego dokumentacji medycznej. Pacjent może zatem udzielić upoważnienia ustnie albo pisemnie [7]. Zgodnie z § 8 r.d.m. w dokumentacji indywidualnej wewnętrznej zamieszcza się lub dołącza do niej m.in. oświadczenie pacjenta o upoważnieniu do uzyskiwania dokumentacji, ze wskazaniem imienia i nazwiska osoby upoważnionej. Podmiotem upoważnionym do wglądu w dokumentację medyczną po śmierci pacjenta jest osoba upoważniona przez pacjenta za życia do uzyskiwania wglądu w dokumentację lub osoba, która w chwili zgonu pacjenta była jego przedstawicielem ustawowym. Prawo wglądu należy uznać za jedną z form dostępu po śmierci pacjenta. W uzasadnieniu wyroku z dnia 13 lipca 2010 r. (IISAB/Rz 29/10) Wojewódzki Sąd Administracyjny w Rzeszowie stwierdził, że udostępnienie dokumentacji takiej osobie (upoważnionej przez pacjenta za życia) obejmuje wszystkie formy określone w art. 27 ustawy o prawach pacjenta, a więc – wgląd, sporządzenie kopii, wydanie oryginału za pokwitowaniem odbioru z zastrzeżeniem zwrotu Na takie szerokie rozumienie tego pojęcia wskazuje wykładnia systemowa i funkcjonalna. Ustawodawca w art. 26 ust. 2 ustawy o prawach pacjenta użył co prawda terminu „prawo wglądu w dokumentację medyczną", w przypadku osoby upoważnionej przez zmarłego pacjenta, jednak zakładając racjonalność ustawodawcy nie sposób uznać, że jego celem było zawężenie uprawnień do udostępnienia dokumentacji jedynie do zapoznania się z nią przez osobę upoważnioną przez zmarłego pacjenta. WSA w Rzeszowie zasadnie przyjął, iż upoważnienie przez pacjenta konkretnej osoby do udostępnienia jej dokumentacji medycznej ma taki skutek, że w przypadku śmierci pacjenta osoba upoważniona wstępuje w jego prawa w zakresie udostępnienia dokumentacji medycznej [8].

Poza wyżej wskazanymi osobami prawo dostępu do dokumentacji medycznej mają także ustawowo określone podmioty, bowiem lekarz powinien udostępnić dokumentację medyczną również m.in.: podmiotom udzielającym świadczeń zdrowotnych, jeżeli dokumentacja ta jest niezbędna do zapewnienia ciągłości świadczeń zdrowotnych (np. innemu lekarzowi leczącemu pacjenta), NFZ, organom samorządu zawodów medycznych, ministrowi zdrowia, sądom, prokuraturom, lekarzom sądowym i rzecznikom odpowiedzialności zawodowej, organom rentowym (ZUS, KRUS) oraz zespołom do spraw orzekania o niepełnosprawności (PCPR), w związku z prowadzonym przez nie postępowaniem, a także zakładom ubezpieczeń (np. PZU itp.), ale wtedy tylko za zgodą pacjenta. Kwestia udostępnienia dokumentacji uprawnionym organom pozostaje jednakże poza zakresem niniejszego artykułu (skoncentrowano się bowiem tylko na prawie pacjenta).

Lekarz nie może udostępniać dokumentacji medycznej w dowolny sposób. Katalog form udostępniania dokumentacja ma charakter zamknięty i jest określony ustawowo. W świetle art. 27 u.p.p. dokumentacja medyczna może być udostępniana:
1. do wglądu, w tym także do baz danych w zakresie ochrony zdrowia, w miejscu udzielania świadczeń zdrowotnych, z wyłączeniem medycznych czynności ratunkowych, albo w siedzibie podmiotu udzielającego świadczeń zdrowotnych, z zapewnieniem pacjentowi lub innym uprawnionym organom lub podmiotom możliwości sporządzenia notatek lub zdjęć,
2. przez sporządzenie jej wyciągu, odpisu, kopii lub wydruku,
3. przez wydanie oryginału za potwierdzeniem odbioru i z zastrzeżeniem zwrotu po wykorzystaniu, na żądanie organów władzy publicznej albo sądów powszechnych, a także w przypadku gdy zwłoka w wydaniu dokumentacji mogłaby spowodować zagrożenie życia lub zdrowia pacjenta,
4. za pośrednictwem środków komunikacji elektronicznej,
5. na informatycznym nośniku danych.

Zmianą przepisów obowiązującą od 2017 roku jest dopuszczona w ustawie możliwość sporządzania przez pacjenta notatek i robienia zdjęć dokumentacji, a także ograniczenia w zakresie wydawania oryginału dokumentacji.

Nowelizacja z marca 2017 ustawy o prawach pacjenta wypełniła zasadnie lukę w zakresie pojęć bezpośrednio związanych z formami udostępniania dokumentacji me-

dycznej. Dotychczas bowiem nie było ustawowej definicji w sferze ochrony zdrowia: wyciągu, odpisu oraz kopii a formy takie istniały. Zgodnie ze zmienionym art. 3 pkt 8,9,10 u.p.p.:

a. wyciąg to skrótowy dokument zawierający wybrane informacje lub dane z całości dokumentacji medycznej,
b. odpis to dokument wytworzony przez przepisanie tekstu z oryginału dokumentacji medycznej z wiernym zachowaniem zgodności co do treści z oryginałem,
c. kopia to dokument wytworzony przez odwzorowanie oryginału dokumentacji medycznej, w formie kserokopii albo odwzorowania cyfrowego (skanu).

Zdjęcia rentgenowskie wykonane na kliszy, przechowywane przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych, są udostępniane za potwierdzeniem odbioru i z zastrzeżeniem zwrotu po wykorzystaniu.

Dokumentacja medyczna prowadzona w postaci papierowej może być udostępniona przez sporządzenie kopii w formie odwzorowania cyfrowego (skanu) i przekazanie za pośrednictwem środków komunikacji elektronicznej lub na informatycznym nośniku danych, na żądanie pacjenta lub innych uprawnionych organów lub podmiotów, jeżeli przewiduje to regulamin organizacyjny podmiotu udzielającego świadczeń zdrowotnych.

Forma udostępnienia dokumentacji powinna zasadniczo wynikać z woli pacjenta. W praktyce sporządza się przede wszystkim kserokopie dokumentacji medycznej, natomiast w przypadku EDM wydruki z systemu informatycznego stosowanego w podmiocie wykonującym działalność leczniczą. Pacjent ma prawo żądać wydania kopii całej historii choroby.

Podmiot wykonujący działalność leczniczą powinien udostępnić dokumentację podmiotom i organom uprawnionym bez zbędnej zwłoki. W praktyce należy przyjąć udostępnienie w tym samym, a najpóźniej w następnym dniu. W przypadku udostępnienia dokumentacji poprzez wydanie oryginału należy pozostawić kopię lub pełny odpis wydanej dokumentacji. W przypadku gdy udostępnienie dokumentacji nie jest możliwe, odmowę przekazuje się w postaci papierowej lub elektronicznej, zgodnie z żądaniem uprawnionego organu lub podmiotu. W każdym przypadku wymagane jest podanie przyczyny odmowy!

Za udostępnienie dokumentacji medycznej, ale tylko w formie wyciągów, odpisów, kopii lub wydruków i udostępnienia na informatycznym nośniku danych podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych może (ale nie musi) pobierać opłatę. Opłaty za udostępnienie dokumentacji medycznej w sposób wyżej wskazany ustala podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych (jego kierownik w regulaminie organizacyjnym), jednakże nie mogą one przekroczyć wysokości kwot ustawowo określonych (kwoty te stanowią maksymalny pułap ceny). Zgodnie z ustawą o prawach pacjenta maksymalna wysokość opłaty za:

1. jedną stronę wyciągu albo odpisu dokumentacji medycznej – nie może przekraczać 0,002,
2. jedną stronę kopii albo wydruku dokumentacji medycznej – nie może przekraczać 0,00007,
3. udostępnienie dokumentacji medycznej na informatycznym nośniku danych – nie może przekraczać 0,0004 – przeciętnego wynagrodzenia w poprzednim kwartale, ogłaszanego przez Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski" . Wysokość powyższych opłat uwzględnia podatek od towarów i usług, jeżeli na podstawie odrębnych przepisów usługa jest opodatkowana tym podatkiem.

Przykładowo obecnie opłata za jedną stronę kserokopii dokumentacji medycznej nie powinna przekraczać około 30 groszy. Opłata za udostępnienie dokumentacji medycznej ma charakter jawny i musi być podana do wiadomości pacjentów. W siedzibie i na stronie internetowej podmiotu wykonującego działalność leczniczą powinien zostać zamieszczony wyciąg z regulaminu organizacyjnego m.in. dotyczący opłat ponoszonych przez pacjentów za udostępnienie dokumentacji medycznej. Opłatę za udostępnienie dokumentacji ponosi wnioskodawca (tj. osoba występująca z żądaniem udostępnienia dokumentacji).

