



# Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci  
dra Władysława  
Biegańskiego

TOM LXXI, 2018, Nr4

Rok założenia 1928

---

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

Copyright: © ALUNA Publishing.

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

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

**Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:**

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

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

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

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

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



# Wiadomości Lekarskie

**Editor in-Chief**

Prof. Władysław Pierzchała

**Deputy Editor in-Chief:**

Prof. Aleksander Sieroń

**Statistical Editor**

Dr Lesia Rudenko

**Polskie Towarzystwo Lekarskie:**

Prof. Waldemar Kostewicz – President PTL

Prof. Jerzy Woy-Wojciechowski – Honorary President PTL

Prof. Tadeusz Petelenz

---

**International Editorial Board – in-Chief:**

Marek Rudnicki

Chicago, USA

**International Editorial Board – Members:**

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

---

**Managing Editor:**

Agnieszka Rosa

amarosa@wp.pl

**Graphic design / production:**

Grzegorz Sztank

www.red-studio.eu

**International Editor:**

Lesia Rudenko

l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

**Publisher:**

ALUNA Publishing

ul. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin – Jeziorna

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

www.medlist.org

**Distribution and Subscriptions:**

Bartosz Guterman prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl

## REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

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 osoba z Członków Rady Naukowej lub zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
  3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
  4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac poglądowych – do 36 000 znaków (20 stron).
  5. Strona tytułowa powinna zawierać:
    - tytuł w języku angielskim i polskim,
    - pełne imiona i nazwiska autorów,
    - afiliację autorów,
  6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
  7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200-250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
  8. Słowa kluczowe (3-6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov.mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
  9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
  10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
  11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w poglądowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- lanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6].
- Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
  13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
  14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
    - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
    - zależności osobiste,
    - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
    - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednim lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
  15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zapora ghostwriting).
  16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
  17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego z wartymy w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie [http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014\\_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf](http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf)
  18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
  19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
  20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
  21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
  22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

## Załącznik nr 1 do Regulaminu (...) – Zapis pozycji piśmiennictwa

### Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion<sup>1</sup> autorów [kropka], tytuł artykułu<sup>2</sup> [kropka], skrót tytułu czasopisma<sup>3</sup> [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron<sup>4</sup> [kropka]: **Arrami M, Garner H. A tale of two citations. Nature. 2008;451(7177):397–399.**

### Artykuł z czasopisma więcej niż trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów et al.<sup>5</sup> tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka]: **Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. J Am Soc Nephrol. 2015;26(1):220–229.**

### Artykuł z czasopisma z cyfrowym identyfikatorem dokumentu elektronicznego (DOI):

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka], DOI [kropka]: **Helal R, Melzig MF. In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysozyme activity of human monocytic and epithelial cell lines. Sci Pharm. 2011;79:337–349. doi: 10.3797/scipharm.1012-15.**

### Artykuł z suplementu/specjalnego numeru czasopisma:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], skrót odnoszący się do suplementu lub specjalnego numeru<sup>6</sup>, numer (jeśli jest) [dwukropek], zakres stron [kropka]: **Doherty DE, Briggs DD Jr. Long-term nonpharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin Cornerstone. 2004;Suppl 2:S29-34.**

<sup>1</sup> Między inicjałami imion ani po nich nie stawia się kropek, np. Arrami MN.

<sup>2</sup> W tytule angielskim tylko pierwszy wyraz pisany jest wielką literą; po tytule zakończonym znakiem zapytania (?) lub innym znakiem interpunkcyjnym, nie stawia się kropek.

<sup>3</sup> Skróty są stosowane na podstawie Index Medicus; nie stawia się kropek po każdej części skrótu, np. J Am Soc Nephrol.

<sup>4</sup> Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

<sup>5</sup> Przed wyrażeniem „et al.” nie stawia się przecinka. Jest to wyrażenie pochodzące z łaciny: *et alia*, co znaczy „i pozostali”.

<sup>6</sup> Skróty stosowane: suplement – Suppl; numer specjalny – Spec No.

### Książka:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [kropka]: **Rzepecki WM. Skalpel ma dwa ostrza. Warszawa: PZWL; 1986.**

### Rozdział z książki dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Głąbiński A. Podstawy struktury i funkcji układu nerwowego. In: Adamkiewicz B, Głąbiński A, Klimek A. Neurologia dla studentów pielęgniarstwa. Warszawa: Wolters Kluwer; 2010, p. 11–18.**

### Rozdział z książki więcej niż trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona pierwszych trzech autorów et al. [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Jagielski M. Pojęcie danych medycznych. In: Andres K, Bielak-Jomaa E, Jagielski M et al. Ochrona danych osobowych medycznych. Warszawa: C.H. Beck; 2016, p. 11–21.**

### Rozdział z książki pod redakcją jednego autora:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwisko i imię autora [przecinek], editor [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Rowiński W, Kosieradzki M. Ostra niewydolność nerki przeszczepionej. In: Matuszkiewicz-Rowińska, J ed. Ostra niewydolność nerek. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006, p. 248–255.**

### Rozdział z książki pod redakcją dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [przecinek], editors [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: **Jagiello D. Ramy odpowiedzialności i postępowanie środowowe w związku z podejrzeniem stosowania dopingu w sporcie. In: Gardocka T, Jagiełło D, eds. Problemy prawne na styku sportu i medycyny. Warszawa: C.H. Beck; 2015, p. 3–11.**

### Akty prawne polskie:

Ustawy i rozporządzenia bez wprowadzanych zmian: **Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym. Dz.U. 2015; poz. 1916.**

Ustawy i rozporządzenia z wprowadzonymi zmianami: **Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego. T. jedn. Dz.U. 2016; poz. 546 ze zm.**

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. w polskim brzmieniu: **Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia. Dz.Urz. UE L 207/14; 6.8.2010.**

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. nie mające polskiego tłumaczenia: **Directive 94/10/EC of the European Parliament and the Council of 23 March 1994 materially amending for the second time Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations. OJ L 100/30; 19.4.1994.**

### Artykuł opublikowany wyłącznie w formie elektronicznej:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (online) 1995 Jan-Mar [download: 15.04.2001]; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

# Wielka Księga Balneologii, Medycyny Fizykalnej i Uzdrowiskowej

Tom I  
Część  
ogólna

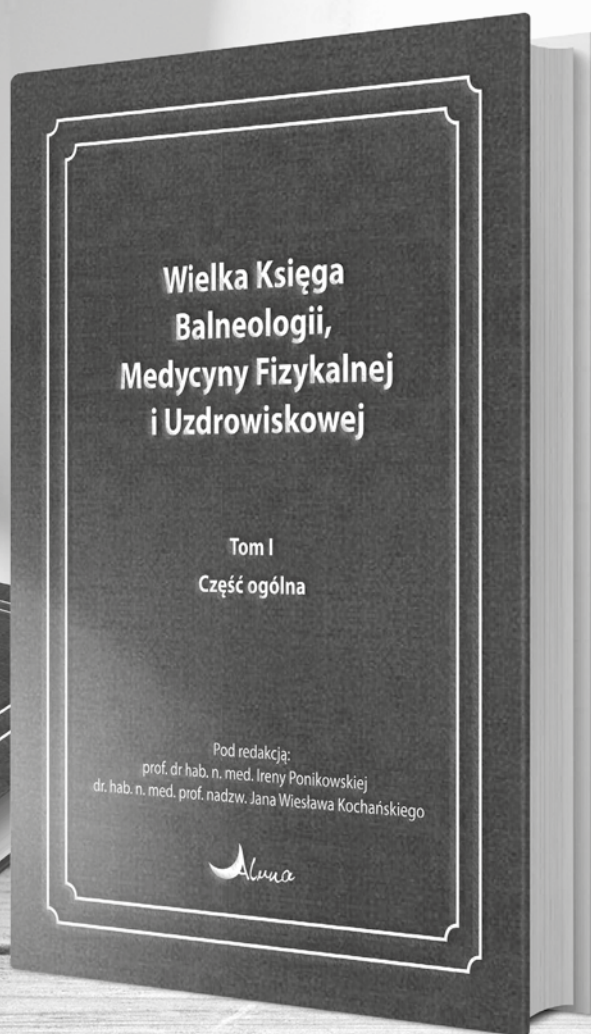
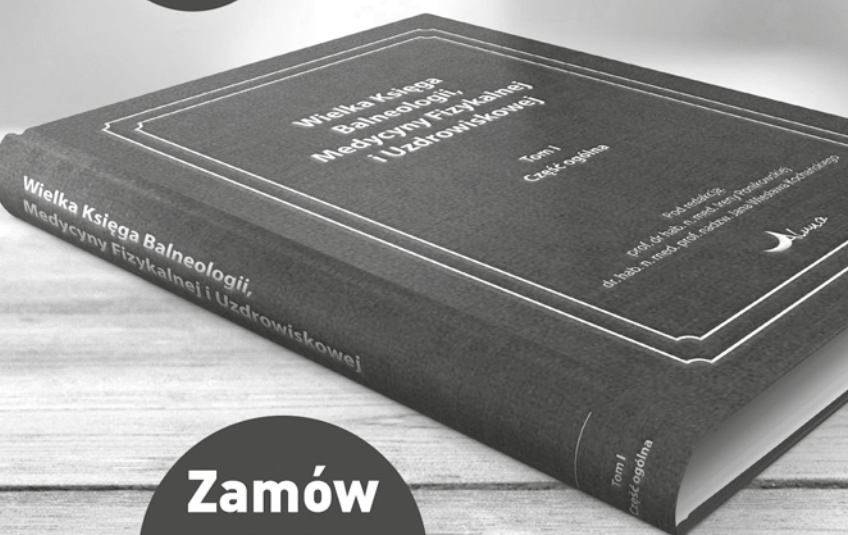
Pod redakcją:  
prof. dr hab. n. med. Ireny Ponikowskiej  
dr. hab. n. med. prof. nadzw. Jana Wiesława Kochańskiego

ponad  
**830**  
stron

**32**  
znamienitych  
autorów

Złote  
tłoczenia,  
oprawa  
szyta nićmi

**10**  
zagranicznych  
autorów



Zamów  
już  
dzisiaj!

[www.wielkaksiegabalneologii.pl](http://www.wielkaksiegabalneologii.pl)

## SPIS TREŚCI

### PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

- Kostiantyn V. Tarasenko, Antonina M. Gromova, Kateryna V. Pikul, Ruslan B. Lysenko, Leonid A. Nesterenko  
 PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY  
 PATOGENEZA INSULINOOPORNOŚCI U KOBIET CIĘŻARNYCH Z OTYŁOŚCIĄ 801
- Jacek Hübner, Ilona Hübner, Sławomir Krocza  
 CORRELATION OF ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF PERIPHERAL NERVES AND MANUAL DEXTERITY IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS  
 KORELACJA PARAMETRÓW ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH NERWÓW OBWODOWYCH A SPRAWNOŚĆ MANUALNA U PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ZANIKOWYM BOCZNYM 807
- Ирина В. Марченко, Евгений И. Дубовик, Ольга И. Матлай, Антонина А. Беседина, Полина В. Князькова, Елизавета А. Гарбузова  
 АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ K121Q-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ENPP1 С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В УКРАИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ  
 THE ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN ENPP1 K121Q POLYMORPHISM AND RISK FACTORS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN UKRAINIAN POPULATION 815
- Dmytro Shkurupii  
 PREVENTION OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS  
 ZAPOBIEGANIE ZAPALENIU PŁUC ZWIĄZANEMU Z WENTYLACJĄ MECHANICZNĄ U NOWORODKÓW 821
- Palmira G. Petrova, Natalia V. Borisova, Galina A. Koltovskaya  
 THE HYPO- AND HYPERELEMENTOSIS TO WOMEN OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)  
 HIPO- I HIPERELEMENTOZA U KOBIET W REPUBLICE SACHA (JAKUCJA) 824
- Katarzyna Birkner, Bartosz Hudzik, Piotr Desperak, Mariusz Gąsior  
 WPŁYW CUKRZYCY TYPU 2 NA WCZESNE I ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO BEZ UNIESIENIA  
 ODCINKA ST U CHORYCH PODDANYCH PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIENŃCOWEJ  
 THE INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON EARLY AND LATE RESULTS  
 OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION 830
- Kateryna V. Pikul, Lyudmyla E. Bobyeva, Tatiana M. Kotelevska, Natalia O. Pryimenko, Konstantin V. Tarasenko  
 PROBLEMS OF NITRATE WATER POLLUTION IN POLTAVA REGION  
 PROBLEMY ZWIĄZANE Z ZANIECZYSZCZENIEM WODY AZOTANAMI W REGIONIE POŁTAWY 839
- Eleonora M. Biletska, Nataliia M. Onul, Tetiana A. Holovkova, Viacheslav V. Gorbuntsov  
 CURRENT TENDENCIES IN THE NUTRITION OF WOMEN AND PREGNANT WOMEN OF INDUSTRIAL REGION OF UKRAINE AND THEIR INFLUENCE ON MICROELEMENTS SUPPLY  
 AKTUALNE TRENDY ŻYWIENIA KOBIET I KOBIET W CIĄŻY W REGIONIE PRZEMYSŁOWYM NA UKRAINIE I ICH WPŁYW NA SUPLEMENTACJĘ MIKROELEMENTÓW 843
- Olesia Besh, Dmytro Besh, Olena Sorkopud, Marta Kondratiuk, Oksana Slaba, Irina Zhakun, Larysa Strilchuk, Jerzy Robert Ładny,  
 Barbara Rafałowicz, Łukasz Szarpak, Robert Gałązkowski, Klaudiusz Nadolny  
 ASIT AS THE COMPONENT OF BRONCHIAL ASTHMA'S THERAPY CAN IMPROVE THE ADHERENCE TO THE TREATMENT  
 ASIT JAKO ISTOTNY SKŁADNIK SKUTECZNEJ TERAPII ASTMY OSKRZELOWEJ 849
- Елена Павленкова, Светлана Павленко, Ирина Ткаченко, Алла Сидорова  
 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АНТИСЕПТИКА ТРОКЛОСЕНЕ  
 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ II И III СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ  
 CLINICAL AND LABORATORY GROUNDING OF USING MEDICATION BASED ON THE ANTISEPTIC TROKLOSENE  
 TO TREAT PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS OF THE II AND III DEGREES OF SEVERITY 855
- Olexander I. Smiyan, Andrii M. Loboda, Yuliia A. Manko, Tatiana P. Bynda, Sergiy V. Popov, Viktoriia O. Petrashenko, Petro I. Sichnenko, Oksana K. Romaniuk,  
 Viktoriia A. Gorbias, Mykola P. Zagorodnii, Kateryna O. Smiiian-Horbunova, Viktor V. Kosarchuk, Olena L. Ovsianko, Maria V. Kolesnikova  
 DYNAMICS OF CONTENT OF SOME MINERALS IN TEENAGERS WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC TONSILLITIS  
 ZMIANY ZAWARTOŚCI NIEKTÓRYCH SKŁADNIKÓW MINERALNYCH U MŁODZIEŻY Z CHOROBAMI UKŁADU  
 SERCOWO-NACZYNIOWEGO JAKO PODŁOŻE ROZWOJU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA MIGDAŁKÓW PODNIEBIENNYCH 861
- Олеся І. Боровик, Тарас О. Студеняк  
 ПОШИРЕНІСТЬ ГОСТРОГО СИМПТОМАТИЧНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО НАПАДУ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ  
 PREVALENCE OF ACUTE SYMPTOMATIC SEIZURE AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE 865
- Alina M. Yelins'ka, Olena O. Shvaykovs'ka, Vitalii O. Kostenko  
 EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE PREVENTS DISRUPTION OF CONNECTIVE TISSUE IN PERIODONTIUM AND SALIVARY GLANDS OF RATS DURING SYSTEMIC INFLAMMATION  
 GALUSAN EPIGALLOKATECHINY ZAPOBIEGA USZKODZENIU TKANKI ŁĄCZNEJ OZĘBNEJ I  
 GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH W SZCZURZYM MODELU UOGÓLNIENEGO STANU ZAPALNEGO 869

Patrycja Misztal-Okońska, Dorota Lasota, Mariusz Goniewicz, Krzysztof Goniewicz, Witold Pawłowski, Robert Czerski, Alicja Tuszczyńska EDUKACJA W ZAKRESIE PIERWSZEJ POMOCY – BADANIA ANKIETOWE FIRST AID EDUCATION – A QUESTIONNAIRE SURVEY	874
Юрій І. Силенко, Тетяна В. Перепелова, Марина В. Хребор, Богдан Ю. Силенко, Олена А. Писаренко ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, ГЕМОКОАГУЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ГАЛЬВАНІЗМ THE REACTIONS OF LIPID'S FREE RADICAL OXIDATION, HEMOCOAGULANT PROPERTIES OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH GALVANIC CURRENTS IN THE MOUTH	879
<b>PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES</b>	
Tetyana A. Litovchenko, Andriy E. Dubenko, Olga Yu. Sukhonosova, Anna A. Voitiuk DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATIONS OF EPILEPSY PREVALENCE, MORBIDITY AND DISABILITY AMONG CHILDREN IN KHARKIV REGION, UKRAINE PADACZKA - ZMIANY W EPIDEMIOLOGICZNYCH WSKAŹNIKACH WYSTĘPOWANIA, CHOROBYWOCISCI I NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI U DZIECI W REGIONIE CHARKOWA (UKRAINA)	883
Michał Szczypior, Marcin Matuszewski PRAKTYCZNE ASPEKTY ZASTOSOWANIA TOKSYNY BOTULINOWEJ W LECZENIU IDIOPATYCZNEJ NADREAKTYWNOŚCI PĘCZERZA MOCZOWEGO PRACTICAL ASPECTS OF THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC OVERACTIVE BLADDER	888
Vitalii Pashkov, Petro Noha, Aleksey Soloviov SCREENING AND PERIODICAL MEDICAL EXAMINATIONS AS IMPORTANT PART OF PUBLIC HEALTH: PROBLEM OF THE LEGAL IMPLEMENTATION BADANIA PRZESIEWOWE I OKRESOWE BADANIA LEKARSKIE JAKO WAŻNY ELEMENT ZDROWIA PUBLICZNEGO: PROBLEMY PRAWNE ZWIĄZANE Z ICH IMPLEMENTACJĄ	893
Boris I. Palamar, Tetiana S. Gruzeva CRITERIA OF ECONOMIC EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE MEASURES OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES KRYTERIA EFEKTYWNOŚCI EKONOMICZNEJ DZIAŁAŃ PREWENCYJNYCH MAJĄCYCH NA CELU ZAPOBIEGANIE PRZEWLEKŁYM CHOROBYM NIEZAKAŻNYM	897
Ewa Papuć, Marek Mazurek, Konrad Rejdak ROLA I WARTOŚĆ ROKOWNICZA MIKROKRWAWIENI MÓZGOWYCH W SCHORZENIACH NEUROLOGICZNYCH THE ROLE AND PROGNOSTIC VALUE OF CEREBRAL MICROBLEEDS IN NEUROLOGICAL DISORDERS	907
Oksana V. Bakun, Svitlana Y. Karatieieva, Svitlana B. Semenenko, Oksana I. Yurkiv, Andrii M. Berbets OBESITY DURING PREGNANCY: LITERATURE REVIEW OTYŁOŚĆ W CIĄŻY: PRZEGLĄD LITERATURY	913
<b>OPISY PRZYPADKÓW / CASE REPORTS</b>	
Igor Alexander Harsch, Kai Langer, Christiane Abramowski, Peter Christopher Konturek EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS – A RARE COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS ZGORZELINOWE ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK – RZADKIE POWIKŁANIE CUKRZYCY	917
Maryna I. Dmytrenko, Olena V. Gurzhiy TREATMENT ALGORITHMS OF PATIENTS WITH IMPACTION OF MAXILLARY CENTRAL INCISORS CAUSED BY SUPERNUMERARY TEETH ALGORITMY POSTĘPOWANIA U CHORYCH Z ZATRZYMANYMAMI PRZYŚRODKOWYMI ZĘBAMI SIECZNYMI SZCZĘKI Z POWODU OBECNOŚCI ZĘBÓW NADLICZBOWYCH	922
<b>VARIA</b>	
PODSUMOWANIE WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS OSTEOARTHRITIS AND MUSCOSCELETAL DISEASES, IOF-ESCEO	933
STRESZCZENIA WYSTĄPIEŃ NA KONFERENCJI / CONFERENCE ABSTRACTS ALL-UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "POLTAVA DAYS OF PUBLIC HEALTH" MAY 25, 2018, POLTAVA, UKRAINA	936



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## PATHOGENESIS OF INSULIN RESISTANCE IN PREGNANT WOMEN WITH OBESITY

### PATOGENEZA INSULINOOPORNOŚCI U KOBIET CIĘŻARNYCH Z OTYŁOŚCIĄ

Kostiantyn V. Tarasenko, Antonina M. Gromova, Kateryna V. Pikul, Ruslan B. Lysenko, Leonid A. Nesterenko

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

#### ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is one of the most important medical and social problems in many countries of the world, as it is associated with the development of the most common non-communicable diseases: cardiovascular, type II diabetes mellitus, motor disorders, non-alcoholic fatty liver disease (NHAHP) and others.

**The aim** of this paper is to analyze the pathogenetic mechanisms of insulin resistance development in pregnant women with varying obesity degrees in early and late gestation periods.

**Materials and methods:** 459 pregnant women were examined at the Poltava City Clinical Maternity Hospital in the early (9-13 weeks) and late gestation periods (34-38 weeks). Metabolic disorders in pregnant women were studied by carbohydrate and lipid metabolism indices.

**Results:** Due to increased insulin resistance and reduced glucose absorption by tissues of pregnant women with obesity, there are prerequisites for the development of energy insufficiency. Obese women pregnancy runs on the background of hypertriglyceridemia and type IV hyperlipoproteinemia. The general pathogenic consequence of the insulin resistance progression during pregnancy in obese women is an energy deficiency increase, which causes a threatening obstetric and perinatal complications frequency increase.

**Conclusions:** The progression of insulin resistance during pregnancy of women with varying degrees of obesity is the pathogenetic basis of energy insufficiency and the reduction of adaptive mechanisms of pregnant women with obesity, as evidenced by the increase in obstetric and perinatal complications frequency.

**KEY WORDS:** pregnancy, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, obstetric complications

Wiad Lek 2018, 71, 4, 801-806

#### INTRODUCTION

Obesity is one of the most important medical and social problems in many countries of the world, as it is associated with the development of the most common non-communicable diseases: cardiovascular, type II diabetes mellitus, motor disorders, non-alcoholic fatty liver disease (NHAHP) and others [1, 2, 3, 4].

Obesity is linked with changes in the lifestyle of a modern person, i.e. the availability of high-calorie products and a sharp limitation of physical activity. The prevalence of obesity among the female population of Ukraine is 29,7-35,5% [5, 6], and the alimentary-constitutional obesity is almost 95% [7, 8]. It is emphasized that the rate of prevalence of childhood obesity is constantly increasing and today it is 10 times higher than in the 1970s [9]. In most adults obesity begins in childhood and adolescence. These data conclusively showed that the leading role in the genesis of obesity plays a nutritional factor.

The medical and social significance of obesity in pregnant women is in the high frequency of obstetric complications

such as miscarriage, gestosis, placental insufficiency, abnormal labor, perinatal hemorrhage, intrauterine programming of infectious [10-16] and extragenital descendants diseases [17-20].

The key role in the development of metabolic disorders in cases of obesity plays insulin resistance, i.e. reduction of the sensitivity of cells to the biological effects of insulin [21-23]. Pregnancy of women with normal body weight is accompanied by physiological insulin resistance, which has an adaptive value, as it provides the growing fetus needs of the energy substrates. [24, 25]. The question about the nature of insulin resistance in pregnant women with obesity (obese pregnant women) and its pathogenic effects is not sufficiently revealed.

#### THE AIM

The aim of this paper is to analyze the pathogenetic mechanisms of insulin resistance development in pregnant women with varying obesity degrees in early and late gestation periods.

**Table I.** Indices of pregnant women insulin resistance depending on the degree of obesity in the early and late gestation periods (M ± m)

Indexes	Pregnant with I degree obesity	Pregnant with II degree obesity	Pregnant with III degree obesity	Pregnant women with I-III degree obesity in general	Control group of pregnant women
HOMA-IR index in early gestation period	4,14±0,51* (n=78)	3,74±0,44* (n=35)	4,10±1,68* (n=9)	4,02±0,37* (n=122)	1,70±0,23 (n=31)
HOMA-IR index in late gestation period	4,22±1,48 (n=16)	6,98±1,52* (n=13)	4,63±0,68* (n=16)	5,18±0,75* (n=45)	2,57±0,42 (n=21)

Note: \* - the reliability of differences in the indices of pregnant with obesity group and the control group,  $p < 0,05$ .

## MATERIALS AND METHODS

459 pregnant women were examined at the Poltava City Clinical Maternity Hospital in the early (9-13 weeks) and late gestation periods (34-38 weeks). The pregnant women were divided into three groups by severity of obesity: the first group – 149 pregnant women with I degree obesity, the second group – 73 pregnant women with II degree obesity, the third group – 46 pregnant women with III degree obesity. Body weight of the pregnant women with I degree obesity at the late stages of pregnancy was 85,2±1,2 kg, of the pregnant women with II degree obesity – 88,3±1,0 kg, of the women with III degree obesity – 102,8±2,7 kg.

The control group included 101 females with a physiological body weight (BMI = 18,5-25,0 kg/m<sup>2</sup>). The degree of obesity in pregnant women was estimated in accordance to the calculation tables by N.S. Lutsenko [26]. Metabolic disorders in pregnant women were studied by carbohydrate and lipid metabolism indices. Glucose levels in serum were determined by glucose-oxidase method, the level of immunoreactive insulin in serum was determined by the method of immunoassay analysis using the reagents of «DRG Instrument GmbH» company (Germany). Insulin resistance index HOMA-IR was calculated according to the formula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulin level (IU/ml)} \times \text{blood glucose (mmol/l)} / 22,5$$

Lipid metabolism study was based on indicators of total cholesterol (CHS), triglycerides, very low density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol), low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), which were determined by the enzymatic colorimetric method with using sets of diagnostic reagents manufactured by HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH (Germany).

Complication rates during pregnancy, childbirth, postpartum period, and the state of newborns was compared in the experimental and control groups of women. Statistical processing of the obtained data was carried out using the program STATISTICA 6.0 (StatSoftInc, USA).

## RESULTS AND DISCUSSION

In early gestation periods, HOMA-IR index in pregnant women with obesity of varying degrees was accurately 2,8 times higher than the one of the corresponding control group

(table I), which reflects the decrease in cellular sensitivity to insulin, inhibition of glucose permeability in cells involving GLUT-4 transporters, decrease in its concentration in cells cytosol (glycopenia) and deterioration of their energy supply.

The progression of insulin resistance of pregnant women with obesity was observed in later gestation periods, especially in cases of women with obesity II degree (table I). It should be noted that in the late pregnancy period the blood glucose concentration of pregnant women with obesity III degree was significantly increased as compared to the control (from 4,12±0,19 to 4,63±0,68 mmol/l;  $p < 0,05$ ), which may indicate the beginning of carbohydrate exchange metabolic decompensation due to insulin deficiency. At the same time, in the control group of pregnant women, the HOMA-IR index did not exceed the physiological (2,77 standard unit). The rate of insulin stimulated glucose absorption by the muscles of the persons with insulin resistance was 60% lower than the one of the insulin-sensitive individuals in the control group [27].

Thereby, due to increased insulin resistance and reduced glucose absorption by tissues of pregnant women with obesity, there are prerequisites for the development of energy insufficiency.

In the study of pregnant women with obesity lipid metabolism in early gestation period significant increase of middle-level blood triglycerides and their transport form – low-density lipoprotein (LDL) in the serum was found, it was the most pronounced in cases of pregnant women with II degree obesity (table II). Other indicators of lipid metabolism in the study group of women with obesity did not differ significantly from the control values (table II). The changes in the lipid spectrum of blood were revealed indicating the type IV hyperlipoproteinemia in pregnant women, which is characterized by a high atherogenicity [28]. The level of VLDL in serum is a more sensitive risk factor for atherogenesis than the total cholesterol level [29].

A further significant increase of triglycerides and VLDL in serum was observed at late stage of pregnancy of women with obesity (table III). While the level of total cholesterol in the blood of the experimental and control groups of pregnant women did not differ significantly. The content of triglycerides in serum of women with a physiological body weight during pregnancy was maintained at a constant level (table III).

**Table II.** Indicators of lipid metabolism of pregnant women with obesity of varying degrees and with physiological body mass in early gestation periods ( $M \pm m$ )

Indexes	Pregnant with I degree obesity (n=77)	Pregnant with II degree obesity (n=35)	Pregnant with III degree obesity (n=9)	Pregnant women with I-III degree obesity in general (n=121)	Control group of pregnant women (n=30)
Body weight	80,93±0,94*	91,87±1,96*	103,17±4,75*	85,71±1,09*	62,15±1,42
Total cholesterol, mmol/l	5,70±0,15	5,64±0,25	5,58±0,19	5,68±0,12	5,29±0,20
Triglycerides, mmol/l	1,62±0,09*	1,81±0,14*	1,49±0,10*	1,66±0,07*	1,16±0,11
VLDL Cholesterol, mmol/l	0,74±0,04*	0,82±0,06*	0,67±0,04*	0,76±0,03*	0,52±0,05
LDL Cholesterol, mmol/l	3,47±0,12	3,30±0,24	3,24±0,22	3,41±0,11	3,25±0,17
HDL Cholesterol, mmol/l	1,49±0,03*	1,52±0,06	1,64±0,08	1,51±0,03	1,62±0,05
Atherogenic coefficient by Klimov A.N	2,94±0,13*	2,86±0,26	2,49±0,26	2,88±0,11	2,41±0,18

Note: \* - the reliability of differences in the indices of pregnant with obesity group and the control group,  $p < 0,05$ .

**Table III.** Characteristics of pregnant women with obesity of varying degrees and with physiological body weight lipid metabolism indicators in late gestation period ( $M \pm m$ )

Indexes	Pregnant with I degree obesity (n=31)	Pregnant with II degree obesity (n=23)	Pregnant with III degree obesity (n=29)	Pregnant women with I-III degree obesity in general (n=82)	Control group of pregnant women (n=32)
Triglycerides, mmol/l	1,90±0,19*	2,46±0,31*	2,23±0,14*	2,17±0,12*	1,15±0,08
VLDL Cholesterol, mmol/l	0,57±0,07*	0,78±0,16*	0,71±0,08*	0,68±0,06*	0,30±0,02
Total cholesterol, mmol/l	6,36±0,27	6,15±0,45	5,89±0,25	6,13±0,18	5,63±0,27

Note: \* - the reliability of differences in the indices of pregnant with obesity group and the control group,  $p < 0,05$ .

Thus, obese women pregnancy runs on the background of hypertriglyceridemia and type IV hyperlipoproteinemia. Carbohydrate and lipid metabolism disorders of pregnant women with obesity are closely interrelated. It is known that with insufficient glucose uptake in cells, according to the Randle principle, the free fatty acid metabolism compensatorily increases. But this mechanism for obesity cannot be fully realized, because atherogenic lipoproteins have an inhibitory effect on the insulin biological effects, that is they increase insulin resistance [30]. It has been proven that the content of intracellular lipids of persons with insulin resistance increased by an average of 80%, mitochondrial phosphorylation decreased by 30% [27].

Dislipidemia as a component of obesity and metabolic syndrome is recognized as a risk factor for cardiovascular disorders. The increase of the HOMA-IR index per unit is accompanied by increase of the risk of cardiovascular disease by 5,4% [31].

Not only initiated by insulin resistance glyopenia and atherogenic hyperlipoproteinemia, but also activation of processes of free radical oxidation, contribute to disorders

of energy formation in tissues of pregnant women with obesity. According to our data, there is an activation of proteins oxidative modification in cases of pregnant women with obesity as a result of increased formation of active oxygen forms. The level of oxidative proteins modification in serum was 35.8% higher compared to the control group of pregnant women ( $5,99 \pm 0,34$  IU/ml vs  $4,41 \pm 0,19$  IU/ml;  $p < 0,001$ ). Proteins oxidation destruction is considered as a possible factor of enzymes inactivation and violation of the integral protein-receptors structural organization. It should be noted that increased production of active forms of oxygen is considered to be one of the early manifestations of mitochondrial dysfunction. The author argues that disturbance of the mitochondrial pathways, which regulates the balance between accumulation and energy utilization, reduces the insulin sensitivity of tissues and contributes to the progression of pathology [32]. Thus, proteins oxidative modification, which leads to the formation of modified proteins, can play a significant role in the development of insulin resistance in cases of pregnant women with obesity.

**Table IV.** The frequency of obstetric complications during pregnancy in surveyed groups of women

Complications	I degree obesity (n=149)		II degree obesity (n=73)		III degree obesity (n=46)		Control group (n=101)	
	Absolut number	%	Absolut number	%	Absolut number	%	Absolut number	%
Miscarriage threat	28	18,8*	19	26,0*	11	23,9*	9	8,9
Stillbirth threat	33	22,2	16	21,9	11	23,9	16	15,8
Preterm birth threat	34	22,8	14	19,2	11	23,9	14	13,9
Placental dysfunction	56	37,6*	39	53,4*	24	52,2*	30	29,7
Infant respiratory distress syndrome	8	5,4	7	9,6	8	17,4*, #	4	4,0
Intrauterine growth retardation	2	1,3	0	0	3	6,5*, #,##	0	0
Early gestosis	7	4,7	4	5,5	5	10,9	6	5,9
Late gestosis	37	24,8*	33	45,2*,#	23	50,0*,#	7	6,9
Preterm birth	7	4,7	3	4,1	3	6,5	3	3,0
Pathology of amniotic fluid: polyhydramnios	21	14,1*	15	20,6*	12	26,1*	7	6,9
Pathology of amniotic fluid: oligohydramnios	20	13,4	12	16,4	5	10,9	15	14,9
Anemia of pregnancy	52	34,9	23	31,5	11	23,9	23	22,8
Asymptomatic bacteriuria	34	22,8	12	16,4	9	19,6	14	13,9
Disorder of the birth canal biocenosis	66	44,3	35	47,9	20	43,5	40	39,6
TORCH infection	57	38,5	33	45,2	21	46,7	48	47,5
Vertically transmitted infection	30	20,1*	15	20,6*	6	13,0	11	10,9
Obstetric bleeding during pregnancy	0	0	2	2,7#	1	2,2	0	0

Notes: \* – compared to the control group ( $p < 0,05$ );

# – compared to the I degree obesity;

## – compared to the II degree obesity.

The adipose tissue is hormonally active and under condition of insulin resistance produces a large number of adipocytokines, among which the tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) and leptin are recognized as insulin resistance inductors [33, 34]. We found that content of TNF $\alpha$  in the blood of pregnant women with obesity of varying degrees, was 1,7 times higher than that in the control ( $6,44 \pm 0,46$  pg / ml versus  $3,73 \pm 0,52$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). TNF $\alpha$  affects negatively the energy supply of cells, breaking glucose transport to the skeletal muscle [35, 36]. Besides, TNF $\alpha$  mediates the symptoms of toxemia and endothelial cells damage by inhibiting the production of nitric oxide [37]. According to our data, obesity is accompanied by a significant increase the level of leptin in serum of pregnant women with I degree obesity in 1,7 times, in serum of pregnant women with II degree obesity in 2,0 times and in serum of pregnant women with III degree obesity in

1,8 times compared with the control group ( $32,23 \pm 7,20$  ng/ml). Consequently, a pregnancy complicated by obesity runs past the background of hyperleptinemia, which means the development of leptin resistance. It is believed that leptin inhibits insulin production by affecting on the hypothalamic centers and pancreas  $\beta$ -cells [38].

Pathogenetic interrelationship with atherogenic hyperlipoproteinemia, increasing oxidative modification of proteins, and adipocytic dysfunction, which initiates an enhanced synthesis of TNF $\alpha$  and leptin, play a significant role in the mechanism of insulin resistance development, which is already realized in the early pregnancy stages in obese women.

The general pathogenic consequence of the insulin resistance progression during pregnancy in obese women is an energy deficiency increase, which causes a threatening obstetric and perinatal complications frequency increase, reflected

in the table IV. So, the frequency of late gestosis has increased with the increase of obesity severity. Late gestosis is observed in every second woman with obesity of the III degree.

## CONCLUSIONS

Thus, the progression of insulin resistance during pregnancy of women with varying degrees of obesity is the pathogenetic basis of energy insufficiency and the reduction of adaptive mechanisms of pregnant women with obesity, as evidenced by the increase in obstetric and perinatal complications frequency.