W sprawach świadczeń przewidzianych w ustawie o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych udostępnienie dokumentacji medycznej dla ZUS jest nieodpłatne. Ponadto świadczeniodawca sporządzający dokumentację medyczną dotyczącą diagnostyki onkologicznej lub leczenia onkologicznego ma obowiązek sporządzić i przekazać nieodpłatnie kopię tej dokumentacji świadczeniobiorcy posiadającemu kartę diagnostyki i leczenia onkologicznego jako załącznik do tej karty.

UDOSTĘPNIANIE DOKUMENTACJI MEDYCZNEJ NA PODSTAWIE RODO

Od 25 maja 2018 roku w Polsce oraz w pozostałych państwach Unii Europejskiej obowiązuje bezpośrednio rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 roku w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych (ogólne rozporządzenie o ochronie danych), nazywane w skrócie RODO. Wprowadza ono rygorystyczne wymogi w zakresie ochrony danych osobowych. RODO ma zastosowanie do przetwarzania danych osobowych w sposób całkowicie lub częściowo zautomatyzowany oraz do przetwarzania w sposób inny niż zautomatyzowany danych osobowych stanowiących część zbioru danych lub mających stanowić część zbioru danych. Dotyczy ono wszystkich organizacji, w tym podmiotów leczniczych, w których przetwarzane są dane osobowe i wprowadza nowe obowiązki związane z wysokimi standardami ochrony danych osobowych. Wymaga ono realizacji wielu nowych zasad przez podmioty przetwarzające dane osobowe, w tym także przez podmioty wykonujące działalność leczniczą. RODO definiuje dane osobowe jako informacje o zidentyfikowanej lub możliwej do zidentyfikowania osobie fizycznej, tj. osobie, którą można bezpośrednio lub pośrednio zidentyfikować, w szczególności na podstawie identyfikatora takiego jak imię i nazwisko, numer identyfikacyjny (np. PESEL), dane o lokalizacji, identyfikator internetowy lub jeden bądź kilka szczególnych czynników określających fizyczną, fizjolo-

giczną, genetyczną, psychiczną, ekonomiczną, kulturową lub społeczną tożsamość osoby fizycznej.

Rozporządzenie, definiuje również pojęcie danych dotyczących zdrowia. Zgodnie z pkt 35 preambuły RODO za takie dane uważane są wszystkie dane o stanie zdrowia osoby, której dane dotyczą, ujawniające informacje o przeszłym, obecnym lub przyszłym stanie fizycznego lub psychicznego zdrowia konkretnej osoby. Unijny ustawodawca zalicza do danych medycznych także informacje pochodzące z badań laboratoryjnych lub lekarskich części ciała bądź płynów ustrojowych, w tym, co jest nowością, dane genetyczne i próbki biologiczne oraz wszelkie informacje, na przykład o chorobie, niepełnosprawności, ryzyku choroby, historii medycznej, leczeniu klinicznym lub stanie fizjologicznym lub biomedycznym osoby, której dane dotyczą, niezależnie od ich źródła, którym może być na przykład lekarz lub inny pracownik służby zdrowia, szpital, urządzenie medyczne lub badanie diagnostyczne *in vitro*.

Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 roku w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych wprowadza szczególne uprawnienia osób, których dane są przetwarzane i dotyczą one także pacjentów podmiotów leczniczych i praktyk zawodowych lekarskich. W związku z powyższym rozporządzeniem pacjent podmiotu wykonującego działalność leczniczą ma m.in. prawo do: dostępu do danych oraz sprostowania i uzupełnienia danych.

Na podstawie art. 15 RODO osoba, której dane dotyczą (np. pacjent), jest uprawniona do uzyskania od administratora potwierdzenia, czy przetwarzane są dane osobowe jej dotyczące, a jeżeli ma to miejsce, jest uprawniona do uzyskania dostępu do nich. W świetle RODO „przetwarzanie" oznacza operację lub zestaw operacji wykonywanych na danych osobowych lub zestawach danych osobowych w sposób zautomatyzowany lub niezautomatyzowany, taką jak: zbieranie, utrwalanie, organizowanie, porządkowanie, przechowywanie, adaptowanie lub modyfikowanie, pobieranie, przeglądanie, wykorzystywanie, ujawnianie poprzez przesłanie, rozpowszechnianie lub innego rodzaju udostępnianie, dopasowywanie lub łączenie, ograniczanie, usuwanie lub niszczenie. Pojęcie „administrator" oznacza natomiast osobę fizyczną lub prawną, organ publiczny, jednostkę lub inny podmiot, który samodzielnie lub wspólnie z innymi ustala cele i sposoby przetwarzania danych osobowych; jeżeli cele i sposoby takiego przetwarzania są określone w prawie Unii lub w prawie państwa członkowskiego, to również w prawie Unii lub w prawie państwa członkowskiego może zostać wyznaczony administrator lub mogą zostać określone konkretne kryteria jego wyznaczania. Przykładem administratora jest pracodawca, podmiot leczniczy, praktyka zawodowa lekarska.

Prawo pacjenta do dostępu do danych jest prawem odrębnym od prawa do informacji o swoim stanie zdrowia wynikającym z art. 9 ustawy z dnia 6 listopada 2008 o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta oraz odrębnym od prawa do dostępu do dokumentacji medycznej z art. 23 ustawy dnia 6 listopada 2008 o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Pacjent może swobodnie wybrać, z jakiej podstawy prawnej wnioskuje o dostęp do informacji na jego temat przetwarzanych przez podmiot wykonujący działalność leczniczą. Na żądanie administrator dostarcza osobie, której dane dotyczą, kopię danych osobowych podlegających przetwarzaniu. Po raz pierwszy należy to zrobić nieodpłatnie, natomiast za każdy następny raz można pobierać opłatę. Formą udostępnienia na podstawie RODO będzie przede wszystkim kserokopia dokumentacji papierowej lub wydruk z systemu informatycznego świadczeniodawcy. Należy dodać, iż na stronie internetowej Ministerstwa Cyfryzacji dostępny jest przewodnik po RODO w służbie zdrowia, gdzie m.in. poruszono kwestię upoważnień do dostępu do dokumentacji medycznej [9].

PODSUMOWANIE

Świadczeniodawca musi zapewnić odpowiednie warunki zabezpieczające dokumentację medyczną przed zniszczeniem, uszkodzeniem lub utratą i dostępem osób nieupoważnionych, a także umożliwiające jej wykorzystanie bez zbędnej zwłoki. Chodzi tu zarówno o warunki technicznie np. odpowiednie i dobrze zabezpieczone szafki, jak i organizacyjne np. uniemożliwienie wglądu do dokumentacji innym osobom niż uprawnione. Dokumentację należy zabezpieczyć m.in. przed wodą, ogniem, niewłaściwą temperaturą, gryzoniami itp. Ochronie podlegają wszelkie dane zawarte w dokumentacji medycznej, a nie tylko dane związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące udzielonych pacjentowi świadczeń zdrowotnych. Szczególnego zabezpieczenia wymaga dokumentacja elektroniczna m.in. regularnego tworzenia kopii zapasowych. Udostępnianie dokumentacji medycznej służy realizacji prawa dostępu do informacji o stanie zdrowia pacjenta. Prawo to przysługuje w pierwszej kolejności pacjentowi, którego dokumentacja dotyczy.

Lekarz powinien bezspornie prowadzić dokumentację medyczną na zasadach prawem określonych oraz dbać o jej ochronę. Pacjent ma prawo dostępu do dokumentacji medycznej a lekarz ma obowiązek jej udostępnienia. Dokumentacja medyczna może być udostępniona tylko określonym prawem podmiotom i w określonej prawem formie. Udostępnienie dokumentacji w niektórych formach może mieć charakter odpłatny, ale tylko do określonej przepisami wysokości. Po zmianie stanu prawnego od 25 maja 2018 nie można zapominać o nowym trybie udostępniania dokumentacji medycznej tj. na podstawie RODO. Takie same zasady udostępniania dokumentacji medycznej obowiązują lekarza zarówno w podmiocie leczniczym jak i w prywatnym gabinecie.

Prawidłowej realizacji prawa pacjenta do dokumentacji medycznej sprzyjają szkolenia personelu w przedmiotowym zakresie oraz stworzenie odpowiednich procedur podawanych do wiadomości pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sprawozdanie RPP dotyczące przestrzegania praw pacjenta na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej za okres od dnia 1 stycznia 2016 r. do dnia 31 grudnia 2016 r.

2. Art. 3 ust. 1 pkt 4 ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. T. jedn. Dz. U. 2017; poz. 1318.
3. Art.2 ust. 1 pkt 10 ustawy z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej. T. jedn. Dz.U. 2018; poz. 160.
4. Art. 18d, ust. 1 pkt 5 ustawy z dnia 30 sierpnia 1991 r., o zakładach opieki zdrowotnej. Dz. U.2010; nr 96, poz. 620.
5. Paszkowska M. Prawo dla lekarzy. Warszawa: DIFIN; 2016.
6. Karkowska D. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta. Komentarz wyd.III. Warszawa:LEX; 2016.
7. Zimna T. Dokumentacja medyczna-udostępnianie informacji. Komentarz praktyczny.SIP.LEX.
8. http://orzeczenia.nsa.gov.pl/doc/A131A0DD94.
9. www.gov.pl/documents/31305/436699/PRZEWODNIK_PO_RODO_w_służbie_zdrowia.pdf/9799781b-694e-2183-8e28-0283a50c8991.

Konflikt intresów:
Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY
Małgorzata Paszkowska
Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie
Zakład Prawa Administracyjnego
ul. Sucharskiego 2, 35-225 Rzeszów
mail: mpaszkowska@wsiz.rzeszow.pl

Nadesłano: 27.09.2018
Zaakceptowano: 11.10.2018

 © Wydawnictwo Aluna

PRACA POGLĄDOWA
REVIEW ARTICLE

WITAMINA D - PERSPEKTYWA GERIATRY

VITAMIN D - A GERIATRIC POINT OF VIEW

Aleksandra Bełz[1], Mateusz Stolecki[2], Marek Kudła[3], Joanna Głogowska-Szeląg[1]
[1]ZAKŁAD PATOFIZJOLOGII, KATEDRA PATOFIZJOLOGII I ENDOKRYNOLOGII, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, ZABRZE, POLSKA
[2]KATEDRA I ODDZIAŁ KLINICZNY GINEKOLOGII, POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, BYTOM, POLSKA
[3]KATEDRA I ODDZIAŁ KLINICZNY PERINATOLOGII I GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, TYCHY, POLSKA

STRESZCZENIE

Pacjenci w podeszłym wieku, poprzez styl życia i niedostateczną podaż w diecie, częściej niż reszta populacji narażeni są na niedobór witaminy D. Jest to powszechne zjawisko w Polsce i na świecie. Witamina D wpływa na funkcjonowanie wielu różnych narządów. Jej niedobór może być przyczyną zaburzeń mineralizacji kości, osteomalacji i osteoporozy, osłabienia siły mięśniowej, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia ryzyka upadków. Opisuje się też wpływ na zwiększoną zapadalność na choroby układu krążenia, cukrzycę typu 2 oraz funkcje poznawcze. Niezwykle ważna jest suplementacja. W grupie seniorów zaleca się ją przez cały rok, z dostosowaniem dawki witaminy D do wieku i masy ciała. Oznaczanie poziomu witaminy D przed rozpoczęciem suplementacji nie jest konieczne. Należy pamiętać o właściwej ekspozycji na słońce. Leczenie niedoboru powinno być intensywne i trwać kilka miesięcy. Dawki chociaż wysokie, rzadko wywołują działania niepożądane.

SŁOWA KLUCZOWE: witamina D, podeszły wiek, osteoporoza, sarkopenia, suplementacja

ABSTRACT

Elderly people more often suffer from vitamin D insufficiency. It is caused by insufficient supply with diet and scarce sun exposure, due to life style. This is a very common situation in Poland and worldwide. Vitamin D influences functioning of many various organs. Its deficiency may cause bone mineralization disorders, osteomalacia, osteoporosis, muscle weakening, which can result in higher risk of falls. Its influence on cardiovascular diseases, type 2 diabetes and cognitive functions is widely discussed.
Supplementation is crucial in elderly population. It should be administrated all year, with adjustement of dose to age and weight. Initial blood concentration is not required. An appropriate sun exposure is recommended. Treatment of vitamin D deficiency should be intensive and last for several months. Although the doses are high, no adverse effects were observed.

KEYWORDS: vitamin D, elderly, osteoporosis, sarcopenia, supplementation

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1628-1631

WSTĘP

Niedobór witaminy D szacowany na około 90% u osób dorosłych, jest powszechny w wielu krajach, w tym również w Polsce [1, 2]. Obserwacje wskazują, że w grupie osób starszych szczególnie narażone są kobiety [3]. W związku z narastającym problemem w ciągu ostatnich kilku lat opublikowano liczne rekomendacje polskich i zagranicznych ekspertów różnych specjalności dotyczące tego zagadnienia [4–6].

PRZYCZYNY NIEDOBORU WITAMINY D

Witamina D to biologicznie dwa związki: witamina D2 czyli ergokalcyferol, obecna w roślinach oraz witamina D 3, czyli cholekalcyferol, którego źródłem są produkty pochodzenia zwierzęcego. Szczególnie bogate w witaminę D są ryby morskie, wątroba, jaja [7]. Dieta osób w podeszłym wieku nie zawsze pokrywa zapotrzebowanie na składniki odżywcze i witaminy, częsty problem stanowi także niedożywienie. Dodatkowo może dochodzić do zaburzeń wchłaniania witaminy D w przewodzie pokarmowym oraz zmian metabolicznych.

Większość, bo 80%, witaminy D, syntetyzowana jest w skórze, pod wpływem promieni UVB. Synteza skórna zależy od pory roku, szerokości geograficznej, a także, co obecnie coraz istotniejsze – zanieczyszczenia powietrza. Ponadto styl życia, kryjące ubrania czy powszechne stosowanie kremów z filtrem UV także pośrednio wpływają negatywnie na stężenia witaminy D poprzez zmniejszenie ekspozycji na promienie UVB. Wraz z procesem starzenia, wydajność syntezy wyraźnie spada, po 70. roku życia jest ona 4-krotnie niższa niż w populacji młodych dorosłych, utrzymujących taką samą ekspozycję na słońce. Ponadto uznaje się również wpływ innych czynników, takich jak złe warunki środowiskowe, niski status ekonomiczny, używki [8].

W przypadku otyłości czy częstego stosowania u ludzi starszych niektórych leków (przeciwpadaczkowych,

glikokortykosteroidów) ryzyko wystąpienia niedoboru jest wysokie, jednak celem weryfikacji konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym kierunku.

W pracy przedstawiano zagadnienia o udowodnionym lub potencjalnym związku z niedoborem witaminy D, omawiane szeroko przez współczesną literaturę medyczną. Wydają się one ważne, nie tylko z perspektywy lekarzy geriatrów, ale także współpracujących z geriatrami - lekarzami podstawowej opieki medycznej.

WITAMINA D A NARZĄD RUCHU

Witamina D jest ważnym regulatorem gospodarki wapniowo-fosforanowej, ma to kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania układu kostnego, bowiem wpływa na wchłanianie wapnia, pobudza aktywność osteoblastów, czyli pobudza proces kościotworzenia. Jej niedobór u dorosłych powoduje zaburzenia mineralizacji określane mianem osteomalacji. Ponieważ objawy są często niespecyficzne, takie jak mialgie uogólnione, parestezje, niespecyficzne bóle stawów i kości, zmiany kośćca i zaburzenia chodu, określanego jako chód kaczkowaty, mogą być często późno rozpoznane. Niedobór witaminy D może być przyczyną rozwoju osteoporozy. Osteoporoza to najpowszechniejsza metaboliczna choroba kości doprowadzająca do zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zaburzeń mikroarchitektury, co zwiększa podatność na złamania. Chociaż wykazano związek między niedoborem witaminy D, a osteoporozą, wpływ witaminy D na ryzyko złamań jest nie do końca jednoznaczny. W przeprowadzonych kilku dużych badaniach wykazano, że suplementacja witaminy D u osób po 60. roku życia zmniejsza istotnie ryzyko złamań kości udowej i kręgosłupa [9, 10]. Jednak najnowsze badania i metaanalizy, każą być nieco mniej entuzjastycznym – interwencja jest korzystna jedynie w grupie z cięższym niedoborem witaminy D [11], a po przekroczeniu stężenia witaminy D powyżej 40 nmol/l suplementacja nie wykazuje wpływu na ryzyko złamań czy gęstość mineralną kości BMD [12].