## REFERENCES

- Kovalenko V.M., Talayeva T.V., Kozliuk A.S.. Metabolic syndrome: mechanisms, value as a predictor of cardiovascular diseases, approaches in diagnosis and treatment. *Ukraiinskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2013;5:81-85.
- Vinnik N.I., Kaïdashev I.P. Clinical description of effectiveness pioglitazone in complex therapy on patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome. *Lik Sprava*. 2011 Jan-Mar;(1-2):82-9.
- Samorodskaya I. V. Novaya paradigma ozhireniya. *Lechashchii vrach*. 2014;12:48-52.
- Obesity and overweight [Electronic resource] / World Health Organization // Fact sheet. 2015; 311, (January). – Access mode: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
- Moskalenko V. F. Kontseptual'ni pidkholdy do formuvannya novoyi profilaktychnoyi stratehiyi u sferi okhorony zdorov'ya. *Zdorov'ya Ukrayiny*. 2009;23 (228):48-49.
- V. K. Chayka, YU. P. Bogoslav. Ozhireniye i reproduktivnoye zdorov'ye. Donetsk : Lavis, 2011:119 s.
- O. M. Koval'ova, T. V. Ashcheulova Ozhyrnyya, insulinorezistentnist' ta arterial'na hipertenziya. *Ukrayins'kyi kardiologichnyi zhurnal*. 2000;3:101-103.
- Pan'kiv V. I. Mozhyvosti medykamentoznoyi profilaktyky tsukrovoho diabetu (ohlyad literatury). *Mizhnarodnyy endokrynologichnyi zhurnal*. 2013;5 (53):101-112.
- N. V. Bolotova, N. V. Posokhova, Ye. G. Dronova, V. F. Luk'yanov, Faktory riska formirovaniya arterial'noy gipertenzii u detey i podrostkov s ozhireniyem. *Pediatrica*. 2013;5(92):40-44.
- T. F. Tatarchuk, N. V. Kosey, I. YU. Ganzhiy, Zhirovaya tkan' i reproduktivnaya sistema zhenshchiny. *Zdorov'ya Ukraïni*. 2008;24 (1):1-4.
- Z. M. Dubossarskaya, YU. M. Duka, Rol' ozhireniya v strukture nevyvashivaniya beremennosti. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2011; 2:9-11.
- M. O. Shcherbyna, O. O. Dynnyk, S. V. Mamyeshyna, Klinichnyy perebih pubertatnykh matkovykh krovotek zalezno vid masy tila. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekologiya*. 2011; 4:226-230.
- Kryuchko T., Kaidashev I., Pilipenko O., Ostapenko V., Kolenko I. Effect of gene polymorphism of PPAR- $\gamma$ 2 regulatory proteins on the metabolic syndrome in children with nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Georgian Med News*. 2014;4(229):66-73.
- Brannian J. D. Obesity and fertility. *S. D. Med*. 2011;64 (7):251-254.
- Tarasenko K.V., Mamontova T.V. Pathogenic mechanisms of proatherogenic changes in pregnant women with concomitant obesity. *Lik Sprava*. 2013 Dec;(8):37-43.
- Dyndar O. A. Histohenez uskladnen' vahitnosti i polohiv u zhinok iz metabolichnym syndromom i ozhyrnyyam. *Zdorov'e zhenshchyny*. 2015;10 (106):114-117.
- Yajnik C. S. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann. Nutr. Metab*. 2014;64(1):8-17.
- N. Sirimi, D. G. Goulis. Obesity in pregnancy. *Hormones (Athens)*. 2010;9 (4):299-306.
- J. A. Thompson, T. R. Regnault, In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin. Reprod. Med*. 2011;29 (3):211-224.
- Serhiyenko L. YU. Ranniyy ontogenez – kriticheskiy period dlya «programmirovaniya» endokrinnykh i gormonal'no-zavisimykh patologiy vo vzrosloy zhizni. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2014;3(49):224-230.
- Reaven G. M. The insulin resistance syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2003; 5 (5):364-371.
- Titov V. N. Insulin – gumoral'nyy faktor obespecheniya energiyey biologicheskoy funktsii lokomotsii. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 4:27-38.
- Tarasenko K. V. Mekhanizmy prohresuvannya insulinorezistentnosti u vahitnykh z ozhyrnyyam. *Medychna khimiya*. 2014;3 (60):42-45.
- Gordyunina S. V. Insulinorezistentnost' pri beremennosti (obzor literatury). *Problemy endokrinologii*. 2013; 5:61-66.
- Tarasenko, K. Contribution of leptin in the development of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Georgian Med News*. 2014 Mar;(228):59-63.
- Lutsenko N. S. Beremennost' i rody u zhenshchin s ozhireniyem. K.: Zdorov'ya, 1986. – 112 s.
- K.F. Petersen, S. Dufour, D. Befroy [et al.]. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N.Engl.J.Med*. 2004;350(7):664-71.
- V. V. Ambroskina, T. A. Kryachok, O. P. Larionov [ta in.]. Hipertryhlitserydemiya yak chynnyk aterohezu: znachymist' i mekhanizmy diyi. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2008;5(54):61-63.
- T. I. Turkina, S N. Shcherba, Klinicheskoye znacheniye issledovaniya sodержaniya kholesterina v lipoproteinakh vysokoy plotnosti. *Pediatrica*. 2013;6(92):100-102.
- L. M. Polyakov, L. Ye. Panin, Lipoproteinovaya regulyatsiya metabolicheskikh protsessov (obzor). *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2000. 120 (3):265-72.
- E. Bonora, R. Bonadonna, Hyperinsulinemia and insulinresistance are indepently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non diabetic subjects. *Diabetologia*. 2002;45:184.
- L. Hayes, M. S. Pearce, N. C. Unwin, Lifecourse predictors of normal metabolic parameters in overweight and obese adults. *International Journal of Obesity*. 2006; 30 (6):970-976.
- H. Ruan, H. F. Lodish, Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2015;5(14):447–455.
- O. V. Korkushko, V. B. Shatylo, V. P. Chyzhova[ta in.]. Kонтсentratsiya leptynu v plazmi krovi lyudey litn'oho viku: zv'yazok z ozhyrnyyam, insulinorezistentnistyu ta porushenoyu tolerantnistyu do hlyukozy. *Krovoobih ta hemostaz*. 2010;3:87-92.
- Hotamisligil G. S. Inflammatory pathways and insulin action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2003;3(27):53-55.
- T. YU. Demidova, A. V. Selivanova, A. S. Ametov, Rol' zhirovoy tkani v razvitii metabolicheskikh narusheniy u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s ozhireniyem. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;11(78):64-69.
- L. N. Maslov, YU. P. Lishmanov, Sosudistyye efekty preparatov zhen'shenya. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008;5(71):58-68.

38. Urbanovych A. M. Rol' leptynu u patohenezi zakhvoryuvan', yaki suprovodzhuyut'sya insulinorezistentnistyu. Eksperymental'na ta klinichna fiziolojiya i biokhimiya. 2010;1:57-63.

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

**Kostiantyn Tarasenko**

Higher State Educational Establishment of Ukraine,  
Ukrainian Medical Stomatological Academy,  
Street Shevchenko, 23, 36011, Poltava, Ukraine  
tel.: +380999496745  
e-mail: tarasenko.konstantin50@gmail.com

**Received:** 26.01.2018

**Accepted:** 29.04.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## CORRELATION OF ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF PERIPHERAL NERVES AND MANUAL DEXTERITY IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

### KORELACJA PARAMETRÓW ELEKTROFIZJOLOGICZNYCH NERWÓW OBWODOWYCH A SPRAWNOŚĆ MANUALNA U PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ZANIKOWYM BOCZNYM

Jacek Hübner<sup>1</sup>, Ilona Hübner<sup>1</sup>, Sławomir Krocza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LABORATORY OF NEUROPHYSIOLOGY, NEUROLOGY UNIT, DISTRICT HOSPITAL IN RADOMSKO, RADOMSKO, POLAND

<sup>2</sup>LABORATORY OF NEUROPHYSIOLOGY, CHAIR OF CHILD AND YOUTH NEUROLOGY COLLEGIUM MEDICUM, JAGIELLONIAN UNIVERSITY IN KRAKOW, KRAKOW, POLAND

#### ABSTRACT

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease affecting upper and lower motor neurons, presenting with various manifestations, leading to progressing disability, with poor prognosis, and with no options for successful treatment. In its classic form the central and peripheral motor neurons are simultaneously affected at the beginning; the bulbar-onset ALS successively involving other parts of the nervous system is slightly less common.

**The aim:** To demonstrate a correlation between electrophysiological parameters of peripheral nerves and loss of manual dexterity in the ALS.

**Materials and methods:** The analysis covered results of electrophysiological tests of motor conductivity in median and ulnar nerves, and results of the Mira Stambak and Rene Zazzo tests normally used to evaluate lateralisation, while in this study they were adapted to verify manual dexterity. The study covered 20 patients with clinically confirmed or possible ALS determined on the basis of the El Escorial criteria. Half (10 people) of the studied group had limb-onset ALS, while the other half had the bulbar-onset ALS.

**Results:** When evaluating a correlation between the results of electrophysiological tests and the results of the Mira Stambak and Rene Zazzo tests, a significant relationship was found between a reduction in an amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) and deterioration in manual dexterity in the subjects, with a tendency for progression in these deviations, but with their interdependency maintained.

**Conclusions:** 1. A loss of motor cells in the anterior horns of the spinal cord is reflected in the deterioration of manual dexterity in ALS patients.

2. A significant correlation is found between a loss in manual dexterity and an increase in changes in motor conductivity.

**KEY WORDS:** amyotrophic lateral sclerosis, electrophysiological parameters, manual dexterity, compound muscle action potential

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Stwardnienie zanikowe boczne (SLA) jest chorobą neurozwyrodnieniową dotyczącą górnego i dolnego neuronu ruchowego, występującą w różnych postaciach, prowadzącą do postępującej niesprawności, o złym rokowaniu i braku możliwości skutecznego leczenia. Klasyczna postać ma początek dotyczący jednocześnie ośrodkowego i obwodowego neuronu ruchowego, nieco rzadziej istnieje postać o początku opuszkowym z zajmowaniem kolejnych części układu nerwowego w trakcie choroby.

**Cel pracy:** Wykazanie korelacji pomiędzy parametrami elektrofizjologicznymi nerwów obwodowych a ubytkiem sprawności manualnej w przebiegu SLA.

**Materiał i metody:** Analizie poddano wyniki badań elektrofizjologicznych przewodnictwa ruchowego w nerwach pośrodkowych i łokciowych oraz wyniki testów Miry Stambak i Rene Zazzo służących do oceny lateralizacji, a w niniejszych badaniach przystosowanych do oceny sprawności manualnej. Badaniami objęto 20 dorosłych z klinicznie pewnym lub prawdopodobnym SLA ustalonym na podstawie kryteriów El Escorial. W tej grupie połowa (10 osób) miała postać kończynową, a druga połowa postać opuszkową.

**Wyniki:** Oceniając korelację między wynikami badań elektrofizjologicznych a wynikami testów Miry Stambak i Rene Zazzo, wykazano istotny związek pomiędzy redukcją amplitudy złożonej odpowiedzi mięśniowej (CMAP) a upośledzeniem sprawności manualnej badanych, z tendencją do progresji tych odchyżeń, ale jednocześnie z dalszym pozostawianiem ich we wzajemnej zależności.

**Wnioski:** 1. Ubytek komórek ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego znajduje odzwierciedlenie w upośledzeniu sprawności manualnej pacjentów z SLA.

2. Stwierdza się istotną zależność ubytku sprawności manualnej z nasileniem zmian przewodnictwa ruchowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** stwardnienie zanikowe boczne, parametry elektrofizjologiczne, sprawność manualna, amplituda złożonej odpowiedzi mięśniowej

## INTRODUCTION

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressing neurodegenerative disease of unknown aetiology and pathogenesis, affecting cells of central and peripheral motor neurons. Its average incidence is 5.2/100,000, with 1.8/100,000 cases per annum. Usually, the disease develops in the sixth and the first half of the seventh decade of life; however, cases with earlier or later onset were also reported. Currently, an increase in the number of earlier onset cases is noted. It is more common in men; however, it has been reported that bulbar-onset ALS predominates in women [1–6]. Sporadic ALS represents about 90–95% cases, with the remaining cases considered familial ALS. Inheritance of most forms of familial ALS is autosomal dominant. The following forms are distinguished: classic – with simultaneous involvement of the upper and lower motor neurons; progressive muscular atrophy (PMA) – with symptoms limited to the lower motor neurons; primary lateral sclerosis (PLS) – with symptoms limited to the upper motor neurons, and bulbar-onset ALS [4, 7, 8]. A diagnosis is based on the clinical presentation confirmed with an electrophysiological test [2, 3, 6, 8–11]. Considering the variety of clinical presentations at the early stages of the disease and lack of diagnostic tests enabling an unequivocal diagnosis, a set of criteria was developed for a clinical classification of ALS. At present, modified EI Escorial criteria of 1998, also referred to as the Airlie House criteria, are most commonly used [4, 12–19].

In its classic form, the disease begins with a simultaneous involvement of the upper and lower motor neurons; in some cases, the disease onset may affect only the upper or the lower motor neuron. It may also have a bulbar onset with a successive involvement of other parts of the nervous system, or it may begin with an involvement of respiratory muscles. Regardless of the nature of the disease onset – either simultaneous involvement of the upper and lower motor neurons, or only upper or lower motor neuron, or bulbar onset with subsequent involvement of other parts of the nervous system during the disease – it always leads to a deterioration in the quality of the patient's life [4, 6]. With the disease progress, the motor functions deteriorate, affecting performance of basic daily activities, including personal hygiene, washing, dressing, toileting, eating or verbal contact. For ALS patients, the quality of life usually deteriorates to such degree that they become dependent on others [20–23].

## THE AIM

The aim of this study was to demonstrate a correlation between electrophysiological parameters of the peripheral nerves and manual dexterity during ALS. The authors undertook this research, since they wanted to make observations on whether peripheral nerve function disorders were reflected in the impairment of fitness in patients with ALS during the course of the disease.

## MATERIALS AND METHODS

The study covered 20 people, 5 women and 15 men, of 43 to 85 years of age (mean age: 65.5 years; standard deviation: 13), with clinically confirmed or possible diagnosis

of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), determined on the basis of the EI Escorial criteria. Patients who did not show any obvious paresis in the area of upper limbs and were able to carry out the clinical tests were examined. Patients reported for diagnosis in a random manner which resulted in a situation where men were much more numerous than women. The patients were divided into those in whom the first symptoms included muscular atrophy with fasciculations and reduced muscle strength in limbs (this group was referred to as 'patients with limb-onset ALS') and those with predominating bulbar symptoms ('patients with bulbar-onset ALS'). No comorbidities that could impair the physical fitness were found in any of the patients. No patient with bulbar-onset ALS reported a sense of limb weakening.

All patients underwent a full neurological examination, with assessment of the lower and upper motor neurons, with particular focus on manual dexterity.

For objective evaluation of the patients motor dexterity, two tests used for lateralisation assessment in children and teenagers were used, that is the Rene Zazzo card test and the Mira Stambak crosshatch test [24]. In this case the control group consisted of 20 healthy people of 20 to 86 years of age. During each study in both tests, the more dexterous hand was selected, and its results were analysed in reference to the control group. In the case of the Rene Zazzo card test, it was found that the lower the result, the better the manual dexterity, and in the case of the Mira Stambak crosshatch test, the higher the result, the better the manual dexterity.

The patients underwent three clinical and neurophysiological examinations in the period of six months.

At the time of the first clinical examination, the disease duration (counted from the moment of noticing the first symptoms to the patient's visit to a neurologist), took between 2 and 11 months (6 months on average). The initial measurement is denoted with the letter A, the subsequent measurement after three months – with the letter B, and the final measurement three months after measurement B – with the letter C.

At the same time, in a period of six months an electroneurographic examination was performed three times using standard methods. Motor conductivity was evaluated in both median and ulnar nerves. The conductivity rate, distal latency, amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) and minimal F wave latency were evaluated.

The results of performed conductivity tests in peripheral nerves were referred to own laboratory standards created in a group of 25 healthy persons of 20 to 70 years of age. The control group comprised persons without any diseases which could affect in any way the parameters of nerve conduction. Those were patients without the motor neuron disease or polyneuropathy.

The results of clinical and electrophysiological examinations were analysed for the entire studied group, and separately for the bulbar-onset and limb-onset groups.

The obtained results were analysed statistically using descriptive and statistical inference methods. To specify the



**Table I.** Structure of normality for the electrophysiological evaluation of a motor nerve during initial measurement and in a period of six months in the studied group (N = 20).

Motor nerve	Parameter	Measurement moment	Abnormal value		N	M	SD
			N	%			
Median left	Distal latency [ms]	A	7	35.00	20	4.08	0.41
		B	7	35.00	20	4.23	0.7
		C	7	35.00	20	4.06	0.56
	Amplitude [mV]	A	14	70.00	20	4.1	2.14
		B	17	85.00	20	3.37	1.5
		C	14	70.00	20	3.78	1.75
	Conduction velocity [m/s]	A	0	0.00	20	53.52	2.37
		B	1	5.00	20	53.97	2.68
		C	0	0.00	20	53.92	2.81
Minimal F wave latency [ms]	A	3	15.00	15	25.36	1.83	
	B	4	20.00	15	25.99	1.97	
	C	4	20.00	15	25.12	1.63	
Median right	Distal latency [ms]	A	9	45.00	20	4.26	1.03
		B	9	45.00	20	4.3	1.02
		C	8	40.00	20	4.28	1.03
	Amplitude [mV]	A	14	70.00	20	4.18	2.56
		B	16	80.00	20	3.62	2.26
		C	14	70.00	20	3.9	2.43
	Conduction velocity [m/s]	A	1	5.00	20	53.46	3.19
		B	3	15.00	20	53.63	4.13
		C	2	10.00	20	53.94	4.13
Minimal F wave latency [ms]	A	6	30.00	15	25.99	3.02	
	B	5	25.00	15	25.89	2.13	
	C	3	15.00	15	24.83	1.89	
Left ulnar	Distal latency [ms]	A	1	5.00	20	3.19	0.35
		B	2	10.00	20	3.14	0.31
		C	0	0.00	20	3.12	0.23
	Amplitude [mV]	A	8	40.00	20	5.46	2.79
		B	10	50.00	20	4.89	2.7
		C	11	55.00	20	4.42	2.76
	Conduction velocity [m/s]	A	0	0.00	20	57.79	4.03
		B	4	20.00	20	55.7	3.54
		C	2	10.00	20	57.94	6.05
Minimal F wave latency [ms]	A	2	10.00	16	27.6	2.42	
	B	4	20.00	16	26.43	2.7	
	C	4	20.00	16	26.66	1.71	
Right ulnar	Distal latency [ms]	A	0	0.00	20	3.1	0.35
		B	2	10.00	20	3.03	0.44
		C	0	0.00	20	3.11	0.18
	Amplitude [mV]	A	7	35.00	20	6.25	3.38
		B	8	40.00	20	5.72	3.21
		C	13	65.00	20	4.21	2.75
	Conduction velocity [m/s]	A	2	10.00	20	57.41	3.4
		B	1	5.00	20	58.41	4.52
		C	2	10.00	20	57.44	4.86
Minimal F wave latency [ms]	A	3	15.00	17	26.71	2.02	
	B	3	15.00	17	26.2	2.83	
	C	3	15.00	17	25.92	2.59	

N - number

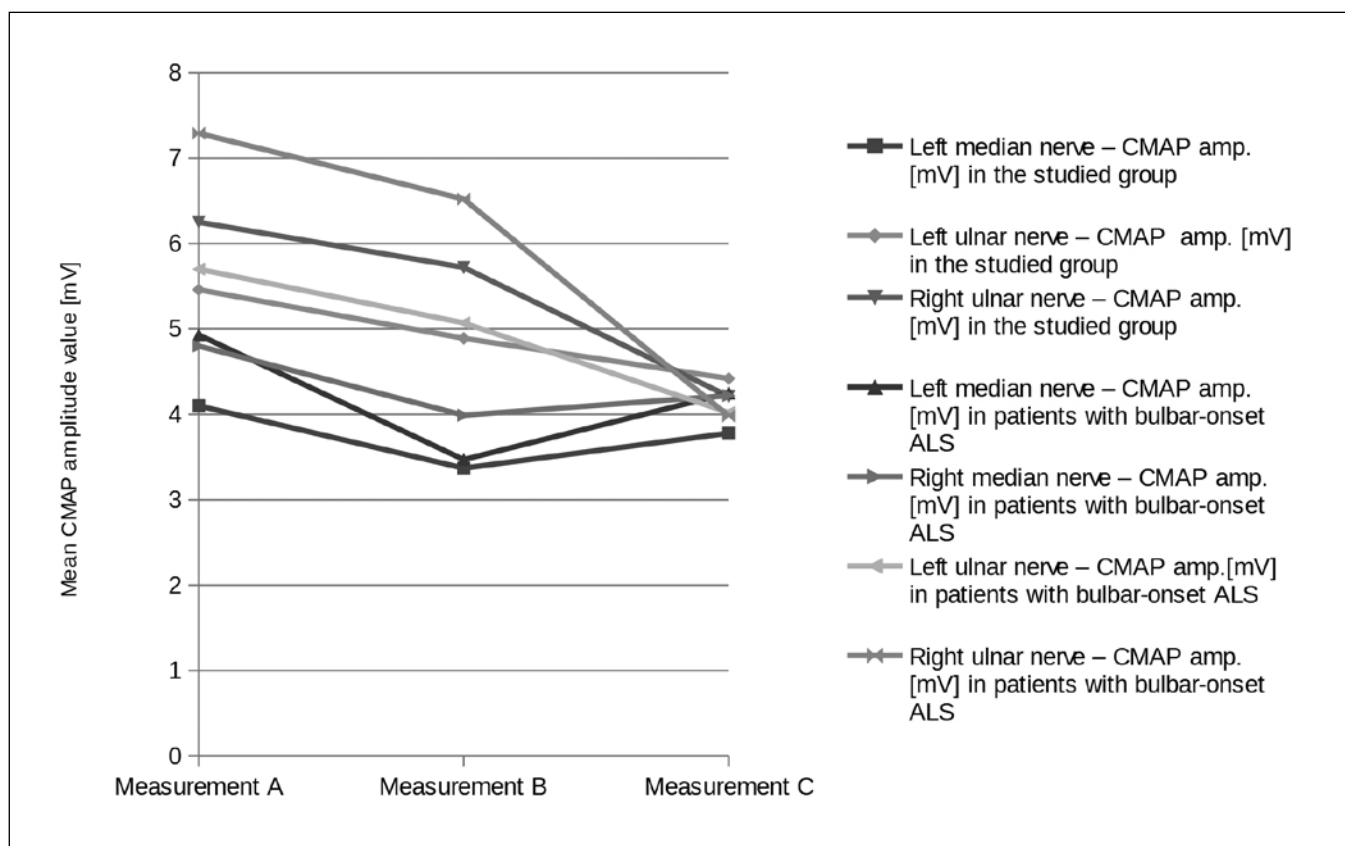
M -- mean

SD - standard deviation

A - measurement A

B - measurement B

C - measurement C



**Fig. 1.** The median left, the median right, the left ulnar and the right ulnar nerves – an average CMAP amplitude in a studied group and in a group with the bulbar form in a period of six months.

average value for quantitative parameters, the arithmetic mean (M) was calculated with the standard deviation (SD) used as a deviation measure.

Conformance of the quantitative parameters distribution to the normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test and the skewness, kurtosis and standard deviation analyses, as well as based on a visual evaluation of their histograms and Q-Q diagrams. As the distributions of the variables were consistent with the normal distribution, the parametric analysis of variance in the intragroup scheme (ANOVA for repeatable measurements) was used in the study. The spherical assumption was verified with Mauchly's test, and in the absence of preserved sphericity – Greenhouse - Geisser or Huynh - Feldt adjustment was applied, respectively. The Levene's test was used to evaluate variance equality in samples. The Bonferroni correction was applied to multiple post-hoc comparisons. For all analyses, the maximum Type I error,  $\alpha = 0.05$  was assumed, and  $p \leq 0.05$  (test significance level) was considered statistically significant.

To verify relationships between the amplitude level for specific motor nerves and the results of the Rene Zazzo card test and the Mira Stambak crosshatch test in the subjects, the r-Pearson correlation analysis, with 'r' being a result of the Pearson linear correlation, was conducted during A, B and C measurements.

The value of  $r < 0.4$  was treated as no correlation, the value within the range of  $0.4 < r < 0.6$  was considered a moderate correlation, the 'r' value within the range of  $0.6 < r < 0.8$  was

considered a strong correlation, and the  $r > 0.8$  was treated as a very strong correlation.

All subjects gave their oral consent to the electrophysiological examination of the nerves and to the tests evaluating their manual dexterity.

The research did not require an opinion or a consent of the bioethical commission, since it was not experimental research, but diagnostic research, aimed at monitoring the course of the disease.

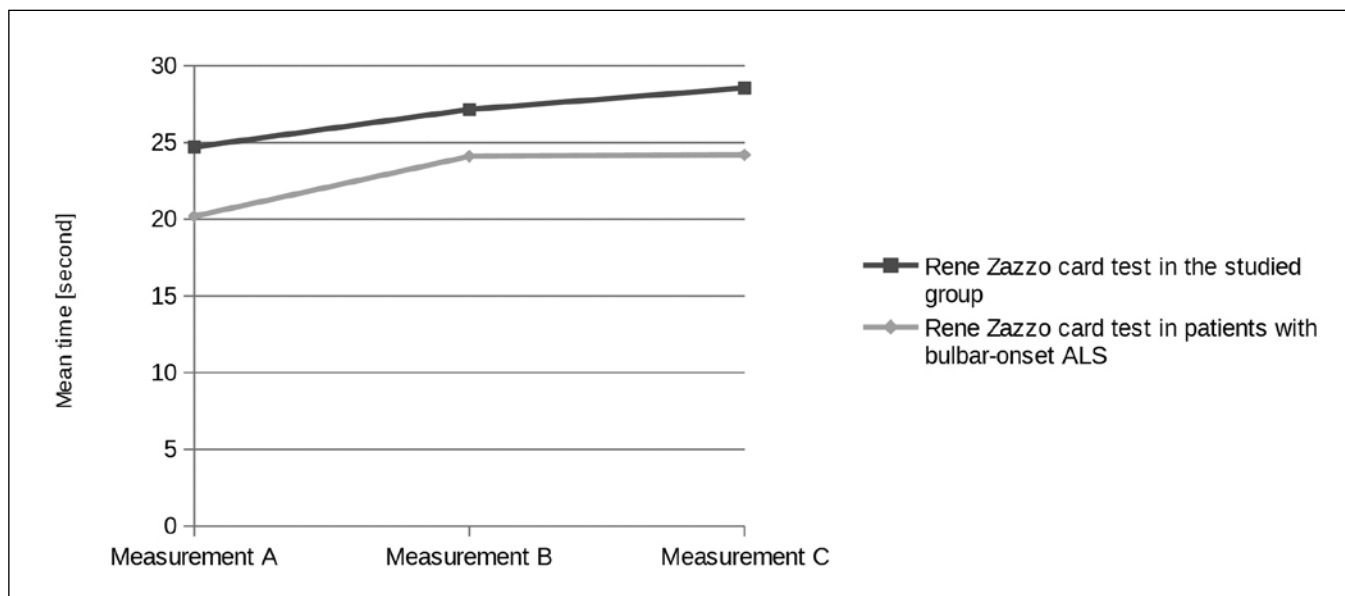
## RESULTS

With regard to the standards of the laboratory, during the preliminary measurement, the results of some of the electrophysiological measurements of the examined motor nerves were within the standard, and the rest exceeded it. The results are shown in Table I.

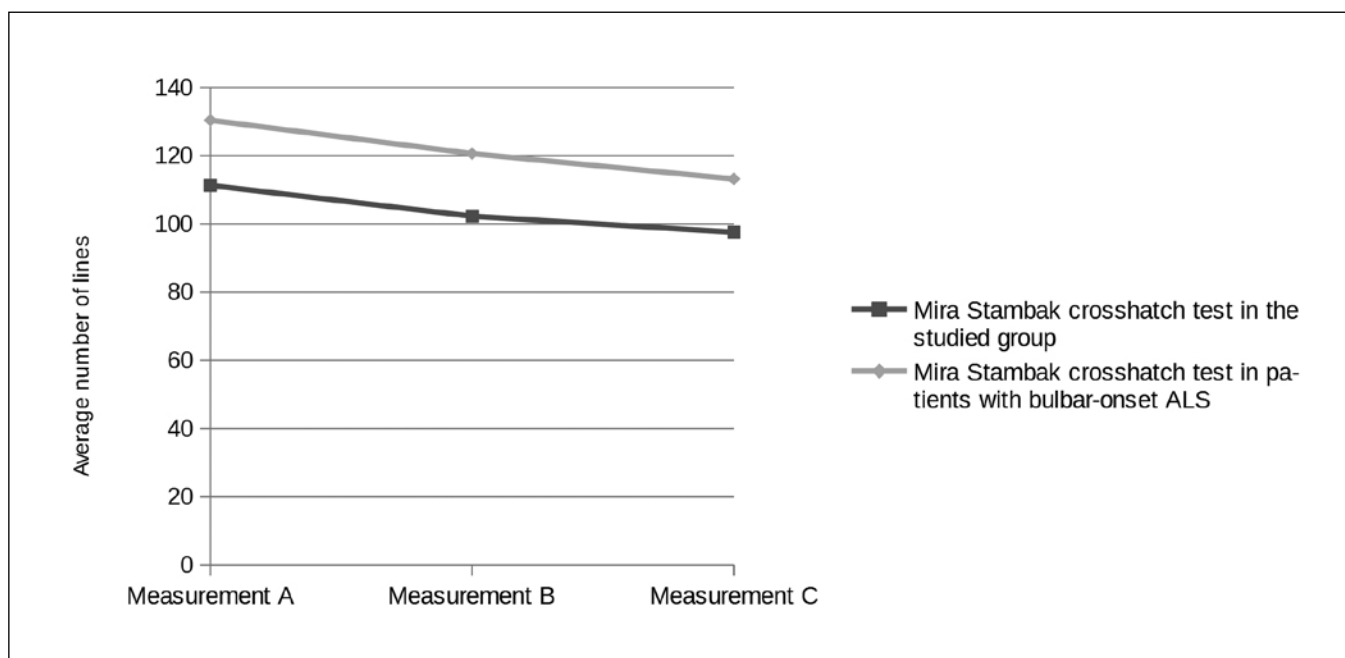
The conductivity analysis in the sensory fibres of median and ulnar nerves did not disclose any significant anomalies.

During the initial examination all subjects had abnormal results for the Rene Zazzo card test and the majority (60%) of the subjects had abnormal results for the Mira Stambak crosshatch test.

An analysis of the electrophysiological examinations results and of tests used to verify motor dexterity of the patients in the studied group during six months showed statistically significant differences between individual mea-



**Fig. 2.** Rene Zazzo card test – an average test result in a studied group and in a group with the bulbar form in a period of six months.



**Fig. 3.** Mira Stambak crosshatch test – an average test result in a studied group and in a group with the bulbar form in a period of six months.

measurements for the CMAP amplitude in the left median, left ulnar and right ulnar nerves. Multiple comparisons showed that in the subjects, the CMAP amplitude in the left median nerve was lower during measurements B and C, versus measurement A ( $p=0.044$ ), and the CMAP amplitude in the left and right ulnar nerves was lower during measurements B and C versus measurement A (left  $p=0.007$ , right  $p=0.002$ ) (Fig. 1).

No statistically significant differences between individual measurements were found for other electrophysiological parameters in motor neurons ( $p > 0.05$ ).

The analysis of results of tests verifying the manual dexterity in a period of six months showed that in the

subjects undergoing the Rene Zazzo card, test result was lower during measurement A than during measurement B ( $p=0.036$ ) and measurement C ( $p=0.03$ ). For the Mira Stambak crosshatch test, the analysis showed that the result during measurement A was higher than during measurement B ( $p=0.005$ ) and measurement C ( $p=0.007$ ) (Figs. 2 and 3).

The evaluation of electrophysiological parameters and the analysis of the Rene Zazzo card test and the Mira Stambak crosshatch test results in patients with limb-onset ALS in a period of six months did not show significant differences between individual A, B and C measurements.

In patients with the bulbar-onset form, however, the

same analysis demonstrated that the CMAP amplitude in the left ( $p=0.001$ ) and right ( $p=0.032$ ) median nerves and the left ( $p<0.001$ ) and right ( $p<0.001$ ) ulnar nerves was lower during measurements B and C, versus measurement A [Fig. 1]. Other electrophysiological parameters of motor nerves in these patients did not differ during the initial measurement – A, the measurement after 3 months – B, and the measurement after 6 months – C. Also the analysis of results of the tests used to verify the motor dexterity showed that the result of the Rene Zazzo card test was lower during measurement A versus measurement B, and during measurement B versus measurement C, while the result of the Mira Stambak crosshatch test was higher during measurement A versus measurement B, and during measurement B versus measurement C (Figs. 2 and 3).

An analysis of correlations between amplitudes of the compound muscle action potential (CMAP) of the right median nerve, the left median nerve, and the right and left ulnar nerves and the results of the tests verifying manual dexterity (the Rene Zazzo card test and the Mira Stambak crosshatch test) showed significantly significant relationships in the studied group. This means that during the initial measurement (A), the higher the CMAP amplitude in the right and left median nerves and the right and left ulnar nerves found in the subjects, the lower was their result in the Rene Zazzo card test (right median nerve  $r = -0.55$ ,  $p<0.005$ ; left median nerve  $r = -0.54$ ,  $p<0.005$ ; right ulnar nerve  $r = -0.68$ ,  $p<0.001$ ; left ulnar nerve  $r = -0.62$ ,  $p<0.01$ ). This correlation was moderate for the median nerves, and strong for the ulnar nerves. It was also demonstrated that the higher the CMAP amplitude in the right ulnar nerve in the subjects, the higher their result in the Mira Stambak crosshatch test ( $r=0.49$ ,  $p<0.05$ ) – a moderate correlation. During a subsequent measurement, after three months, the conducted analyses showed: the higher the CMAP amplitude in the right and left median nerves and the right and left ulnar nerves found in the subjects, the lower was their result in the Rene Zazzo card test (right median nerve  $r = -0.51$ ,  $p<0.005$ ; left median nerve  $r = -0.51$ ,  $p<0.005$ ; right ulnar nerve  $r = -0.61$ ,  $p<0.01$ ; left ulnar nerve  $r = -0.53$ ,  $p<0.05$ ). This correlation was moderate for both median nerves and the left ulnar nerve, and strong for the right ulnar nerve. Analyses of relationships during the last measurement after six months (C) showed that the higher the CMAP amplitude in both median nerves and ulnar nerves found in the subjects, the lower their result in the Rene Zazzo card test (right median nerve  $r = -0.65$ ,  $p<0.01$ ; left median nerve  $r = -0.77$ ,  $p<0.001$ ; right ulnar nerve  $r = -0.52$ ,  $p<0.05$ ; left ulnar nerve  $r = -0.62$ ,  $p<0.01$ ). The observed correlation was strong for both median nerves and the left ulnar nerve, and moderate for the right ulnar nerve. A relationship was also found between the CMAP amplitude of the right and left median nerve and the result of the Mira Stambak crosshatch test ( $r = 0.51$ ,  $p<0.05$ ;  $r = 0.6$ ,  $p<0.01$ , respectively) – the higher the amplitude, the higher the crosshatch test result. In both cases, this correlation was moderate.

In the group of patients with bulbar-onset ALS, during measurement A, a statistically significant relationship was found between the CMAP amplitude in the right ulnar

nerve and the result of the Rene Zazzo card test – the higher the amplitude, the lower the card test result ( $r = -0.67$ ,  $p<0.05$ ), signifying a strong correlation. During measurement B, the correlation analyses did not demonstrate any statistically significant relationship between the amplitude in the studied nerves and the results of the card and the crosshatch tests. During measurement C, a strong correlation was found between the CMAP amplitude in the right median nerve and the left ulnar nerve and the result of the Rene Zazzo card test ( $r=-0.77$ ,  $p<0.01$ ;  $r = -0.7$ ,  $p<0.05$ , respectively) – the higher the CMAP amplitude, the lower the card test result.

In the subjects with limb-onset ALS, during the initial measurement (A), a statistically significant relationship was demonstrated between the CMAP amplitude in the left median nerve and right and left ulnar nerves, and the Rene Zazzo card test result ( $r = -0.66$ ,  $p<0.05$ ;  $r = -0.7$ ,  $p<0.05$ ;  $r = -0.71$ ,  $p<0.05$ , respectively) – the higher the CMAP amplitude, the lower the card test result obtained by the subjects, signifying a strong correlation. A relationship was also found between the CMAP amplitude of the right median and ulnar nerves and the result of the Mira Stambak crosshatch test ( $r = 0.63$ ,  $p<0.05$ ;  $r = 0.64$ ,  $p<0.05$ , respectively) – the higher the amplitude, the higher the crosshatch test result obtained by the subjects, signifying a strong correlation. During a subsequent examination performed after 3 months (B) the correlation analyses demonstrated a statistically significant relationship between the CMAP amplitude in the left median nerve and the result of the Rene Zazzo card test ( $r=-0.85$ ,  $p<0.01$ ) – the higher the CMAP amplitude, the lower the card test result, signifying a very strong correlation. During measurement C it was demonstrated that the higher the CMAP amplitude in the left and right median nerves and the left ulnar nerve, the lower the Rene Zazzo card test result ( $r = -0.7$ ,  $p<0.05$ ;  $r = -0.89$ ,  $p<0.001$ ;  $r = -0.74$ ,  $p<0.05$ , respectively), signifying a strong correlation for the right median and the left ulnar nerves, and a very strong correlation for the left median nerve. Furthermore, a strong relationship ( $0.6<r<0.8$ ) was found between the CMAP amplitude of the right and left median nerves and the result of the Mira Stambak crosshatch test ( $r = 0.67$ ,  $p<0.05$ ;  $r = 0.77$ ,  $p<0.01$ , respectively) – the higher the amplitude, the higher the crosshatch test result obtained by the subjects with the limb-onset ALS.

## DISCUSSION

Earlier reports concerning the electrophysiological evaluation and physical fitness of ALS patients indicate a loss of axons and injury in proximal sections of the motor fibres in peripheral nerves, and a deterioration in physical capacity [4, 20, 21].

In own studies, during the initial evaluation we found a decrease in the amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) in the studied nerves in the majority of our patients. We also observed the increased latency of F waves or their disappearance, with the normal conductivity rate and slightly increased terminal latencies. The obtained

results, similarly to observations of other authors, indicate injury of motor fibres in proximal sections or of anterior spinal roots [25, 26]. Furthermore, they indicate a significant and progressing loss of motor axons.

The results of such parameters as distal latency and conduction velocity in motor fibres of the examined nerves were correct in the majority of our patients, which confirmed that ALS was characterised by axonal neuropathy, and not demyelinating neuropathy.

The natural ALS progress always results in a loss of manual dexterity. At a certain stage of the disease, patients become unable to live independently, they require help from the people around them to perform basic everyday activities, i.e. walking, washing oneself or eating [4, 6, 8, 12, 22, 23]. The results of the Rene Zazzo card test and the Mira Stambak crosshatch test obtained by us during the first examination showed that nearly all subjects presented with deteriorated manual dexterity. The results were abnormal in 100% of the cases for the Rene Zazzo card test, and for 60% of the cases in the Mira Stambak crosshatch test. Our results seem to confirm previous clinical reports.

The results of electrophysiological examinations obtained during measurement A, implying axonal motor neuropathy, were reflected in abnormal results of tests verifying manual dexterity in those patients.