W piśmiennictwie opisywano związek między niskimi stężeniami witaminy D a osłabieniem siły mięśniowej w wieku starszym określanym jako sarkopenia [13]. Obecnie trwa dyskusja czy osteoporoza i sarkopenia powinny być uznawane jako powiązane ze sobą jednostki chorobowe. W literaturze fachowej pojawia się termin „osteosarkopenia" czy „sarko-osteopenia" [14, 15]. Szczególne znaczenie ma osłabienie mięśni antygrawitacyjnych, skutkujące globalnym obniżeniem sprawności ruchowej. W przeprowadzonych badaniach wykazano korzystny wpływ uzupełniania niedoboru witamy D na zwiększenie siły mięśniowej, szczególnie w połączeniu z ćwiczeniami fizycznymi [16]. Z wyżej wymienionym stanem jest ściśle powiązane zwiększone ryzyko upadków. Upadki od 2007 roku według WHO stanowią jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych wśród starszych pacjentów. Stanowią częstą przyczynę inwalidztwa i piątą co do częstości przyczynę zgonu wśród osób powyżej 75. roku życia [17]. Leczenie niedoboru witaminy D u osób starszych ma na celu poprawę równowagi i zmniejszenie ryzyka upadków, a tym samym zmniejszenie ryzyka złamania osteoporotycznego [18]. Ten korzystny efekt utrzymuje się jednak tylko do osiągnięcia **stężenia 25(OH)D** do wartości 40–45 ng/ml [19].

WITAMINA D A CUKRZYCA TYPU 2

Już wiele lat temu wykazano związek między niedoborem witaminy D a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 czy zespołu metabolicznego [20], co jest związane ze wzrostem insulinooporności i obniżoną syntezą insuliny w komórkach wysp trzustkowych [21]. Jednak nie wszystkie metaanalizy i badania randomizacyjne w pełni potwierdzają korzyść z suplementacji witaminą D [22–24]. Może to wynikać z niehomogennych, niewielkich grup badanych a także faktu, że u nie wszystkich stwierdzono niedobór witaminy D, również różny był czas suplementacji i dawka [23]. Niecierpliwie oczekuje się na wyniki dużego wieloośrodkowego badania klinicznego przeprowadzanego w Stanach Zjednoczonych, którego celem jest potwierdzenie wpływu suplementacji witaminą D na zmniejszenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (www.d2dstudy.org).

WITAMINA D A WPŁYW NA UKŁAD SERCOWO- NACZYNIOWY

Oddziałując na układ renina-angiotensyna, witamina D hamuje proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, co korzystnie wpływa na ich wazodylatację [25]. W małych badaniach obserwacyjnych wykazano wpływ suplementacji witaminą D w dawkach między 800 a 2000 IU/dobę na obniżenie ciśnienia tętniczego, przerost mięśnia lewej komory oraz produkcję prozapalnych cytokin [26, 27].

Przeprowadzone metaanalizy nie potwierdzają do końca związku między niedoborem witaminy D a zwiększonym ryzykiem sercowo- naczyniowym czy zwiększoną śmiertelnością [25, 28]. Obecnie prowadzane są 3 duże randomizowane badania kliniczne, które być może udzielą odpowiedzi na pytanie czy suplementacja witaminą D w dawce między 1600 a 4000 IU/dobę redukuje ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i/ lub rozwoju cukrzycy typu 2 [23].

WITAMINA D A ZDOLNOŚCI POZNAWCZE

Oprócz poznanych wielu właściwości, witamina D przejawia działanie neuroprotekcyjne, modulując produkcję czynnika wzrostu nerwów (NGF), neurotrofin, syntazy tlenku azotu (iNOS) czy acetyltransferazy cholinowej. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że u pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych lub rozpoznaną chorobą Alzheimera, częściej stwierdza się niedobór witaminy D w porównaniu z resztą populacji [29–32]. Suplementacja nie prowadzi jednak do poprawy funkcji poznawczych [32]. Ze względu na brak wystarczających badań jeszcze jest za wcześnie na uznanie witaminy D za czynnik patogenetyczny lub prognostyczny w chorobach psychicznych [31].

LECZENIE NIEDOBORU I MONITOROWANIE

Kliniczne objawy niedoboru obejmują: osteomalację, miopatię, złamania osteoporotyczne czy sarkopenię. W przypadku, gdy stężenie witaminy D wynosi poniżej 20 ng/ml lub gdy towarzyszą mu objawy kliniczne, konieczne jest rozpoczęcie leczenia [6]. Dawki terapeutyczne wynoszą 4000–10 000 IU/24 h, a optymalny czas leczenia powinien wynosić od 3 do 6 miesięcy. Zaleca się monitorowanie leczenia poprzez oznaczenia stężenia 25(OH)D co 6–8 tygodni. Po uzyskaniu nasycania należy stosować dawki suplementacyjne, zaleca się by stężenia 25(OH)D we krwi utrzymywały się powyżej 30 ng/ml [7].

SUPLEMENTACJA

Dane z piśmennictwa wskazują, że nie jest konieczne rutynowe oznaczenie stężenia 25(OH)D przed rozpoczęciem suplementacji. U seniorów w wieku 65–75 lat zaleca się suplementację w dawce 800-2000 IU/ dobę [5, 6]. W grupie pacjentów po 75. roku życia rekomenduje się dawkę 2000–4000 IU/ dobę [6]. U pacjentów otyłych ze względu na sekwestrację witaminy D w tkance tłuszczowej, konieczne jest stosowanie wyższych dawek – 1600-4000 IU/dobę. Maksymalne dawki u osób w podeszłym wieku z prawidłową masą ciała to 4000 IU/dobę, w przypadku otyłych nawet do 10 000 IU/ dobę. Przy przestrzeganiu powyższych zaleceń stosowania, nie stwierdzano istotnych działań niepożądanych. Suplementację zaleca się prowadzić przez cały rok [5, 6]. Witamina D powinna być przyjmowana z posiłkiem tłuszczowym, powinno unikać się pokarmów bogatych w błonnik.

PODSUMOWANIE

Witamina D wykazuje wiele korzystnych działań. Pacjenci geriatryczni, poprzez styl życia i niedostateczną podaż w diecie, częściej niż reszta populacji narażeni są na jej niedobór, co może skutkować upośledzeniem funkcjonowania różnych narządów. Leczenie niedoboru powinno być intensywne i trwać kilka miesięcy, dawki chociaż wysokie, rzadko wywołują działania niepożądane. W grupie seniorów zaleca się suplementację witaminą D przez cały rok, z dostosowaniem dawki do wieku i masy ciała. Należy też pamiętać o właściwej ekspozycji na słońce. Ponieważ osoby starsze często w codziennej praktyce klinicznej są pacjentami lekarzy podstawowej opieki medycznej wydaje się celowe, aby w procesie uzupełniania czy suplementacji niedoboru witaminy D czynny udział brali także lekarze POZ, bowiem właściwe zaopatrzenie seniorów w witaminę D to perspektywa aktywnej i dobrej starości.

PIŚMIENNICTWO

1. Płudowski P, Ducki C, Konstantynowicz J et al. Vitamin D status in Poland. Pol Arch Med Wewn. 2016;126:530-539
2. Hilger J, Friedel A, Herr R et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014;111(01):23–45.
3. Wyskida M, Owczarek A, Szybalska A et al. Socio-economic determinants of vitamin D deficiency in the older Polish population: results from the PolSenior study. Pub Health Nutr. 2018;21(11):1995–2003.
4. Szymański F, Bomba-Opoń D, Łęgosz P et al. Miejsce witaminy D w codziennej praktyce klinicznej—interdyscyplinarne stanowisko ekspertów. For Med Rodz. 2015;423-434
5. Płudowski P, Karczmarewicz E, Chlebna-Sokół D et al. Witamina D: Rekomendacje dawkowania w populacji osób zdrowych oraz w grupach ryzyka de cytów - wytyczne dla Europy Środkowej 2013 r. 2013;7.
6. Rusińska A, Pludowski P, Walczak M et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland–recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel with participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies–2018 update. Front Endocrinol 2018;9:246.
7. Marcinowska-Suchowierska E, Płudowski P. Niedobory witaminy D u osób dorosłych. Med Dypl. 2018;10.
8. Hirani V, Cumming RG, Blyth FM et al. Vitamin D status among older community dwelling men living in a sunny country and associations with lifestyle factors: the Concord Health and Ageing in Men Project, Sydney, Australia. J Nutr Health Aging. 2013;17(7):587–593.
9. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Staehelin H et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj 2009;339:b3692.
10. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2005;11;293(18):2257–2264.
11. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabet Endocrinol. 2018;6(11):847–858.
12. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2017;46(4):935–945.
13. Malafarina V, Úriz-Otano F, Iniesta R et al. Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. Maturitas. 2012;71(2):109–114.
14. Bruyère O, Cavalier E, Reginster J-Y. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017;20(6):498–503.
15. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX®: It's Time to Consider "Sarco-Osteopenia". Journal of Clinical Densitometry. 2009;12(4):413–416.
16. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int. 2000;66(6):419–424.
17. Czerwiński E, Kumorek A. Falls, vitamin D and fractures. Post Nauk Med. 2012.
18. Dhesi JK. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Age Ageing. 2004 22;33(6):589–95.
19. Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. J Steroid Biochem Molecul Biol. 2017;173:317–322.
20. Pan G-T, Guo J-F, Mei S-L et al. Vitamin D Deficiency in Relation to the Risk of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Nutr Sci Vitaminol. 2016;62(4):213–219.
21. Alvarez J, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. Int J Endocrinol 2010;2010:351385.
22. Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M et al. Effect of a Randomised Controlled Vitamin D Trial on Insulin Resistance and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Horm Metab Res. 2014;46(01):54–58.

23. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N et al. Vitamin D and type 2 diabetes. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2017;173:280–285.
24. Elkassaby S, Harrison LC, Mazzitelli N et al. A randomised controlled trial of high dose vitamin D in recent-onset type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(3):576–582.
25. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes: Systemat Rev. 2011;16.
26. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a Short-Term Vitamin D3 and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(4):1633–7.
27. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr. 2006 1;83(4):754–759.
28. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1931–1942.
29. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM et al. Vitamin D and Cognitive Impairment in the Elderly U.S. Population. The Journals of Gerontology Series A: Biolog Scien Med Scien. 2011;66A(1):59–65.
30. Balion C, Griffith LE, Strifler L et al. Vitamin D, cognition, and dementia. Neurology. 2012 25;79(13):1397–1405.
31. Annweiler C, Dursun E, Féron F et al. 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations. J Inter Med. 2015;277(1):45–57.
32. Goodwill AM, Szoeke C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. J Am Geriat Soc. 2017;65(10):2161–2168.

Konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

AUTOR KORESPONDUJĄCY

Aleksandra Bełz
Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii i Endokrynologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
Pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze,
tel. 506-770-651
e-mail: aleksandra.belz@med.sum.edu.pl

Nadesłano: 23.11.2018
Zaakceptowano: 10.12.2018

 © Wydawnictwo Aluna

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT

INFLUENCE OF NONINVASIVE VENTILATION ON CLINICAL STATUS, DYSPNEA SENSATION AND SUBSEQUENT COPD DIAGNOSIS

WPŁYW NIEINWAZYJNEJ WENTYLACJI MECHANICZNEJ NA ODCZUWANIE DUSZNOŚCI, STAN KLINICZNY I PROCES DIAGNOSTYCZNY W POCHP

Szymon Skoczyński[1], Patrycja Rzepka-Wrona[1], Antonio M. Esquinas[2], Władysław Pierzchała[1], Adam Barczyk[1]
[1]KLINIKA PNEUMONOLOGII, GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE IM. PROF. L. GIECA ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, KATOWICE, POLAND
[2]NTENSIVE CARE UNIT AND NON INVASIVE VENTILATORY UNIT, HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO MORALES MESEGUER, MURCIA, SPAIN

ABSTRACT
Chronic obstructive lung disease (COPD) is a common life-threatening disease characterized by exposure to tobacco smoke, dyspnea and persistent lower airway obstruction coexistence of COPD and chronic heart failure (HF) may present a considerable challenge during both diagnostic and therapeutic processes.
Herein, we report an elderly, obese male, an ex-smoker, suffering from both COPD and HF, and treated according to the applied guidelines for 15 years. On admission to hospital, the patient was diagnosed and treated for severe type 2 respiratory failure. The patient's COPD diagnosis was questioned at first, but then reconsidered after treatment described below. Noninvasive ventilation (NIV) improved the patient's clinical condition and reduced his dyspnea sensation. As a consequence, during check-ups, spirometry maneuvers could have been performed properly, revealing the underlying bronchial obstruction, which had been beforehand concealed by debilitation of respiratory muscles and decreased lung tissue compliance in a patient with chronic HF.
Conclusion: NIV application in a patient with type 2
respiratory failure may significantly improve one's clinical condition, reduce dyspnea sensation and help establish an accurate diagnosis.

KEY WORDS: COPD, noninvasive mechanical ventilation (NIV), respiratory failure

STRESZCZENIE
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to często występująca, prowadząca do śmierci choroba, która charakteryzuje się wywiadem narażenia na dym tytoniowy, dusznością oraz obecnością utrwalonej obturacji dolnych dróg oddechowych. Współistnienie POChP i przewlekłej niewydolności serca (PNS) może powodować trudności w procesie diagnostyczno-terapeutycznym.
Niniejszym przedstawiamy przypadek starszego, otyłego mężczyzny, byłego palacza tytoniu, leczonego z powodu PNS i POChP, które były leczone farmakologicznie przez ostatnich 15 lat według ówcześnie obowiązujących wytycznych. Przyczyną pierwszej hospitalizacji była diagnostyka i leczenie ciężkiej przewlekłej całkowitej niewydolności oddychania. Podczas pierwszej hospitalizacji diagnoza POChP została zakwestionowana, jednak rozważono ją ponownie po zastosowaniu terapii opisanej poniżej. Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna (NWM) poprawiła wydolność fizyczną pacjenta, a także zmniejszyła duszność odczuwaną przez pacjenta. W rezultacie podczas badań kontrolnych manewry oddechowe zostały wykonane prawidłowo, ujawniając obturację, utajoną uprzednio przez osłabienie mięśni oddechowych i zmniejszoną podatność płuc u chorego z PNS.
Wnioski: stosowanie NWM z całkowitą niewydolnością oddechową może znacznie poprawić stan kliniczny, zmniejszyć odczuwanie duszności i pomóc w postawieniu właściwej diagnozy.

SŁOWA KLUCZOWE: POChP, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna, niewydolność oddychania

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1632-1635

INTRODUCTION
A chronic obstructive pulmonary disease is a common cause of death associated with lung function deterioration, respiratory failure, and, frequent exacerbations. The disease contributes to exercise intolerance and life quality impairment. Recently, a combination of long-term oxygen therapy (LTOT) and noninvasive home ventilation have been proven to be life-prolonging in a cohort of stable COPD patients [1]. COPD diagnosis according to GOLD guidelines is established by post-bronchodilator FEV1/FVC ratio <0.7 in a symptomatic individual with the history of tobacco smoke exposure [2]. Obstructive

sleep apnea syndrome (OSA) and COPD overlapping is common, being a clinical condition which also predisposes to cardiovascular comorbidities. Presence of such, along with age-related difficulties in spirometry performance exacerbate the prognosis and contribute to problems and doubts at the early stages of the diagnostic process [2].

Furthermore, cardiovascular diseases, which are a frequent cause of hospitalization and death escalate disease severity. It is vital to differentiate between COPD and COPD/HF or COPD/OSA overlap syndromes, as β-mimetics are key medications in the treatment of COPD, whereas β-antagonists are basic heart failure (HF) medications. Naturally, OSA increases the risk of heart failure, ant coincidence of COPD and HF overlap, both diseases should be treated according to their guidelines [2, 3]. However, administration of β-agonists in a dyspneic patient with pure HF might be harmful.

CASE REPORT

Herein, we report a 69-year-old male, an ex-coal miner, with a diagnosis of COPD established ten years prior. Unfortunately, a printout of previous spirometry results was unavailable. Past medical history included tobacco exposure (ca. 100 pack-years) and frequent hospitalizations due to COPD exacerbations – 4 in the last year. BODE index was 7 points. Cardiovascular comorbidities included myocardial infarction, persistent atrial fibrillation (PAF), both left and right ventricular failure, with left ventricle ejection fraction (LVEF) of 35 %, NYHA IV. Right ventricle systolic pressure (RVSP) was estimated up to 50 mmHg and throughout echocardiography revealed tricuspid annular plane systolic excursion in M-mode (TAPSE) as less than 10 mm, indicating severe RV&LV dysfunction. The patient also had type 2 diabetes and morbid obesity with body mass index (BMI) of 40.5 kg/m^2. The patient was administered chronic pharmacotherapy consisting of bronchodilators (LABA, LAMA, theophylline), and other medications (diuretics, β-blocker, digoxin, ramipril, simvastatin, acenocoumarol, metphormine which was replaced by intensive insulin therapy during hospitalizations). Respiratory failure has been treated for the last six years with home oxygen therapy (HOT). On admission, the patient was in poor clinical condition, complaining of severe resting dyspnea (18/20 points in Borg scale exertion and mMRC 4 points), productive cough, excessive daytime sleepiness and nycturia. Abnormalities revealed on physical examination were as follow: central and peripheral cyanosis, peripheral edema of legs, silent and hollow heart sounds with an irregular heart rate of approximately 60/min, decreased vesicular sound with protracted expiration and bilateral fine rales at the lung base. ECG findings included atrial fibrillation, low amplitudes of QRS complexes in precordial leads, RBBB and delayed R/S transition in the precordial leads. Laboratory tests revealed polyglobulia (hemoglobin 18.3 g/dL, hematocrit 54%), no other significant abnormalities were noted. Arterial blood gas (ABG) revealed type 2 respiratory failure (Table 1).