According to de Carvalho, electrophysiological examinations are used to diagnose and monitor the disease [10, 11, 13]. van Dijk et al. used in their study an analysis of the compound muscle action potential (CMAP) amplitude and the ALS Functional Rating Scale to evaluate progression of amyotrophic lateral sclerosis, and they demonstrated that the progressing loss of dexterity is reflected in the reduced CMAP amplitude [27]. The authors also used the electrophysiological evaluation of peripheral nerves to evaluate the disease progression, and, additionally, they used the above-mentioned tests for a clinical evaluation of the disease progression. The results of our examinations conducted three times during a period of six months are consistent with the observations of van Dijk et al. In own studies, a statistically significant reduction in the amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) was demonstrated in successive examinations after 3 and 6 months, as well as a deterioration in the manual dexterity of the subjects, as reflected in the results of the card and the crosshatch tests. The results presented above are also consistent with reports of Turner et al. [22], who are of the opinion that amyotrophic lateral sclerosis is characterised by progressing motor neuropathy, leading to the gradual reduction in the muscle strength.

Our results of the CMAP analyses and dexterity tests are also similar to the results obtained by Liu et al. [28].

A separate analysis of patients with limb-onset and bulbar-onset ALS revealed the absence of significant differences with regard to the electrophysiological parameters of the examined nerves and tests in patients with the former form. On the other hand, in the second group, the examinations showed a significant decrease in the compound muscle action potential (CMAP) of the examined nerves as well as de-

terioration of manual dexterity in the course of a six-month observation. This illustrated a more rapid progression of the disease in patients suffering from bulbar-onset ALS, which was consistent with conclusions of other authors [6, 22].

When evaluating the correlation between the CMAP amplitude level in the nerves of the upper limbs and the results of the Rene Zazzo card test and the Mira Stambak crosshatch test we demonstrated that these parameters were statistically significantly correlated in the studied group. This correlation was particularly visible between the CMAP amplitude levels in the relevant nerves and the card test results.

Although no significant deterioration was found in electrophysiological parameters and clinical tests, in patients with the limb-onset ALS this relationship between the above-mentioned parameters was more pronounced versus the bulbar-onset patients, in whom the electrophysiological and clinical progression was definitely clearer.

The results we obtained illustrate that progressive damage to the motor neuron, which occurs in the course of ALS, leads to progressive disability of the examined patients. This confirmed the conclusions of Wijesekera et al. that lateral amyotrophic sclerosis was an incurable disease with a progressive course, leading to disability and shortly to death [6]. Also, Bäumer et al. characterised ALS as a disease with progressive electrophysiological disorders with concurrent intensification of neurological symptoms, leading to impaired fitness [4].

The available reports mainly present a correlation between the myasthenia test by electrical stimulation and the dexterity [29, 30]. The authors of this report would like to emphasise the results of the correlations analysed, indicating a possibility for monitoring the clinical progress of ALS by the evaluation of the CMAP amplitude.

## CONCLUSIONS

1. A loss of motor cells in the anterior horns of the spinal cord is reflected in the deterioration of manual dexterity in ALS patients.
2. A significant correlation is found between the loss in manual dexterity and increase in changes in motor conductivity.

## REFERENCES

1. National Clinical Guideline Centre (UK). Motor Neurone Disease: Assessment and Management London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Feb. (NICE Guideline, No.42.).
2. Mitchel J, Borasio G. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369(9578):2031–2041.
3. Kubiszewska J, Kwieciński H. Stwardnienie zanikowe boczne. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010;6:440–448.
4. Bäumer D, Talbot K, Turner MR. Advances in motor neuron disease. *J R Soc Med*. 2014; 107(1):14–21.
5. Gouveia LO, de Carvalho M. Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a distinct nosological entity? *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(6):323–327.
6. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:3. doi: 10.1186/1750-1172-4-3.

7. Hardiman O, Figlewicz A. The expansions of ALS. *Neurology*. 2012; 79(9):842–843.
8. Huynh W, Simon N, Grosskreutz J et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(7):2643–2660.
9. Statland J, Barohn R, McVey A et al. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33(4):735–748.
10. de Carvalho M, Johnsen B, Fuqlsanq-Friderksen A. Medical technology assessment. *Electrodiagnosis in motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis*. *Neurophysiol Clin*. 2001;31(5):341–348.
11. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A et al. Electrodiagnosis criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(7):497–503.
12. Winhammar J, Rowe D, Henderson R et al. Assessment of disease progression in motor neuron disease. *The Lancet Neurology*. 2005;4(4):229–238.
13. de Carvalho M, Swash M. Lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(7):2670–2681.
14. Joyce NC, Carter GT. Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *PMR*. 2013;5(Suppl 1):89–95.
15. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ et al. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(6):646–649.
16. Bresch S, Delmont E, Soriani MH et al. Electrodiagnosis criteria for early diagnosis of bulbar-onset ALS: a comparison of El Escorial, revised El Escorial and Awaji algorithm. *Rev Neurol*. 2014;170(2):134–139.
17. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Disease/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994;124(Suppl):96–107.
18. van Es MA, Hardiman O, Chio A et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084–2098.
19. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1182–1194.
20. Murray L, Butow PN, White K et al. Advance care planning in motor neuron disease: A qualitative study of caregiver perspectives. *Palliat Med*. 2016;30(5):471–478.
21. Jensen L, Djutoft JB, Bech RD et al. Influence of Resistance Training on Neuromuscular Function and Physical Capacity in ALS Patients. *J Neurodegener Dis*. 2017;2017:1436519. doi: 10.1155/2017/1436519.
22. Turner MR, Hardiman O, Brooks BR et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2013;12(3):310–322.
23. Gale C. Assisting patients with motor neurone disease to make decisions about their care. *Int J Palliat Nurs*. 2015;21(5):251–255.
24. Lemonnier E. Psychopathology in children with dyspraxia. *Arch Pediatr*. 2010;17(8):1243–1248.
25. Theys PA, Peeters E, Robberecht W. Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J Neurol*. 1999;246(6):438–442.
26. Felice KJ. Nerve conduction velocities of single thenar motor axons based on the automated analysis of F waves in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1998;21(6):756–761.
27. van Dijk JP, Schelhaas HJ, van Schaik IN et al. Monitoring disease progression using high-density motor unit number estimation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2010;42(2):239–244.
28. Liu XX, Zhang J, Zheng JY et al. Stratifying disease stages with different progression rates determined by electrophysiological test in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009;39(3):304–309.
29. Alanazy MH, Hegedus J, White C et al. Decremental responses in patients with motor neuron disease. *Brain Behav* 2017;7(11): e00846. doi: 10.1002/brb3.846.
30. Wang Y, Xiao Z, Chu H et al. Correlation between slow-rate repetitive nerve stimulation and characteristics associated with amyotrophic lateral sclerosis in Chinese patients. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(4):737–743.

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Jacek Hübner**

Department of Neurology, District Hospital, Radomsko, Poland

Jagiellońska Street 36, 97-500 Radomsko

tel.: 608585230

e-mail: dymiatko@op.pl

**Received:** 21.02.2018

**Accepted:** 23.04.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

# АНАЛИЗ АССОЦИИ К121Q-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ENPP1* С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В УКРАИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

## THE ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN *ENPP1* K121Q POLYMORPHISM AND RISK FACTORS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN UKRAINIAN POPULATION

Ирина В. Марченко, Евгений И. Дубовик, Ольга И. Матлай, Антонина А. Беседина, Полина В. Князькова, Елизавета А. Гарбузова  
СУМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ, СУМЫ, УКРАИНА

Irina V. Marchenko, Yevhen I. Dubovyk, Olga I. Matlai, Antonina A. Biesiedina, Polina V. Kniazkova, Yelizaveta A. Harbuzova  
SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

### РЕЗЮМЕ

**Вступление:** В настоящее время считается, что сахарный диабет 2-го типа (СД-2) возникает у генетически предрасположенных лиц при воздействии ряда факторов внешней среды, провоцирующих клиническое начало заболевания. Одним из генов-кандидатов, имеющих ведущее значение в формировании предрасположенности к СД-2, является ген Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (*ENPP1*). Доказана ассоциация его генетического К121Q-полиморфизма с СД-2 в разных популяциях мира.

**Цель исследования:** Проанализировать ассоциацию К121Q полиморфизма гена *ENPP1* с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа в украинской популяции.

**Материалы и методы:** Генотипы пациентов определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP) используя венозную кровь 317 пациентов с СД-2 и 302 лиц контрольной группы. Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS-17.0.

**Результаты:** В результате проведенного генотипирования выявлено, что в группе пациентов с СД-2 соотношение гомозигот по основному аллелю (К/К), гетерозигот (К/Q) и гомозигот по минорному аллелю (Q/Q) составило 188 (59,3%), 108 (34,1%) и 21 (6,6%), а в контроле – 205 (67,9%), 86 (28,5%) и 11 (3,6%) ( $P = 0,05$ ). Методом бинарной логистической регрессии установлена достоверная связь в рамках доминантной модели наследования (KQ/QQ vs K/K) ( $P_n = 0,027$ ). Показано, что у носителей минорного аллеля риск СД-2 в 1,4 (95% CI = 1,043-2,016) раза выше, чем у гомозигот по основному аллелю. После поправки на возраст, пол, привычку курить, ИМТ, ожирение и наличие артериальной гипертензии достоверность этих результатов сохранялась ( $P_{\text{поп}} = 0,026$ ).

**Выводы:** К121Q-полиморфизм гена *ENPP1* ассоциирован с развитием сахарного диабета 2-го типа в украинской популяции. У носителей минорного Q-аллеля риск развития СД-2 в 1,4 раза выше, чем у гомозигот по основному K-аллелю. Риск возрастает у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм генов, *ENPP1*

### ABSTRACT

**Introduction:** More than 100 genes have been described associations between single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus (T2DM). Among these candidate genes, Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (*ENPP1*), is located on the long arm of chromosome 6 (6q23.2) and encodes for a protein which is one of the factors determining the insulin sensitivity. An allelic polymorphism in exon 4 of *ENPP1* (rs1044498) has been designated K121Q and widely investigated in T2DM in different populations.

**The aim:** To analyze the association between *ENPP1* K121Q polymorphism with the risk factors of type 2 diabetes mellitus in the Ukrainian population.

**Materials and methods:** Venous blood of 317 patients with type 2 diabetes mellitus and 302 controls was used for analysis. *ENPP1* K121Q genotyping was performed using PCR-RFLP method.

**Results:** Our results revealed that ratio of K/K homozygotes, K/Q heterozygotes and Q/Q homozygotes between case and control groups was significantly different (59.3%, 34.1%, 6.6% vs 67.9%, 28.5%, 3.6%,  $P = 0.05$ ). Method of binary logistic regression shown that a reliable relationship was established in the general group for KQ/QQ vs K/K genetic model ( $P = 0.027$ ). It was shown that in carriers of the minor Q-allele, the risk of T2DM is 1.4x higher than in homozygotes in the main K-allele (95% CI = 1.043-2.016). After adjusting for age, sex, smoking habit, BMI, obesity and the presence of hypertension, the reliability of these results persisted ( $P = 0.026$ ).

**Conclusions:** *ENPP1* K121Q polymorphism is associated with T2DM in Ukrainian population. In carriers of the minor Q-allele the risk of T2DM is 1.4x higher than in homozygotes in the main K-allele. The risk increases in patients with BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus, gene polymorphism, *ENPP1*

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД-2) рассматривается как неоднородное по этиологии, патогенезу, клиническому течению, склонностью к развитию и прогрессированию осложненное заболевание. Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, направленных на раскрытие патогенеза сахарного диабета 2-го типа, многие факторы и механизмы развития болезни остаются до конца не изученными. Большая медико-социальная значимость проблемы состоит в том, что СД приводит к ранней инвалидизации и смертности. По данным экспертов ВОЗ, к 2030 году в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 552 млн человек, из которых более 90% приходится на сахарный диабет 2-го типа [1].

Раскрытие генетической составляющей СД-2 является одной из основных задач современной медицины. Одним из важных методов, который используется сегодня для выявления наследственной предрасположенности к тем или иным заболеваниям, является анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1 (*ENPP1*) – один из генов-кандидатов в риске развития сахарного диабета 2-го типа, расположен в 6(6q22–23q) хромосоме, имеет 25 экзонов и 24 интрона [2]. Наиболее изученным SNP данного гена является полиморфизм 4-го экзона – K121Q (rs1044498), суть которого, заключается в замене азотистого основания аденин на цитозин в 43213 положении гена, что в свою очередь приводит к замене аминокислоты лизин на глутамин в 121 положении белка [3]. Доказана связь K121Q полиморфизма с возникновением СД-2 для представителей многих популяций [4-6].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования стало изучение ассоциации K121Q-полиморфизма гена *ENPP1* с развитием сахарного диабета 2-го типа у пациентов с различными факторами риска в украинской популяции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали венозную кровь 317 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (51,1% женщин и 48,9% мужчин, средний возраст  $64,9 \pm 8,2$  лет), контрольную группу составили 302 человека (45,7% женщин и 54,3% мужчин, средний возраст  $65,1 \pm 14,5$  лет). Диагностика сахарного диабета у обследованных пациентов проводилась на основании анамнестических данных, клинических и биохимических методов исследований (клинический анализ крови и мочи, определение глюкозы крови, гликемического профиля и гликозилированного гемоглобина) в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ. В исследование не включались пациенты с острыми или хроническими воспалительными процессами в стадии обострения,

онкологическими и системными заболеваниями, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой, травмой или обширным хирургическим вмешательством, а также лица, которые получали препараты, которые могут потенциально влиять на уровень глюкозы крови.

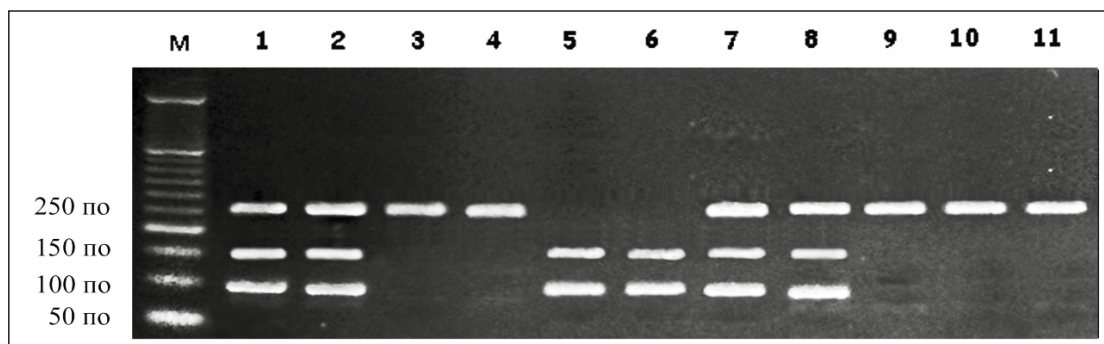
Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» и одобрена Комиссией по биоэтике Медицинского института Сумского государственного университета. Перед включением в исследование все участники дали письменное информированное согласие на использование крови в генетических исследованиях.

Для определения генотипов пациентов венозную кровь набирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта («Sarstedt», Германия) и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Выделение геномной ДНК проводили с использованием коммерческого набора «Diatom DNA Prep 100» (ООО «Лаборатория Изоген», Россия).

Участок гена, который содержал K121Q-сайт, амплифицировали с помощью пары специфических праймеров: прямого (forward) 5'CTGTGTTCACTTTGGACATGTTG3' и обратного (reverse) 5'GACGCTGGAAGATACCAGGCTG3' («Metabion», Германия). Смесь для амплификации состояла из 50-100 нг ДНК, 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 ммоль сульфата магния, 150 мкм смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 пМ каждого из праймеров и 0,75 ЕД Taq-полимеразы («Thermo Scientific», США). Объем смеси доводили до 25 мкл деионизированной водой. Полимеразную цепную реакцию (PCR) проводили в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Амплификация состояла из 35 циклов: 1 цикл –  $94^{\circ}\text{C}$  (4 мин), со 2 по 34 цикл – денатурация –  $94^{\circ}\text{C}$  (50 с), гибридизация праймеров –  $64,5^{\circ}\text{C}$  (45 с) и элонгация –  $72^{\circ}\text{C}$  (1 мин), 35 цикл –  $72^{\circ}\text{C}$  (5 мин). Затем 6 мкл продукта амплификации инкубировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 18 часов с 5 ЕД рестриктазы *Eco47I* (*AvaII*) («Thermo Scientific», США) в буфере R следующего состава: 10 мМ трис-НСl (рН 8,5), 10 мМ хлорида магния, 100 мМ хлорида калия и 0,1 мг/мл альбумина. Если в 43213-й позиции гена *ENPP1* находился цитозин, амплификат, который состоял из 238 пар оснований, расщеплялся рестриктазой *Eco47I* на два фрагмента – 148 и 90 пар оснований. В случае замены цитозина на аденин сайт рестрикции для *Eco47I* отсутствовал, и в смеси обнаруживался один фрагмент размером 238 пар оснований (Рис. 1).

Амплификаты изученного фрагмента 4-го экзона гена *ENPP1* разделяли в 2,5% агарозном геле, который содержал бромистый этидий. Горизонтальный электрофорез (0,1А; 140V) проводили в течении 30 мин. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора («Биоком», Россия).





**Рис. 1.** Результаты рестрикционного анализа K121Q-полиморфизма гена *ENPP1*. М – маркер молекулярной массы (по – пары нуклеиновых оснований) дорожки 3,4,9,10,11 соответствуют К/К-генотипу; 1,2,7,8 – К/Q-генотипу; 5,6 – Q/Q-генотипу.

**Таблица I.** Распределение аллелей и генотипов по K121Q-полиморфизму гена *ENPP1* в группах сравнения

Генотип	СД-2 (n = 317)		Контроль (n = 302)		PHWE	P
	N	%	N	%		
К/К	188	59,3	205	67,9		
К/Q	108	34,1	86	28,5		0,05
Q/Q	21	6,6	11	3,6		
Аллель						
К	484	76,3	496	82,1	0,611	0,012
Q	150	23,7	108	17,9		

**Таблица II.** Распределение генотипов по K121Q-полиморфизму гена *ENPP1* у пациентов с различными факторами риска СД-2

Группа	n	Генотип, n (%)			P
		КК	КQ	QQ	
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>					
СД-2	263	152 (57,8)	91 (34,6)	20 (7,6)	0,072
Контроль	209	137 (65,6)	65 (31,1)	7 (3,3)	
Ожирение					
СД-2	126	62 (49,2)	47 (37,3)	17 (13,5)	0,078
Контроль	79	49 (62,0)	26 (32,9)	4 (5,1)	
Курение					
СД-2	76	43 (56,6)	29 (38,2)	4 (5,3)	0,426
Контроль	81	54 (66,7)	24 (29,6)	3 (3,7)	
АГ					
СД-2	239	141 (59,0)	81 (33,9)	17 (7,1)	0,333
Контроль	145	96 (66,2)	42 (29,0)	7 (4,8)	

Примечание: n – количество пациентов

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли, пользуясь Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology Studies (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Основная часть статистического анализа выполнена с использова-

нием программы SPSS-17. Для сравнения распределения генотипов в исследуемой и контрольной группах применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Для установления риска развития СД-2 в зависимости от наличия у пациента определенного генотипа с помощью бинарной логис-

**Таблица III.** Анализ ассоциации генотипов по K121Q-полиморфизму гена *ENPP1* с риском СД-2 у пациентов различных подгрупп

Модель	P <sub>n</sub>	OR <sub>c</sub> (95 % CI)	P <sub>поп</sub>	OR <sub>поп</sub> (95 % CI)
Общая группа				
K/Q vs K/K	0,134	1,298 (0,923–1,826)	0,231	1,249 (0,868–1,796)
KQ/QQ vs K/K	0,027	1,450 (1,043–2,016)	0,026	1,455 (1,046–2,024)
Q/Q vs K/K	0,099	1,877 (0,889–3,962)	0,479	1,337 (0,598–2,989)
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup>				
K/Q vs K/K	0,422	1,172 (0,795–1,727)	0,359	1,214 (0,802–1,839)
KQ/QQ vs K/K	0,086	1,390 (0,954–2,024)	0,146	1,350 (0,901–2,022)
Q/Q vs K/K	0,054	2,375 (0,984–5,730)	0,048	1,802 (1,063–3,653)
Ожирение				
K/Q vs K/K	0,523	1,213 (0,671–2,192)	0,366	1,335 (0,713–2,500)
KQ/QQ vs K/K	0,074	1,686 (0,951–2,991)	0,074	1,733 (0,947–3,172)
Q/Q vs K/K	0,062	2,924 (0,946–9,036)	0,129	2,472 (0,769–7,942)
Курение				
K/Q vs K/K	0,260	1,465 (0,754–2,848)	0,235	1,559 (0,749–3,242)
KQ/QQ vs K/K	0,195	1,535 (0,803–2,933)	0,273	1,486 (0,732–3,018)
Q/Q vs K/K	0,638	1,444 (0,313–6,676)	0,886	0,885 (0,167–4,704)
АГ				
K/Q vs K/K	0,316	1,257 (0,803–1,967)	0,437	1,200 (0,758–1,902)
KQ/QQ vs K/K	0,159	1,362 (0,886–2,093)	0,384	1,219 (0,781–1,902)
Q/Q vs K/K	0,373	1,510 (0,610–3,734)	0,807	1,125 (0,437–2,901)

Примечание: 95% CI – 95% доверительный интервал; P<sub>n</sub> – наблюдаемое значение P (без поправки на ковариаты); OR<sub>n</sub> – наблюдаемое отношение шансов; P<sub>поп</sub> – значение P после поправки на возраст, пол, индекс массы тела, ожирение, наличие артериальной гипертензии и привычку курить; OR<sub>поп</sub> – отношение шансов после поправки на ковариаты.

тической регрессии рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI) для основных моделей наследования. После этого была использована мультивариабельная логистическая регрессия, которая позволила исследовать ассоциацию генотипов с развитием сахарного диабета 2-го типа в условиях поправки на другие имеющиеся у пациента факторы риска (пол, возраст, ИМТ, артериальная гипертензия и привычка курить). Все тесты были двусторонними, значения P < 0,05 считали статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Генотипирование пациентов в группах сравнения по K121Q полиморфизму гена *ENPP1* позволило установить частоту генотипов и аллелей, с которой они встречаются в украинской популяции (табл. I). В группе пациентов с СД-2 соотношение гомозигот по основному аллелю (K/K), гетерозигот (K/Q) и гомозигот по минорному аллелю (Q/Q) составило 188 (59,3%), 108 (34,1%) и 21 (6,6%), а в контроле 205 (67,9%), 86 (28,5%) и 11 (3,6%) соответственно, что имело статистическую

значимость P = 0,05. Частота основного (K) и минорного (Q) аллелей составила среди больных 76,3% к 23,7% среди здоровых – 82,1% к 17,9%.

Известно, что с развитием сахарного диабета 2-го типа связаны две группы факторов риска. К первой относятся те, которые не модифицируются – это наследственная предрасположенность, возраст, пол, этническая принадлежность, ко второй – те, на которые можно повлиять в процессе жизни, то есть модифицированные: повышенный индекс массы тела, ожирение, курение, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) и др. В таблице II приведены результаты распределения генотипов по K121Q полиморфизму гена *ENPP1* среди представителей опытной и контрольной групп после их разделения на когорты, образованные в зависимости от таких факторов риска СД-2 как повышенный ИМТ, ожирение, курение и АГ в анамнезе. Среди лиц с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> распределение генотипов K/K, K/Q, Q/Q у пациентов с СД-2 составляло – 152 (57,8%), 91 (34,6%), 20 (7,6%), а у лиц без СД-2 – 137 (65,6%), 65 (31,1%), 7 (3,3%). Показатель P, рассчитанный по χ<sup>2</sup>-критерию Пирсона, равен 0,072 приближался к

уровню статистической значимости, однако не пересекал ее. Подобные результаты получены у пациентов с ожирением ( $P = 0,078$ ). В подгруппах, образованных по наличию привычки курить и сопутствующей АГ достоверной разницы в частотах генотипов (K/K, K/Q и Q/Q) между пациентами с СД-2 и контролем выявлено не было ( $P = 0,426$ ,  $P = 0,333$  соответственно).

Результаты регрессионного анализа ассоциации генотипов по K121Q полиморфизму гена *ENPP1* с развитием СД-2 в рамках разных моделей наследования приведены в табл. III.

Методом бинарной логистической регрессии установлена достоверная связь в рамках доминантной модели наследования (KQ/QQ vs K/K) ( $P_n = 0,027$ ). Расчет относительного риска в рамках представленной модели показал, что у носителей минорного аллеля риск СД-2 в 1,4 (95% CI = 1,043-2,016) раза выше, чем у гомозигот по основному аллелю. После поправки на возраст, пол, привычку курить, ИМТ, ожирение и наличие артериальной гипертензии достоверность этих результатов сохранялась ( $P_{\text{попр}} = 0,026$ ) ( $OR_{\text{попр}} = 1,455$ ; 95% CI = 1,046-2,024).

Было выяснено, что исследуемый полиморфный сайт не влияет на риск развития сахарного диабета 2-го типа в подгруппах с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, ожирением, курением, АГ если проводить анализ без учета других факторов риска СД-2 ( $P > 0,05$ ). Однако, после поправки на другие факторы риска диабета в подгруппе пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> анализ в рамках рецессивной модели наследования (Q/Q vs K/K) показал, что у лиц с Q/Q-генотипом риск развития СД-2 возрастает в 1,8 раза (CI = 1,063-3,653;  $P_{\text{попр}} = 0,048$ ). Результаты анализа в рамках других моделей не были значимыми.

Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся данные об ассоциации K121Q-полиморфизма с риском развития СД-2. Проведенный Tang S et al. мета-анализ, основанный на результатах исследования 40 научных работ в различных популяциях мира, показал, что для общей группы пациентов была установлена достоверная связь между K121Q полиморфизмом гена *ENPP1* и СД-2 при сравнении носителей Q-аллеля с K-аллелем ( $OR = 1,29$ , 95% CI = 1,16-1,44,  $P = 0,000$ ) [4]. Учитывая тот факт, что сравнивались пациенты различной этнической принадлежности, данная ассоциация была подтверждена отдельно для пациентов европейского и азиатского происхождения ( $OR = 1,20$ , 95% CI = 1,08-1,33 и  $OR = 1,47$ , 95% CI = 1,15-1,89, соответственно). Таким образом, Q-аллель может способствовать развитию сахарного диабета 2-го типа у европейцев и азиатов. Для доминантной модели (KQ/QQ vs KK) получены аналогичные результаты ( $OR = 1,31$ , 95% CI = 1,16-1,48,  $P < 0,001$ ). При поправке на ковариаты достоверность результатов сохранялась (95% CI = 1,19-1,56,  $P < 0,001$ ). Что касается ассоциации K121Q-полиморфизма гена *ENPP1* с развитием СД-2 у пациентов с различной величиной ИМТ, то некоторые авторы получили следующие результаты. Согласно N. Matsuoka et al. K121Q полиморфизм гена *ENPP1* не

ассоциирован с повышенным ИМТ в европейской и афроамериканской популяциях [7]. Так, распределение генотипов (K/K, K/Q и Q/Q) у европейцев, не страдающих ожирением, составило: 59,2, 36,1 и 4,7%. Среди тех, кто имел ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, частота генотипов была 70,2, 24,6 и 5,2% соответственно ( $P = 0,16$ ). В афроамериканской популяции среди тех, кто имел нормальный вес, пациентов с K/K-, K/Q- и Q/Q-генотипами было 5,9, 32,2 и 61,8%; среди тех, кто страдал ожирением, различные варианты генотипов составляли: 9,5, 39,6 и 50,9% соответственно ( $P = 0,30$ ). Однако авторы отметили, что у лиц, имевших генотип K/K, ИМТ был выше, чем у носителей минорного Q-аллеля ( $P < 0,001$ ). В своих исследованиях Hamaguchi K et al. в доминантной ( $P > 0,05$ ) [8], Rasmussen SK et al. в датской ( $P > 0,05$ ) [9], а González-Sánchez JL et al. в испанской популяции ( $P > 0,05$ ) [10] не установили ассоциации K121Q-полиморфизма гена *ENPP1* с ожирением у больных СД-2, но диапазон величины ИМТ в этих исследованиях был между 24 и 28 кг/м<sup>2</sup>.

Сравнение полученных нами данных при изучении механизмов развития СД-2 в сочетании с АГ и их ассоциация с K121Q-полиморфизмом гена *ENPP1* с результатами исследований в других популяциях выявил следующее. J.R. Sowers et al. в своих работах показали, что у больных сахарным диабетом повышение артериального давления встречается значительно чаще, чем в общей популяции [12]. Как было показано ранее в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), при одинаковой выраженности различных факторов риска на фоне СД их «вредность» растет в 3-4 раза [11, 13]. D. Zhou et al. в своих работах отметили влияние на развитие СД-2 и АГ таких генов-кандидатов: *ESR*, *KCNJ11*, *PPARG*, *TCF7L2*, *ACE*, *CAPN 10* и *ENPP1* [14]. В проведенных нами исследованиях среди жителей Украины не было обнаружено ассоциации между K121Q полиморфизмом гена *ENPP1* и АГ у пациентов с СД-2. Подобные данные получили R. Vasudevan et al. в своих исследованиях на малазийской популяции [16]. В работе S. Vacci et al. при исследовании пациентов Сицилии с инсулинорезистентностью, которые не имели ожирения, установили, что значения АД у лиц с разными генотипами по K121Q полиморфизмом гена *ENPP1* достоверно не отличались [15].

В перспективе наших исследований является изучение влияния других известных SNP (rs9375831, rs9402349, rs7769712, IVS20 delT-11 и rs7754561) гена *ENPP1* на развитие сахарного диабета 2-го типа у лиц с различными факторами риска в украинской популяции.

## Выводы

K121Q-полиморфизм гена *ENPP1* ассоциирован с развитием сахарного диабета 2-го типа в украинской популяции. У носителей минорного Q-аллеля риск развития СД-2 в 1,4 раза выше, чем у гомозигот по основному K-аллелю. Риск возрастает у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.R. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;1:1-11.
2. Dong H, Maddux BA, Altomonte J et al. Increased hepatic levels of the insulin receptor inhibitor, PC-1/NPP1, induce insulin resistance and glucose intolerance. *Diabetes*. 2005;54:367-372.
3. Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF et al. The role of membrane glycoprotein plasma cell antigen 1 ectonucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1 in the pathogenesis of insulin resistance and related abnormalities. *Endocrine Rev*. 2008;29:62-75.
4. Tang S.T., Shen X.R., Tang H.Q. et al. Association of the ENPP1 K121Q polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in different populations: evidence based on 40 studies // *Endocr. J*. 2014;61(11):1093-1103.
5. McAteer J. B., Prudente S., Bacci S. et al. The ENPP1 K121Q polymorphism is associated with type 2 diabetes in European populations // *Diabetes*. 2008;57:1125-1130.
6. Bochenski J, Placha G, Wanic K et al. New polymorphism of ENPP1 (PC-1) is associated with increased risk of type 2 diabetes among obese individuals. *Diabetes*. 2006;55(9):2626-2630. doi: 10.2337/db06-0191.
7. Matsuoka N, Patki A, Tiwari HK, et al. Association of K121Q polymorphism in ENPP1 (PC-1) with BMI in Caucasian and African-American adults. *International Journal of Obesity*. 2006;30:233-237.
8. Hamaguchi K, Terao H, Kusuda Y et al. The PC-1 Q121 allele is exceptionally prevalent in the Dominican Republic and is associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1359-1364.
9. Rasmussen SK, Urhammer SA, Pizzuti A et al. The K121Q variant of the human PC-1 gene is not associated with insulin resistance or type 2 diabetes among Danish Caucasians. *Diabetes*. 2000;49:1608-1611.
10. González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C et al. K121Q PC-1 gene polymorphism is not associated with insulin resistance in a Spanish population. *Obes Res*. 2003;11:603-605.
11. Stamler J. Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data. *Arch. Intern. Med*. 1993;153: 598-615.
12. Sowers J.R. Treatment of hypertension in patients with diabetes. *Arch. Intern. Med*. 2004;164:1850-1857
13. Whitworth J.A. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens*. 2003;21:1983-1992.
14. Zhou D., Ruiter R., Zhang J. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism is not associated with type 2 diabetes in a Chinese population. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(3): 372-378.
15. Bacci S., Ludovico O., Prudente S. et al. The K121Q polymorphism of the ENPP1/PC-1 gene is associated with insulin resistance/atherogenic phenotypes, including earlier onset of type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes*. 2005;54(10):3021-3025.
16. Vasudevan R., Patimah I., Aisyah A. et al. No association of TCF7L2 and ENPP1 gene polymorphisms in Malaysian type 2 diabetes mellitus with or without hypertension. *Research Journal of Biological Sciences*. 2009;4(6):703-709.

*Представленная работа выполнена в рамках темы научных исследований с госбюджетным финансированием «Молекулярно-генетические и морфологические особенности регенерации тканей нижней конечности в условиях хронической гипергликемии», № гос. регистрации 0117U003926.*

### **Конфликт интересов:**

*Автора не заявляют о конфликте интересов*

---

### **АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Ирина В. Марченко**

ул. Санаторная 31, Сумы, Украина

тел. +380506037874

e-mail: i.marchenko@med.sumdu.edu.ua

**Прислана:** 25.02.2018

**Утверждена:** 01.06.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## PREVENTION OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS

### ZAPOBIEGANIE ZAPALENIU PŁUC ZWIĄZANEMU Z WENTYLACJĄ MECHANICZNĄ U NOWORODKÓW

Dmytro Shkurupii<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SEPARATE DIVISION OF THE ASSOCIATION OF ANAESTHESIOLOGISTS OF UKRAINE IN THE POLTAVA REGION, POLTAVA, UKRAINE

<sup>2</sup>HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTOR OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**The aim** of the study is to optimize the prevention of the development of ventilator-associated pneumonia in newborns by developing a method for tracheal rehabilitation and assessment of its effectiveness.

**Materials and methods:** A prospective cohort randomized clinical study was organized, particularly artificial ventilation of the lungs was conducted on 90 newborns. Patients were divided into two groups. In the main group (n = 50) an intubation tube of author's design was used, which design allowed prophylactic tracheal sanitation on the outer wall of the intubation tube, which included vacuum aspiration of the tracheal secretion and irrigation with a solution of antiseptic decamethoxin 0.02% every 3 hours. In the comparative group (n = 40) the classical non-cuff structure of the intubation tube was used; preventive tracheal sanitation on the outer wall of the intubation tube was not carried out.

**Results and conclusions:** Preventive tracheal sanitation on the outer surface of the intubation tube in newborns units that undergo artificial ventilation of the lungs exhibit high efficiency against the main types of microorganisms that are dangerous from the point of view of the development of ventilator-associated pneumonia.

The use of prophylactic tracheal sanitization in newborns - patients of neonatal intensive care units, which undergoes artificial ventilation of the lungs, can significantly lower the frequency of the implementation of ventilator-associated pneumonia.

**KEY WORDS:** ventilator-associated pneumonia, newborns, prevention

Wiad Lek 2018, 71, 4, 821-823

#### INTRODUCTION

One of the leading problems of managing patients in the intensive care unit is the fight against infectious complications that are associated with contamination by hospital strains of microbial flora. In the global report of the World Health Organization 2014, the following definitions have been made available on this issue [1]:

- resistance to drugs, which is the ultimate measure for the treatment of life-threatening infections, is becoming widespread in all regions of the world;
- in the conditions of resistance to antibiotics, the likelihood of death is increased;
- resistance also leads to an increase in the cost of medical care as a result of longer stay in hospitals and involves the need for more intensive care.
- key tools to counteract antibiotic resistance, such as basic monitoring and control systems for this problem, have certain disadvantages or simply do not exist in many countries.
- other important measures include the prevention of infections at the very initial stage (including - due to the fight against infections in health care facilities).

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the manifestations of hospital infection. Its frequency is 6-21 times higher than

in patients with other forms of hospital pneumonia and is 18-70% in adult patients and 3 to 22.7% in children. Each day of artificial ventilation of the lungs increases the risk of VAP occurring by 1-3%, and the mortality from this pathology reaches 70% [2-5].

VAP is defined as pneumonia, which occurred after 48 hours from the start of the artificial lung ventilator without lung infection at the time of intubation. It is the use of the intubation tube that promotes the bacterial translocation of the hospital flora into the respiratory tract through the aspiration of the oropharyngeal secretion and non sterile gastric contents on its outer surface [2-5].

In all accessible literature there are no information on this problem in the contingent of newborn babies have not been met, although they have a number of anatomical, functional, immune features that not only facilitate the implementation of the VAP, but interfere with the use of intubation tubes with a cuff and a system for the rehabilitation of the supermassive space [3, 6].

#### THE AIM

The aim of the study is to optimize the prevention of VAP development in newborns by developing a method for tracheal rehabilitation and evaluation of its effectiveness.

## MATERIALS AND METHODS

A prospective, cohort randomized clinical study was performed on 90 newborns - patients of the neonatal intensive care units (NICU) who performed mechanical ventilation for the effects of postmenopausal asphyxia at birth (International Classification of Diseases X in the «P21: Asphyxia at Birth» heading).

Before conducting research, legal representatives of patients received written statements of informed consent to participate in the study. The study was approved by the local bioethics committee and was in line with the principles set out in the Helsinki Declaration, with further additions.

Prolonged orotraheal intubation was applied to all patients. In the study, patients were divided into two groups. Intubation tube of author's design was used in the 1st (main) group (n = 50), which differs by the presence of a sanitation port that passes through the channel of the wall of the intubation tube and contains external perforative sanitation openings [7]. Through the latter, preventive tracheal sanitation was performed, which included vacuum aspiration of the tracheal secretion and irrigation with an antiseptic solution of decamethoxin 0.02% every 3 hours.

In the 2nd (comparative) group (n = 40), the classical, non-cuff design of the intubation tube was used; preventive tracheal sanitation on the outer wall of the intubation tube was not carried out.

In all patients, a dynamic microbiological material from the tracheal secretion was performed on the 1st and 5th days of mechanical ventilation (180 studies).

Verification of the formation of the VAP was carried out according to radiological and physiological data.

The statistical analysis was carried out using descriptive statistics and nonparametric criteria, namely, the mean arithmetic (M), the representativeness error (m), the Spirman correlation coefficient (R), Pearson's  $\chi^2$  criterion, indicating the number of observations (n). For a minimum level of error-free forecast,  $P \leq 0,95$  was considered, and, accordingly, the probability level of the error was  $p < 0,05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

The microbial landscape of the tracheal secretion at the beginning of the study in the examined neonates (n = 90) in 5 cases (5.6%) was characterized by a combination of microorganisms and in general was as follows:

- Enterobacteriaceae family - 10% (n = 9)
- Streptococcaceae family 0% (n = 0)
- Staphylococcaceae family 1.1% (n = 1)
- group P. Aeruginosa 2.2% (n = 2)
- autochthonic flora 85.6% (n = 77)
- no growth of microorganisms 6.7% (n = 6).

The predominance of autochthonic flora, which is represented mainly by optional anaerobes, on the first day of mechanical ventilation can be explained by the natural processes of microbial colonization when passing through the delivery paths [8].

At the 5th day of study in patients with NICU, the microbial spectrum of tracheal secretion varied significantly in both groups (Table I).

Conduction of preventive sanitation was reflected in the frequency of development of the VAP. Among the newborns of the main group, the development of the VAP was found to be 10% (n = 5), which is significantly lower than that of the comparator group, where 30% (n = 12) had previously been diagnosed with VAP ( $\chi^2 = 5.8$ ;  $p < 0.05$ ).

The information on the table show that in contrast to patients in the main group, representatives of the Staphylococcaceae family with pathogenic properties (*S. epidermalis*, *S. aureus*) and pathogenic strains of P. group became dominant in the microbial spectrum of the tracheal secretion of the patients in the comparative group until the 5th day of stay in the P. aeruginosa (actually P. aeruginosa and Acinetobacter), which are uniquely associated with nosocomial infection [3-5]. These data indicate the effectiveness of prophylactic tracheal sanitation in newborns.

The use of decamethoxin as an agent for prophylaxis of the VAP, which was assigned by alternative routes of administration, was also noted by other authors [4].

**Table I.** Frequency of microorganisms' verification for the 5th day of stay in neonatal intensive care units in the tracheal secretion of newborns depending on the use of preventive sanitation

Microorganisms	Verification of microorganisms depending on prophylactic sanitation of the trachea		$\chi^2$	p	
	was conducted (n=50)	wasn't conducted (n=40)			
	Colony of Enterobacteriaceae	3 (6%)			4 (10%)
Pathogenic and conditionally pathogenic flora	Colony of Streptococcaceae	0 (0%)	0 (0%)	0	>0,05
	Colony of Staphylococcaceae	1 (2%)	6 (15%)	5,2	<0,05
	Group P. aeruginosa	3 (6%)	9 (22,5%)	5,3	<0,01
Autochthonous flora	8 (16%)	20 (50%)	11,9	<0,01	
Lack of growth of microorganisms	35 (70%)	1 (2,5%)	42,2	<0,01	

## CONCLUSIONS

1. In newborns requiring treatment in the conditions of NICU at the beginning of mechanical ventilation in the microflora of tracheal secretion prevails autochthonous flora;
2. During 5 days of mechanical ventilation the respiratory tract is contaminated by representatives of the Staphylococcaceae family with pathogenic properties and hospital strains of *P. aeruginosa* group;
3. Preventive tracheal sanitation on the outer surface of the intubation tube, which includes vacuum aspiration of the tracheal secretion and irradiation with a solution of antiseptic decamethoxin 0.02%, demonstrates high efficiency against the main types of microorganisms that are dangerous from the position of the VAP.
4. The use of preventive tracheal sanitation in newborns, which is performed by mechanical ventilation in the conditions of NICU, can significantly lower the frequency of VAP implementation.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014, 257 p.
2. Dziublyk OI., Ihnatieva VI, Mukhin OO, Feshchenko Yul, Yashyna LO. Klinichni nastanovy ta rekomendatsii v pulmonologii: dovidnyk likaria «Pulmonolog» [Clinical guidelines and recommendations in pulmonology: directory of physician «Pulmonologist»]. Kyiv: Biblioteka «Zdorovia Ukrainy»; 2014, 294 p. [Article in Ukrainian].
3. Svitich OA, Omarova SM, Alieva AI, Rasskazova ND, Zverev VV. Issledovanie mikroflory i vrozhdennoho immuniteta slizistykh obolochek verkhnykh dyihatelnykh putey pri vnutritrobnom infitsirovanii ploda i pnevmonii novorozhdennykh [Investigation of microflora and congenital immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract with intrauterine infection of the fetus and pneumonia of newborns]. Meditsinskaya immunologiya. 2016;18(2):163-170. [Article in Russian].
4. Tsarev AV. Effektivnost orofaringealnoy dekontaminatsii dekasanom v profilaktike ventilatorassotsirovannoy pnevmonii u patsientov v kriticheskikh sostoyaniyah [Effectiveness of oropharyngeal decontamination with decasane in the prevention of ventilator-associated pneumonia in patients in critical conditions]. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2016;5(76):57-61. [Article in Russian].
5. Kusahara DMEnzCdaC, Avelar AF, Peterlini MA, Pedreira MdaL. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in infants and children: a cross-sectional cohort study. American Journal of Critical Care. 2014;23: 469-476.
6. Shkurupii DA, Kutsenko NL, Mamontova TV. Imunni lanky patohenezu syndromu poliorgannoi nedostatnosti u novonarodjennykh. [Immune elements of pathogenesis of multiorgan failure syndrome in newborns]. Likars'ka sprava. 2013;3(1120):93-96. [Article in Ukrainian].
7. Pokhylko VI, Shkurupii DA, Kovalova OM, et al. Trubka endotrakhealna z systemoiu dlia ekstratubazhnoho vvedennia rehovyny [Endotracheal tube with extratubal administration system]. UA. 2017; Pat.114461. [Article in Ukrainian].
8. Warner BB, Hamvas A. Lungs, Microbes and the Developing Neonate. Neonatology. 2015;107(4): 337-343.

### Conflict of interest:

*The Author declare no conflict of interest*

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

### Dmytro Shkurupii

Separate division of the Association of Anesthesiologists of Ukraine in the Poltava region,  
Shevchenko str. 115-30, 36039, Poltava, Ukraine  
tel: +380(66)2369670  
e-mail: d.a.shkurupiy@gmail.com

**Received:** 16.01.2018

**Accepted:** 20.04.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## THE HYPO- AND HYPERELEMENTOSIS TO WOMEN OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

### HIPO- I HIPERELEMENTOZA U KOBIET W REPUBLICIE SACHA (JAKUCJA)

**Palmira G. Petrova, Natalia V. Borisova, Galina A. Koltovskaya**

MEDICAL INSTITUTE, NEFU, YAKUTSK, RUSSIA

#### ABSTRACT

**Introduction:** Stability of the chemical composition of the body is one of the most important and mandatory conditions for its normal functioning. Accordingly, deviations in the content of chemical elements caused by environmental, climatic-geographical factors or diseases will lead to a wide range of disorders in the state of health. Therefore, the identification and evaluation of deviations in the exchange of macro- and microelements, as well as their correction, are a promising direction of modern medicine.

**The aim** of the work is to reveal the regularity of distribution of diselementoses and the elemental profile of pathology in women from various regions of the Republic of Sakha (Yakutia).

**Materials and methods:** Using the multielement analysis system using AES-ISP and MS-ISP methods, the content of chemical elements in the hair of 555 women from various regions of the Republic of Sakha (Yakutia) was investigated. The study of hair was conducted on the content of 24 chemical elements (Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Ti, V, Zn,  $\mu\text{g/g}$ ).

**Results and conclusions:** The results obtained show that the risk of hyperelementosis in the female population of the Republic of Sakha (Yakutia) is significantly increasing in the direction of south-south; in the direction of north-south the risk of development of hypo-elemental diseases increases significantly. At the same time, the central regions of the republic are an exception to the general scheme: the prevalence of excessive accumulation in the hair as toxic and essential chemical elements is also great here, as in the arctic regions of the republic.

**KEY WORDS:** microelements, ecology, Yakutia, health, North

Wiad Lek 2018, 71, 4, 824-829

#### INTRODUCTION

According to observations of Russian scientists, the complex of biomedical and ecological factors, strictly specific for components of both northern ecosystems and northern human populations, participates in the formation of human health in the North [1, 2, 3, 4]. These features in many components of northern ecosystems came to an optimal balance and stabilized, and in the human physiological systems, in particular in the immunogenetic apparatus, were remembered and determined. The destabilizing factor of the natural environment is technogenic and anthropogenic pollution of the biosphere [5, 6, 7].

Due to the limited northern ecosystems, the parameter of ecological capacity, as well as the slowed down rate of biological degradation of toxicants, even their minimal contents have the ability to accumulate to concentrations that are toxic to the living organism. At present, pollution of the environment with heavy metals creates serious problems for the safe agricultural use of soils near industrial cities, metallurgical enterprises and highways. Heavy metals are supplied to soils of agrocenoses with gas-dust streams, fertilizers, pesticides during irrigation, and also when sewage sludge is used as fertilizer [8, 9, 10].

The Republic of Sakha (Yakutia) is by its biogeochemical characteristics a unique region of the Russian Federation. Seasonal thawing of soils varies from a dozen centimeters in the north to 2-3 m in the south. Soils of Yakutia are characterized by a lack of calcium, phosphorus, potassium, cobalt, copper, iodine, molybdenum, boron, zinc, a sufficient amount of manganese and a relative excess of strontium, especially along river floodplains [11]. Soils and bottom sediments of the Lena-Vilyui watershed are deficient in the content of copper, boron and molybdenum and are enriched in manganese, iron and cobalt [12]. Bottom deposits due to their high sorption properties can be considered as an integral indicator of anthropogenic load on the hydrosphere and their study should be given an important place in the general system of observations of the state of the aquatic environment. The composition of lake and river water in general is characterized by low mineralization and low content of fluorine, copper and molybdenum, a decrease in the intensity of water migration of zinc, manganese and copper, an increase in the migration activity of tin, vanadium and potassium. Accordingly, under such conditions, the content of calcium, phosphorus, chlorine and magnesium in the forage grasses of native plants is significantly reduced [13].



**Table I.** Average content of chemical elements in the hair of women living in different regions of the Republic of Sakha (Yakutia) ( $\mu\text{g} / \text{g}$ )

Element	Arctic regions n = 61	Western Regions n = 120	Southern districts n = 151	Central Districts n = 121	Yakutsk * n = 102	Reliable differences between districts **
Al	8,51±0,57	14,2±2,05	4,74±0,59	4,71±0,32	9,64±1,04 <sup>c,d</sup>	4, 5
As	0,05±0,005	0,1±0,056	0,05±0,009	0,03±0,004	0,07±0,017	
B	1,79±0,36	0,98±0,17	1,21±0,51	1,14±0,19	0,8±0,14 <sup>a</sup>	
Be	0,01±0,001	0,01±0,001	0,003±0,001	0,01±0,001	0,01±0,001 <sup>c</sup>	2, 4
Ca	559±49	853±108	1525±130	2162±526	1700±186 <sup>a,b</sup>	2, 3, 4, 5
Cd	0,14±0,02	0,06±0,01	0,03±0,001	0,04±0,01	0,08±0,01 <sup>a,c</sup>	1, 2, 3, 4
Co	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,05±0,01 <sup>c</sup>	
Cr	0,61±0,04	0,53±0,04	0,36±0,03	0,46±0,06	0,52±0,05 <sup>c</sup>	2, 4
Cu	11,83±0,29	10,94±0,25	12,07±0,51	9,94±0,44	13,37±0,91 <sup>b</sup>	
Fe	46,85±9,64	21±2,37	35,44±16,89	15,7±1,46	25,06±1,53 <sup>a,d</sup>	
Hg	2,72±0,42	0,74±0,08	0,68±0,04	0,66±0,13	1,2±0,2 <sup>a,b,c</sup>	1, 2, 3
I	5,98±4,97	1,3±0,18	0,78±0,12	0,85±0,19	2,11±0,56 <sup>c</sup>	2
K	830±190	543±102	217±121	255±70	295±52 <sup>a,b</sup>	2
Li	0,05±0,005	0,05±0,01	0,02±0,003	0,16±0,053	0,09±0,026 <sup>c</sup>	3, 5, 6
Mg	82±8	155±23	99±12	586±105	191±23 <sup>a,c,d</sup>	3, 5, 6
Mn	4,17±0,44	1,8±0,27	2,19±0,23	1,81±0,26	2,62±0,27 <sup>a,b</sup>	1, 2, 3
Na	1332±292	847±150	444±181	1027±209	527±126 <sup>a</sup>	2
Ni	0,49±0,06	0,38±0,05	0,52±0,07	0,41±0,07	0,57±0,05 <sup>b</sup>	
P	140±4	168±6	165±16	147±5	217±61	
Pb	3,82±0,64	1,45±0,22	0,43±0,06	1,52±0,57	2,2±0,54 <sup>c</sup>	1, 2, 3, 4
Se	0,39±0,05	0,49±0,09	0,54±0,05	0,23±0,05	0,39±0,04 <sup>c</sup>	
Si	19±2,04	48±7,31	50,9±8,37	45,81±9,03	49±6,64 <sup>a</sup>	
Sn	0,32±0,06	0,25±0,05	0,30±0,05	0,38±0,07	0,63±0,11 <sup>a,b,c</sup>	
V	0,05±0,01	0,07±0,01	0,06±0,01	0,04±0,01	0,06±0,01	
Zn	195±10	167±5	177±4	177±10	195±8 <sup>b,c</sup>	1

\* Reliable differences in comparison with Yakutsk: a - Arctic regions, b - western group of regions, c - southern regions, d - central regions

\*\* 1 - arctic / western; 2 - arctic / southern; 3 - arctic / central  
4 - western / southern; 5 - west / central; 6 - south / central

## THE AIM

The aim of the work is to reveal the regularity of distribution of diselementoses and the elemental profile of pathology in women from various regions of the Republic of Sakha (Yakutia).

## MATERIALS AND METHODS

Using the multielement analysis system using AES-ISP and MS-ISP methods, the content of chemical elements in the hair of 555 women from various regions of the Republic of Sakha (Yakutia) was investigated. The study of hair was conducted on the content of 24 chemical elements (Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, Ti, V, Zn,  $\mu\text{g} / \text{g}$ ).

The choice of hair as an object of analysis was due to numerous publications confirming the suitability of hair analysis to assess the elemental status of the population [4, 10].

As a reference, a hair sample from the Shanghai Institute of Nuclear Physics of the Academy of Sciences of the People's Republic of China (GBW09101) was used. For the removal of surface contamination and degreasing of hair, the method of preparation of hair samples recommended by the IAEA is applied. To do this, the hair is treated with acetone for 10-15 minutes, and then washed three times with distilled water. Hair drying is performed at room temperature for 10-15 minutes.

Standard working solutions are prepared by diluting the reference standard multielement solutions. Preparation of working standards consists in bringing an aliquot of the support solution to the required volume with dilute nitric acid or deionized water for aqueous solutions. The obtained concentrations are calculated and entered for calibration in the WinLab32 software package. The internal standard

is added to the finished working standard - a solution of indium nitrate,  $C_{In} \approx [1000 \text{ mg/l}]$ , calculated at 100  $\mu\text{l}$  for every 10 ml of the standard solution. Working standards are expended in 1-5 days.

A solution of SOS (a standard sample of the hair composition) is prepared from standard hair of known concentration (imported) or selected from the discharge of waste samples. Used to monitor the correct measurement of concentrations during serial measurements, for example, every 10 measurements. A "verification standard" can also be used as a control, which is prepared on the basis of 10% (by volume) of nitric acid by adding GSO elements of known concentration.

The analysis of the samples is carried out using the ICP-AES method using the Optima 2000 DV (PerkinElmer) instrument (determination of Ca, Mg, P, Zn, K, Na), as well as the ICP-MS method using the Elan 9000 (PerkinElmer) (Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Se, Si, Sn, Ti, V).

Statistical processing of the data was carried out using Microsoft Excel XP and Statistica 6.0. In assessing the reliability of the differences, the value  $p < 0.05$  was used. Statistical processing of the obtained experimental material was carried out on IBM-PC using the Excel software package. The arithmetic mean ( $M$ ) and its error ( $m$ ), the standard deviation ( $d$ ), the coefficient of pair correlation ( $r$ ) were calculated. Assessment of the reliability of the differences between the data obtained in the study groups was carried out according to Student's  $t$ -criterion.

## RESULTS AND DISCUSSION

As shown by the analysis of the obtained data, for women living in different regions of the Republic of Sakha (Yakutia), there are significant differences in the content of chemical elements in the hair. From the data given in Table 1 it follows that the observed differences are mainly due to the original "elemental portrait" of residents of the polar and, to a greater extent, southern regions of the Republic, while the "elemental portraits" of residents of the Western and Central regions and Yakutsk are reliable there are practically no differences and they can be considered "average" for the surveyed region (Table I).

The elemental status of women residing in the Southern regions can be considered the most "peculiar": they have relatively higher content in the hair of Ca compared to other groups of areas, against the background of a relatively reduced concentration of such chemical elements as Al, Be, Cd, Cr, Li, Pb, and also Mg, K, Na and I. Thus, it can be concluded that the least common among the surveyed areas is the load of the most common toxic elements Al, Be, Cd and Pb, while the reduced content in the hair Cr and K may be considered Xia as an unfavorable factor indicates the relative lack of these elements in the body of women.

Unlike the southern regions, the female population of the Arctic regions is characterized by the maximum content in the hair of toxic chemical elements Cd, Hg, Pb, Mn. Attention is also drawn to the highest concentration in the hair of Fe (although no significant differences were established).

Residents of the central regions are characterized by a relatively high content of Ca, Mg and LI hair, and western groups of uluses - high content of Al.

The relatively high content of Ca and Mg women in hair is probably of purely physiological character. According to modern data [14], the average content of these elements in women's hair is significantly higher than that of men.

The results obtained when comparing the hair composition of the female population of the Central regions of the Republic of Sakha (Yakutia) and Yakutsk seem to be the result of a high degree of urbanization, which significantly changes the natural elemental balance of population groups, including women (the population of the Arctic, Western and Southern areas in the vast majority of rural).

In order to reveal the most characteristic features of the "elemental portrait" of the female population of the Republic of Sakha (Yakutia), we estimated the frequency of the deviation of the content of chemical elements in the hair from the norm boundaries [16]. As can be seen from the data presented in Tables 2-3, there is a significant difference between the frequencies of imbalances of chemical elements in the hair of women from different regions of the Republic of Sakha (Yakutia) (Table II, III).

A number of imbalances (deficiencies or excesses) in the content of chemical elements in hair have been established, characteristic for all the surveyed groups of areas. Thus, for women, regardless of their place of residence, there is a relatively lower content of Ca, Co, Mg (excluding central regions), P, Se and Zn and a relatively high content of Mn and Na (in all groups of regions, the frequency of deficit / excess of these elements in the hair exceeded 30%).

The individual features of elemental portraits of groups of regions as a whole correspond to those established in the analysis of the absolute content of chemical elements in women's hair. Thus, for residents of the Arctic regions, the frequency of excessive accumulation in the hair of both essential (Cr, Fe, K, Mn, Na, Zn) and toxic (Cd, Hg, Pb) chemical elements is characteristic of the inhabitants of the Arctic regions as compared with other regions. As a result, the reduced content of Cu, Cr, Fe, K is relatively less common here, and relatively more often, the reduced content of Ca, Mg and Si.

The southern zone can be considered the most "element-deficient" group of regions, which also corresponds well with the results obtained on the basis of the analysis of absolute values. In the southern regions, the most extensive group of chemical elements is established, whose content in the hair of the examined women is below the norm limits. Among these can be classified as Ca, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Li, Mg, P, Se, Si and Zn. At the same time, the increased content of chemical elements in hair, with the exception of the excess of Mn and Na already described, is not characteristic of the "elemental portrait" of local women.

The regions of the Republic of Sakha (Yakutia), which are part of the western zone, differ and fully correspond to the general indices given at the beginning of the section, except for the increased content in hair Si, Fe and P, and also lower - Co and Mn, which here is more common (32, 21,

**Table II.** Frequencies of the increased content of chemical elements in the hair of women in the Republic of Sakha (Yakutia), depending on the place of residence

Element	Arctic regions n = 61	Western Regions n = 120	Southern districts n = 151	Central Districts n = 121	Yakutsk * n = 102	Reliable differences between districts **
Al	3,28%	5,83%	2,00%	0,00%	5,88%	
As	0,00%	0,85%	0,00%	0,00%	0,98%	
B	4,76%	0,00%	1,54%	0,00%	2,04%	
Be	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Ca	0,00%	10,00%	18,00%	23,81%	23,53% <sup>a,b</sup>	3
Cd	21,31%	1,67%	4,67%	28,57%	9,90% <sup>b,c</sup>	1, 2
Co	0,00%	0,83%	1,33%	0,00%	1,96%	
Cr	21,31%	15,83%	4,00%	4,76%	10,78% <sup>a</sup>	2, 4
Cu	3,28%	4,17%	7,33%	0,00%	7,84%	
Fe	40,98%	21,67%	6,67%	0,00%	22,55% <sup>a,c,d</sup>	1, 2, 3, 4
Hg	37,29%	2,80%	2,14%	4,76%	16,48% <sup>a,b,c</sup>	1, 2, 3
I	9,09%	10,53%	2,17%	0,00%	15,28% <sup>d</sup>	
K	75,41%	47,50%	21,33%	47,62%	37,25% <sup>a,c</sup>	1, 2, 3, 4, 6
Li	0,00%	3,45%	1,33%	42,86%	6,86%	3, 5, 6
Mg	6,56%	25,00%	13,33%	76,19%	31,37% <sup>a,c,d</sup>	1, 3, 5, 6
Mn	72,13%	35,83%	38,00%	47,62%	58,82% <sup>a,b,c</sup>	1, 2
Na	78,69%	45,00%	28,00%	90,48%	43,14% <sup>a,c,d</sup>	1, 2, 5, 6
Ni	4,92%	2,59%	7,33%	4,76%	9,80%	
P	8,20%	29,17%	14,67%	19,05%	21,57% <sup>a</sup>	1, 4
Pb	32,79%	7,50%	3,33%	28,57%	12,75% <sup>a,c,d</sup>	1, 2, 5, 6
Se	1,64%	2,59%	2,00%	0,00%	0,00%	
Si	6,56%	32,48%	27,33%	19,05%	26,47% <sup>a</sup>	1, 2
Sn	3,28%	1,74%	4,00%	4,76%	12,87% <sup>a,b,c</sup>	
V	4,92%	5,04%	11,33%	9,52%	2,97% <sup>c</sup>	
Zn	34,43%	8,33%	7,33%	9,52%	18,63% <sup>a,b,c</sup>	1, 2, 3

\* Reliable differences in comparison with Yakutsk: a - Arctic regions, b - western group of regions, c - southern regions, d - central regions

\*\* 1 - arctic / western; 2 - arctic / southern; 3 - arctic / central  
4 - western / southern; 5 - west / central; 6 - south / central

29, and 71 and 25%, respectively). The deficit in the hair I is relatively less pronounced in the local female population (38% vs. an average of 70-80% in other regions).

Women from the Central regions of Yakutia are characterized by relatively high frequencies of excess accumulation in hair Ca, Mg, Cd, Na, Li, Pb and decreased - Cr. It is interesting to note that the reduced content of electrolyte elements K, Na, and Li in hair is not found at all here, but deficiencies in hair of Fe, Cu and Zn are widespread. As can be seen from the above data, the central regions of the Republic of Sakha (Yakutia) have a number of features characteristic of both polar (the prevalence of excess accumulation of Cd, Pb toxicants) and other areas (widespread prevalence of essential chemical element deficiencies), that is, the greatest imbalance in elemental metabolism .

The urban population (Yakutsk) differs from the other surveyed groups of areas with a relatively higher frequency of reduced Se, but deficiencies in the hair of Ca, Mg and P are less common here. On the contrary, there are abundant Ca and Mg excesses with a sufficiently high frequency, the accumulation of Mn and Sn is more typical for the population.

Thus, the observed regularity (the increase in the intake of chemical elements in the organism of the women of the Republic of Sakha (Yakutia) towards the south-south), established in the analysis of the absolute content of chemical elements in the hair of the adult population, is generally confirmed, as in the analysis of the frequency of imbalances, established using the boundaries of the normal content of chemical elements in human hair. However, in the latter case, the peculiarities of the elemental balance

**Table III.** Frequencies of reduced content of chemical elements in the hair of women in the Republic of Sakha (Yakutia), depending on the place of residence

Element	Arctic regions n = 61	Western Regions n = 120	Southern districts n = 151	Central Districts n = 121	Yakutsk * n = 102	Reliable differences between districts **
Al	1,64%	6,67%	1,33%	0,00%	12,75% <sup>a,c,d</sup>	
As	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
B	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Be	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Ca	68,85%	55,00%	36,00%	23,81%	27,45% <sup>a,b,c</sup>	2, 3, 4, 5
Cd	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Co	63,93%	70,83%	48,67%	19,05%	40,20% <sup>a,b,c,d</sup>	2, 3, 4, 5, 6
Cr	3,28%	34,17%	31,33%	4,76%	12,75% <sup>a,b,c,d</sup>	1, 2, 5, 6
Cu	18,03%	35,83%	48,00%	76,19%	21,57% <sup>b,c,d</sup>	1, 2, 3, 5, 6
Fe	1,64%	27,50%	27,33%	33,33%	11,76% <sup>a,b,c,d</sup>	1, 2, 3
Hg	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
I	72,73%	38,60%	78,99%	61,90%	68,06% <sup>b,c</sup>	1, 4, 5, 6
K	1,64%	19,17%	32,67%	0,00%	30,39% <sup>a,b,d</sup>	1, 2, 4, 5, 6
Li	14,75%	6,03%	51,33%	0,00%	9,80% <sup>c,d</sup>	2, 4, 6
Mg	47,54%	36,67%	55,33%	4,76%	20,59% <sup>a,b,c,d</sup>	3, 4, 5, 6
Mn	3,28%	25,83%	3,33%	0,00%	4,90% <sup>b</sup>	1, 4, 5
Na	4,92%	15,83%	13,33%	0,00%	4,90% <sup>b,c</sup>	1, 5, 6
Ni	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
P	42,62%	20,00%	46,00%	42,86%	33,33% <sup>a,b,c,d</sup>	1, 4, 5
Pb	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Se	29,51%	38,79%	32,67%	66,67%	48,04% <sup>a,b,c,d</sup>	1, 3, 5, 6
Si	39,34%	25,64%	26,00%	9,52%	22,55% <sup>a</sup>	1, 2, 3, 5, 6
Sn	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
V	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
Zn	40,98%	45,83%	55,33%	71,43%	42,16% <sup>c,d</sup>	2, 3, 5, 6

\* Reliable differences in comparison with Yakutsk: a - Arctic regions, b - western group of regions, c - southern regions, d - central regions

\*\* 1 - arctic / western; 2 - arctic / southern; 3 - arctic / central  
4 - western / southern; 5 - west / central; 6 - south / central

of the population of the central regions of the Republic of Sakha (Yakutia) are becoming noticeable, breaking out their reduced scheme. The high frequency of excessive accumulation here of a number of chemical elements makes these regions related to the Arctic.

By analogy with the above data on the difference in the elemental composition of the hair of women (expressed in absolute figures), we also performed an analysis of the differences in the frequency of imbalances in the content of chemical elements in the hair of the examined.

For women living in the central regions of Yakutia, the risk of hyperementosis of such essential elements of Ca, Mg and Na is more typical. At the same time, women are characterized by a relatively high frequency of reduced content in hair of essential chemical elements. Thus, residents of the Arctic regions of Yakutia are more often found to have

deficiencies of Ca and Mg; southern regions - Cr, P and Zn, the western group of areas - Cr, the central regions - P, Se, Zn, Yakutsk - P, Se and Zn.

## CONCLUSIONS

The results obtained show that the risk of hyperementosis in the female population of the Republic of Sakha (Yakutia) is significantly increasing in the direction of south-south; in the direction of north-south the risk of development of hypo-elemental diseases increases significantly. At the same time, the central regions of the republic are an exception to the general scheme: the prevalence of excessive accumulation in the hair as toxic and essential chemical elements is also great here, as in the arctic regions of the republic.

The imbalance of elements, regardless of its causes, can be an independent pathogenetic factor, since the most important role of macro- and microelements in the processes of vital activity of the organism is known. Therefore, the current stage of development of the pathogenesis of various diseases and intoxications requires the study of pathological processes at cell levels, subcellular structures, membrane and enzyme systems.

## REFERENCES

1. A.P. Avcyn, A.A. Zhavoronkov, M.A. Rish i dr. Mikroehlementozy cheloveka: ehtiologiya, klassifikatsiya, organopatologiya. M.: Medicina, 1991. 496 s.
2. N.A. Agadzhanian, M.V. Vel'danova, A.V. Skal'nyj, Ehkologicheskij portret cheloveka i rol' mikroehlementov. M.: Izd-vo KMK, 2001. 236 s.
3. Agadzhanian, N.A. Ehtnicheskie problemy adaptacionnoj fiziologii. M.: Izd-vo RUDN, 2007. 57 s.
4. Borisova, N.V. Mediko-fiziologicheskoe obosnovanie adaptivnyh reakcij organizma studentov v ehkstremaal'nyh usloviyah Yakutii: avtoreferat dis. . . . doktora medicinskih nauk: 14.03.03, 03.03.01 [Mesto zashchity: GOU VPO «Yakutskij gosudarstvennyj universitet»]. Yakutsk, 2011:218.
5. N.V. Borisova, U.D. Antipina, S.V. Markova, G.A. Koltovskaya, I.L. Savvina Rol' ehlementnogo disbalansa v razvitii ot del'nyh patologij u detej Vilyujskogo regiona Yakutskij medicinskij zhurnal, 2016, 3 (55):46-49.
6. A.B. Gudkov, O.N. Popova, N.B. Lukmanova. Ehkologo-fiziologicheskaya harakteristika klimaticheskikh faktorov Severa: Obzor literatury. Ehkologiya cheloveka. 2012.1:12-17.
7. Kaznacheev, V.P. Problema adaptacii cheloveka. Nekotorye itogi i perspektivy issledovanij. Novosibirsk, 1978. 56 s.
8. D.D. Savvinov, N.N. Sazonov, Mikroehlementy v severnyh ehkossistemah. Novosibirsk: Nauka, 2006. 208 s.
9. Skal'nyj, A.V., Himicheskie ehlementy v fiziologii i ehkologii cheloveka. Skal'nyj. M.: Izdatel'skij dom «Oniks 21 vek»: Mir, 2004. 216 s.
10. Skal'nyj, A.V. Ustanovlenie granic dopustimogo sodержaniya himicheskikh ehlementov v volosah detej s primeneniem centil'nyh shkal. Vestnik S.-Peterburgskoj GMA im. I.I.Mechnikova. 2002. 1-2(3):62-65.
11. Skal'nyj, A.V. Ehkologo-fiziologicheskoe obosnovanie ehffektivnosti ispol'zovaniya makro- i mikroehlementov pri narusheniyah gomeostaza u obsleduemyh iz razlichnyh klimatogeograficheskikh regionov: Diss. . . . dokt. med. nauk. M., 2000. 352 s.
12. Skal'naya, M.G. Gigienicheskaya ocenka vliyaniya mineral'nyh komponentov racionalnogo pitaniya i sredy obitaniya na zdorov'e naseleniya megapolisa: Avtoref. dis. . . doktora med. nauk. M., 2005. 42 s.
13. A.V. Skal'nyj, A.T. Bykov, Ehkologo-fiziologicheskije aspekty primeneniya makro- i mikroehlementov v vosstanovitel'noj medicine. Orenburg: RIK GOU OGU, 2003. 198 s.
14. A.V. Skal'nyj, I.A. Rudakov, Bioehlementy v medicine. M.: Izdatel'skij dom «Oniks 21 vek»: Mir, 2004. 272 s.
15. Borisova N.V., Petrova P.G., Markova S.V. Imbalance of Macro- and Micronutrients in the Environment and Biosubstrates of Residents Living in the Diamond Mining region of Yakutia. International journal of Biomedicine, New York. 2014,4 (3): 179-181.
16. Meissner D. Evaluation of trace elements status using biochemical indicators. D.Meissner. Dresden, 1993:1074-1078.

## Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Natalia V. Borisova**

Department Normal and pathological  
physiology of the MI NEFU  
tel: 89241669683  
e-mail: borinat@yandex.ru

**Received:** 12.03.2018

**Accepted:** 05.06.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## WPŁYW CUKRZYCY TYPU 2 NA WCZESNE I ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO BEZ UNIESIENIA ODCINKA ST U CHORYCH PODDANYCH PRZEZSKÓRNEJ INTERWENCJI WIEŃCOWEJ

### THE INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON EARLY AND LATE RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR NON-ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Katarzyna Birkner<sup>1</sup>, Bartosz Hudzik<sup>1,2</sup>, Piotr Desperak<sup>1</sup>, Mariusz Gąsior<sup>1</sup>

<sup>1</sup> III KATEDRA I ODDZIAŁ KLINICZNY KARDIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM W ZABRZU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, ŚLĄSKIE CENTRUM CHOROÓB SERCA W ZABRZU, ZABRZE, POLSKA

<sup>2</sup> ZAKŁAD PROFILAKTYKI CHOROÓB ŻYWIENIOWOZALEŻNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, BYTOM, POLSKA

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy:** Ocena wpływu cukrzycy na skuteczność zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej w świeżym zawałe mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), ocena rokowania wewnątrzszpitalnego i odległego w analizowanych grupach oraz określenie niezależnych czynników wpływających na rokowanie odległe.

**Materiał i metody:** Retrospektywnej analizie poddano 830 chorych hospitalizowanych w okresie od stycznia 2006 roku do grudnia 2012 roku z rozpoznaniem zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), leczonych przezskórą angioplastyką wieńcową. Pacjentów podzielono na dwie grupy: z cukrzycą typu 2 (246 pacjentów) i bez cukrzycy typu 2 (584 pacjentów). Wszystkich pacjentów poddano obserwacji 30-dniowej, 12-miesięcznej i 24-miesięcznej

**Wyniki:** Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia w obserwacji 24-miesięcznej złożonego punktu końcowego (HR-1,64); zawału niezakończonego zgonem (HR-1,82); zgonu i zawału niezakończonego zgonem analizowanych łącznie (HR-1,65) oraz ponownej rewaskularyzacji przeprowadzonej z powodu obecności niedokrwienia (HR-1,63). Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji 24-miesięcznej są: stężenie kreatyniny przy przyjęciu, frakcja wyrzutowa lewej komory, wiek oraz wstrząs kardiogeny podczas hospitalizacji. Wpływ cukrzycy typu 2. na śmiertelność 24-miesięczną był nieistotny.

**Wnioski:** Pomimo podobnej skuteczności przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej, współwystępowanie cukrzycy wiąże się ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia powikłań wewnątrzszpitalnych i odległych. Nie zaobserwowano istotnego wpływu cukrzycy na śmiertelność odległą.

**SŁOWA KLUCZOWE:** NSTEMI; cukrzyca, rewaskularyzacja

#### ABSTRACT

**The aim:** We aimed at assessing the prognostic significance of diabetes mellitus in patients with NSTEMI treated with PCI as well as determining the independent predictors of worse prognosis.

**Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of 830 patients hospitalized between January 2006 and December 2012 with diagnoses of NSTEMI and undergoing angiography and percutaneous coronary interventions. Patients were divided into two groups: with diabetes mellitus (246 patients) and without diabetes mellitus (584 patients). All patients were followed up at 30 days, 12 months, and 24 months.

**Results:** Diabetes mellitus was an independent risk factor for the occurrence of complex endpoints (HR, 1.64) at the 24-month follow-up visit: myocardial infarction not ending with death analyzed alone (HR, 1.82), death analyzed together with myocardial infarction not ending with death (HR, 1.65), and repeated revascularization performed due to the presence of ischemia (HR, 1.63). Moreover, diabetes mellitus was one of the factors influencing 24-month mortality, but its independent influence was at the threshold of significance (HR, 1.46;  $p=0.08$ ). In the multiple factor analysis the independent risk factors for death at the 24-month follow-up were: creatinine concentration on admission, LVEF, age, and cardiogenic shock during hospitalization.

**Conclusions:** Despite similar efficacy of percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus was associated with a worse in-hospital and long-term outcomes. Diabetes mellitus did not affect long-term mortality.

**KEY WORDS:** NSTEMI, diabetes mellitus, revascularization

## WSTĘP

Cukrzyca typu 2, ze względu na złe nawyki żywieniowe i siedzący tryb życia stała się chorobą cywilizacyjną dziesiętnych lat. Szacuje się, że obecnie na świecie na cukrzycę typu 2. choruje około 360 mln osób, a do 2030r liczba ta wzrośnie do ok.560 mln [1].

Cukrzyca typu 2. jest jednocześnie bardzo silnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [2]. Uszkadza bowiem komórki śródbłonna naczyń, powodując m.in. adhezję i agregację leukocytów i płytek krwi, aktywację lokalnej i ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej oraz wzrost gotowości prozakrzepowej, prowadząc do utworzenia, a następnie narastania blaszki miażdżycowej. Rozwój blaszki miażdżycowej w obrębie tętnic wieńcowych prowadzi do ograniczenia przepływu krwi i przewlekłego lub ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego [3].

Choroby układu sercowo-naczyniowego należą do najczęstszych przyczyn zgonu w krajach wysokorozwiniętych. Wśród nich największą chorobowością i śmiertelnością cechuje się choroba wieńcowa [2, 4]. Jedną z postaci choroby wieńcowej jest zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Ustalenie rozpoznania zawału NSTEMI jest znacznie trudniejsze niż zawału z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Wiąże się to z tym, że u chorych z NSTEMI mogą nie występować żadne zmiany w zapisie EKG, często też objawy kliniczne są o znacznie mniejszym nasileniu lub też rozwijają się stopniowo na przestrzeni dłuższego czasu. Rozpoznanie zawału NSTEMI znacznie ułatwiło wprowadzenie do diagnostyki wysokoczułych troponin. Należy jednak pamiętać, że jest wiele innych stanów chorobowych, w których dochodzi także do wzrostu stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego, jak m.in.: zaostrzenie niewydolności serca, rozwarstwienie aorty, przełom nadciśnieniowy czy zatorowość płucna [5]. Badania pokazują jednak, że zawał NSTEMI wiąże się z podobnym rokowaniem, jak zawał STEMI w obserwacji wewnątrzszpitalnej oraz częstszym występowaniem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nawet większą śmiertelnością w obserwacji odległej [6]. Dlatego też w tej grupie chorych jak najszybsze postawienie trafnej diagnozy i zastosowanie odpowiedniego leczenia jest bardzo ważne.

Głównym celem leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego jest jak najszybsze wdrożenie leczenia reperfuzyjnego polegającego na udrożnieniu naczynia i przywróceniu w nim przepływu. Dlatego też w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST z 2015 roku w klasie IA zaleca się podjęcie strategii inwazyjnej najpóźniej do 72 godzin w tej grupie chorych [7].