After successful initial NIV treatment (S/T, IPAP 16 cmH_2O, EPAP 8 cmH_2O, I:E 1:2), the patient who was still administered bronchodilators, was subjected to clinical reassessment. The NIV treatment was well tolerated and resulted and significant clinical improvement. No side effects related to NIV were reported. Consequently, COPD diagnosis was verified, as spirometry revealed a restrictive pattern (FEV_1/FVC >0.70) (MasterLab Jaeger) (Table 1). Repeatability was B in NLHEP scale, and the test was performed according to American Thoracic Society guidelines. Because of obstructive sleep apnea suspicion (7/8pts. in STOP-Bang questionnaire; 14/28 pts. in Epworth Sleepiness Scale). Type III polysomnography was performed with the use of STARDUST Respironics device, revealing moderate severity sleep apnea syndrome without significant central events; apnea-hypopnea index (AHI) of 28.7/h; obstructive apnea (OA): 12.8/h; central apnea (CA): 2.2/h. The test was performed directly after clinical stabilization and the patient was administered oxygen flow of 2L/minute. Mean and minimal oxygen saturation (SaO_2) value was measured to be 89% and 56%, respectively and oxygen desaturation index (ODI) 36.7/h. The patient was assessed with six minutes walking test performed according to Polish Respiratory Society guidelines [4]. The test revealed severe exercise capacity deterioration (Tab. 1). After hospitalization due to chronic type 2 respiratory failure which was not responding to all other treatment methods, the patient was qualified for home NIV supported with oxygen due to type 2 respiratory failure and home rehabilitation program [5]. During multi-disciplinary clinical assessment it was decided that, according to current GOLD guidelines, bronchodilators should be discontinued, as it had been decided that the most probable cause for respiratory failure be obese hypoventilation syndrome (OHS). Philips Respironics Trilogy 100 respirator and an oro-nasal Philips Respironics size L mask were used. Initial settings based on the patients tolerance and ABG analysis were as follows: spontaneous over timed (S/T) mode with average volume assured pressure support (AVAPS): maximal inspiratory positive airway pressure (IPAPmax) 33 cmH_2O, minimal inspiratory positive airway pressure (IPAPmin) 14 cmH_2O, expiratory positive airway pressure (EPAP) 6 cmH_2O, inspiration time (Ti) 1.4 s, breaths per minute (BPM) back up rate of 15/minute, target tidal volume (TV) 700 ml 7 mL/kg, rise time (RT) of 100 ms and additional oxygen supplementation of 3 L/min. NIV+ oxygen was administered for ≥8 h/day, whereas HOT alone for ≥16h/day. Baseline treatment ventilator calculated outcomes were as follows: IPAP 20 cmH_2O, minute ventilation (MV) 11.9 L/min with 66% patient triggered breaths and total leak within an accepted range of 40 L/min. The rehabilitation took place twice a week at home under the supervision of professional physiotherapists. The training program consisted of walking-based endurance training, strength training, respiratory muscle training, breathing retraining techniques aimed at improvement of physical endurance and reduction of persistent dyspnea sensation [6]. Due to hypoxemia present at rest, the whole training program was performed with oxygen supplementation 3 L/min through a nasal cannula. After prior training, the patient was advised to perform Nordic-Walking at remaining days [7]. After three months of home treatment the patient was readmitted for follow-up. His condition and physical capacity were improved (Table 1). After implementation of NIV, the patient reported no signs of excessive daytime sleepiness. Surprisingly, spirometry revealed obstruction, therefore, COPD diagnosis was re-considered (Table 1). Another case conference led to the final decision, to re-start bronchodilation treatment

Table 1. Patient clinical parameters and additional test results at different treatment modalities

	Assessment, Visit 1	Visit 2	Visit 3
pH (arterial blood)	7.44	7.44	7.43
PO_2 (arterial blood) [mmHg]	35	42	73
PCO_2 (arterial blood) [mmHg]	53	44	40
HCO_3-(arterial blood) [mmol/L]	36	29	26
6MWT - distance [m]	10	210	300
mMRC	4	3	2
FEV_1/FVC	0.713	0.685	0.697
FEV_1 [% predicted]/[L]	44.4/1.10	56.6/1.39	55.8/1.36
FVC [% predicted]/[L]	48.5/1.50	64.2/2.03	62.1/1.95
Transcutaneous SpO_2 during NIV [%]	80-85	85-93	90-93
SpO_2 on oxygen [%]	60-80	80-85	80-86
SpO_2 without oxygen or ventilation [%]	50-60	60-80	60-80

Table legend:
Visit I - Standard COPD pharmacotherapy + home oxygen therapy + rehabilitation
Visit II - NIV+ home oxygen therapy + rehabilitation
Visit III - NIV+ home oxygen therapy + rehabilitation + standard COPD pharmacotherapy
FEV1 -– post salbutamol forced expiratory volume in 1 second;
FVC – post salbutamol forced vital capacity;
6MWT - six-minute walking test

and to adjust NIV settings according to a new pathophysiological pattern. After four months of combined treatment (NIV + oxygen + rehabilitation and bronchodilators) the patient was admitted to our Department for the third time. It was revealed that blood oxygenation, acid-base balance and exercise capacity improved again (Table 1). Outpatient treatment was planned with well-tolerated NIV settings: S/T; AVAPS: IPAPmax 30 cm H_2O, IPAPmin 14 cm H_2O, EPAP 7cmH_2O (increased due to hypopneas which persisted when lower EPAP levels were implemented), Ti 1.3 s, BPM 14/min, targeted TV 650 ml, RT 100 ms, oxygen supplementation at rest of 2-3 L/min. These settings resulted in effective measured treatment outcomes: IPAP 19 cmH_2O, EPAP 7 cmH_2O, MV 11.7 L/min, 18 BPM with 58% patient triggered breaths and a total leak of 33 L/min. The rehabilitation was continued through entire observation time. Due to significant clinical improvement and a two-year wait lists no control PSG was performed. NIV statistics readings assessed the reduction in the prevalence of sleep events. The patient remained in follow-up for three consecutive years without clinical exacerbations.

DISCUSSION

Herein, we have presented a case description which is, as we believe, of clinical importance due to potentially life-threatening consequences of COPD/OSA/HF overlapping as causes for diagnostic and therapeutic difficulties. While according to GOLD guidelines persistent bronchial obstruction is necessary to diagnose COPD [2], our patient's case may be an example of a rare exception. In retrospection, the initial diagnosis was most probably accurate. Advanced age, concomitant diseases such as HF with pulmonary congestion, spirometry maneuvers impaired by obesity and emphysema-induced diaphragm replacement, all leading to increased work of breathing, changed respiratory pattern form pure obstructive to mixed obstruction and restriction [3]. The loss of obstructive pattern could have been caused by the presence of type 2 respiratory failure leading to progressive striated muscles' weakness, voluntary exhalation debilitation and consciousness deterioration in an elderly patient with left heart failure [2, 3]. Obstructive spirometry pattern after NIV accompanied with rehabilitation may be explained by respiratory muscles' function improvement, decreased air trapping and increased ventilatory response to CO_2 [6, 8]. Diaphragm contractility dysfunction also correlates with nocturnal hypoxemia [9], which was revealed with polysomnography and reversed by NIV treatment. The aforementioned NIV-induced mechanisms also explain the reduction of dyspnea sensation and the improvement of physical exercise tolerance.

Moreover, body mass reduction by 11 kg (BMI 36,26 kg/m^2) in the course of treatment may have had a positive impact on diaphragm contractility. Body mass reduction and increased physical activity had a positive impact on muscles' strength and significantly improved exercise capacity [6, 7]. There is also a possibility that hypercapnia induced fluid retention resulting in interstitial tissue edema which in turn increased lung resistance. This may have been responsible for the initially falsified spirometry results [10]. We need to emphasize that the aforementioned differences in spirometry results were not caused by technical bias as all assessments were performed by the same certified technician according to current ERS guidelines. The most probable hypotheses

explaining NIV benefits in our patient's case are diminished nocturnal hypoventilation, daytime $PaCO_2$ reduction and/or NIV-related recovery of voluntary respiratory muscles [2].