W ostatnich latach techniki przeszłokornej rewaskularyzacji wieńcowej uległy znacznemu postępowi. Poprzez wprowadzenie stentów uwalniających leki antymitotyczne znacznie zmniejszyła się częstość występowania restenoz. Dzięki temu przeszłokorna rewaskularyzacja wieńcowa stała się metodą z wyboru w leczeniu zawału mięśnia sercowego [8]. Jednak w NSTEMI często powstaje trudność w okre-

śleniu tętnicy odpowiedzialnej za zawał na podstawie obrazu elektrokardiograficznego (brak ewidentnych zmian niedokrwienych lub rozległe zmiany niedokrwienne) bądź angiograficznego (np. krytyczne zwężenia w więcej niż jednym naczyniu). Wybór optymalnego sposobu leczenia i ewentualnej kwalifikacji do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) bądź też wieloetapowej rewaskularyzacji przeszłokornej u takich chorych często odbywa się w ramach zespołu multidyscyplinarnego. Na wybór metody wpływ ma wiele czynników jak anatomia naczyń, stopień zaawansowania miażdżycy, lokalizacja zmian wymagających interwencji oraz choroby współistniejące jak cukrzyca [9, 10].

W grupie chorych z NSTEMI i współistniejącą cukrzycą typu 2. bardzo duże znaczenie ma również stopień wyrównania metabolicznego. Rokowanie chorych z wysokimi wartościami glikemii w momencie wystąpienia NSTEMI (nawet, gdy cukrzyca nie była wcześniej rozpoznana) jest gorsze w porównaniu z chorymi z długoletnią cukrzycą i z wyrównanymi wartościami gospodarki węglowodanowej [11]. Dyskusyjne wciąż pozostaje, do jakich wartości stężenia hemoglobiny glikozylowanej oraz do jakich wartości glikemii należy dążyć w grupie chorych z cukrzycą typu 2. i zawałem serca NSTEMI.

Mimo coraz skuteczniejszego leczenia reperfuzyjnego, śmiertelność w grupie chorych z zawałem mięśnia sercowego i współistniejącą cukrzycą typu 2. jest wciąż 2–4-krotnie większa niż w grupie chorych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [12].

## CEL PRACY

Cele pracy to:

1. Ocena wpływu cukrzycy na skuteczność zabiegu przeszłokornej rewaskularyzacji wieńcowej w świeżym zawałe mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)
2. Ocena rokowania wewnątrzszpitalnego i odległego w analizowanych grupach
3. Określenie niezależnych czynników wpływających na rokowanie odległe.

## MATERIAŁ I METODY

### SCHEMAT POSTĘPOWANIA

Retrospektywnej analizie poddano 830 chorych hospitalizowanych w okresie od stycznia 2006 roku do grudnia 2012 roku na podstawie obrazu klinicznego. Zawał NSTEMI rozpoznawano na podstawie [13]:

- utrzymującego się >20 minut spoczynkowego bólu dławicowego;
- elektrokardiograficznych cech świeżego zawału mięśnia sercowego:
  - nowe poziome lub skośne w dół obniżenia odcinka ST  $\geq 0,05$  mV w dwóch sąsiednich odprowadzeniach,
  - odwrócenie załamka T  $\geq 0,1$ mV w dwóch sąsiednich odprowadzeniach,

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna porównywanych grup.

	<b>Grupa I (cukrzyca) N = 246</b>	<b>Grupa II (bez cukrzycy) N = 584</b>	<b>P</b>
Wiek (lata)	67,3 ± 10,9	63,6 ± 9,0	<0,0001
Płeć męska n (%)	146 (59,3)	413 (70,7)	0,014
Nadciśnienie tętnicze n (%)	195 (79,3)	348 (59,6)	< 0,0001
Hipercholesterolemia n (%)	96 (39)	133 (22,7)	<0,0001
Otyłość n (%)	99 (40,2)	118 (20,2)	<0,0001
Migotanie przedsionków n (%)	21 (8,5)	30 (5,1)	0,062
Palenie tytoniu n (%)	85 (34,5)	264 (45,2)	0,0045
Dodatni wywiad rodzinny n (%)	62 (25,2)	142 (24,4)	0,82
Wystąpienie bólu dławicowego n (%)	227 (92,3)	560 (95,9)	0,032
Przebyty zawał serca n (%)	113 (45,9)	172 (29,4)	<0,0001
Przebyta PCI n (%)	83 (33,7)	128 (22,0)	0,0004
Przebyte CABG n (%)	28 (11,3)	41 (7,0)	0,037
Przebyty udar niedokrwienny mózgu n (%)	19 (7,7)	19 (3,2)	0,0049
LVEF (%) ± SD	42,0 ± 10,1	44,9 ± 9,5	0,0002
LVEF ≤ 35% n (%)	58 (23,5)	93 (15,9)	0,011
Glikemia (mmol/l)	8,4 (6,1-11,6)	6,2 (5,4-7,5)	<0,0001
Kreatyninemia (umol/l)	87,1 (72,2-110,7)	78,5 (66,1-93,3)	<0,0001
HbA1c (%)	7,3 (6,3 - 8,2)	6,2 (5,8 - 6,6)	<0,0001
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	73,2 (51,4-92,9)	86,6 (68,7-103,6)	< 0,0001
Skala ryzyka GRACE (pkt)	120,6 ± 28,3	109,7 ± 29,9	<0,0001
Skala ryzyka CRUSADE (pkt)	34 (25-46)	21 (14-29)	< 0,0001

PCI – przeszłona angioplastyka wieńcowa; CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; HbA1c – hemoglobina glikozylowana; GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego

- dominujący załamek R lub stosunek R/S >1 w odprawieniach V1 lub V2,

- dodatknych markerów martwicy mięśnia sercowego: frakcja mięśniowa kinazy kreatynowej (CK-MB) lub troponina T (za próg diagnostyczny zawału mięśnia sercowego przyjęto wartość stężeń troponin na poziomie 99 percentyla w kontrolnej populacji osób zdrowych). W przypadku trudności z określeniem tętnicy dozawałowej na podstawie obrazu elektrokardiograficznego i angiograficznego (np. krytyczne zwężenia we wszystkich nasierdziowych tętnicach wieńcowych), nie podejmowano przeszłonej angioplastyki wieńcowej (PCI) *ad hoc*, a chorego konsultowano w ramach zespołu multidyscyplinarnego w celu ustalenia sposobu rewaskularyzacji.

W analizowanym materiale nie uwzględniano chorych, u których w wykonanej koronarografii nie stwierdzono istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych.

Chorych, u których wykonano zabieg PCI, kwalifikowano do jednej z dwóch grup badania:

- grupa 1 – 246 chorych z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) i z cukrzycą typu 2 (DM),
- grupa 2 – 584 chorych z NSTEMI i bez współistniejącej cukrzycy (nonDM)

Obserwacja odległa trwała 24 miesiące, podczas której oceniano częstość występowania poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: zgon, zawał serca niezakończony zgonem, zgon i zawał serca niezakończony zgonem, rewaskularyzacja przeprowadzona z powodu obecności niedokrwienia. Ponadto oceniano niezależne czynniki ryzyka zgonu w grupie chorych z zawałem NSTEMI leczonych przeszłoną angioplastyką wieńcową.

Celem oceny ryzyka wewnątrzszpitalnego użyto skali GRACE [14]. Aby ocenić ryzyko krwawienia użyto skali CRUSADE [15].

#### ANALIZA STATYSTYCZNA

Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym (SD) dla danych o rozkładzie normalnym lub jako medianę z przedziałem międzykwartylowym (IQR) dla danych o rozkładzie innym niż normalny. Normalność rozkładu oceniano testem W Shapiro-Wilka. Dla porównania zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym zastosowano test t-Studenta, natomiast o rozkładzie innym niż normalny test U-Manna-Whitney'a. Zmienne katégoriczne przedstawiono w postaci numerycznej i procentowej.



Tabela II. Charakterystyka angiograficzna.

	Grupa I (cukrzyca) N = 246	Grupa II (bez cukrzycy) N = 584	P
Dostęp naczyniowy udowy n (%)	231 (93,9)	551 (94,3)	0,80
Jednonaczyniowa choroba wieńcowa n (%)	59 (23,9)	201 (34,4)	0,0030
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa n (%)	187 (76,1)	383 (65,6)	< 0,0001
Przewlekła niedrożność tętnicy innej niż odpowiedzialnej za zawał n (%)	105 (42,6)	183 (31,3)	0,0017
Choroba pnia lewej tętnicy n (%)	14 (5,6)	48 (8,2)	0,20
PCI ad hoc n (%)	233 (94,7)	568 (97,2)	0,068
PCI LM n (%)	5,9 (2,4)	16 (2,7)	0,80
PCI LAD n (%)	83 (33,8)	195 (33,4)	0,92
PCI Cx n (%)	70 (28,5)	205 (35,1)	0,063
PCI RCA n (%)	81 (32,9)	146 (25,1)	0,022
PCI bypassu n (%)	6 (2,4)	22 (3,7)	0,39
Implantacja sentu n (%)	213 (86,5)	542 (92,8)	0,0043
Implantacja stentu DES n (%)	55 (22,3)	80 (13,7)	0,0020
Przepływ TIMI < 3 przed PCI n (%)	46 (18,53)	125 (21,43)	0,015
Przepływ TIMI 3 po PCI n (%)	226 (91,8)	545 (93,4)	0,40
Zjawisko no/slow-reflow po PCI n (%)	3 (1,2)	10 (1,7)	0,60
Częstość stosowania blokerów receptora płytkowego GP IIb/IIIa n (%)	23 (9,3)	48 (8,3)	0,65
Jednoetapowa angioplastyka n (%)	34 (13,8)	75 (12,9)	0,71
Wieloetapowa angioplastyka n (%)	15 (6,3)	39 (6,7)	0,82

PCI – przeszkońska angioplastyka wieńcowa; LM – pień lewej tętnicy wieńcowej; LAD – gałąź zstępująca przednia; Cx – gałąź okalająca; RCA – prawa tętnica wieńcowa; DES – stent pokrywany lekiem;

Dla porównania zmiennych kategoriowych użyto testu Chi<sup>2</sup> w modyfikacji Pearsona lub dokładnego testu Fishera, kiedy badane wartości były mniejsze niż 5. Niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji 24-miesięcznej w obydwu badanych grupach zostały przedstawione za pomocą metody Kaplan-Meiera oraz porównane za pomocą testu log-rank. Analizę czynników wpływających na niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe w obserwacji 24-miesięcznej w badanej populacji przeprowadzone zostały z użyciem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Dobór zmiennych do analizy wieloczynnikowej obejmował istotne predyktory występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji 24-miesięcznej w jednoczynnikowym modelu Coxa ( $p < 0,05$ ). Wyniki analizy wieloczynnikowej zostały przedstawione jako współczynnik ryzyka (HR – hazard ratio) z 95% przedziałem ufności (CI – confidence interval). Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ . Obliczenia zostały przeprowadzone przy pomocy oprogramowania STATISTICA PL ver. 10.0 (StarSoft Inc., Tulusa, Oklahoma) oraz MedCalc ver. 12.2.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

## WYNIKI

W tabeli I przedstawiono wyjściową charakterystykę kliniczną porównywanych grup. Chorzy z zawałem serca NSTEMI i cukrzycą typu 2. byli starsi, bardziej otyli,

częściej współwystępowały u nich nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia oraz częściej byli już po przebytych incydentach wieńcowych. Natomiast w badaniu echokardiograficznym u tych chorych stwierdzano większą dysfunkcję skurczową lewej komory z frakcją wyrzutową (LVEF) < 35%. Ponadto otrzymywali więcej punktów w skalach ryzyka GRACE i CRUSADE, choć nie wykazano istotnych różnic w częstości krwawienia w obu porównywanych grupach.

Średnie stężenie hemoglobiny glikozylowanej (HbA<sub>1c</sub>) wynosiło 7,3%, jednak parametr ten oznaczony był tylko u 62 chorych (25%) z cukrzycą typu 2. Średnie stężenie glikemii przy przyjęciu wynosiło 8,4 mmol/l. Wśród chorych z cukrzycą 111 osób było leczonych insuliną, pozostałe osoby otrzymywały farmakoterapię doustną.

Analizując charakterystykę angiograficzną obu grup (Tab. II), u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2. częściej w koronarografii uwidaczniano obraz wielonaczyniowej choroby wieńcowej lub też przewlekłą okluzyję naczynia innego niż tętnica dozawałowa. Najczęściej tętnicą odpowiedzialną za wystąpienie zawału serca NSTEMI w tej grupie chorych była gałąź zstępująca przednia (LAD). W grupie chorych bez cukrzyicy typu 2. częściej w obrazie angiograficznym stwierdzono jednonaczyniową chorobę wieńcową, a tętnicą odpowiedzialną za zawał najczęściej była gałąź okalająca.

**Tabela III.** Porównanie obserwacji wewnątrzszpitalnej i 24-miesięcznej badanych grup.

	<b>Grupa I (cukrzyca) N = 246</b>	<b>Grupa II (bez cukrzycy) N = 584</b>	<b>P</b>
Obserwacja wewnątrzszpitalna			
Zgon n (%)	4 (1,6)	16 (2,7)	0,33
Ponowny zawał n (%)	8 (3,2)	6 (1,0)	0,023
TVR n (%)	6 (2,4)	17 (3,0)	0,61
Duże krwawienia n (%)	8 (3,2)	17 (3,0)	0,89
Obrzęk płuc n (%)	20 (8,1)	26 (4,4)	0,034
Wstrząs kardiogeny n (%)	6 (2,4)	13 (2,2)	0,85
Czas trwania hospitalizacji (dni)	6 (4-8)	5 (4-6)	0,028
Obserwacja 30-dniowa			
Złożony punkt końcowy n (%)	25 (10,1)	48 (8,2)	0,36
Zgon n (%)	7 (2,8)	21 (3,6)	0,58
Zawał niezakończony zgonem n (%)	13 (5,2)	14 (2,4)	0,032
Zgon i zawał niezakończony zgonem n (%)	20 (8,1)	31 (5,3)	0,12
Udar niedokrwienny mózgu n (%)	0 (0)	1 (0,2)	0,51
Rewaskularyzacja przeprowadzona z powodu niedokrwienia n (%)	12 (4,8)	24 (4,1)	0,61
Obserwacja 12-miesięczna			
Złożony punkt końcowy n (%)	76 (30,8)	118 (20,2)	0,0009
Zgon n (%)	27 (10,9)	50 (8,5)	0,27
Zawał niezakończony zgonem n (%)	40 (16,2)	50 (8,5)	0,0011
Zgon i zawał niezakończony zgonem n (%)	62 (25,2)	92 (15,7)	0,0013
Udar niedokrwienny mózgu n (%)	2 (0,8)	5 (0,8)	0,95
Rewaskularyzacja przeprowadzona z powodu niedokrwienia n (%)	37 (15)	57 (9,7)	0,028
Obserwacja 24-miesięczna			
Złożony punkt końcowy n (%)	106 (43)	141 (24,1)	<0,0001
Zgon n (%)	(18,7)	(10,1)	0,0007
Zawał niezakończony zgonem n (%)	50 (20,3)	61 (10,4)	0,0001
Zgon i zawał niezakończony zgonem n (%)	87 (35,3)	110 (18,8)	<0,0001
Udar niedokrwienny mózgu n (%)	8 (3,2)	10 (1,7)	<0,16
Rewaskularyzacja przeprowadzona z powodu niedokrwienia n (%)	48 (19,5)	68 (11,6)	0,0028
TVR – ponowna rewaskularyzacja tego samego naczynia			

W tabeli III przedstawiono porównanie występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji wewnątrzszpitalnej, 30-dniowej, 12-miesięcznej i 24-miesięcznej badanych grup. U chorych z cukrzycą typu 2. częściej wystąpił ponowny zawał mięśnia sercowego oraz obrzęk płuc podczas hospitalizacji. Również czas hospitalizacji w tej grupie chorych był dłuższy. Ponadto w obserwacji wewnątrzszpitalnej w grupie chorych z cukrzycą typu 2. i NSTEMI zmarły 4 osoby (tj. 1,6%), a w grupie bez cukrzycy 16 osób (tj. 2,7%).

Z kolei w obserwacji 24-miesięcznej w grupie chorych z cukrzycą typu 2. zmarło 46 osób (18,7%), a w grupie chorych bez cukrzycy 59 osób (10,1%) ( $p=0,0007$ ). W grupie chorych z cukrzycą typu 2. częściej występował złożony punkt końcowy, ponowny zawał serca niezakończony zgonem, zgon i ponowny zawał serca niezakończony zgonem analizowane łącznie oraz chorzy ci częściej wymagali przeprowadzenia ponownej rewaskularyzacji z powodu obecności niedokrwienia. Uwagę zwraca również fakt, że w obserwacji 30-dniowej

**Tabela IV.** Skorygowane i nieskorygowane czynniki ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z zawałem NSTEMI leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową w zależności od występowania cukrzycy w obserwacji 24-miesięcznej.

	Nieskorygowany współczynnik ryzyka (hazard ratio, HR)	95% przedział ufności (confidence interval, CI)	p	Skorygowany współczynnik ryzyka* (hazard ratio, HR)	95% przedział ufności (confidence interval, CI)	p
Złożony punkt końcowy	1,94	1,51-2,50	<0,0001	1,64	1,25-2,15	0,0003
Zgon	1,88	1,28-2,77	0,0013	1,45	0,95-2,23	0,082
Zawał niezakończony zgonem	2,05	1,41-2,98	0,0002	1,82	1,22-2,70	0,0033
Zgon i zawał niezakończony zgonem	2,03	1,53-2,69	<0,0001	1,65	1,23-2,24	0,0010
Rewaskularyzacja przeprowadzona z powodu obecności niedokrwienia	1,72	1,19-2,49	0,0038	1,63	1,10-2,42	0,014

\*Współczynnik ryzyka w analizie wieloczynnikowej skorygowano o następujące parametry: trójnaczyniowa choroba wieńcowa, wiek (na każdy 1 rok więcej), BMI (na każdy 1kg/m<sup>2</sup> więcej), wstrząs kardiogeny podczas hospitalizacji, przewlekła całkowita okluzja naczyń nieodpowiedzialnego za zawał, stężenie hemoglobiny przy przyjęciu (na każdy wzrost o 1mmol/l), frakcja wyrzutowa lewej komory (na każdy wzrost o 1%), blok lewej odnogi pęczka Hisa przy przyjęciu, klasa czynnościowa NYHA VI przy przyjęciu, przezskórna angioplastyka wieńcowa w zakresie prawej tętnicy wieńcowej, choroba tętnic obwodowych, przebyty zawał mięśnia sercowego, obrzęk płuc podczas hospitalizacji, stężenie kreatyniny przy przyjęciu (na każdy wzrost o 10μmol/l), udana przezskórna angioplastyka naczyń odpowiedzialnego za zawał.

i 12-miesięcznej nie stwierdzono różnic pomiędzy częstością występowania zgonu. Ponadto w obserwacji 30-dniowej stwierdzono jedynie różnice w częstości występowania ponownego zawału niezakończonego zgonem.

Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia w obserwacji 24-miesięcznej złożonego punktu końcowego (HR – 1,64); zawału niezakończonego zgonem (HR – 1,82); zgonu i zawału niezakończonego zgonem analizowanych łącznie (HR – 1,65) oraz ponownej rewaskularyzacji przeprowadzonej z powodu obecności niedokrwienia (HR – 1,63) (Tab. IV).

W analizie wieloczynnikowej (Tab. V) niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu w obserwacji 24-miesięcznej są: stężenie kreatyniny przy przyjęciu, frakcja wyrzutowa lewej komory, wiek oraz wstrząs kardiogeny podczas hospitalizacji. Wpływ cukrzycy typu 2. na śmiertelność 24-miesięczną był na granicy istotności (p=0,08).

## DYSKUSJA

W niniejszym badaniu przeanalizowano parametry kliniczne, angiograficzne oraz czynniki ryzyka zgonu w obserwacji szpitalnej i odległej u chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową w zależności od współwystępowania cukrzycy typu 2.

Analizując podstawową charakterystykę kliniczną dużych rejestrów, takich jak *Global Registry of Acute Coronary Events* [16] czy zbiorcze dane z grupy badaczy zajmujących się trombolizą w zawałe mięśnia sercowego

(TIMI) [17] stwierdzono, że chorzy ze współistniejącą cukrzycą byli starsi, z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, już po przebytych incydentach sercowo-naczyniowych oraz częściej były to kobiety, rzadziej natomiast palacze tytoniu. Wyniki te są podobne do uzyskanych w niniejszym badaniu.

W badanej przez nas grupie chorych średnia wartość stężenia HbA1c wynosiła 7,3% (parametr ten oznaczony był tylko u 25% chorych z cukrzycą typu 2.), a średnie stężenie glikemii przy przyjęciu wynosiło 8,4 mmol/l. Wciąż brak jednoznacznego konsensusu dotyczącego docelowych wartości glikemii u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. W wytycznych dotyczących postępowania w cukrzycy, stanie przedcukrzycowym i chorobach układu sercowo-naczyniowego opracowanych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD), dość precyzyjnie określono docelowe wartości glikemii w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych [1]. W klasie IA znalazło się zalecenie, iż u chorych na cukrzycę typu 1. i 2. zaleca się utrzymywanie ścisłej kontroli glikemii z docelowymi wartościami HbA1c zbliżonymi do prawidłowych (<7% lub <53 mmol/mol) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań mikronaczyniowych. Jednak dowody dotyczące wpływu docelowych wartości HbA1c na ryzyko powikłań makronaczyniowych są mniej przekonujące, co najpewniej wynika ze złożoności mechanizmów związanych z przewlekłym, progresywnym charakterem cukrzycy i wpływu pamięci metabolicznej. U chorych na cukrzycę typu 1. i typu 2. należy rozważyć docelowe wartości HbA1c wynoszące ≤7,0% (≤53 mmol/mol) w celu prewencji

**Tabela V.** Niezależne czynniki zgonu w obserwacji 24-miesięcznej (analiza wieloczynnikowa).

	Współczynnik ryzyka (hazard ratio, HR)	95% przedział ufności (confidence interval, CI)	p
Stężenie kreatyniny przy przyjęciu (na każdy wzrost o 10 µmol/L)	1,06	1,04-1,09	<0,0001
Frakcja wyrzutowa lewej komory (na każdy wzrost o 1%)	0,96	0,94-0,98	0,0006
Wiek (na każdy 1 rok więcej)	1,04	1,01-1,07	0,0017
Wstrząs kardiogeny podczas hospitalizacji	2,95	1,41-6,18	0,0041
Cukrzyca typu 2	1,46	0,95-2,23	0,082

chorób sercowo-naczyniowych (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C).

W najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST z 2015 roku zaleca się, aby u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i stężeniem glukozy >10 mmol/l (>180 mg/dl) rozważyć leczenie obniżające stężenie glukozy, z docelową glikemią dostosowaną do chorób towarzyszących, przy czym należy unikać epizodów hipoglikemii (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C) [7]. Ponadto zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w okresie dalszej obserwacji należy rozważyć mniej restrykcyjną kontrolę glikemii u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, w starszym wieku, z dłuższym okresem trwania cukrzycy i większą liczbą chorób współistniejących (także klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C).

Odnosząc się do obrazu angiograficznego, w badaniu GUSTO-IIb, w którym do badania włączono 12142 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym stwierdzono, że obraz wielonaczyniowej choroby wieńcowej występował znacznie częściej u chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2. niż u chorych bez cukrzycy (65,7% vs. 51,2%) (17). W tej grupie chorych częściej tętnicą odpowiedzialną za zawał była prawa tętnica wieńcowa. Częściej również zdecydowano się na implantację stentu uwalniającego lek antymitotyczny (DES). Należy wziąć pod uwagę, że dane analizowane w powyższym badaniu pochodzą z lat 2006–2012, gdy stenty uwalniające leki antymitotyczne nie miały rejestracji w ostrych zespołach wieńcowych. Po raz pierwszy zasugerowano wyższość stentów DES nad BMS w wytycznych kardio-diabologicznych z 2007 r., w których pojawiło się zalecenie w klasie IIb „Jeżeli u chorego z cukrzycą przeprowadza się PCI z wszczepieniem stentu, należy zastosować stent uwalniający lek antyproliferacyjny (DES)” [19]. Pierwsze duże retrospektywne badanie BASKET wykazało, że korzyści zastosowania odpowiednio stentu DES lub BMS zależą od wielu czynników takich jak np. średnica poszerzanego naczynia [20–22]. Dlatego też decyzja o wyborze stentu powinna być podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta. Wydaje się jednak, że pacjenci z cukrzycą typu 2., jeżeli leczeni są przezskórną angioplastyką wieńcową, odnoszą większe korzyści z zastosowania stentu DES [23,

24]. W 2008 roku Stettler i wsp opublikowali wielośrodową metaanalizę 35 badań klinicznych, w których udział wzięło łącznie 3582 pacjentów z cukrzycą i 10947 pacjentów bez cukrzycy poddanych przezskórnej angioplastyce wieńcowej [25]. Porównywano skuteczność angioplastyki za pomocą stentów DES i BMS, stwierdzając, iż użycie stentów DES wiązało się z lepszą skutecznością bez względu na obecność cukrzycy. 5 lat później podobnej analizy dokonali Bangalore i wsp., analizując wyniki z 42 badań klinicznych z łączną liczbą 22844 pacjentów, w której oceniano skuteczność angioplastyki przy użyciu stentów DES i BMS u pacjentów z cukrzycą [26]. Również i ta analiza pokazała, że bezpieczniejsze i skuteczniejsze jest użycie w tej grupie chorych stentów DES. Na podstawie wyżej przytoczonych badań i analiz dopiero w wytycznych opublikowanych w 2011 r. dotyczących diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST zastosowanie stentów DES u osób z cukrzycą znalazło się w klasie zaleceń IA [27].

W 2004 roku opublikowano wyniki rejestru *Global Registry of Acute Coronary Events*, do którego włączono 16116 pacjentów (5403 pacjentów z zawałem STEMI, 4725 pacjentów z zawałem NSTEMI oraz 5988 pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową) hospitalizowanych w 94 szpitalach z 14 krajów na terenie Północnej i Południowej Ameryki, Europy, Australii i Nowej Zelandii [16]. Wśród pacjentów z zawałem NSTEMI 26% miało cukrzycę typu 2. Ponadto w rejestrze tym analizowano również powikłania wewnątrzszpitalne i stwierdzono, że w grupie chorych z zawałem NSTEMI i z cukrzycą typu 2. częściej obserwowano niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, niewydolność nerek oraz częściej stwierdzano zgon chorego w porównaniu do chorych bez cukrzycy typu 2. 3 lata później opublikowano wyniki badania naukowców zajmujących się trombolizą w zawale mięśnia sercowego (TIMI) [17], do którego włączono łącznie 62036 chorych hospitalizowanych w ponad 900 ośrodkach klinicznych z 55 krajów [17]. U 15459 chorych postawiono diagnozę UA/NSTEMI, z czego u 3457 pacjentów stwierdzono cukrzycę typu 2. Zarówno w obserwacji 30-dniowej, jak i 12-miesięcznej stwierdzono znamienne wyższą śmiertelność w grupie chorych z UA/NSTEMI i z cukrzycą niż w grupie chorych bez cukrzycy. Jednocześnie w obserwacji 12-miesięcznej cukrzyca była niezależnym czynnikiem

ryzika zgonu ze wszystkich przyczyn w grupie chorych z UA/NSTEMI.

Hamza i wsp. również analizowali wpływ cukrzycy na rokowanie u chorych z zawałem NSTEMI [28]. Do badania włączyli 3916 pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału NSTEMI w latach 1999–2009, wśród których u 38% zdiagnozowano przed przyjęciem cukrzycę typu 2. W analizie wieloczynnikowej wykazano również, iż u pacjentów z cukrzycą częściej dochodziło do powikłań pod postacią niewydolności serca oraz wstrząsu kardiogenego w obserwacji wewnątrzszpitalnej. Znamienne częściej również stwierdzano zgon w tej grupie chorych. Jednak w obserwacji dziesięcioletniej nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania wstrząsu kardiogenego i niewydolności serca w grupie chorych z cukrzycą i bez cukrzycy.

Elbarouni i wsp. przeprowadzili analizę 4 dużych badań: Canadian ACS-1; ACS-2; *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) i *Canadian Registry of Acute Coronary Events* obejmujących łącznie 14102 pacjentów z zawałem NSTEMI, z czego 4046 chorych miało współistniejącą cukrzycę [29]. Zarówno analizując wszystkich pacjentów łącznie, jak i wyniki każdego z w/w rejestrów osobno stwierdzono, że wśród chorych z cukrzycą obserwowano większą śmiertelność, częstsze występowanie udaru oraz krwawień.

Brogan i wsp. do badania włączyli 46410 pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST [30]. U 15361 występowała także cukrzyca, z czego 5588 chorych leczonych było insuliną. W obserwacji wewnątrzszpitalnej wśród chorych z cukrzycą w porównaniu z chorymi bez cukrzycy stwierdzono większą śmiertelność, częściej obserwowano ponowny zawał, zastoinową niewydolność serca i wstrząs kardiogeny, przy czym częstość niekorzystnych zdarzeń była najwyższa w grupie chorych z cukrzycą leczoną insuliną.

Piccolo i wsp. analizowali wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w latach od 2004 do 2014: SIRTAX, LEADERS, RESOLUTE, BIOSCIENCE i PRODIGY. Łącznie analizie poddali 9492 chorych z zawałem serca (STEMI i NSTEMI) leczonym przezskórną angioplastyką wieńcową [31]. U 1927 pacjentów współwystępowała cukrzyca. W badaniu oceniano częstość występowania niekorzystnych zdarzeń, jak zgon, zgon z przyczyn sercowych, zawał serca, ponowna rewaskularyzacja z powodu niedokrwienia i zakrzepicy w obserwacji 30-dniowej i 12-miesięcznej w zależności od współwystępowania cukrzycy jak i rodzaju ostrego zespołu wieńcowego (STEMI vs. NSTEMI). Cukrzyca wiązała się z wyższą śmiertelnością zarówno w obserwacji 30-dniowej, jak i 12-miesięcznej bez względu na typ zawału mięśnia sercowego.

## WNIOSKI

Analiza wyników badanych grup chorych pozwoliła nam wysunąć następujące wnioski:

1. Skuteczność zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji wieńcowej u chorych ze świeżym zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, określana jako końcowy przepływ TIMI3 w rewaskularyzowanym naczyniu, jest porównywalna zarówno w grupie chorych z cukrzycą i bez cukrzycy.

2. Pomimo różnic w charakterystyce podstawowej i większej częstości występowania ponownego zawału serca i obrzęku płuc w obserwacji wewnątrzszpitalnej, śmiertelność chorych z cukrzycą typu 2, jest podobna do śmiertelności chorych bez współistniejącej cukrzycy. Natomiast w obserwacji 24-miesięcznej stwierdzono większą śmiertelność w grupie chorych z cukrzycą typu 2.

3. Niezależnymi czynnikami wpływającymi na rokowanie odległe u chorych ze świeżym zawałem bez uniesienia odcinka ST są stężenie kreatyniny przy przyjęciu, frakcja wyrzutowa lewej komory, wiek oraz wstrząs kardiogeny podczas hospitalizacji. Wpływ cukrzycy typu 2, na śmiertelność 24-miesięczną na ocenianych pacjentach jest nieistotny.

## PIŚMIENNICTWO

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD) Wytyczne ESC dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego opracowane we współpracy z EASD. *Kardiol Pol.* 2013;71(supl. XI):319-394
2. Preis SR, Hwang SJ, Coady S et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-1735.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287:2570-2581
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581-1598.
6. Poloński L, Osadnik T, Gąsior M. Czy w erze terapii inwazyjnej zawał serca bez uniesienia odcinka ST powinno się leczyć inaczej niż zawał serca z uniesieniem odcinka ST. *Folia Cardiol.* 2008;3:129-138.
7. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1207-1294.
8. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N et al. Use of invasive strategy in non-ST-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:893-902.
9. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Am Heart J.* 2008;156:528-536.
10. Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-2515.
11. Rousan TA, Pappy RM, Chen AY, et al. Impact of diabetes mellitus on clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction (from the NCDR). *Am J Cardiol.* 2014; 114:1136-1144.

12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:229-234
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Grupa tworząca niniejszy dokument w imieniu Wspólnej Grupy Roboczej ESC/ACCF/AHA/WHF ds. Uniwersalnej Definicji Zawału Serca: Trzecia uniwersalna definicja zawału serca. *Kardiologia Pol.* 2012;70(5):35-54
14. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-2733.
15. Subherwal S, Bach RG, Chen AY et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Ungina patients Suppress Adverse outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.
16. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events*. *Arch Intern Med*. 2004;164:1457-1463.
17. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-775.
18. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *GUSTO IIb Investigators*. *Eur Heart J*. 2000;21:1750-1758.
19. Grupa Robocza European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) ds. cukrzycy i chorób układu krążenia. Wytyczne dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu krążenia. *Kardiologia Pol.* 2007;65:377-393.
20. Kaiser C, Galatius S, Erne P et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J. Med*. 2010;363:2310-2319.
21. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost. Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J*. 2007;28: 719-725.
22. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P et al. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart J*. 2009;30:16-24.
23. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Eng J Med*. 2012;366:1467-1476.
24. Kim WJ, Park DW, Yun SC et al. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:956-963.
25. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337: a1331
26. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
27. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Pol.* 2011;69:203-270.
28. Hamza H, Awad HH, Tisminetzky M, et al. Magnitude, treatment, and impact of diabetes mellitus in patients hospitalized with non-ST segment elevation myocardial infarction: A community-based study. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13:13-20.
29. Elbarouni B, Ismaeil N, Yan RT, et al. Temporal changes in the management and outcome of Canadian diabetic patients hospitalized for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2011;162:347-355
30. Brogan GX Jr, Peterson ED, Mulgund J et al. Treatment Disparities in the Care of Patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Diab Care*. 2006;29:9-14.
31. Piccolo R, Franzone A, Koskinas KC, et al. Effect of Diabetes Mellitus on Frequency of Adverse Events in Patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118:345-352.

---

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**Katarzyna Birkner**

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze

ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze

tel.: +48323733788

faks: +48322732679

e-mail: kasiabirkner@wp.pl

**Nadesłano:** 28.05.2018

**Zaakceptowano:** 15.06.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## PROBLEMS OF NITRATE WATER POLLUTION IN POLTAVA REGION

### PROBLEMY ZWIĄZANE Z ZANIECZYSZCZENIEM WODY AZOTANAMI W REGIONIE POŁTAWY

**Kateryna V. Pikul, Lyudmyla E. Bobyрева, Tatiana M. Kotelevska, Natalia O. Pryimenko, Konstantin V. Tarasenko**

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

#### ABSTRACT

**Introduction:** The topicality is determined by priority and importance of researches that have preventive referral directed on provision of harmonious growth and early childhood development, children's resistance to the infection's effects and other unfavorable external factors. There are problems about the role of permanent nitrate load in the formation of children health issues, especially children who live in the area with high nitrate levels in drinking well water.

**The aim** is to evaluate the physical development of children who live in nitrate-contaminated areas.

**Materials and methods:** Object of study - children living in nitrate-polluted locality. Subject of study - violation of physical development and morbidity of children in interrelation of factors that determined. Methods - clinical, biochemical, instrumental, sanitary-hygienic, statistical.

**Results:** When studying the content of methemoglobin among adult population in village areas, where well water with a high concentration of nitrates is consumed and in the city where centralized water supply is used, it was observed that rural people have a higher level of methemoglobin. Parents who lived in nitrates-polluted territories have a chronic pathology formed in childhood that affects the morbidity of their children, which affects the health of the nation.

**Conclusions:** centralized water supply was conducted many locations over the years, but parents who lived in nitrates-polluted territories have a chronic pathology formed in childhood that affects the morbidity of their children.

**KEY WORDS:** children, nitrates in food and water, prophylaxis, management

Wiad Lek 2018, 71, 4, 839-842

#### INTRODUCTION

The topicality is determined by priority and importance of researches that have preventive referral directed on provision of harmonious growth and early childhood development, children's resistance to the infection's effects and other unfavorable external factors. Rapid development of molecular and cell biology has significantly expanded our understanding of biochemical, physiological, molecular, and other processes in the healthy human body and allowed us to draw conclusions regarding subtle pathogenic mechanisms of particular clinical symptoms and diseases [1].

There are problems about the role of permanent nitrate [2] load in the formation of children health issues, especially children who live in the area with high nitrate levels in drinking well water. These problems exist on the background of widespread environmental pollution by chemical and radioactive substances and their unfavorable impact on the health of Ukrainian population. According to the "Unified hygienic control of the content of nitrates in food and water," which was introduced in Ukraine, the limit of allowable concentration of nitrate in drinking water is 45mg/L in the acidic residue and 10 mg / l of nitrogen, while there should not be any nitrites. The maximum safe nitrate dose in the human body is 5mg/kg. There is 0.5-0.75% methemoglobin in the body under normal circumstances. Even at the nitrate concentration of 100mg/L in drinking water an acute

poisoning in infants can occur [3]. When studying the content of methemoglobin in an adult population in rural areas, where well water with a high concentration of nitrates is consumed, there is a higher level observed than in a city where centralized water supply is used. There is evidence that the concentration of methemoglobin in the blood of pregnant women who live in the village is also higher. Nitrates from the body of a nursing woman are withdrawn in concentration up to 6mg/L. A lot of attention in the scientific literature is devoted to the issue of drinking water connection and methemoglobinemia [4]. It is proven that the movement of nitrates occurs when the vertical migration of water is up to 10m and with horizontal - at a depth of 5m. With a content of nitrates in water 51-100mg/L, the level of methemoglobin increases up to 3.5%.

The study is done by the author within the GDR, is a fragment of the theme "Current issues of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of alimentary-dependent diseases in children and the impact of adverse environmental factors on these diseases», (state registration number 000 134 0198U).

#### THE AIM

The aim of study is to evaluate the physical development of children who live in nitrate-contaminated areas.

## MATERIALS AND METHODS

Object of study - children living in nitrate-polluted locality. Subject of study- violation of physical development and morbidity of children in interrelation of factors that determine it. Methods - clinical, biochemical, instrumental, sanitary-hygienic, statistical. The study followed official statistics on the digestive organs morbidity among children of nitrate-polluted Khorolsky region ( $n = 7133$ ) and environmentally friendly Myrhorod city ( $n = 7719$ ) for the period 1999-2002. We have studied the results of general clinical examination of 148 pupils aged 7 to 16 years old. 80 of them lived in nitrate-polluted area in the village, used well water with elevated levels of nitrates (main group) and 66 children who lived in the city and used water from centralized water supply (comparison group). A survey of children was conducted at the upper secondary schools, child consultations, sanitary and epidemiological stations of districts (Khorolsky, Semenovskyy, Lokhvitsky, Hrebinkivskyy; the colleagues from the department of Pediatrics №1 examined children of Chutovskyy, Karlovskyy, Mashevskyy districts) of Poltava region, City Children's Hospital, Regional Clinical hospital of the city of Poltava, Institute of Ecological Hygiene and Toxicology in Kyiv, CSRL Ukrainian Medical Stomatological Academy. The content of nitrates in water of individual mine wells ranged from 50 to 2200 mg/dm<sup>3</sup> in nitrate-polluted areas and up to 45 mg/dm<sup>3</sup> in the areas with centralized water supply. While collecting data the following documentation was used: "Exchange card of pregnant," "History of birth (to study the anamnesis vitae of infants)," Individual card of child development ", books of registration of medical examination [4].

## RESULTS AND DISCUSSION

During the long-term chemical nitrate pollution of the environment there are preconditions for the formation of chronic nitrate load; in these conditions (on the basis of chronic hypoxia) not only chronic pathology, but also violations of physical development of children may develop. The undoubtedly increased morbidity of the children of the main group led to an increase of disharmonious physical development of schoolchildren because of children who had a height above the average and circumvention of the chest below the average age standard 2 times more compared with the comparison group ( $p < 0.05$ ). During the examination of schoolchildren who lived for a long time in nitrate-polluted area, it was discovered that children from 7 to 12 had more harmonious physical development than children aged 13 to 16. It means that increasing nitrate load on the child's body in the time aspect also increases the percentage of children with disharmonious physical development ( $p < 0.01$ ). Analyzing the distribution of the harmonious development of schoolchildren by gender, it was noted that this relative index in boys was slightly lower in the main group and was 35% versus 79.3% with the accuracy of the difference ( $p < 0.01$ ). Harmonious physical development in girls was 43.2% in the main group and 59% in the comparison group ( $p > 0.05$ ).

Among the examined children [4], the pathology of the urinary organs was confirmed. The percentage of the urinary system disorders in the main group was 3 times higher than in the comparison group. At the age of 7 to 12 years abnormality met only among the surveyed students from nitrate-polluted area - 27.1%. The percentage of school children from 13 to 16 years with various disorders of urinary system was 32.6% versus 16.3% ( $p < 0.05$ ). Deficiency anemia was found to be 4 times more common in children from the main group than in the comparison group ( $p < 0.01$ ). Frequency of deficiency anemia was higher in girls than in boys of nitrate-polluted areas and was 21.6% compared to 5.1% of high school girls who lived in ecologically clean area ( $p < 0.05$ ). In the main group the studied digestive organs morbidity among male schoolchildren was 2.3 times higher than in the comparison group ( $p < 0.05$ ). Among girls of the main group, the percentage of digestive disorders was 2.9 times higher versus the comparison group ( $p < 0.01$ ).

Must be admitted that about our methodical, we put methemoglobin, the normal which about WHO should not increase above 2.5 g/l. Result of the main group where we did exactly ( $p < 0.01$ ) content of methemoglobin in 2.05 times or in 105% responsible control were very good conditions (table I). According to the data of professional literature, scientists who investigated the problem of nitrates pollution of drinking water on the child's body, also found possible correlation bonds of average strength between blood nitrogen oxide and free radicals NO<sup>-</sup> and indicators that characterize the state of enzymatic liver exchange, namely those that reflect the level of intoxication of the organism, hepatocyte cytolysis and the development of cholestasis [5]. In parallel with the formation of NO<sup>-</sup> with chronic nitrate loading in the blood of children and the formation of methemoglobinemia. For a comprehensive assessment of the influence of nitrate contamination of drinking water on the health of children, in particular on the studied blood parameters, between them and methemoglobin and nitrates, correlation bonds were investigated. Between the level of total bilirubin and NO<sup>-</sup> blood, an average dependence was observed in children who consumed water with an excess of nitrates  $r = 0.46$  ( $p < 0.05$ ). The strong correlation between the level of nitrates and the alanin-transferase reflected [6] the dependence of the functioning of the liver and the bile-excreting system on the excessive intake of nitrates to the body in the schoolchildren of the main group  $r = 0.72$  ( $p < 0.01$ ). In determining the presence of a connection between renal blood samples, the probability was established only in children who used water from wells with high nitrogen content. Connections between urea and blood nitrates were observed for medium force -  $r = 0.46$ ; residual nitrogen -  $r = 0.49$ ; creatinine  $r = 0.49$  ( $p < 0.05$ ). Correlations between the level of total protein and blood nitrates were unlikely.

When we compared the long-term consequences of chronic nitrate intoxication as a result of the overall morbidity of children whose parents had been exposed to permanent effects of nitrates on their bodies since their childhood, they noted that the issue is relevant today.



**Table I.** Level of methemoglobin in blood of examined children who lived in the territory of high level of nitrates and clean ecologic territory

Title	Statics	Groups of children		P
		main group n=22	differential group n=22	
Methemoglobin g/L	M±m Trust interval	4,61±0,35 3,95-5,3	2,08±0,07 1,99-2,16	p<0,001

**Table II.** Morbidity among children aged 0-16years in 1000 children (2016) [7]

Nº	Rayon	The total incidence	For 1000 us.	In the first life	For 1000 us.
1	V. Bahachansky	5 104	1581.2	3 506	1086.1
2	Gadyatsky	9 363	1348.0	6860	987.6
3	Globinsky	10 600	1653.2	8 564	1335.6
4	Hrebinkivsky	6 097	1847.0	4 775	1446.5
5	Dykansky	4 002	1483.3	2 851	1056.7
6	Zinkivsky	6 513	1493.1	4984	1142.6
7	Karlivsky	9 405	1922.5	6 287	1285.2
8	Kobelyatsky	9 201	1570.9	6 854	1170.2
9	Kozelshchynsky	3 741	1530.1	2 559	1046.6
10	Kotelevsky	3,734	1308.8	2 686	941.5
11	Kremenchutsky	8 097	1315.3	6 148	998.7
12	Lokhvitytsky	10 877	1989.9	8 804	1610.7
13.	Lubensky	18 723	1717.1	10 919	1001.4
14	Mashivsky	4 570	1852.5	2 945	1193.8
15	Myrhorodsky	13 753	1503.9	9732	1064.2
16	N.Sanzharsky	6 705	1509.8	4 536	1021.4
17	Orzhytsky	4 262	1358.2	3 440	1096.2
18	Pyryatynsky	7 965	1827.7	5,939	1362.8
19	Poltavsky	13 997	1566.7	11 333	1268.5
20	Reshetylivsky	6,660	1784.1	3 922	1050.6
22	Semenivsky	5 195	1922.6	3 856	1427.1
23	Khorolsky	8 409	1935.8	5 864	1349.9
24	Chornukhynsky	1 788	1337.3	1 207	902.8
25	Chutivsky	8 564	2654.7	6 758	2094.9
26	Shyshatsky	4 577	1657.1	3 267	1182.8

Almost 15 years later, we decided to compare the overall incidence in our study areas (Hrebinkivsky, Karlivsky, Lokhvitskiy, Mashivsky, Pyryatynsky districts) inhabited by people with permanently high levels of nitrates in the water with a relatively safe Myrhorodsky district (comparison group). We noted increased rates in these areas as indicated in the table II.

## CONCLUSIONS

Centralized water supply was conducted many locations over the years, but parents who lived in nitrates-polluted territories have a chronic pathology formed in childhood that affects the morbidity of their children.

## REFERENCES

1. Vesnina L., Kaidashev I. English Version: Creating A Genetic Database As A Strategic Challenge Of Modern Medical Researches. *Problems ecology and medicine*. 2014; 1-2 (18): 8-12.
2. Salyha N.O. Antioxidant defence system indices or rat treated by sodium nitrite and their correction by L- glutamic acid. *World of medicine and biology*. 2016; 2(56): 145-148.
3. Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. *Georgian medical news*. 2016; 7-8: 62-66.
4. Pikul K.V. State of health of children who live in nitrate-polluted areas and reasoning of rehabilitation methods. *Poltava*: 2004; 175.
5. Bohadelnykov Y. Differential diagnosis of children infectious diseases. *Simferopol*: 2009; 390: 242.

6. Kryuchko T.O., Nesina I.M., Tkachenko O.Ya. Diagnostic algorithm and peculiarities of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract. *Wiadomości Lekarskie*. 2017; 70(2, cz. II): 275-281.
7. Materials reports of the regional Health Department. Poltava. 2000-2016.

*The study is done by the author within the GDR, is a fragment of the theme "Current issues of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of alimentary-dependent diseases in children and the impact of adverse environmental factors on these diseases», (state registration number 000 134 0198U).*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

**Lyudmyla E. Bobyreva**

Higher State Educational Institution of Ukraine,  
Ukrainian Medical Stomatological Academy,  
23 Shevchenko str, 36000 Poltava, Ukraine  
tel: +380955614138  
e-mail: [ekateryna.pikul@gmail.com](mailto:ekateryna.pikul@gmail.com)

**Received:** 26.12.2017

**Accepted:** 19.05.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## CURRENT TENDENCIES IN THE NUTRITION OF WOMEN AND PREGNANT WOMEN OF INDUSTRIAL REGION OF UKRAINE AND THEIR INFLUENCE ON MICROELEMENTS SUPPLY

### AKTUALNE TRENDY ŻYWIENIA KOBIEC I KOBIEC W CIĄŻY W REGIONIE PRZEMYSŁOWYM NA UKRAINIE I ICH WPŁYW NA SUPLEMENTACJĘ MIKROELEMENTÓW

**Eleonora M. Biletska, Nataliia M. Onul, Tetiana A. Holovkova, Viacheslav V. Gorbuntsov**

GENERAL HYGIENE DEPARTMENT, STATE ESTABLISHMENT "DNIPROPETROVSK MEDICAL ACADEMY OF HEALTH MINISTRY OF UKRAINE", DNIPRO, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** During recent decades there has been observed a violation in the structure of nutrition of the population with a significant decrease in the consumption of biologically valuable products, resulting in the development of the so-called "latent hunger", particularly in sensitive groups of population – women of reproductive age and pregnant women.

**The aim:** To study nutritional peculiarities and the level of biotic and abiotic trace elements intake into the body of the female population, residents of the industrial region.

**Materials and methods:** Physiological and hygienic nutritional assessment was carried out in 185 women and pregnant women, residents of industrial and non-industrial cities of Dnipropetrovsk region of Ukraine. Actual nutrition was studied using the 24-hour food reproduction method recommended by the WHO. Calculation of the content of trace elements in the diet was carried out using well-known techniques, followed by the assessment of their compliance by the level of permissible daily load for toxic trace elements – lead and cadmium and daily requirements – for essential elements, zinc and copper.

**Results:** Studies performed have found significant violations of the requirements of rational nutrition in relation to its regime and the average daily food package, which is excessive in consumption of bread and bakery products, sugar and confectionery products by 9,9%-67,6% and is characterized by a shortage of other groups of foodstuff with various degree of evidence. On the background of deformation of nutrition there is observed an increased income of xenobiotics – lead and cadmium into the female body, which is by 3,8-7,8 times higher than the level of so-called "optimal one". At the same time the level of income of essential micronutrients – zinc and copper was by 9,5-45,7% lower than the RDI.

**Conclusions:** Nutrition of fertile age and pregnant women, residents of industrial regions of Ukraine, does not meet the requirements of rational nutrition due to violations in diet, in quantitative and qualitative nutritional budget, excessive intake of xenobiotics and deficiency of essential micronutrients.

**KEY WORDS:** nutrition, microelements, women, pregnant women, industrial region

Wiad Lek 2018, 71, 4, 843-848

#### INTRODUCTION

Changes in the human's nutrition formula in the XXI century on the background of globalization of anthropogenic pollution of the environment cause deterioration in the quality of life and health of the population, especially of its sensitive groups – women of reproductive age and pregnant women [1, 2].

During recent decades in Ukraine there has been observed a stable violation of the nutritional structure of the population due to deterioration of hygienic control and socio-economic disadvantages [3]. Scientific data [4, 5] testify to a sharp decline in the consumption of biologically valuable products, in simultaneously stable high level of consumption of bread and grain products, animal fat. This situation causes the development of the so-called "latent hunger" due to a shortage in vitamins, macronutrients and

trace elements in the diet [6]. It should be noted that the problem of microelement deficiency (ME) is extremely important today in all countries of the world and, according to the WHO definition, being the main crisis in the nutrition of the Earth's population in the XXI century [7].

And if in deficiency of essential MEs in the diet hypomicroelementoses develop, then in various forms of contact of organisms with toxic MEs, syndrome of intoxication – toxicopathy develops [8]. Trace elemental deficit is never isolated and is always characterized by imbalance of trace elements and manifests itself as a violation of various types of exchange [9, 10].

Thus, on the background of influence of anthropogenically determined denaturation of the environment, deformation of nutrition of the population of industrially developed regions forms the problem of adequacy of nu-

**Table I.** The average daily food package of fertile and pregnant women of Dnipropetrovsk region

Food groups	Recommended	Women		Recommended	Pregnant women	
	norm, g [13, 14]	actual consumption, g	% from daily needs	norm, g [13, 14]	actual consumption, g	% from daily needs
Bakery products:	300	329,8*	109,9	320	329,3	102,9
bread	180	192,5	106,9	200	210,2	105,1
groats	70	81,2*	116,0	80	68,2*	85,3
pasta	50	56,1	112,2	50	50,9	101,8
Milk and milk products:	415	280,9**	67,7	585	312,1***	53,4
milk	200	162,2*	81,1	250	127,3***	50,9
sour-milk drinks	150	106,1**	70,7	250	108,6***	43,4
cheese and sour cream	65	28,6***	44,0	85	76,2*	89,6
Meat and meat products	150	91,5***	61,0	170	62,3**	36,6
Fish and fish products	50	23,6**	47,2	60	18,7***	31,2
Vegetables, fruits and berries:	750	512,9**	68,4	950	427,7***	45,0
potato	150	210,9**	140,6	200	156,7**	78,2
vegetables, greens	400	189,4***	47,7	500	142,6***	28,5
fruits	200	112,6***	56,3	250	128,4***	51,4
Sugar and confectionery	50	83,8*	167,6	50	74,2*	148,3
Fat products:	35	34,4	98,3	40	27,7*	69,3
butter	25	22,7	90,8	25	18,5*	74,0
vegetable oil	10	11,7	117,0	15	9,2*	61,3
Eggs (pcs/g)	1/40	0,5 (20) **	50,0	1/40	0,5 (20)*	50,0

Notes: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  in comparison with the recommended norm.

tritional maintenance of the human organism in modern conditions [3, 4, 6]. As it is known, nutrition is the main source of minor substances necessary for the human body, the proportion of which is 65,3-95,7% of the total intake [10], in relation to this the attention of the specialists of clinical and preventive medicine to the alimentary factor, as a health-forming agent is quite understandable; this determined the aim of our study.

## THE AIM

Aim: to study peculiarities of nutrition and the level of biotic and abiotic trace elements intake in the body of the female population of the industrial region.

## MATERIALS AND METHODS

The physiological and hygienic assessment of nutrition of fertile age and pregnant women was carried out within the framework of clinical-hygienic assessment of reproductive health of the population of 185 women of the industrial city of Dnipro and the control one, conditionally "pure" city of Novomoskovsk, Dnipropetrovsk region, who visited consulting room in the Center for Family Planning and Human Reproduction of the SE «Dnipropetrovsk Regional Perinatal Center

of the DRC», and also were registered at Maternity Hospitals in the cities Dnipro and Novomoskovsk in 2014-2015.

Practically healthy women of active reproductive age and pregnant women in the 2<sup>nd</sup> trimester of pregnancy were enrolled as study subjects. Herewith, age of the surveyed (20-50 years), the term of living in this city (not less than 5 years), the identity of social-cultural and economic conditions of life, absence of acute and chronic diseases, bad habits or occupational hazards, duration of marriage more than 2 years, born children were the criteria for selecting the population.

The actual nutrition was studied using the 24-hour diet reproduction, recommended by the WHO [11], indicating in the questionnaire the respondents the diet, the amount of food consumed, the set of dishes and individual food products consumed per day. For a more accurate analysis of the population's nutrition, the data were collected within 7 days with subsequent averaging of the results.

As experts [3] point out, today the consumption of basic foodstuffs has approached the indicators of the minimum consumer basket, which are significantly lower than the existing «Norms of physiological needs of the population of Ukraine in the main nutrients and energy» [12]. Therefore, hygienic assessment of the daily food package of residents of the region was carried out in accordance with scientifically grounded requirements [3, 13, 14].

**Table II.** Level of nutritional intake of MEs into the body of women of environmentally contrasted areas (M±m)

Metals, mg / day	City of survey		Differences between groups, P	PDL/ RDI
	Dnipro	Novomoskovsk		
	Fertile women			
lead	0,164±0,004 <sup>ooo</sup>	0,137±0,0051	<0,001	0,26[9, 10]
cadmium	0,022±0,0005 <sup>o</sup>	0,019±0,0007	<0,05	0,07[10]
zinc	9,20±0,28 <sup>***,1</sup>	10,06±0,44 <sup>**</sup>	0,09	12[12, 15]
copper	1,56±0,07 <sup>**</sup>	1,81±0,13 <sup>*</sup>	0,09	1[12], 2-3[10, 15]
	Pregnant			
lead	0,156±0,004 <sup>ooo</sup>	0,121±0,006	<0,001	0,26[9, 10]
cadmium	0,022±0,0007 <sup>ooo</sup>	0,018±0,0006	<0,001	0,07[10]
zinc	8,35±0,31 <sup>***,ooo</sup>	11,12±0,42 <sup>*</sup>	<0,001	12[12, 15]
copper	1,63±0,04 <sup>*,o</sup>	1,88±0,09 <sup>*</sup>	<0,05	1[12], 2-3[10, 15]

Notes:

\* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 in comparison with the recommended norm; ° - p<0,05; °° - p<0,01;

ooo - p<0,001 in comparison with the control city; 1- p<0,05 in comparison with pregnant women.

The calculation of the daily intake of trace elements was carried out using well-known techniques [10], followed by an assessment of their compliance with FAO/WHO experts recommendations by the level of permissible daily load (PDL) and the results of research in the zones of ecological and biogeochemical optimum for toxic MEs – lead, cadmium [9, 10] and recommended daily intake (RDI) - for essential MEs – zinc, copper [12, 15].

Food components were calculated using tables of chemical composition and value of foodstuffs, taking into account culinary losses in the process of heat treatment [19]. The calculation of MEs content in the daily diet was based on the data of their content in the main food groups of the Dnipropetrovsk region, based on the analysis of 28,410 own studies on food raw materials and locally produced foodstuffs. This approach, as shown by the results, increases the objectivity of the subsequent calculation of the level of daily nutritional intake of nutrients into the organism of residents of the industrial region.

Statistical processing of the results was performed using statistical software license statistical packages of Statistica v.6.1 (StatsoftInc., USA, license number AJAR909E-415822FA), Microsoft Excel.

## RESULTS

As a result of the research performed, the following nutritional regimen was established for women and pregnant women of industrial region: 51,7% of women and 63,2% of pregnant women have meals 3-4 times a day, 40,2% of women and 15,2% of pregnant women have meals twice a day, 8,1% of women and 21,6% of pregnant women have meals in various regimen (from one to several times a day). Herewith, only 30,3% of respondents have meal at the same time a day. Most women consume food irregularly, in general with dinner being the largest amount of food: women – 45,9%, pregnant women – 40,3%. Only 39,4% of the female population consumes the biggest amount of food for lunch.

For cooking at home, 13,3-50,0% of respondents prefer locally produced and domestic products bought in grocery stores, 25,0-66,7% – foodstuff from the market.

The results of the study of the average daily food package are presented in Table I, which implies that each woman of fertile age and pregnant woman consumes 329,3-329,8 g of bakery products per day, 280,9-312,1 g of milk and dairy products, 62,3-91,5 g of meat and meat products, 18,7-23,6 g of fish and fish products, 427,7-512,9 g of vegetables, fruits and berries, 74,2 -83,8 g sugar and confectionery products, 27,7-34,4 g of fatty products, 20 g of eggs.

The deformation of the actual nutrition of the female population forms negative tendencies in the intake of the biotic and abiotic MEs into the body (Table II).

It follows from the table, that with the daily nutrition residents of the Dnipropetrovsk region intake lead on average in the amount of 0,164±0,004 and 0,137±0,005 mg/day for women of industrial and control cities, respectively. Pregnant women intake lead in the amount of 0,156±0,004 and 0,121±0,006 mg/day on average, respectively. The content of cadmium in female ration of both industrial and control cities is 0,022±0,0005 and 0,019±0,0007 mg/day on average, in ration of pregnant women – 0,022±0,0007 and 0,018±0,0006 mg/day, respectively.

Daily, with nutrition budget women of fertile age intake zinc in the amount of 9,20±0,28 and 10,06±0,44 mg, pregnant women – 8,35±0,31 and 11,12±0,42 mg, in industrial and control cities respectively. The content of copper in the diet of women in industrial and control cities is 1,56±0,07 and 1,81±0,13 mg/day, pregnant women – 1,63±0,04 and 1,88±0,09 mg/day, respectively.

## DISCUSSION

Studies have found significant violations of the requirements to rational nutrition by female population of fertile age and pregnant women of industrial region, in particu-

lar its regime. In turn, inconsistency between the dietary regimen and principles of rational nutrition can become a risk factor of disorders of the normal functioning of the digestive tract, reducing the effectiveness of digestion and uptake of useful substances, reducing the resistance, which, together with the deficit of nutrients in the diet, increases tension of adaptive and detoxification processes.

Our investigations have found that the average daily food package of women and pregnant women of industrial regions is excessive in consuming of two groups of food products – bread and bakery products, as well as in sugar and confectionery. At the same time, if for pregnant women the reliable difference between the actual values and recommended ones is not detected, then the excess of consumption of bakery products by women of fertile age makes up 9,9% ( $p < 0,05$ ), this coincides with the all-Ukrainian data [3]. At the same time, in both groups there is noted an increased consumption of sugar and confectionery – by 48,3-67,6% when compared with the recommended level ( $p < 0,05$ ). These findings correspond with the research results of other authors, according to which the energy value of diet is provided mainly by carbohydrates at the expense of bread and bakery products, potatoes and sugar [4].

In all other dietary groups there is noted deficit as compared with the recommended food package. It should be noted that during pregnancy physiological needs of female organism in biologically active nutrients significantly increase, as evidenced by the increase in the recommended norms of consumption of the main foodstuff groups and therefore their deficit is more perceived in preserving general dietary habits.

Estimation of consumption of animal products, important to the organism, testifies that the deficit of milk and dairy products in the diet of women of reproductive age of Dnipropetrovsk region reaches 32,3%, being the most pronounced for cheese and sour cream – 56,0% ( $p < 0,001$ ). Pregnant women, residents of industrial regions, consume only 53,4% of milk and dairy products from the values recommended ( $p < 0,001$ ). At the same time, in contrast to women of reproductive age, in this group the greatest deficit is characteristic for sour-milk drinks consumption – 56,6% ( $p < 0,001$ ).

Other proteins of animal origin are not less important in the nutrition of the female population, the intake of the latter in the body is provided mainly at the expense of meat, fish and eggs. The consumption of meat and meat products for adult women is 61,0% ( $p < 0,001$ ), fish – 47,2% ( $p < 0,01$ ) from the norm recommended. The deficit of these food groups in the daily diet of pregnant women in the Dnipropetrovsk region is even more pronounced and constitutes 63,4% for meat and meat products ( $p < 0,01$ ), 68,8% – for fish and fishery products ( $p < 0,001$ ). The deficit of egg consumption in both groups is 50,0% ( $p < 0,05$  -  $< 0,01$ ). The obtained results coincide with the data of other authors [3, 4, 6] regarding the fact that the Ukrainians consume less than a half of the scientifically based ration of meat and meat products, fish which is an evidence of latent hunger.

Such a situation can be explained by national traditions of nutrition, economic opportunities, personal peculiarities of the attitude to consumption of certain foods.

Low level of consumption of vegetables, fruits and berries – sources of vitamins, trace elements and food fibers less than 31,6% ( $p < 0,01$ ) for women and 55,0% ( $p < 0,001$ ) – for pregnant women causes alarm. Taking into account excessive consumption of potatoes by the female population – by 40,6% ( $p < 0,01$ ), the deficit of other vegetables and fruits in this group is even more pronounced being 52,3% and 43,7% respectively ( $p < 0,001$ ).

The consumption of fats by women of reproductive age in general is almost consistent with the recommended needs and makes up 98,3%. At the same time, the diet of pregnant women is limited by 38,7% ( $p < 0,05$ ) regarding the consumption of vegetable oil, as a source of biologically active substances: polyunsaturated fatty acids, fat-soluble vitamins, phospholipids and sterols.

In addition to the above, such a situation shows the total lack of awareness of the basic principles of healthy nutrition and, according to various authors [1, 6], is a factor that causes increase in morbidity and decrease in the life expectancy of the population, an increase in the frequency of complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period.

We have found that women of the industrial region consume predominantly locally produced and domestic products, the chemical composition of which certainly depends on peculiarities territorial cultivation of plants and animal feeding, and thus determines the level of availability with biotic and abiotic elements.

It has been established that with a daily diet women of fertile age intake lead in the amount not exceeding the level of PDL – 0,26 mg/day, according to the recommendations of FAO/WHO experts [10]. It should be noted that if in the city of comparison, the level of daily intake of lead in no case exceeds PDL, then in an industrial city about 5% of women intake lead in the amount that exceeds safe level, according to recommendations of FAO/WHO experts. Although with a daily diet pregnant women intake lead in concentrations that do not exceed the level of PDL, however it is by 6,1-7,8 times ( $p < 0,01$ ) higher than the optimum level of its intake [9]. It should be noted that pregnant women of the control city intake by 13% reliably less amount of metal than fertile women ( $p < 0,05$ ) in the absence of differences in observation groups of the industrial city.

The content of cadmium in rations of women of both industrial and control cities complies with FAO/WHO recommendations, although by 3,8-4,4 times ( $p < 0,01$ ) exceeds the level of intake of this toxicant for background areas. The level of cadmium intake into the body of pregnant women does not differ significantly from the results of studies on daily rations of fertile women, as resulted from the studies, with 1,2 times ( $p < 0,001$ ) higher level of metal intake into the body of pregnant women of industrial city.

This situation testifies to increased level of intake of abiotic metals in the body of women and pregnant women of indus-

trial region, which coincides with the results of other studies [16] and being a risk factor for their health, since, according to WHO, abiotic metals are the leading environmental pollutants [1, 2, 8] – known polytropic toxins that can affect various systems of the body – hematopoietic, nervous, digestive, endocrine, cardiovascular, sexual. The basis of formation of pathochemical mechanisms of their toxic effects are: competitive displacement of biotic metals such as zinc and copper from exchange; inhibition of a number of enzymes due to the blockage of sulfhydryl groups to which they has a high affinity; disturbance of cell membrane function by stimulating free radical reactions in them.

As a result of the influence of xenobiotics on the body, the energy of the cell is disturbed, hypoxia is manifested [17], that causes the formation of a “disadaptation syndrome” in the body, in which the main regulatory burden load falls on the metal-enzyme system, the active component of which is zinc and copper [18].

In the space of 24-hours with food rations zinc enters into the body of women of fertile age in the amount that is 1,2-1,3 times ( $p<0,01$ - $p<0,001$ ) lower in relation to the RDI [12, 15] and makes up 76,7-83,8% of RDI ( $p<0,01$ ) by average values for women and 69,6-92,7% – for pregnant women. Pregnant women of industrial city with diet ration consume zinc in an amount that is 10% higher as compared to women of fertile age ( $p<0,05$ ).

The level of intake of copper into the body of women in industrial and control cities with foodstuffs complies with RDI [12], although by 9,5-22,0% ( $p<0,01$ ) lower in relation to the optimal level [10, 15]. Pregnant women of control city intake copper with food rations in the amount that is by 15% higher ( $p<0,05$ ) as compared with that of pregnant women of industrial city, although it is deficient by 37,3-45,7% ( $p<0,01$ ) in relation to the optimal level for this population group according to V.I. Smolyar, H.I. Petrashenko [15].

These findings corresponds with the results of the research of diets, conducted among female [19, 20] and pregnant women [18]. It was revealed that female diets are poor in zinc and are 60-80% of RDI. It is known, that zinc plays an important role in many biological functions [7, 8]. Although severe zinc deficiency is relatively rare in human population, mild to moderate one appears to be quite prevalent. This microelement is especially important for pregnant women. During pregnancy, zinc and other micronutrient deficiencies are common due to increased nutrient requirements of the mother and the developing fetus. These deficiencies can negatively impact pregnancy, insufficient fetus growth and body weight, high ratio of premature birth [19]. Zinc intake data suggest that the risk of deficiencies is high – 82% of the pregnant women worldwide have inadequate zinc intake [18].

## CONCLUSIONS

1. Nutrition of fertile and pregnant women of industrial region does not meet the requirements of rational nutrition with violation of diet, quantitative and qualitative diet content, with excessive consuming of bread

and bakery products, sugar and confectionery – by 9,9%-67,6 % and is characterized by a shortage of other foodstuff groups.

2. On the background of nutritional deformation, there is observed the increased intake of xenobiotics – lead and cadmium into the female body, which exceeds the level of “optimum” by 3,8-7,8 times with a simultaneous shortage of zinc and copper in the diet – by 7,3-45,7%. Such a situation potentiates the risk to the health of the female population of the industrial region, creates conditions for increased load on the barrier-detoxification system of the organism, contributing to the development of the syndrome of ecological disaptation and further development of ecologically-related diseases, complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period.

## REFERENCES

1. Beletskaya EN, Onul NM Ecological-hygienic assessment of the anthropogenic load of the environment as a risk factor for the health of the population of the Dnipropetrovsk region. Dnepropetrovsk: Aktsent PP; 2016, 140 p.
2. Saleh I, Shinwari N, Mashhour A et al. Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2011;214:79-101.
3. Yehorov B, Mardar M. The nutrition state of the population of Ukraine. *Tovary i rynky.* 2011;1:140-147.
4. Kharchenko NV, Anokhina NA, Kharchenko VV. Socio-evolutionary and pathogenetic substantiation of the national pyramid of nutrition. *Zdorovya Ukrayiny.* 2014:18-20.
5. Matasar VI. The problem of insufficient nutrients provision of the population of Ukraine. *Semeynaya medytsyna.* 2013;5(49):38-41.
6. Hulich MP. Rational nutrition and a healthy lifestyle – main factors in maintaining of public health. *Problemyi stareniya i dolgoletiya.* 2011;20(2):128 - 132.
7. Dawczynski C, Schäfer U, Leiterer M et al. Nutritional and toxicological importance of macro, trace, and ultra-trace elements in algae food products. *J. Agric. Food. Chem.* 2007;55(25):10470-10475.
8. Skalnyy AV, Rudakov IA. Bioelements in medicine. Moscow: Izdat. dom «ONIKS 21 vek»:Mir; 2004, 272 p.
9. Suslikov VL, Tolmacheva NV, Rodionov VA et al. About the criteria for assessing of the human body microelements supply. *Mikroelementy v meditsine.* 2001;2(3): 2-9.
10. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paranko NM. Heavy metals of the environment and their impact on the reproductive function of women. Dnepropetrovsk: ART-PRESS;2004, 148 p.
11. Shkuro V.V. Methodical approaches to the study of the nutritional status of the population, including children, in modern conditions. *Problemy kharchuvannya.* 2005; 4:52-54.
12. Norms of physiological needs of the population of Ukraine in the main nutrients and energy: the order of the Ministry of Health of Ukraine N1073 from 03.09.17. Kyiv.2017:15 p.
13. About the organization of medical nutrition and the work of the dietary service in Ukraine: the order of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv. 2011: 15 p.
14. On approval of sets of food products, sets of non-food products and sets of services for the main social and demographic groups: a resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine N 656 from 14.04.2000.

15. Smolyar VI, Petrashenko HI. Alimentary hypo- and hypermicroelementosis. 2005;4:40-42.
16. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM et al. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 national health and nutrition examination survey. *Environ. Health. Perspect.* 2008;116(1):51-56.
17. Ahamed M, Mehrotra PK, Kumar P et al. Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery. *Environ Toxicol Pharm.* 2009;27:70-74.
18. Chaffee BW, King JC. Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2012;26:118-137.
19. Ewa Joanna Szymelfejnik, Lidia Wadolowska, Roman Cichon. Magnesium, Zinc and Copper Intake by Polish University Students. *Pakistan Journal of Nutrition.* 2008;7(3):436-443.
20. Bialas S, Duda G, Saran A. Ocena spożycia przez studentów składników mineralnych pochodzących z racji pokarmowych i suplementów. *Zyw. Człow. Metab.* 2005; 32: 1304-1310.

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Natalia M. Onul**

General Hygiene Department

SE "DMA", Dnipro,

Soborna sq., Ukraine, 49027

tel: +380990297856

e-mail: sangreena\_@ukr.net

**Received:** 20.01.2018

**Accepted:** 10.05.2018

### **Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ASIT AS THE COMPONENT OF BRONCHIAL ASTHMA'S THERAPY CAN IMPROVE THE ADHERENCE TO THE TREATMENT

### ASIT JAKO ISTOTNY SKŁADNIK SKUTECZNEJ TERAPII ASTMY OSKRZELOWEJ

Olesia Besh<sup>1</sup>, Dmytro Besh<sup>1</sup>, Olena Sorkopud<sup>1</sup>, Marta Kondratiuk<sup>1</sup>, Oksana Slaba<sup>1</sup>, Irina Zhakun<sup>1</sup>, Larysa Strilchuk<sup>1</sup>, Jerzy Robert Ładny<sup>2</sup>, Barbara Rafałowicz<sup>3</sup>, Łukasz Szarpak<sup>4</sup>, Robert Gałązkowski<sup>5</sup>, Klaudiusz Nadolny<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DANYLO HALYTSKIY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, LVIV, UKRAINE

<sup>2</sup> CLINIC OF EMERGENCY MEDICINE, UNIVERSITY OF BIALYSTOK, BIALYSTOK, POLAND

<sup>3</sup> DEPARTMENT OF DENTAL PROPAEDEUTICS AND PROPHYLAXIS, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW, WARSAW, POLAND

<sup>4</sup> LAZARSKI UNIVERSITY, WARSAW, POLAND

<sup>5</sup> DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICAL SERVICE, MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW, WARSAW, POLAND

#### ABSTRACT

**The aim:** To compare the treatment adherence of patients with Bronchial Asthma (BA) receiving basic treatment and its combination with allergen-specific immunotherapy.

**Materials and methods:** The study included 104 patients aged from 18 to 50 with BA. All patients were divided into two groups. The main group (MG) consisted of 51 patients receiving basic medical treatment and ASIT. 38 of them received subcutaneous ASIT and 13 patients received sublingual ASIT. The comparative group (CG) consisted of 53 patients who received only basic therapy. The patients' observation duration was for a year.

**Results:** All patients were done the computer spirometry with a bronchodilation test, determination of the total IgE level, questionnaires (quality of life, control of asthma, adherence to treatment). Also the major and minor component of allergy house dust mites and specific IgG4 were determined in patients of main groups. After 12 months of observation in both groups the spirometry rates improved (the main group result was 16.9%, the control group – was 12.8%). The indicators of asthma's control also increased (MG by 28%, in CG – 21%, ( $p < 0.05$ )). After individual conversations and training the patients improved and adherence to the treatment too.

In the beginning of our research the mean level in MG was  $3.2 \pm 0.3$  points, in –  $CG - 3.3 \pm 0.2$  points ( $p > 0.05$ ), after 12 months it increased to  $6.3 \pm 0.2$  points in MG vs  $5.8 \pm 0.1$  points in CG ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Patients' combining basic therapy with SIT had significantly better results of the overall BA's controllability compared to the patients' receiving only basic therapy.

**KEY WORDS:** bronchial asthma, adherence to the treatment, allergen-specific immunotherapy

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy:** Porównanie przestrzegania zaleceń terapeutycznych u pacjentów z Astmą Oskrzelową (AO), którzy otrzymali podstawowe leczenie oraz ich połączenie z immunoterapią swoistą dla alergenu.

**Materiały i metody:** Badaniem objęto 104 pacjentów w wieku od 18 do 50 lat z AO. Wszyscy pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. Główna grupa (MG) składała się z 51 pacjentów otrzymujących podstawowe leczenie medyczne (wziewne kortykosteroidy lub długo działające połączenie  $\beta$ -agonisty / kortykosteroidu) i ASIT. 38 z nich (podgrupa 1a) otrzymywało tradycyjne podskórne ASIT, a 13 pacjentów (podgrupa 1b) otrzymywało podjęzykowe ASIT. Grupa porównawcza (CG) składała się z 53 pacjentów, którzy otrzymali tylko podstawowe leczenie. Czas obserwacji pacjentów wyniósł rok.

**Wyniki:** Wszystkim pacjentom wykonano komputerową spirometrię z testem rozszerzania oskrzeli, określono całkowity poziom IgE wraz z kwestionariuszem (jakość życia, kontrola astmy, przestrzeganie leczenia). Określono także główny i drugorzędny składnik alergenów roztoczy prochu podstawowego i swoistej IgG4 u pacjentów z głównych grup. Po 12 miesiącach obserwacji w obu grupach poprawiły się wskaźniki spirometryczne (wynik grupy głównej wyniósł 16,9%; grupa kontrolna – 12,8%). Wskaźniki kontroli astmy również wzrosły (MG o 28%, w CG – 21%, ( $p < 0,05$ )). Po indywidualnych rozmowach i szkoleniu pacjenci poprawili się i przestrzegali leczenia.