Lastly, it has been suggested that NIV improves bronchial patency and decreases pulmonary hyperinflation, thus reducing the subjective dyspnea feeling and, objectively, improving physical endurance [11]. Moreover, after NIV implementation, the patient was reassessed by a cardiologist, and significant LVEF improvement was noted. According to Carvalho LA et al., NIV administration before maximum exercise test in HF patients led to an increase in improvement in exercise tolerance due to the improvement of voluntary ventilation reserves and improvement of chronotropic heart reserves [12]. According to disease-specific indications, the NIV settings could have been considered as suboptimal [13]. However, in patients with mixed ventilatory constraint, NIV settings were settled by arterial blood gas analysis, patient tolerance and assessed minute ventilation. Clinically, the most important proof for our treatment effectiveness is dyspnea reduction (from NYHA IV to NYHA II/III) and clinically significant increase in 6MWT distance (Table 1), which reflects peripheral muscle, diaphragmatic, cardiovascular and respiratory function improvement [6]. In a recent study, beneficial effects of NIV in patients with HF and LVEF of 35 ± 15% were described, showing NIV's effectiveness in increasing exercise tolerance and a correlation between endurance time and maximum inspiratory pressure [14]. On the basis of our report, we assume that NIV accompanied with rehabilitation is a safe and effective treatment modality, which may facilitate the diagnosis and treatment of severe COPD overlapping with OSA and/or HF. It is crucial to underline that the COPD patient with a significant number of comorbidities was treated for several months with NIV and oxygen therapy without additional bronchodilator therapy. During the second phase of treatment, the patient suffered no exacerbations. Moreover, his clinical status especially considering dyspnea assessed with mMRC scale and exercise capacity with the use of 6MWT and pulsoxymetry improved even further (Tab. 1). Adding LABA&LAMA during the third hospitalization improved the clinical status even further.

Naturally, it is impossible to determine the primary cause for the clinical improvement based solely on single case observation, which is the major limitation of this study. Further studies on patients with type 2 respiratory failure and marginal FEV_1/VC ratio are required to confirm and further explain our observation.

CONCLUSION

COPD diagnosis in an obese patient with type 2 respiratory failure may be difficult to establish. NIV application has a potential to improve patients clinical status assessed by dyspnea and exercise capacity measurement and, subsequently, the diagnostic accuracy.

ACKNOWLEDGMENTS

We want to acknowledge dr Jacek Nasiłowski form the Medical University of Warsaw for his substantial comments which helped improve the quality of our observation.

REFERENCES

1. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2014;2(9):698-705.
2. Downloaded from www.goldcopd.com
3. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD et al. Chronic obstructive lung disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(11):1319-1336.
4. Przybyłowski T, Tomalak W, Siergiejko Z et al. Polish Respiratory Society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT). Pneumonol Alergol Pol. 2015;83(4):283-297.
5. Schroff P, Hitchcock J, Schumann C et al. Pulmonary Rehabilitation Improves Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Independent of Disease Burden. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(1):26-32.
6. Gloeckl R, Marinov B, Pitta F. Practical recommendations for exercise training in patients with COPD. Eur Respir Rev. 2013;22(128):178-86.
7. Breyer MK, Breyer-Kohansal R, Funk GC, et al. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomised controlled trial. Respir Res. 2010;11:112.
8. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS et al. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(3):453-462.
9. Okura K, Kawagoshi A, Iwakura M, et al. Contractile capability of the diaphragm assessed by ultrasonography predicts nocturnal oxygen saturation in COPD. Respirology. 2017;22(2):301-306.
10. Iepsen UW, Jørgensen KJ, Ringbæk T, et al. A combination of resistance and endurance training increases leg muscle strength in COPD: An evidence-based recommendation based on systematic review with meta-analyses. Chron Respir Dis. 2015;12(2):132-145.
11. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS et al. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Respir Med. 2014;108(2):329-337.
12. Carvalho LA, Brandão DC, Campos SL, et al. Noninvasive Ventilation Before Maximum Exercise Test Increases Exercise Tolerance in Subjects With Heart Failure: A Crossover Study. Arch Phys Med Rehabil. 2017;98(5):849-855.
13. Skoczyński S, Tażbirek M, Pierzchała W. Non-invasive ventilation in treatment of adults with chronic respiratory failure. Pneumonol Alergol Pol. 2013;81(4):380-389.
14. Moraes IG, Kimoto KM, Fernandes MB, et al. Adjunctive Use of Noninvasive Ventilation During Exercise in Patients With Decompensated Heart Failure. Am J Cardiol. 2017;119(3):423-427.

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

CORRESPONDING AUTHOR

Szymon Szkoczyński
Klinika Pneumonologii Górnośląskiego Centrum Medycznego
im. prof. L. Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Ziołowa 45/47, Katowice-Ochojec
simon.mds@poczta.fm

Received: 09.11.2018
Accepted: 26.11.2018

 © Wydawnictwo Aluna

OPIS PRZYPADKU
CASE REPORT

IDENTIFICATION OF HUMAN HERPESVIRUS 7 IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF ADULT UKRAINIAN WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. A CASE STUDY

IDENTYFIKACJA WIRUSA HSV-7 W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM U PACJENTA Z RZUTOWO-REMISYJNĄ POSTACIĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO. OPIS PRZYPADKU

Pavel Dyachenko[1], Anatoly Dyachenko[2], Olha Smiianova[2], Victoria Kurhanskaya[2], Ruslan Efremin[2]
[1]CENTER OF INFECTIOUS DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM, SI "L.V. GROMASHEVSKY INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY AND INFECTION DISEASES OF NAMS OF UKRAINE", KYIV, UKRAINE
[2]SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: In this study, we investigated the possible involvement of Human herpesvirus 7 in multiple sclerosis.

The aim: To contribute to clarifying the controversy on the association between Human Herpesviruses 7 (HHV-7) and multiple sclerosis (MS) studying patient with relapsing-remitting MS (RRMS).

Case study: Young female admitted to adult tertiary referral, infectious diseases hospital, Kyiv, Ukraine, with signs of a focal neurological deficit. Meningeal symptoms were not detected. The preadmission illness lasted some years. Clinical diagnosis was relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). On admission, general condition was of moderate severity. She has a mild fever, confusion, speech and coordination disorders, dizziness, worsening of memory, inability to walk (inferior paraparesis). Focal lesions were detected on MRI scan. The spinal fluid contained oligoclonal IgG-chains and HHV-7 DNA. After two weeks of intensive antiviral treatment, the patient's condition improved significantly, the function of the lower limbs recovered almost completely, and she was discharged home.

Conclusion: Here we present a comprehensive clinical, radiological and virological analysis of the HHV-7-associated case of multiple sclerosis.

KEY WORDS: multiple sclerosis, Human Herpesviruses 7

Wiad Lek 2018, 71, 8, 1636-1638

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an important heterogeneous demyelinating disease of the central nervous system (CNS), which is based on an autoimmune conflict in genetically susceptible individuals. The viruses are thought to take play an important role in the disease pathogenesis. Several members of the *Herpesviridae* family to be implicated as a possible trigger for MS. By that time *Epstein-Barr virus* (EBV) and *Human herpesvirus 6* (HHV-6) are likely candidates [1-3]. There is little evidence supporting the correlation of others herpesviruses with MS. Here we present the HHV-7-associated case of multiple sclerosis (MS).

CASE PRESENTATION AND DISCUSSION

A 33-years-old woman presented to the Center of Infectious Disorders of the Nervous System (CIDNS, Kyiv, Ukraine) in December 2017 with complaints of severe weakness, headaches, mild fever, confusion, speech and coordination disorders, dizziness, worsening of memory, difficulty in walking, decreased the ability to work. She has been ill for a long time, repeatedly turned to neurologists, including the Center of multiple sclerosis, where antibodies (Abs) to *Borrelia burgdorferi (B. burg.)* were detected and a suggested diagnosis of MS was made.

On admission, general condition was of moderate severity. Axillary temperature was 37.8^{0}C. The patient was normotensive with pulse beats of 70 per minute. Her physical examination showed slow mentation along with generalized slowing of her responses to verbal commands and also generalized weakness. She was emotionally labile, good contact, well oriented, and answered the questions adequately. There was tremor in her hands during a complicated Barre-probe. Stryumpel, Sharapov-Raskolnikov, Chaddok, Pussep, Barre, and Babinsky symptoms were positive on one or both sides. Inferior paraparesis was observed with more pronounced in the left leg. Muscular strength on the left leg was zero point, on the right one – 1 point (on five-point scale). Meningeal symptoms were not detected. She performed the coordination tests with intent, staggering in the Romberg pose. General blood test showed no significant changes. MR imaging brain in T2W and FLAIR mode showed mild focal hyperintense lesions in the periventricular region of the temporal lobes which had clear contours (Fig. 1). A lumbar puncture was performed just on admission. Increased level of IgG (8.84 mg/dl), and Q_{IgG}