Na początku naszych badań średni poziom w MG wynosił  $3,2 \pm 0,3$  punktu, w CG –  $3,3 \pm 0,2$  punktu ( $p > 0,05$ ), po 12 miesiącach wzrósł do  $6,3 \pm 0,2$  punktu w MG w porównaniu do  $5,8 \pm 0,1$  punktu w CG ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski:** Pacjenci łączący podstawowe leczenie z ASIT mieli znaczne lepsze wyniki ogólnej kontroli AO w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko podstawowe leczenie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** astma oskrzelowa, przestrzeganie leczenia, immunoterapia swoista dla alergenu

## INTRODUCTION

Bronchial asthma (BA) is an important medical, social and economic problem nowadays, as it causes disability and patients' quality of life (QL) decreases [1, 5, 9]. BA affects about 300 million people worldwide and it kills about 250 000 people a year. The prevalence of BA is increasing from year to year in the most countries. Also it leads to significant financial expenses [1, 5, 13]. The disease affects all age groups. The insufficient BA control leads to the significant deterioration of the patients' QL and to the death in some cases. So the main goal of BA treatment is achievement of the symptoms control. Despite of the large number of medicines for the BA treatment its' control is hard achievable [1, 8]. According to the latest recommendations of the GINA 2017, bronchial asthma therapy is based on a series of three consecutive steps: the symptoms assessment, the therapy appointment and the evaluation of the patient's response to the prescribed treatment. The important role in the remission's achieving is given by hypoallergenic diet and elimination measures. The inhaled corticosteroids (IC) are necessarily included in the bronchial asthma treatment. In patients with a persistent bronchial asthma the use of long-acting  $\beta_2$  agonists (salmeterol, formoterol) is obligatory. Using the combinations containing an inhaled corticosteroid and a long-acting bronchodilator (salmeterol / fluticasone, budesonide / formoterol, betamethasone / formoterol) are preferred. If it is necessary, it is possible to use anti-leukotriene drugs, anti-IgE, anti-IL-5, short-term using of theophyllines, combined bronchodilators (ipratropium bromide / phenoterol). To relieve an attack patients use short-acting  $\beta_2$  agonists (salbutamol, fenoterol), or a combination of budesonide / formoterol (Symbicort) in SMART mode.

As an additional treatment method, allergen-specific immunotherapy (ASIT) is used. ACIT is not included in the first line of drugs administration for the treatment of bronchial asthma. But it is recommended to use it if it is impossible to eliminate allergen. However, many randomized trials have shown that this method of treatment can reduce clinical manifestations and even achieve long-term remission in some patients.

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) underuse in particular. The last one results not only in decrease of the sensitivity to the "causing" allergen but also reduces the chronic inflammation activity [4, 11].

## ETIOLOGY

The house dust is the leading trigger factor in the BA exacerbation. Especially their most aggressive components are mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*). About 150 species of mites are distinguished nowadays [4, 11, 20]. Acarofaunas' composition and its' season dynamics of dwellings are explored actively. Allergy induced by house dust mites is considered as a year-round allergy. There is some research state the increase by 2-3 times mites concentration in dust in late autumn compared to average annual values [21]. It's caused by the creating of ideal conditions for their growth and reproduction (increased humidity, reduced ven-

tilation in the dwelling, turn on the heating). The mites are established not to possess the allergenic activity themselves as they are too big but their particles up to 0.05 mm possess. In particular mites' fragments and their feces containing their digestive enzymes provoke BA exacerbation. Hence the first two rise in the air simply and reach the airways [20]. Therefore, allergen-specific therapy is paid special attention nowadays as it possess direct influence to the disease pathogenesis.

## ASSESSMENT OF THE TREATMENT EFFICACY

We use to estimate the treatment efficacy by taking note only laboratory or instrumental research in practice. But we don't consider such important indicators as QL and adherence to the treatments which are closely related [2].

BA is a chronic disease affecting the patients' physical activity and modifying his lifestyle. Patients' QL estimation lets to get information not only on the patients' attitude to his disease but also how he evaluates the effectiveness of his treatment. The QL assessment implementation is reasonable as some of the treatment effects can be determined only by patients and standardized assessment is more credible than an informal conversation [2, 13, 17].

It joins issue of the wording of definition "adherence to the treatment" for many years. "Adherence to the treatment" characterizes how exact and consecutive patient follows doctors' recommendations as for medication, diet and lifestyle modification according to the WHO experts' definition. Special attention is paid to the active participation of the patient in the treatment [10, 13].

## THE AIM

The aim of the study was to compare the treatment adherence of patients with BA receiving basic treatment and its combination with allergen-specific immunotherapy.

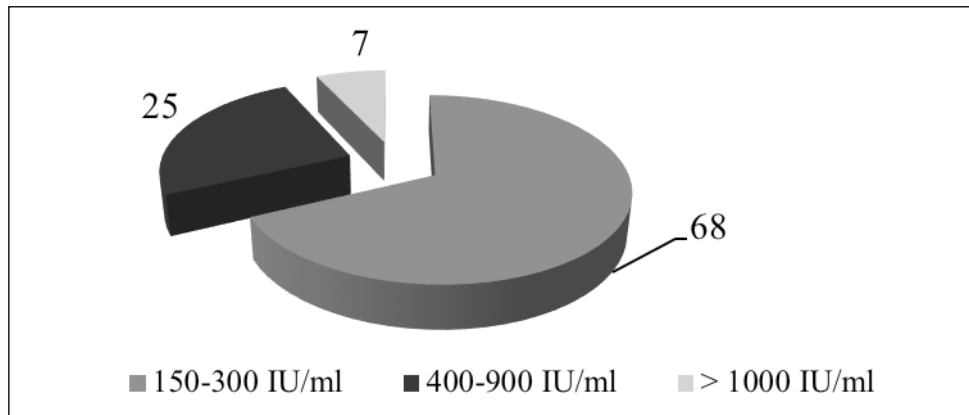
## MATERIALS AND METHODS

The study included 104 patients aged from 18 to 50 with atopic BA mild intermittent, mild persistent and moderate persistent level. All patients were divided into two groups. The main group (MG) consisted of 51 patients receiving basic medical treatment (inhaled corticosteroids or long-acting  $\beta$ -agonist/corticosteroid combination) and ASIT. 38 of them (subgroup 1a) received traditional subcutaneous ASIT and 13 patients (subgroup 1b) received sublingual ASIT. The comparative group (CG) consisted of 53 patients who received only basic therapy.

The patients' observation duration was for a year. It consists four visits: the first was at the inclusion in the research then 3, 6 and 12 months later. The groups were comparable in age, sex and severity of disease at the start of the study. All the patients were measured serum total IgE concentration and performed prick tests for the determination of the caused allergens. Efficacy of treatment was assessed by spirometry (FEV1 and peak expiratory flow (PEF)), asthma control test (ACT) and adherence to

**Table I.** The patient's distribution by disease severity.

BA severity	Main group		Comparison group	
	Quantity	%	Quantity	%
Mild intermittent	11	21,6	13	24,5
Mild persistent	17	33,3	18	34
Moderate persistent	23	45,1	22	41,5

**Fig. 1.** The total IgE serum level.

treatment questionnaire. Individual interviews with patient were conducted at each visit. The patients were told about the diseases' peculiarities, the prolonged treatment necessity, possible drugs side effects and way to act if the last one occurs. Possible factors of poor adherence were determined and were taken into consideration for the ongoing treatment.

We used the ACT for asthma controllability determination. It consists of 5 questions. The answers are rated from 1 to 5 points. Total asthma-score can be ranged from 5 to 25 points. The sum 15 points or less was considered as the sign of lack control over asthma, 16-19 points as partial control, and 20 points or more as well controlled asthma [1, 5, 13].

A lot of attempts are made to create questionnaires dedicated for assessing patients' adherence to treatment in recent years. The main problem while their creating is the difficulties in developing scale which would quantify the index. The first questionnaires allowing assessment patients' adherence to the treatment were developed by D.Morisky. Nowadays different modification of the questionnaires are worked out for plenty of chronic diseases. They allow to assess not only patients' following physicians' recommendations, but also to analyze patients' attitude to his disease, his mood and faith in the success of the treatment [5, 15, 17].

Adherence to the treatment was determined by means of the questionnaire designed by us. It consists of the seven questions which had to be answered by the patient oneself. They are: Do you have any doubts of the necessity for long-termed using of drugs treating your disease? Do you forget to take prescribed medicines regularly? People don't take medicines not only because the oblivion occasionally. Can you collect, if it was at least one day when

you didn't take medicine during the last two weeks? Have you ever paused medicines admission due to their side effects without consulting with your doctor? Do you forget to take the medicines with you anytime when you go out home or travel? Do you have troubles with using inhalers? Have you any doubts about the correctness of the chosen treatments' strategy anytime?

The possible answers were "yes / no". The "Yes" response showed presence of the problems of the patients' implementation of the doctors' recommendations. The patient received 1 point for every "no" and for every "yes" 0 points. High adherence to treatment was considered if a patient got 7 points, medium 6-4 points, poor less than 4 points.

We conducted individual interviews of the necessity of the prolonged treatment, we told about the possible side effects and we checked the technique of the inhaler using also every visit.

## RESULTS

The average patients' age was  $32.6 \pm 0.9$ ,  $31.1 \pm 1.4$  in the MG and  $34.1 \pm 1.3$  in the CG ( $p < 0.05$ ). The groups were similar in the BA severity (Table I).

The asthma atopy was confirmed by the patients' total IgE serum level. It was higher than normal (100 IU / ml) in all the patients and it was more than 1,000 IU / ml in the 7 patients (Fig. 1). Most of patients (68%) had the total IgE level near 150-300 IU/ml (Fig. 1).

Specific allergic testing was performed by means of scarification and prick tests with a set of standard household allergens (a mixture of household allergens and/or dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farina*) produced by "Immunolog" (Ukraine)

**Table II.** The frequency of the household allergens sensitization according to the skin allergy testing (n=104)

Allergen type	Positive tests (the absolute value)	Positive tests percentage [%]
House dust, <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	98	94.2
House dust, <i>Dermatophagoides farinae</i>	76	73.1
House dust, <i>Dermatophagoides acarus siro</i>	37	35.6
Pillow feather	42	40.4
Dog hair	41	39.4
Cat hair	49	46.2

and “Sevafarma” (The Czech Republic). The results revealed an increased sensitivity to the house dust and its components in all the patients (Table II).

Computer spirometry was conducted in all the patients. Basic parameters were determined (FEV1, PEF, FEV1/FVC = Index Gaensler, Forced vital capacity (FVC)) and bronchodilator test was performed. The average of FEV1 weren't different significantly between both groups at the first visit ( $72.4 \pm 0.8\%$  and  $72.6 \pm 0.7\%$ ,  $p > 0.05$ ), FEV1 increased to  $77.9 \pm 0.7\%$  in the MG and group to  $78.1 \pm 0.7\%$  ( $p > 0.05$ ) in the CG in 3 months. The Positive dynamics were observed after 6 (MG  $85.1 \pm 0.4\%$  and CG  $81.9 \pm 0.4\%$ ,  $p < 0.05$ ) and 12 months of treatment ( $87.1 \pm 0.4\%$  vs  $83.3 \pm 0.4\%$ ,  $p < 0.05$ ). Thus, significantly higher FEV1 values were observed in the MG on the third and the fourth visits. The increase and the difference between the groups were similar to FEV1 in the other spirometry indexes.

### ASTHMA CONTROL TEST

The index of ACT was  $15.1 \pm 0.2$  points in the MG and  $15.5 \pm 0.1$  points in the CG ( $p > 0.05$ ) at the research beginning. Thus, both groups demonstrated low controllability of asthma and there were no significant difference between the groups in the initial phase of the study. The dynamics of asthma controllability according to ACP is presented in Table III.

We compared separately ACT indexes during the treatment also. Nocturnal symptoms' frequency improved the fastest. The index control increased by 48.4% in the MG while by 29.0% in the CG in 12 months of treatment. Daytime symptoms controllability increased by 56.2% in the MG and by 38.5% in the CG in 12 months. Controllability of breathlessness attacks increased by 36.7% and 35.7% respectively

### ADHERENCE TO THE TREATMENT

The patients' adherence to the treatment was understudied also. The adherence to the treatment was poor in both groups at the beginning of the study ( $3.2 \pm 0.3$  points in MG vs.  $3.3 \pm 0.2$  points in CG,  $p > 0.05$ ). The patients' adherence to the treatment increased almost equally in both groups after three months of follow-up ( $4.1 \pm 0.1$  points vs  $4.0 \pm 0.1$  points,  $p > 0.05$ ). The increase of adherence index was observed in both groups in six ( $4.5 \pm 0.1$  points to  $4.2 \pm 0.3$  points,  $p < 0.05$ ) and 12 months of follow-up ( $6.3 \pm$

$0.2$  points to  $5.8 \pm 0.1$  points,  $p < 0.05$ ). As you can see the adherence to the treatment was significantly higher in the patients receiving SIT than in the CG in 6 and 12 months of therapy. So the adherence increased by 96.9% in the MG while by 75.8% in the CG in 12 months of follow-up.

We also compared the adherence of the MG's patients treated by subcutaneous (Ia) or sublingual (Ib) SIT methods. The patients' adherence to the treatment was poor according our own questionnaire at the study beginning ( $3.3 \pm 0.1$  points in Ia subgroup vs.  $3.2 \pm 0.1$  points in Ib subgroup,  $p > 0.05$ ). The adherence index was better in the patients receiving subcutaneous SIT in 3, 6 and 12 months of the treatment ( $6.3 \pm 0.2$  points vs  $5.8 \pm 0.1$  points,  $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

It can be explained by several disadvantages of subcutaneous SIT (permanent visits to allergy clinics, everyday subcutaneous injections) influencing on the patients' daily routine and his adherence to the treatment.

### CHANGES IN THE TREATMENT REGIMEN

The daily inhaled corticosteroids/ long-acting  $\beta_2$ -agonists dose have been (was) reduced in most of the MG's patients (68.6%) during the follow-up. That affected positively to the adherence to the treatment. There was no need to increase doses of the medicines in that group also. But only 6 patients (11.3%) from the CG were reduced the daily dose ICS and the basic medicines' enlargement was been necessary in 12 (22.6%) patients. The dosage reducing can be explained by that the combined use of pharmacotherapy and SIT not only controls the inflammation but also allows developing the tolerance to the specific allergens by gradually increasing their doses. The drugs quantity's reducing also had positive impact on the adherence to the treatment.

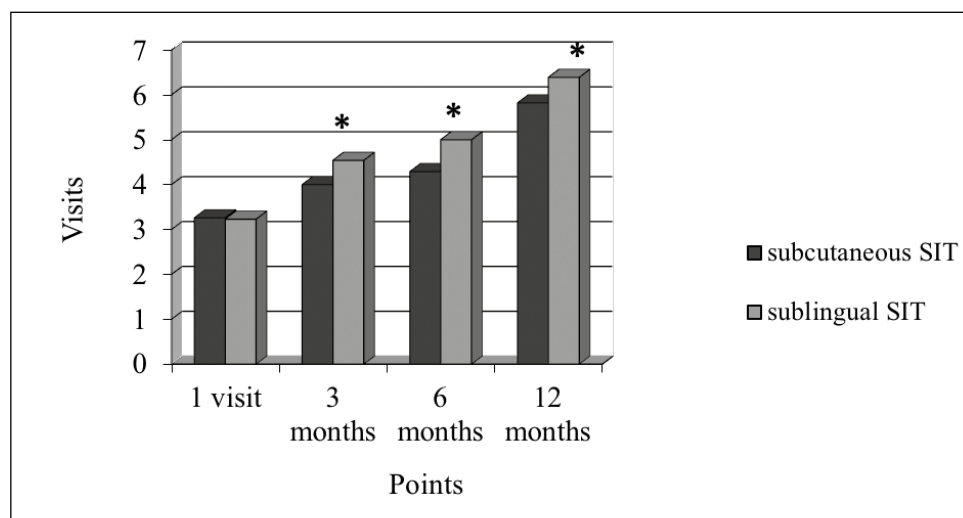
### DISCUSSION

Although there are a plenty of the medicines for BA treatment now but we can't to achieve the BA's control in some patients. The well-controlled asthma is considered if the symptoms don't affect the normal patients' rhythm of life, don't wake him at night and don't disturb to perform his necessary work.

It is necessary to examine the patient and to prescribe the effective treatment for achievement the good controllability of the disease. SIT with disease-causing allergens should

**Table III.** Dynamics of asthma controllability indicator.

	First visit (including in the study)	Second visit (3 months)	Third visit (6 months)	Fourth visit (12 months)
Main group	15,4 ± 0,4	17,8 ± 0,3	18,2 ± 0,1	21,4 ± 0,4
Comparison group	15,3 ± 0,2	17,2 ± 0,2	17,8 ± 0,1	19,4 ± 0,3
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05



\* - the difference between subgroups Ia and Ib was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Fig. 2.** The evolution of the patients' adherence to the treatment

be added to the basic treatment of patients with atopic BA. That improves the controllability of the disease, the respiratory function parameters and the treatment's adherence. Non-invasive regimen of SIT is better to use particularly sublingual. It's easy to use, doesn't require frequent visits to the doctor, less likely causes local or systemic allergic reactions improving the adherence to the treatment and increasing their effectiveness.

Patients' adherence to the treatment is an important component of the effective therapy. The reasons for poor adherence can be divided into two main groups. The first group is associated with medicines administration (difficulties with inhaler devices, complicated treatment regimens, side effects and cost of the drugs, remoteness of pharmacies) [14]. BA is a chronic disease. So the patients should administered permanently or long time some medicines (inhaled corticosteroids, bronchodilators, anti-leukotriene agents) creating some inconvenience. Another big problem is the distrust to the physician or poor contact with him. The last ones were caused by the prescription of the complex treatment without sufficient explanation of the drugs benefits and side effects, neglecting the cost of the medicines and the patients' ways of life. That leads to the disturbance in treatment regimens, reducing the dosage or frequency of the medicines administration and further reducing of the treatment efficacy. The easy dosage (one tablet or one inhalation per day) helps to achieve better adherence.

It is important to identify factors affecting the "nonadherence" to the treatment additionally to the adherence monitoring. The psychological problems (depression), the

side effects of the drugs, reduction or complete absence of the disease symptoms, misunderstanding of the disease by patient, lack of the faith in the treatment effect, distrust to the doctors, the cost of treatment and the difficulty for getting to the clinics are the mains of them.

The individual interviews should be conducted in order to improve the adherence. Special attention (on it?) should be paid to the causes and features of chronic diseases, to the necessity of the long-term treatment, to the possible complications in the cause of no-adherence and side effects that may occur during the treatment and ways to act in such situations. The patient's age and his ways of life should be taken into account.

## CONCLUSIONS

Patients' combining basic therapy with SIT had significantly better results of the overall BA's controllability compared to the patients' receiving only basic therapy. Adherence of treatment was significantly better in the MG too.

The method of SIT had significant impact on the adherence to the treatment. Patients receiving sublingual SIT were observed significantly higher improvement of its level. The especial convenience of this method was noticed by the patients. There was no need for frequent visits to the hospital for SIT first of all. It not only saved the time, but also ensured some psychological comfort.

Improvement of the BA's control and QL led to the improved patient's adherence to the treatment.

## REFERENCES

1. Puhlyk BM, Gogunsky IV, Korytska IV et al. The effectiveness of specific immunotherapy with allergic respiratory diseases from the perspective of evidence-based medicine. *Clean. Immunol. Allergol. Infectiol.* 2010;2:51-56.
2. Zahydulyn SH.Z., Galimov E.S., Suhovskaya E.A., et al. The quality of life in the comments patsyentov with exacerbations bronhialnoy astmy. *Pulmonology.* 2013;1:49 - 53.
3. Gaude GS, Hattiholi J, Chaudhury A. Role of health education and self-action plan in improving the drug compliance in bronchial asthma. *J Family Med Prim Care.* 2014;3:33-38. DOI: 10.4103/2249-4863.130269.
4. Hryshylo PV, Hryshylo AP. The use of immunotherapy vaccines in the treatment of allergic diseases. *Asthma and Allergy.* 2012; 2: 57-62.
5. Feschenko YI, Yashin LA, Poljanskaya MO et al. Bronchial asthma in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, treatment (National Project Agreement). *Ukr Pulmonol Zh.* 2013;3:13-19.
6. Kringsman K, Lars JG, Ring L. Refill adherence for patients with asthma and COPD: comparison of a pharmacy record database with manually collected repeat prescriptions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 441-448. DOI:10.1002/pds.1321
7. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW et al. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160: 101-107.
8. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations – a quantitative review of 50 years of research. *Med Car.* 2004;42(3):200-209.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017 // [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
10. Bateman ED. Treatment adherence in asthmatic patients: the last frontier? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 1269–1270. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.004
11. Chen K.W., Focke-Tejkl M., Blatt K. et al. Carrier-bound nonallergenic Der p 2 peptides induce IgG antibodies blocking allergen-induced basophil activation in allergic patients. *Allergy.* 2012;67(5): 609-621. DOI: 10.1111/j.1398-9995
12. Koster ES, Philbert D, Winters NA et al. Adolescents' inhaled corticosteroid adherence: the importance of treatment perceptions and medication knowledge. *J Asthma.* 2014;5:1-6. DOI: 10.3109/02770903.2014.979366
13. Alpaydin AO, Bora M, Yorgancioglu A et al. Asthma control test and asthma quality of life questionnaire association in adults. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2012;11(4):301–307.
14. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1153. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.020
15. Dima AL, Hernandez G, Cunillera O et al. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. *Eur Respir J.* 2015;45:994-1018. DOI: 10.1183/09031936.00172114
16. Tan H, Sarawate C, Singer J et al. Impact of asthma controller medications on clinical, economic, and patient-reported outcomes. *Clin Proc.* 2009;84:675-678. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60517-X
17. Yonas MA, Marsland AL, Emeremni CA et al. Depressive symptomatology, quality of life and disease control among individuals with well-characterized severe asthma. *J Asthma.* 2013;50:884-889. DOI: 10.3109/02770903.2013.810750
18. Wilson SR, Strub P, Buist AS et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:566-69. DOI: 10.1164/rccm.200906-0907OC
19. Borrelli B, Riekert K.A., Weinstein A., et al. Brief motivational interviewing as a clinical strategy to promote asthma medication adherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1023-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.017
20. Pevec B, Pevec MR, Marković AS et al. House dust mite allergy-how to win? *Acta Med Croatica.* 2012;66(2):115-125.
21. Zubchenko SO, Yuryev SD. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific based on allergies component. *Immunology and Allergology: science and practice.* 2015;2:98-107.

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE****Klaudiusz Nadolny**

Clinic of Emergency Medicine, University of Białystok

ul. Szpitalna 37, 15-295 Białystok, Poland

tel. 513 082 398

e-mail: [knadolny@wpr.pl](mailto:knadolny@wpr.pl)**Nadesłano:** 16.03.2018**Zaakceptowano:** 14.05.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АНТИСЕПТИКА TROKLOSENE ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ II И III СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

### CLINICAL AND LABORATORY GROUNDING OF USING MEDICATION BASED ON THE ANTISEPTIC TROKLOSENE TO TREAT PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS OF THE II AND III DEGREES OF SEVERITY

Елена Павленкова, Светлана Павленко, Ирина Ткаченко, Алла Сидорова

ВЫСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ, УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА, УКРАИНА

Elena Pavlenkova, Svetlana Pavlenko, Irina Tkachenko, Alla Sidorova

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

#### РЕЗЮМЕ

**Введение:** Заболевания пародонта занимают второе место в мире по распространенности среди стоматологических заболеваний и имеют тенденцию к повсеместному распространению независимо от возраста, пола и места проживания. Согласно современной точке зрения воспалительные заболевания пародонта относятся к инфекционным хроническим воспалительным заболеваниям, поэтому, нормализация микрофлоры полости рта является неотъемлемым условием их рациональной терапии

**Цель исследования:** Повышение эффективности консервативного лечения хронического генерализованного пародонтита II и III степени тяжести с использованием в схеме лечения препарата на основе антисептика Troklosene.

**Материалы и методы:** Было обследовано и пролечено 34 пациента в возрасте от 45 до 55 лет, у которых был диагностирован хронический генерализованный пародонтит II и III степени тяжести. Все пациенты отмечали признаки заболевания на протяжении 3-15 лет. Пациенты исследуемой группы методом простой рандомизации были разделены на две подгруппы в зависимости от проводимого терапевтического лечения. 1-я подгруппа – 16 пациентов, которым проводилось лечение с дополнительным использованием препарата на основе антисептика Troklosene, 2-я подгруппа – 18 пациентов, которым проводилось лечение без использования данного препарата.

**Результаты:** Анализируя результаты после проведенного лечения у пациентов 1-й и 2-й подгруппы, отметили снижение показателей индекса РМА, индекса Грина-Вермильона, индекса кровоточивости. Патологическая подвижность зубов уменьшилась до I степени. Гигиеническое состояние полости рта характеризовалось у пациентов обеих подгрупп после лечения как удовлетворительное.

У пациентов 1-й подгруппы (с дополнительным использованием препарата на основе антисептика Troklosene) уже после 5-го посещения наблюдались признаки ремиссии, а во 2-й подгруппе (применение стандартной базовой терапии) после 7 посещений наблюдались признаки клинической ремиссии. При дополнительном применении препарата на основе антисептика Troklosene в отличие от традиционной терапии произошла смена бактериального соотношения микроорганизмов, что повлияло на достоверное уменьшение общей бактериальной массы.

**Выводы:** Лучшие результаты были получены в 1-й подгруппе, где наряду с применением стандартной базовой терапии, дополнительно применяли препарат на основе антисептика Troklosene. Введение в схему лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II и III степени тяжести препарата на основе антисептика Troklosene, способствовало устойчивому клиническому эффекту, о чем свидетельствует динамика клинических показателей и сокращение количества посещений. Так же отмечается изменение бактериального соотношения микроорганизмов с достоверным уменьшением за счет *Enterobacterium spp.* Для поддержания полученного результата рекомендуется в течение 7 дней после окончания лечения продолжить применение препарата на основе антисептика Troklosene с частотой 4 раза в сутки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** генерализованный пародонтит, лечение, препарат на основе антисептика Troklosene, биоценоз полости рта.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Periodontal diseases take second place in the world among dental diseases and tend to be ubiquitous regardless of age, sex and place of residence. According to the modern point of view inflammatory periodontal diseases refer to infectious chronic inflammatory diseases, therefore, the normalization of the microflora of the oral cavity is an essential condition for their rational therapy.

**The aim:** To increase the effectiveness of conservative treatment of chronic generalized periodontitis of the II-nd and III-rd severity using the medication based on the antiseptic Troklosene.

**Materials and methods:** 34 patients of age 45 to 55 years who were diagnosed with chronic generalized periodontitis of the II<sup>nd</sup> and III<sup>rd</sup> degree of severity were examined and treated. All patients reported signs of the disease for 3-15 years. Patients of the study group by simple randomization were divided into two subgroups, depending on the therapeutic treatment performed. The I-st subgroup - 16 patients treated with the additional use of the medication based on the antiseptic Troklosene, the II<sup>nd</sup> subgroup - 18 patients who were treated without using this drug.

**Results:** Analyzing the results after the treatment in the patients of the I-st and II-nd subgroup, they noted a decrease in PMA index, Green-Vermillion index, bleeding index. Pathological mobility of teeth decreased to the I degree. The hygienic condition of the oral cavity was characterized in patients of both subgroups after treatment as satisfactory. In patients of the I-st subgroup (with the additional use of the medication based on the antiseptic Troklosene), after the 5th visit there were signs of remission, and in the II<sup>nd</sup> subgroup (using standard base therapy), after 7 visits, there were signs of clinical remission. With the additional use of the drug based on the antiseptic Troklosene, in contrast to the traditional therapy, a change in the bacterial ratio of microorganisms occurred, which influenced a significant decrease in the total bacterial mass.

**Conclusion:** The best results were obtained in the I-st subgroup, where along with the standard base therapy, the supplement of based on the antiseptic Troklosene was used additionally. Introduction to the treatment regimen for patients with chronic generalized periodontitis with II and III severity of the drug based on the antiseptic Troklosene contributed to a stable clinical effect, as evidenced by the dynamics of clinical indicators and the reduction in the number of visits. Also, a change in the bacterial ratio of microorganisms with a significant decrease due to *Enterobacterium spp.* is noted. To maintain this result, it is recommended to continue the use of the drug based on the antiseptic Troklosene with a frequency of 4 times per day within 7 days after the end of treatment.

**KEY WORDS:** generalized periodontitis, treatment, medication based on the antiseptic Troklosene, oral biocenosis

Wiad Lek 2018, 71, 4, 855-860

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пародонта занимают второе место в мире по распространенности среди стоматологических заболеваний и имеют тенденцию к повсеместному распространению независимо от возраста, пола и места проживания пациентов [1,2,3,4,5,6].

Согласно данным ВОЗ (2000 г) интактный пародонт встречается лишь у 10% обследованных пациентов, пародонтит средней степени тяжести - в 25-45%, тяжелой степени - в 5-20% наблюдений, при этом, распространенность заболеваний пародонта в возрастной группе 35-44 лет по миру составляет 94,3% [7]. Научные данные подтверждают, что воспаление тканей пародонта ухудшает состояние всего организма в целом [8,6].

Такая распространенность, длительность и сложность лечения заболеваний тканей пародонта обуславливают первостепенность, важность и значение этой патологии в работе не только врача пародонтолога, но и стоматолога общей практики [9]. Актуальность совершенствования лечения связана не только с широкой распространенностью пародонтопатологии, но и с ее омоложением [10,11,12,13]. По данным ВООЗ 15-18-летние подростки в 55-89% случаев страдают от гингивита или начальной стадии генерализованного пародонтита [14,15].

Изучение литературы по проблеме медикаментозного лечения заболеваний тканей пародонта свидетельствует, что подавляющее большинство препаратов, используемых в пародонтологии, являются средствами этиотропной или симптоматической терапии. Наиболее широкое применение в арсенале врача-стоматолога находят антимикробные, противовоспалительные препараты и антисептики [16,17].

Согласно современной точке зрения воспалительные заболевания пародонта относятся к инфекционным хроническим воспалительным заболеваниям, поэтому, нормализация микрофлоры полости рта является неотъемлемым условием их рациональной терапии

[18]. И первое, с чем сталкивается стоматолог, решая вопрос о применении антибактериальной терапии – выбор антимикробного препарата [19].

Однако, применение указанных средств часто недостаточно для получения желаемого клинического эффекта. Так, например, большинство известных антибиотиков не оказывают выраженного бактерицидного действия на микрофлору полости рта или дают только временный эффект, который быстро прекращается после отмены препарата.

Кроме того, противовоспалительные средства имеют свойство тормозить репаративные процессы в тканях пародонта [20].

Достичь устранения отрицательного влияния противовоспалительных препаратов на ткани пародонта можно путем снижения их терапевтических концентраций с одновременным увеличением времени их контакта с тканями. Высокая биологическая активность и клиническая эффективность лекарственных средств пролонгированного действия отмечена в целом ряде исследований [21,22]. К сожалению, отсутствуют четкие показания к применению антимикробных лекарственных препаратов в зависимости от степени тяжести воспалительных явлений, иммунологического статуса и микрофлоры пародонтальных карманов. Обзор профессиональной литературы последних лет по проблеме совершенствования технологий лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, свидетельствует, что количество публикаций, посвященных клиническому применению новых лекарственных форм для терапии этих заболеваний значительно возросло.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было повышение эффективности консервативного лечения хронического ге-



нерализованного пародонтита II и III степени тяжести с использованием в схеме лечения водорастворимого препарата на основе антисептика Troklosene.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом клинических исследований были пациенты в возрасте от 45 до 55 лет, у которых был диагностирован хронический генерализованный пародонтит II и III степени тяжести. Все пациенты отмечали признаки заболевания на протяжении 3-15 лет. Всего было обследовано и пролечено 34 пациента. Пациенты исследуемой группы методом простой рандомизации были разделены на две подгруппы в зависимости от проведенного терапевтического лечения. 1-я подгруппа – 16 пациентов, которым проводилось лечение с дополнительным использованием препарата на основе антисептика Troklosene, 2-я подгруппа – 18 пациентов, которым назначалась традиционная схема лечения без использования данного препарата.

Пациентам обеих групп мы проводили клинические (опрос, осмотр, зондирование, перкуссия, пальпация) и специальные методы исследования. Подвижность зубов определялась общепринятым методом (по А.И. Евдокимову). Глубина пародонтальных карманов измерялась градуированным зондом. Состояние гигиены полости рта оценивалось по гигиеническим индексам Oral Hygiene Index Simplified (ОИ-С) по Green, Vermillion (1960). Для объективной оценки состояния тканей пародонта, динамики развития заболевания и эффективности проводимого лечения применялись индексы Papillare – marginale – alveolare (ПМА) в модификации Парма (Parma, 1966). Резистентность капилляров определяли по В.И. Кулаженко в модификации Л.Н. Дедовой. Состояние костной ткани пародонта оценивали методом панорамной рентгенографии.

Пациентам 1-ой и 2-й подгруппы исследуемой группы проводили стандартную базовую терапию, которая включала лечение кариеса и его осложнений, профессиональную гигиену полости рта, местную противовоспалительную терапию, устранение травматической окклюзии, выявление и устранение местных травмирующих факторов, предоставление рекомендаций по дальнейшему соблюдению гигиены полости рта и соответствующей диеты. Пациентам проводили традиционный закрытый юретаж пародонтальных карманов с интервалом в 3-4 дня.

Пациентам первой подгруппы, кроме стандартной базовой терапии, в комплексной терапии дополнительно применяли препарат, который представляет собой растворимые в воде шипучие таблетки на основе антисептика Troklosene (по 1 таблетке, растворенной в воде, 4 раза в день). Данный препарат разработан для дезинфекции полости рта и борьбы со всеми видами патогенных микроорганизмов.

Этот препарат разработан для обеспечения гигиены полости рта на всех этапах лечения заболеваний тканей пародонта и, в некоторых случаях заменяя,

по необходимости, назначение антибиотиков. Таким образом, применение данного препарата позволяет пациентам, которые имеют противопоказания к применению антибиотиков применять только полоскания с этим препаратом. Пробиотические микроорганизмы (бифидо-, лакто-, пропионбактерии и ряд стрептококков), которые разнопланово положительно влияют на защитные, адаптационные и обменно-трофические механизмы в макроорганизме остаются нетронутыми. При этом процесс лечения не приводит к образованию вредных соединений.

Всем пациентам проводили исследование биоценоза полости рта методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов.

Материал для исследования брали из пародонтальных карманов стерильными зондами в пробирку типа Епендорф объемом 1,5 мл. ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов ДНК-экспресс (ООО «ЛиТех», Россия). Исследование биоценоза полости рта проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), который предназначен для определения общей массы микроорганизмов биологического образца: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Mycoplasma genitalium + hominis*, *Candida spp.* С помощью специализированного программного обеспечения количество микроорганизмов рассчитывали как число геном-эквивалентов по типу (ГЭ/образец), выраженное в виде логарифма (lg) [23].

Забор материала на выявление *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Candida spp.* у пациентов исследуемой группы проводился до начала лечебных мероприятий. По окончании курса лечебных мероприятий проводился повторный забор материала содержимого пародонтальных карманов для оценки качества лечения и воздействия предлагаемой лекарственной формы препарата на основе антисептика Troklosene. Учитывался не только качественный и количественный состав микрофлоры, а также общая бактериальная масса.

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного метода вариационного анализа на персональном компьютере «ИВМ РС Pentium IV». Результаты исследования анализировали с использованием программ «Microsoft Excel 2003», «Statistica for Windows. Version 5.0», «NCSS 2004 «и» SPSS for Windows. Release 13.0». Для полуколичественных и качественных показателей рассчитывали непараметрический критерий U Манна-Уитни как непараметрический аналог t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обращении пациенты исследуемой группы жаловались на: кровоточивость десен (при

**Таблица I.** Клинические показатели, которые характеризуют состояние тканей пародонта у пациентов исследуемых групп в динамике лечения

Клинические индексы	Исследуемая группа до лечения (n=34)	1 подгруппа после лечения (n=16)	2 подгруппа после лечения (n=18)
Индекс Грина-Вермильона	1,9 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Индекс РМА	50,4 ± 2,3	17,1 ± 1,4	18,1 ± 1,2
Индекс кровоточивости	2,8 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,3

Примечание: n – количество пациентов.

Достоверность разницы между показателями у пациентов до и после лечения,  $P < 0,001$ .

**Таблица II.** Результаты лабораторных исследований пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (II и III степень тяжести) до лечения и данные показателей пациентов, которым проведено лечение

Показатели	Исследуемая группа до лечения (n=34)	1 подгруппа после лечения (n=16)	2 подгруппа после лечения (n=18)
Общая бактериальная масса	6,2±0,8	5,41±0,8	5,7±0,9
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,4±1,0	0±0	0±0
<i>Enterobacterium spp.</i>	4,7±0,6	3,8±1,3	4,6±0,5
<i>Streptococcus spp.</i>	4,6±1,3	4,5±1,0	4,6±1,0
<i>Gardnerella vaginalis/</i> <i>Prevotella bivia/</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	4,7м1,4	3,9±0,7	4,3±0,7
<i>Eubacterium spp.</i>	3,8±1,5	3,4±1,2	3,8±1,7
<i>Candida spp.</i>	1,5±1,7	0,8±1,4	1,3±1,8

Примечание: n – количество пациентов.

Достоверность разницы между показателями у пациентов до и после лечения,  $P < 0,001$ .

чистке зубов и употреблении твердой пищи) ощущение дискомфорта в деснах (зуд, жжение, болезненность) подвижность отдельных зубов; неудобство при смещении нижней челюсти в зубах антагонистах, неприятный запах из полости рта. Объективно: у всех больных выявлена гиперемия с цианотичным оттенком и отек межзубной и маргинальной, а в некоторых случаях и альвеолярной части десны, изменены контуры межзубных сосочков и маргинального края десны.

Для определения эффективности лечения нами было проведено сравнение клинических показателей до и после комплексной терапии.

В исследуемой группе до лечения индекс РМА составлял  $50,4 \pm 2,3\%$ , индекс Грина-Вермильона  $1,9 \pm 0,3$ , индекс кровоточивости  $2,8 \pm 0,1$  балла. Отмечалась патологическая подвижность зубов - I-III степени. Гигиеническое состояние полости рта характеризовалось как неудовлетворительное.