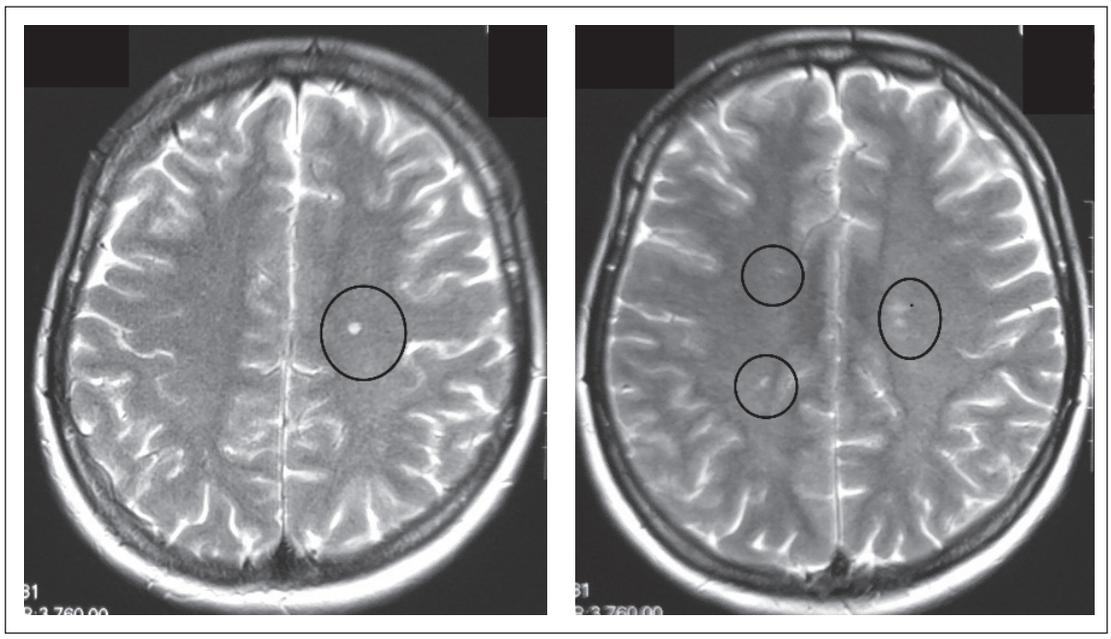


Figure 1. Foci of the brain demyelination on MR imaging two weeks before admission.

ratio (CSF/serum, 6.83) were revealed in the sample. A lot of oligoclonal IgG-chains were found by isoelectrofocusing of liquor proteins. The CSF was reported to be positive for HHV-7 DNA (2272 copies per ml). Microflora, DNA and Abs to others HVs, JC-virus, *M. tuberculosis*, *T. gondii* were not found. IgM-antibodies to *B. burg.* were detected in the blood by ELISA. However, specific bacterial proteins were not found with immunoblotting. So, Lyme disease wasn`t confirmed.

She was treated with Ganciclovir sodium, 500 mg intravenous per day for 2 weeks, intravenous normal human immunoglobulin 5 g per day for 5 days, and managed supportively with ademetionine, 400 mg, and citicoline, 1000 mg both intravenous daily, alpha-lipoic acid 600 mg intravenous per day for 2 weeks, shown pleocytosis of 1 cell/μl (100% lymphocytes) and, the level of protein and glucose was 0.16 g/L and 3.1 mmol/L respectively. Control CSF analysis for HHV-7 DNA made after three weeks of treatment was negative. The patients' condition improved greatly, the legs' strength increased significantly (right to 4, left to 3-3.5 points), and she was discharged home for further out-clinic care and rehabilitation.

There are many observations that point to a viral aetiology in MS. Several hypotheses suggest that some viruses can act as the triggers for MS [4]. Some viruses, including the herpesviruses, after primary infection, persist in the host's body for life with periodic latency and reactivation that resemble the relapsing-remitting MS pattern [5]. Latency provides the transcription of restricted patterns of viral proteins without viral replication or chronic low-level replication. Body cells are able to control the life cycle of herpesviruses in different ways. Monocytes and bone marrow cells can suppress viral replication while in the brain and salivary gland cells chronic viral replication is observed, albeit at a low level. The Epstein-Barr virus was a first and most real candidate as a possible trigger for MS [1-3]. Recently, much attention has been given to the role of Human herpesvirus 6 (HHV-6) in MS induction and progression, but there are only a few studies regarding the significance of HHV-7 in the etiopathogenesis of MS. HHV-6 and HHV- 7 are closely related viruses having very similar biological patterns. Both viruses can infect immunocytes and thus modulate their function [6,7]. During persistency low-level expression of viral proteins (chronic infection) sometimes occurs. Viral proteins are represented in the membrane of latently infected cells, which makes these cells a target for cytotoxic T-lymphocytes (CTL). As a result, CTL begins to destroy these cells as foreign. Since the viral protein expressed on the cell membrane and myelin basic protein (MBP) have a common short-term amino acid motif, the cells expressing MBP also become a target for CTL, which ultimately leads to the development of MS [8].

Several immunological and molecular studies have supported a relationship between HHV-6 and MS [8-10]. Moreover, the associations between HHV-6 reactivation and MS disease activity have been observed, suggesting that HHV- 6 reactivation is implicated in the exacerbation of MS [10,11]. Attempts to investigate whether there be the association between HHV-7 with MS were much less. Nora-Krukle et al. [10] found HHV-7 in the blood of 10 patients with RR-MS and 14 with the SP-MS. Ben et al. studied the prevalence of all Human herpesviruses in whole blood samples collected from 51 MS patients and from 51 healthy donors. In MS patients, HHV-7 DNA was detected in 33.3% of samples, compared with 9.8% of control samples [12]. However, in most published works, the relationship between HHV-7 and MS is denied [13-16].

We, therefore, conclude that there is little evidence to make a final decision about the involvement of HHV-7 in MS, and present our case study.

REFERENCES

1. Pohl D, Krone B, Rostasy K. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. Neurology 2006;67:2063-2065.
2. Lünemann JD, Kamradt T, Martin R, Münz C. Epstein-Barr virus: environmental trigger of multiple sclerosis? J Virol 2007;81:6777-6784.
3. Giovannoni G. Epstein-Barr virus and MS. Internat MS J 2011;17:44-49.
4. do Olival G.S., Lima B.M., Sumita L.M., Serafim V., Fink M.C., et al. Multiple sclerosis and herpesvirus interaction. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(9-B):727-730.
5. Voumvourakis KI, Dimitrios KK, Tsiodras S, Petrikkos G, Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. Mayo Clin Proc 2010;85:1023-1030.
6. Atedzoe BN, Menezes J, D'Addario M, Xu J, Ongradi J, Ahmad A. Modulatory effects of human herpes virus-7 on cytokine synthesis and cell proliferation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. J Leukoc Biol 1999; 66:822-9.
7. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. Ann Neurol 2003;53: 189-97.
8. Friedman JE, Lyons MJ, Cu G, Ablashi DV, Whitman JE, Edgar M, et al. The association of human herpesvirus-6 and MS.
9. Mult Scler 1999;5:355-62; Behzad-Behbahani A, Mikaeili MH, Entezam M, Mojiri A, Pour GY, Arasteh MM, et al. Human herpesvirus-6 viral load and antibody titer in serum samples of patients with multiple sclerosis. J Microbiol Immunol Infect 2011; 44(4):247-51.
10. Nora-Krukle Z., Chapenko S., Logina I., Millers A., Platkajis A., Murovska M. Human Herpesvirus 6 and 7 Reactivation and Disease Activity in Multiple Sclerosis. Medicina (Kaunas) 2011;47(10):527-31.
11. Behzad-Behbahani A, Mikaeili MH, Entezam M, Mojiri A, Pour GY, et al. Human herpesvirus-6 viral load and antibody titer in serum samples of patients with multiple sclerosis. J Microbiol Immunol Infect 2011; 44(4):247-51.
12. Ben FN, Rotola A, Nefzi F, Chebel S, Rizzo R, Caselli E, Frih-Ayed M, Di Luca D, Aouni M. Identification of human herpesviruses 1 to 8 in Tunisian multiple sclerosis patients and healthy blood donors. J Neurovirol. 2012 Feb;18(1):12-9. doi: 10.1007/s13365-011-0056-z.
13. Taus C, Pucci E, Cartechini E, Fié A, Giuliani G, Clementi M, Menzo S. Absence of HHV-6 and HHV-7 in cerebrospinal fluid in relapsing-remitting multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2000 Apr;101(4):224-8.
14. Opsahl ML, Kennedy PG. Investigating the presence of human herpesvirus 7 and 8 in multiple sclerosis and normal control brain tissue. J Neurol Sci. 2006 Jan 15;240(1-2):37-44.
15. Ongrádi J, Rajda C, Maródi CL, Csiszár A, Vecsei L. A pilot study on the antibodies to HHV-6 variants and HHV-7 in CSF of MS patients. J Neurovirol. 1999 Oct;5(5):529-32.
16. Mirandola P., Stefan A., Brambilla E., Campadelli-Fiume G., Grimaldi L.M. E. Absence of human herpesvirus 6 and 7 from spinal fluid and serum of multiple sclerosis patients. Neurology, 1999, vol. 53 no. 6 1367-1367-aDOI: https://doi.org/10.1212/WNL.53.6.1367-a.

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: 05.08.2018
Accepted: 19.10.2018