После проведенного лечения у пациентов 1-й и 2-й подгруппы отмечали следующие показатели: индекс РМА составлял  $17,1 \pm 1,4\%$  и  $18,1 \pm 1,2\%$  соответственно, что указывает на уменьшение воспалительных явлений более чем в 2,9 раз по сравнению с показателями этих же пациентов до лечения. Индекс Грина-Вермильона  $1,1 \pm 0,3$  и  $1,5 \pm 0,3$  соответственно. Индекс кровоточивости составил  $0,3 \pm 0,1$  бала для пациентов 1-й

подгруппы и  $0,6 \pm 0,3$  балла для пациентов 2-й подгруппы. Улучшение показателей индекса кровоточивости у пациентов 1 подгруппы почти в 9 раз и у пациентов 2 подгруппы в 5 раз при сравнении с показателями, которые были получены у пациентов исследуемой группы до лечения, указывает на существенное улучшение состояния сосудов микроциркуляторного русла тканей пародонта. Патологическая подвижность зубов уменьшилась до I степени. Гигиеническое состояние полости рта характеризовалось у пациентов обеих подгрупп после лечения как удовлетворительное.

Эффективность лечения пациентов также оценивали, учитывая количество посещений, необходимых для достижения положительного клинического результата, который предусматривал полное устранение субъективных и объективных признаков хронического воспаления.

У пациентов 1-й подгруппы уже после 5-го (5,16 дней), а во 2-й подгруппе после 7-го (7,09 дней) посещения наблюдались признаки клинической ремиссии, что свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

При определении эффективности лечения нами было проведено сравнение клинических и бактериальных показателей до и после лечения с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Как показали результаты исследования, после лечения достоверно уменьшился показатель общей

бактериальной массы с  $6,2 \pm 0,8$  до  $5,7 \pm 0,9$  ( $p=0,702$ ) во 2 подгруппе и до  $5,41 \pm 0,8$  ( $p = 0,044$ ) в 1 подгруппе. Очевидно, что столь значительное снижение общей бактериальной массы произошло за счет *Enterobacterium spp.*, которая после лечения снизилась до  $3,8 \pm 1,3$  ( $p = 0,048$ ) в 1 подгруппе и до  $4,6 \pm 0,5$  ( $p = 0,851$ ) во 2 подгруппе и *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* до  $3,9 \pm 0,7$  ( $p = 0,044$ ) в 1 подгруппе и до  $4,3 \pm 0,7$  ( $p = 0,048$ ) во 2 подгруппе. При дополнительном применении препарата на основе антисептика Troklosene в отличие от традиционной терапии произошла смена бактериального соотношения микроорганизмов, что повлияло на достоверное уменьшение общей бактериальной массы.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, введение в схему лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II и III степени тяжести препарата на основе антисептика Troklosene, способствовало устойчивому клиническому эффекту, о чем свидетельствует динамика клинических показателей и сокращение количества посещений. Так же отмечается изменение бактериального соотношения микроорганизмов с достоверным уменьшением за счет *Enterobacterium spp.* показателя до  $3,8 \pm 0,1,3$  в подгруппе с препаратом и до  $4,6 \pm 0,5$  в группе без препарата.

Для поддержания полученного результата мы рекомендовали пациентам продолжить применение препарата на основе антисептика Troklosene с частотой 4 раза в сутки в течение 7 дней после окончания лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beloklitskaya G.F., Pavlenko E.M. Parodontologicheskiy status lyudey pozhilogo i starchyego vozrasta [Parodontological status of people of elderly and senile age]. Modern stomatology. 2013; 2: 117-119.
2. Suhovaloets I. O., Matsko N. V. Vpliv sertsevo-sudinnoy patologiy na perebig zapalno-distrofichnih zahvoryuvan tkanin parodonta [Influence of cardiovascular pathology on the course of inflammatory and dystrophic diseases of periodontal tissues]. Clinical stomatology. 2014; 4: 18-21.
3. Zhulev E.N. Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zabolevaniy parodonta. In: Zhulev E.N. [Clinic, diagnosis and orthopedic treatment of periodontal diseases]. N. Novgorod: NGMA; 2003, p. 276.
4. Kudryavtseva, A.B. Osobennosti techeniya vospalitelnykh zabolevaniy parodonta u VICH-infitsirovannykh i obosnovanie mestnogo lecheniya: dis.kand. med. nauk. [Features of the inflammatory periodontal disease in HIV-infected patients and the rationale for local treatment: dis. honey. Sciences: 14.00.21, 14.00.16]. Moscow. 2004; 180.]
5. Higashi, Y. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients [Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients]. Hypertension. 2008; 51(2): 446-453.
6. Gengo R.J., Offenbacher S., Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. [Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms]. Am. Dent. Assoc. 2002; 133: 145-225.
7. Pochtarenko, V.A. Izuchenie vliyaniya geneticheskogo polimorfizma cheloveka na osobennosti techeniya vospalitelnykh zabolevaniy parodonta: dis. kand. med. nauk: [The study of the influence of human genetic polymorphism on the features of the course of inflammatory periodontal diseases] M. 2005; 120.
8. Gorbacheva, I.A. Svyaz zabolevaniy vnutrennih organov s vospalitelnyimi porazheniyami polosti rta [Communication of diseases of internal organs with inflammatory lesions of the oral cavity]. Parodontology. 2009; 3 (52): 3-7.
9. Tsepov L.M. Zabolevaniya parodonta: vzglyad naproblemu. In: Tsepov L.M. [Periodontal disease: a look at the problem] M: MEDPRESS-INFORM; 2006: 192 pp.
10. Eremenko, A.V. Kompleksnoe lechenie parodontita legkoy i sredney stepeni tyazhesti lekarstvennyimi kompozitsiyami na osnove poristoy gidroksiapatitnoy keramiki: avtoref. diskand. med. nauk: 14.00.21 [Complex treatment of periodontitis of mild and moderate severity with medicinal compositions based on porous hydroxyapatite ceramics] Volgograd. 2007; 24.
11. Grudyanov, A.I., Ovchinnikov V.V. Profilaktika vospalitelnykh zabolevaniy parodonta [Prevention of inflammatory periodontal diseases]. M.: MIA. 2007; 80.
12. Saakyan, M.Yu. Planirovanie stomatologicheskoy implantatsii u patsientov s zabolevaniem parodonta, oslozhnennymi chastichnoy poterey zubov [Planning dental implantation in patients with periodontal disease complicated by partial loss of teeth]. Nizhny Novgorod Medical Journal. 2008; 2: 111-112.
13. Orehova, L.Yu. Ispolzovanie adgezivnogo balzama «Asept» pri lechenii vospalitelnykh zabolevaniy parodonta [Use of adhesive balm «Asept» in the treatment of inflammatory periodontal diseases]. Parodontology. 2007; 3(44): 3-7.
14. Artyushkevich A. S. Klinicheskaya parodontologiya In: Artyushkevich A. S., Trofimova E. K. eds. [Clinical periodontics]. Uradzhai. 2002; 303.
15. Zhuravlev V.P., Shimova M.E., Shneyder O.L. Primenenie sovremennykh tehnologiy dlya optimizatsii lecheniya hronicheskogo generalizovannogo parodontita [Application of modern technologies for optimizing the treatment of chronic generalized periodontitis]. Proceedings of the All-Russian Congress "Stomatology of the Great Urals". Ekaterinburg. 2008; 15.
16. Humenyuk M.I. Osoblyvosti klinichnykh proyaviv patolohichnykh protsesiv parodonta u khvorykh na khronichne obstruktyvne zahvoryuvannya lehen [Features of clinical manifestations of pathological processes of periodontium in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Ukrainian Pulmonologica Journal. 2015; 1: 40-44.
17. Cutler C.W. Antigenpresentation and the role of dendritic cells in periodontitis [Antigenpresentation and the role of dendritic cells in periodontitis] Parodontology 2000. 2004; 35: 135-157.
18. Lukinykh L.M. Bolezniparodonta: klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika [Periodontal disease: a clinic, diagnosis, treatment and prevention]. N. Novgorod: NizhGMA. 2005; 322 p.
19. Runova, G.S. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya 25% gelya metronidazola dlya lecheniya parodontita [Clinico-laboratory substantiation of the use of 25% of metronidazole gel for the treatment of periodontitis]. Parodontology. 2008; 1(46): 66-69.
20. Shandyba S. I. Osoblyvosti provedennya regenerativno-rekonstruktyvnykh vtruchan' pry heneralizovanomu parodontyti u khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu avtoref. dys. . kand. med. nauk. [Features of regenerative-reconstructive intervention with generalized periodontitis in patients with type 2 diabetes] Poltava. 2016; 20.

21. Tsepov L. M. Dyahnostyka y lechenye zabolevanyu parodonta. In: Tsepov L. M., Nykolaev A. Y. [Diagnosis and treatment of periodontium]. M. MEDPressinform. 2002; 192.
22. Chaffee V. W. Association between chronic periodontal disease and obesity. A systematic review and meta - analysis / B.W. Chaffee, S.J. Weston // J.Periodontol.-2010.-Vol.81, 12.-P.1708-1724.
23. Kaydashev I.P., Shlikova O. A., Vesnina L.E. et al. Sposib vikoristannya multipleksnoyi polimeraznoyi lantsyugovoyi reaktsiyi dlya viznachennya parodontopatogennoyi flori. [Method of using multiplex polymerase chain reaction to determine periodontal pathogenic flora] Ukraine of the patent of VSIA "UMSA". 12.12.2011; 23.

*Исследование является фрагментом НИР ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» «Морфофункциональные особенности тканей ротовой полости и их влияние на проведение лечебных мероприятий и выбор лечебных материалов» – регистрационный № 01145U001112.*

**Конфликт интересов:**

*Автора не заявляют о конфликте интересов*

---

**АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Елена Павленкова**

пер. Давыдовского д. 15а, кв. 23, 36000, Полтава, Украина

тел: +380503041806

e-mail: Pavlenkovaev@ukr.net

**Прислана:** 18.01.2018

**Утверждена:** 01.06.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## DYNAMICS OF CONTENT OF SOME MINERALS IN TEENAGERS WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC TONSILLITIS

ZMIANY ZAWARTOŚCI NIEKTÓRYCH SKŁADNIKÓW MINERALNYCH U MŁODZIEŻY Z CHOROBYMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO JAKO PODŁOŻE ROZWOJU PRZEWLEKŁEGO ZAPALENIA MIGDAŁKÓW PODNIEBIENNYCH

Olexander I. Smiyan, Andrii M. Loboda, Yuliia A. Manko, Tatiana P. Bynda, Sergiy V. Popov, Viktoriia O. Petrashenko, Petro I. Sichnenko, Oksana K. Romaniuk, Viktoriia A. Gorbas, Mykola P. Zagorodnii, Kateryna O. Smiian-Horbunova, Viktor V. Kosarchuk, Olena L. Ovsianko, Maria V. Kolesnikova  
SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic diseases of the upper respiratory tract in children and teenagers, such as chronic tonsillitis is quite common in pediatric populations, accompanied by changes in reactivity, causing a risk of complications. Due to the fact that the child's body resistance to acute infectious diseases depends on the sufficiency of trace elements, then at present stage greatly increased interest in deeper study of exchange of macro- and microelements in the human body in normal and pathological conditions.

**The aim:** To study the dynamics of zinc, iron, potassium and magnesium in adolescents with disorders of the cardiovascular system with chronic tonsillitis.

**Materials and methods:** It was examined 63 patients with chronic tonsillitis, among them- 31 children suffer from chronic tonsillitis off-damage to the cardiovascular system (I group), 32 patients with disorders of the cardiovascular system against the background of chronic tonsillitis (II group). The content of trace elements zinc, iron, minerals potassium and magnesium was analyzed. The measurement and calculation were done according to AAS-SPECTR program. Analysis and statistics treatment was done on using application programs STATISTICA 7.0 and MS Excel XP.

**Results:** In result of investigation it was found a violation of trace element composition in the blood serum. Thus, in patients with chronic tonsillitis without cardiovascular system damage during hospitalization was observed a significant decrease in the concentration of iron to  $(15,47 \pm 1,12)$  mmol/l. Similar changes were observed with the concentration of zinc in the blood serum. In patients with chronic tonsillitis without cardiovascular system damage during hospitalization was observed a significant decrease in the concentration of iron to  $(15,47 \pm 1,12)$  mmol/l. Similar changes were observed with the concentration of zinc in the blood serum of patients of I groups during hospitalization  $(10,89 \pm 0,57)$  mmol/l and was significantly lower compared with the data of healthy children  $(18,40 \pm 0,71)$  mmol/l ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** It should be noted that children with tonsillogene cardiac lesions during hospitalization have a significant decreasing in the level of magnesium compared with indicators of children without pathology of the cardiovascular system. After treatment, the normalization of trace elements iron, zinc, magnesium did not happen, moreover, significant changes were observed in patients with heart disease against the background of chronic tonsillitis.

**KEY WORDS:** children, chronic tonsillitis, cardiovascular system, microelement

Wiad Lek 2018, 71, 4, 861-864

### INTRODUCTION

Chronic diseases of the upper respiratory tract in children and teenagers, such as chronic tonsillitis is quite common in pediatric populations, accompanied by changes in reactivity, causing a risk of local and general complications. Thus, the share in the structure of chronic tonsillitis ENT pathology is 25-35%, both in children and adults. This is caused by the high incidence of SARS, socio-economic reasons: deteriorating conditions and quality of life, migration, technological overload, living in ecologically unfavorable regions, breach adaptation to environmental pollution, untimely adequate treatment [1].

It should be noted that the existence of lymphogenous tonsils ties with distant organs at intercellular connections

in the creation and regulation of the immune barrier explains the prevalence of toxic, metabolic, allergic and immunoreactive changes in children with chronic tonsillitis.

Due to the fact that the child's body resistance to acute infectious diseases depends on the sufficiency of trace elements, then at present stage greatly increased interest in deeper study of exchange of macro- and microelements in the human body in normal and pathological conditions. Features of mineral metabolism are important to the functioning of all systems and organs of the child's body. Particular attention should be paid to the impact of macro and micronutrients on the state of the immune and cardiovascular system in children with chronic tonsillitis [2,3].

## THE AIM

The aim of this work was to study the dynamics of zinc, iron, potassium and magnesium in adolescents with disorders of the cardiovascular system with chronic tonsillitis.

## MATERIALS AND METHODS

To study the characteristics of mineral metabolism in patients with chronic tonsillitis in the dynamics of the disease were examined 63 patients within 1-2 days of hospitalization and 25 children after standard therapy (within 12-14 days). The I group included 31 children suffering from chronic tonsillitis without cardiovascular system disease, the II group consisted of 32 patients with pathology of the cardiovascular system against the background of chronic tonsillitis. The number of control group was made up of 20 almost healthy children representative by age and gender.

Determination of concentration of trace elements of iron, zinc, magnesium microelements in blood serum was measured by atomic absorption spectrophotometry.

The measurement and calculation were done according to AAS-SPECTR program. Analysis and statistics treatment was done on the Personal Computer using application programs STATISTICA 7.0 and MS Excel XP. Parametric and nonparametric statistic methods were used in case of their acceptance by medico biological researchers.

Also, we have provided the requirements of the principles of bioethics and drafted a protocol in accordance with the basic principles of the Helsinki Declaration.

## RESULTS AND DISCUSSION

In result of investigation it was found a violation of trace element composition in the blood serum of children with chronic tonsillitis in the form of lower concentrations of iron and zinc in I and II children groups and magnesium in patients of II group (Table I).

Thus, in patients with chronic tonsillitis without cardiovascular system damage during hospitalization was observed a significant decrease in the concentration of iron to  $(15,47 \pm 1,12)$  mmol/l compared with the data of healthy children  $((20,28 \pm 1,37)$  mmol/l) ( $p < 0.05$ ), but its level was within the age rules. On the 12-14<sup>th</sup> days of standard therapy iron content in serum of patients did not change  $((15,68 \pm 1,23)$  mmol/l) ( $p > 0.05$ ) and differed from the control group ( $p < 0.05$ ).

Similar changes were observed with the concentration of zinc in the blood serum in patient of I groups during hospitalization was  $(10,89 \pm 0,57)$  mmol/l and was significantly lower compared with the data of healthy children  $(18,40 \pm 0,71)$  mmol/l ( $p < 0.05$ ). After the standard treatment of zinc dynamics was not observed ( $p > 0.05$ ). Reduction of microelements in the blood may indicate a compromised immune status, because zinc is the main bioelements involved in the functioning of the immune system.

Thus, in patients with chronic tonsillitis without cardiovascular system damage during hospitalization was observed a significant decrease in the concentration of

iron to  $(15,47 \pm 1,12)$  mmol/l compared with the data of healthy children  $((20,28 \pm 1,37)$  mmol/l) ( $p < 0.05$ ), but its level was within the age rules. After standard therapy iron content in the blood serum of patients did not change  $((15,68 \pm 1,23)$  mmol/l) ( $p > 0.05$ ) and differed from the control group ( $p < 0.05$ ).

Similar changes were observed with the concentration of zinc in the blood serum of patients of I groups during hospitalization  $(10,89 \pm 0,57)$  mmol/l and was significantly lower compared with the data of healthy children  $(18,40 \pm 0,71)$  mmol/l ( $p < 0.05$ ). After the standard treatment zinc dynamics was not observed ( $p > 0.05$ ). Reduction of microelements in the blood may indicate a compromised immune status, because zinc is the main bioelements involved in the functioning of the immune system.

In II group patients before treatment iron levels was  $15,01 \pm 1,01$  mmol/l ( $p < 0.05$ ), zinc -  $(9,57 \pm 0,58)$  mmol/l ( $p < 0.05$ ) compared with indicators of the control group. After treatment, the concentration of these micronutrients remained low and values different from individuals without disease.

Iron deficiency of the respondents with chronic tonsillitis may be as a result of intestinal dysbiosis, where we determine reduction of absorption of microelements and transferrin, iron metabolism disorders due to pubertal hormonal imbalance and increased demand during its intensive growth of the child's body. In addition, lower iron concentration in the blood serum may indirectly indicate a lack of cellular and humoral immunity of patients with chronic tonsillitis [4, 5]. Reduction of zinc, in turn, may contribute to compromised immune status, because zinc is a major bioelements involved in the functioning of the immune system [6, 7].

In analyzing the content of potassium and magnesium in the blood serum of patients of I group, was found that levels of referred above trace elements did not differ from these healthy children and did not change in the dynamics of treatment.

In patients with secondary cardiomyopathy potassium concentration was within the values of the control group both before and after treatment  $((4,45 \pm 0,10)$  mmol/l  $(4,47 \pm 0,17)$  mmol/l, respectively) ( $p > 0.05$ ). Along with the fact in the first days of therapy has been a significant decrease in magnesium up to  $(0,79 \pm 0,05)$  mmol/l, in contrast to the values I and control groups  $((1,11 \pm 0,06)$  mmol/l  $(1,13 \pm 0,08)$  mmol/l, respectively) ( $p < 0.05$ ). After the standard treatment in patients with II group concentration of magnesium remained fairly low  $((0,88 \pm 0,05)$  mmol/l) ( $p > 0.05$ ) and differed from the values of people without disease. The mentioned changes may affect the metabolic processes in the heart, because magnesium is an important element for the normal functioning of cells of the myocardium. In addition, lower magnesium in blood serum in children with secondary cardiomyopathy of tonsillo gene origin may be associated with malabsorption in the intestines on the background of dysbiotic processes of the patients [8].

Thus, the analysis of microelement serum balance in children with chronic tonsillitis, showed a significant decrease in the concentration of iron and zinc in the first days of hospitalization in both groups of respondents, and there were no

**Table I.** The dynamics of trace element composition in children with chronic tonsillitis of I and II studied groups,  $M \pm m$ 

ME	I Group		II Group		Almost healthy children (n=20)
	before treatment (n=31)	after treatment (n=15)	before treatment (n=32)	after treatment (n=10)	
	1	2	3	4	
Iron, mmol/l	15,47±1,12 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-5} < 0,05$	15,68±1,23 $p_{2-4} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$	15,01±1,01 $p_{3-4} > 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$	15,48±1,58 $p_{4-5} < 0,05$	20,28±1,37
Zinc, mmol/l	10,89±0,57 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-5} < 0,05$	11,12±0,83 $p_{2-4} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$	9,57±0,58 $p_{3-4} > 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$	10,03±1,06 $p_{4-5} < 0,05$	18,40±0,71
Magnesium, mmol/l	1,11±0,06 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-5} > 0,05$	1,12±0,07 $p_{2-4} > 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$	0,79±0,05 $p_{3-4} > 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$	0,88±0,05 $p_{4-5} < 0,05$	1,13±0,08
Potassium, mmol/l	4,53±0,10 $p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{1-5} > 0,05$	4,48±0,12 $p_{2-4} > 0,05$ $p_{2-5} > 0,05$	4,45±0,10 $p_{3-4} > 0,05$ $p_{3-5} > 0,05$	4,47±0,17 $p_{4-5} > 0,05$	4,49±0,13

Notes: p – reliability differences;

$p_{1-2}, p_{3-4}$  – between indicators in the same group before and after treatment;

$p_{1-3}, p_{2-4}$  – between indicators in the I and II groups before and after treatment;

$p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-5}, p_{4-5}$  – between indicators of sick children before and after treatment and control group data.

changes in the dynamics of treatment. Mentioned changes may indicate a reduction of micronutrient absorption in the intestine to dysbiotic background processes as well as the possibility of a specific breach of the immune system in children surveyed. In studying the concentration of macronutrients installed significant decrease in magnesium in patients of II group, compared to those of control group I and that may indicate a violation of metabolic processes in cells of the myocardium patients with secondary cardiomyopathy [7].

Studies by other authors also indicate a relationship between the decrease in blood serum of zinc and iron with the state of immunity in children. Thus, the study in children with chronic tonsillitis, was found iron and zinc deficiency can result from violations of the intestinal microflora, in which the reduced absorption of minerals and transferrin, and in relation to pubertal hormonal imbalances and increased need for iron the period of intensive growth of the child's body. In addition, reducing the concentration of iron in the blood serum may indirectly indicate a insufficiency of cellular and humoral immunity of patients with chronic tonsillitis. Reduction of zinc may contribute to compromised immune status, because zinc is a basic bioelements involved in the functioning of the immune system [7, 8, 9, 10].

Along with those in patients with chronic tonsillitis and cardiac pathology at the hospitalization has been a reduction of Magnesium opposed to the values I and control groups was maintained and after standard treatment. According Marushko V. (2013), Zhernosek VF (2015) identified chang-

es may affect the metabolism of the heart, because magnesium is an important element for the normal functioning of cells of the myocardium. In addition, decreased serum magnesium in children with secondary cardiomyopathy may be associated with malabsorption in the intestines on the background dysbiotic processes in patients [9, 10].

Thus, the results obtained in the study should be considered when choosing the appropriate treatment for the prevention of disorders of mineral metabolism, and in turn, improve the flow of chronic tonsillitis and secondary cardiac lesions in adolescents.

## CONCLUSIONS

1. The analysis of the composition of micro and macro serum in children with chronic tonsillitis, during hospitalization showed a significant reduction in the concentration of iron and zinc in both groups of patients, and reduced magnesium levels in patients with lesions of the cardiovascular system on the background of chronic tonsillitis compared with indicators healthy children. The concentration of potassium in children with chronic tonsillitis in I and II groups did not change and stayed within the meaning of the control group both before and after treatment.
2. After the standard treatment, concentrations of iron and zinc in both groups, and magnesium in children the second group remained at a low level and different from the similar indicators of children without cardiac disease.

## REFERENCES

1. Todorović MM, Zvrko EZ. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2013; 13:230–236.
2. Demirci, Ş., Tüzüner, A., Cengiz, C. et al. Are vitamins and trace elements important in children with chronic and recurrent tonsillitis. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2016; 36(1): 36-39.
3. Reyan A. Mohamed, Abdelmula M. Abdalla. Assessment of serum zinc level in Sudanese patients with chronic tonsillitis infection in Khartoum state. *JMSCR.* 2017; 05(08): 26632-26636.
4. Kumar, V., Choudhry, V.P. Iron deficiency and infection. *Indian Journal of Pediatrics.* 2010; 77(7): 789-793.
5. Somuk, B.T., Sapmaz, E., Soyaliç, H. et al. Evaluation of iron and zinc levels in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery.* 2016; 37(2): 116-119.
6. Chasapis, C.T., Spiliopoulou, C.A., Loutsidou et al. Zinc and human health An update. *Archives of Toxicology.* 2012; 86(4): 521-534.
7. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev.* 2015; 14:277: 285-289.
8. Smiyan O.I., Mozghova U. A., Popov S.V. et al. Dynamika vmistu deiakykh mineraliv u pidlitkiv iz patolohiiu sertsevo-sudynnoi systemy na tli khronichnoho tonzylitu. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal.* – 2017; 4(103): 404-408.
9. Bynda T.P., Romaniuk O.K., Sichenko P.I. et al. Stan imunnoi systemy u ditei z tonzylhennymy urazhenniamy sertsevo-sudynnoi systemy. *Likarska sprava.* 2013; 2 : 89-93.
10. Mozghova U. A., Bynda T.P., Romaniuk O.K. et al. Znachennia ultrazvukovoho doslidzhennia v diahnozytsi tonzylhennykh urazhen sertsevo-sudynnoi systemy u ditei. *Pediatriciia, akusherstvo, hinekolohiia.* 2012; 4(452): 19-23.

*The initiative research work «Regional features of the state of health and levels of morbidity among children» (0117U004937), the term of implementation till 2020, the head professor Olexander Smiyan, is carried out at Sumy State University.*

### **Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

### **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

#### **Olexander Smiyan**

Department of Pediatrics, Medical Institute

Sumy State University

Zalyvnaia street 7/48, Sumy, Ukraine

tel: +380506316005

e-mail: smiyana@ukr.net

**Received:** 26.02.2018

**Accepted:** 29.05.2018



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ПОШИРЕНІСТЬ ГОСТРОГО СИМПТОМАТИЧНОГО ЕПІЛЕПТИЧНОГО НАПАДУ ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

### PREVALENCE OF ACUTE SYMPTOMATIC SEIZURE AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Олеся І. Боровик, Тарас О. Студеняк

КАФЕДРА НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ ТА ПСИХІАТРІЇ, МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ, УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

Olesya I. Borovik, Taras O. Studeniak

DEPARTMENT OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, MEDICAL FACULTY, UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY, UZHGOROD, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** Гострий симптоматичний епілептичний напад (ГСЕН) є частим ускладненням інсульту. Напади можуть асоціюватися з негативним прогнозом щодо життя пацієнта. На сьогодні профілактичне призначення антиконвульсантів при інсульті вважають недоцільним. Однак дане питання є дискусійним для окремих груп пацієнтів.

**Мета:** Дослідити поширеність ГСЕН в різних групах пацієнтів з геморагічним інсультом та виявити предиктори розвитку епілептичних нападів у цих пацієнтів.

**Матеріали та методи:** Проведено аналіз перебігу геморагічного інсульту в 305 пацієнтів, серед яких - 127 пацієнтів з субаракноїдальним крововиливом (САК) внаслідок розриву аневризми судин головного мозку та 178 пацієнтів з геморагічним інсультом неаневризматичної етіології.

**Результати:** Із 127 пацієнтів з геморагічним інсультом внаслідок САК у 12 пацієнтів спостерігалися судоми на початку захворювання, причому у 4 з 12 пацієнтів САК закінчився летально, що складає 28.5% від всіх летальних випадків, зафіксованих у групі пацієнтів з САК. У групі пацієнтів з судомами у 10 пацієнтів (83.3%) аневризми локалізувалися в ділянці переднього напівкільця артеріального кола мозкового кровообігу. Із 178 пацієнтів з геморагічним інсультом неаневризматичної етіології у 11 пацієнтів спостерігалися судоми на початку захворювання. Тільки у одного пацієнта з 72 при медіальній локалізації геморагічного інсульту були виявлені судоми.

**Висновки:** Встановлено, що поширеність ГСЕН при геморагічному інсульті складає 7.5%: у групі пацієнтів з САК – 9.5%, у пацієнтів з геморагічним інсультом неаневризматичної етіології – 6.2%. Судомний напад в дебюті САК є несприятливим прогностичним фактором і асоціюється із підвищеною смертністю. Локалізація аневризми в передньому напівкільці артеріального кола мозкового кровообігу та латеральна локалізація геморагічного інсульту пов'язуються з підвищеним ризиком розвитку ГСЕН.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** Геморагічний інсульт, епілепсія, субаракноїдальний крововилив (САК), гострий симптоматичний епілептичний напад (ГСЕН), антиконвульсанти.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Acute symptomatic seizure (ASS) is a most frequently complication after a stroke. Seizures could be associated with the worse outcome. Nowadays the prophylactic antiepileptic treatment after the stroke is not advisable. However this question have to be discussed in a particular groups of patients.

**The aim:** To study the prevalence of ASS in the particular groups of patients after intracerebral hemorrhage as well as to determine the predictors of the seizure occurrence in these groups of patients.

**Materials and methods:** The retrospective analysis of the clinical features of intracerebral hemorrhage for 305 patients was performed. Among them there were 127 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage as well as 178 patients were with nonaneurysmal intracerebral hemorrhage.

**Results:** In 12 patients from 127 with subarachnoid hemorrhage were occurred onset seizures. 4 patients from 12 with subarachnoid hemorrhage died (28.5% of all deaths in the group of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH)). In the group of patients with seizures 10 of them had aneurysm in anterior part of Willis's Circle. In 11 patients from 178 with nonaneurysmal intracerebral hemorrhage occurred onset seizures. Only one patient from 72 with medial localization of intracerebral hemorrhage had seizures.

**Conclusions:** Prevalence of ASS after intracerebral hemorrhage reaches 7.5%, in the group of patients with SAH – 9.5%, in the group of patients with intracerebral nonaneurysmal hemorrhage – 6.25%. Initial seizures at the onset of subarachnoid hemorrhage is an unfavorable prognostic criteria and is associated with higher mortality. Localization of aneurysm in anterior part of Willis's Circle and lateral localisation of intracerebral hemorrhage are associated with a higher risk of the ASS development.

**KEY WORDS:** intracerebral hemorrhage, epilepsy, subarachnoid hemorrhage (SAH), acute symptomatic seizure (ASS), antiepileptic drugs

Wiad Lek 2018, 71, 4, 865-868

#### ВСТУП

Цереброваскулярні захворювання давно розглядаються як етіологічний фактор епілепсії. На сьогодні вони ви-

знані як найчастіша причина епілепсії у людей літнього віку. Дані про поширеність епілепсії у цих пацієнтів є різноманітними в залежності від методів досліджень,

**Таблиця І.** Основні клініко-нейровізуалізаційні показники пацієнтів з ГСЕН при САК

№	ВОНШ (WFNS)	Шкала Хант-Хесс (Hunt-Hess)	ШКГ (GCS)	Шкала Фішера (Fisher Scale)	Вік	ГШВ, ранній прогноз (GOS, early outcome)
1	1	I	156.	4	66	5
2	4	IV	126.	4	63	5
3	2	III	146.	1	26	5
4	4	IV	116.	3	33	5
5	1	I	156.	2	32	5
6	-	-	156.	4	33	4
7	4	II	126.	2	54	5
8	1	I	156.	2	39	5
9	1	I	156.	2	18	1
10	3	III	136.	4	75	1
11	1	I	156.	3	36	1
12	1	II	156.	4	36	1

**Таблиця ІІ.** Локалізація мішководних аневризм мозкового артеріального кола кровообігу

ПМА (ACA)	ПСполА (AnterComA)	СМА/ВСА/Очна (MCA/ICA/OphA)	ЗМА/ЗСполА (PCA/PostComA)	ЗНМА (PICA)	БА (BA)	Множинні аневризми
4 (2.7 %)	38 (26.4 %)	54 (37.5 %)	8 (5.5 %)	5 (3.5 %)	10 (6.9 %)	8 (5.5 %)

Примітка: ПМА (передня мозкова артерія) – a.cerebralanterior;

ПСполА (передня сполучна артерія) – a.communicans anterior;

СМА/ВСА/Очна (середня мозкова артерія/внутрішня сонна артерія/очна артерія) – a.cerebri media /a.cerebri interna/a.ophthalmica;

ЗМА/ЗСполА (задня мозкова артерія/задня сполучна артерія) – a.cerebri posterior / a.communicans posterior;

ЗНМА (задня нижня мозочкова артерія) – a. Cerebellaris posterior inferior;

БА (базилярна артерія) – a.basilaris

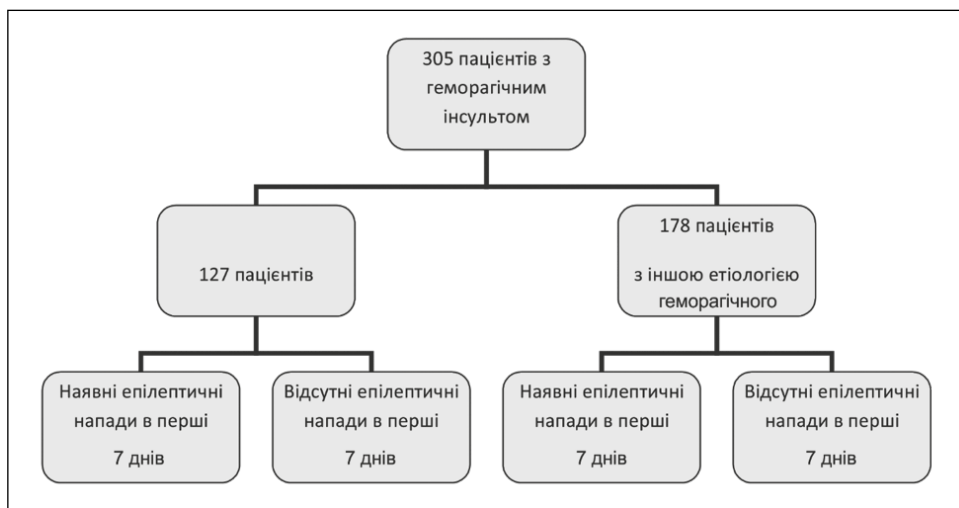
складу груп пацієнтів, діагностичних критеріїв та тривалості спостереження, причому ці дані є різними для геморагічного та ішемічного інсульту. Постінсультні судоми часто класифікують на “ранні” та “пізні”. Під “ранніми” мають на увазі напади, які виникли в перші 7 днів після інсульту і, в принципі, розцінюються як безпосередні симптоми інсульту і класифікуються як ГСЕН. За даними різних досліджень від 4.2% до 6.1% пацієнтів з інсультами мають судоми в перший тиждень після церебральної катастрофи [2]. При геморагічних інсультах, згідно даних різних досліджень [1-7], цей показник є дещо вищим. У 5-12% пацієнтів ГСЕН розвиваються протягом першого тижня після інсульту [1, 3]. При подальшому спостереженні протягом двох років у 8-10% пацієнтів після геморагічного інсульту розвивається симптоматична епілепсія [4, 6]. Ранні судоми виникають внаслідок різких структурних змін мозку, порушень гомеостазу та тимчасової деполаризації. На відміну від цього пізні судоми виникають внаслідок нейрональної реорганізації та утворення епілептогенного фокусу. В подальшому цим пацієнтам встановлюється діагноз симптоматичної епілепсії [5, 7]. На сьогодні у випадку ГСЕН відсутні чіткі критерії – яким пацієнтам і за яких умов проводити профілактичну терапію антиконвульсантами.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даної роботи є вивчення поширеності ГСЕН у пацієнтів з геморагічним інсультом, у різних підгрупах пацієнтів в залежності від етіології інсульту, а також виявлення предикторів розвитку епілептичних нападів для виділення групи пацієнтів, які потенційно потребують профілактичної терапії антиконвульсантами.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

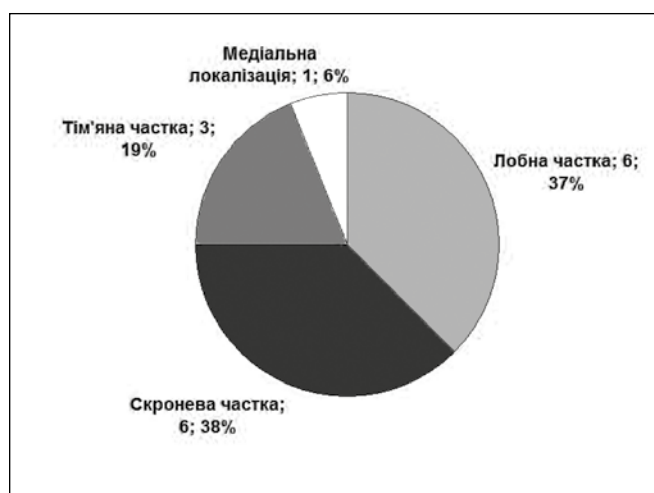
Нами було проведено ретроспективний аналіз перебігу геморагічного інсульту в 305 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології в м. Ужгород у період з січня 2010 року по грудень 2016 року. Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від етіології інсульту: 127 з САК внаслідок розриву аневризми судин головного мозку та 178 з геморагічним інсультом іншої етіології. Усі пацієнти проходили загально-клінічні та нейровізуалізаційні (спіральна комп'ютерна томографія, ангіографія) обстеження і оцінювалися за різноманітними шкалами: WFNS, Hunt-Hess, Fisher scale, GCS та GOS. Крім того, проводилися порівняння двох груп щодо поширеності епілептичних нападів в гострий період захворювання, аналіз потенційних



**Рисунок 1.** Поширеність ГСЕН у пацієнтів з геморагічним інсультом різної етіології.



**Рисунок 2.** Локалізація неаневризматичного геморагічного інсульту у пацієнтів без ГСЕН.



**Рисунок 3.** Локалізація неаневризматичного геморагічного інсульту у пацієнтів з ГСЕН.

предикторів розвитку епілептичних нападів, а також вивчався вплив епілептичних нападів на клінічний вихід пацієнтів.

Статистичну обробку даних виконано за допомогою електронних таблиць Excel Windows-2003, які входять у пакет програм Microsoft Office 2003, та програми «STATISTICA». Статистичний аналіз матеріалів, зведення результатів та узагальнення висновків виконані методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин (мода, медіана, середнє арифметичне) і середньої похибки (М) з оцінюванням достовірних значень за t-критерієм Стюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Персона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. За мінімальний поріг вірогідності прийнято значення  $p < 0.05$ .

Співвідношення чоловіків до жінок (64 до 63, відповідно) в групі САК внаслідок розриву аневризми судин головного мозку становило 1:1. В групі геморагічного інсульту неаневризматичної етіології співвідношення чоловіків до жінок (95 до 63, відповідно) склало 1.5:1.0. Більша частина пацієнтів була працездатного віку. В групі САК 99 (78.0%) пацієнтів були віком молодше

60 років. В групі неаневризматичного крововиливу ця група складала 114 (64.0%) пацієнтів. Основним етіологічним фактором інсульту у групі пацієнтів з неаневризматичним крововиливом була нелікована гіпертонічна хвороба у 112 (62.9%) пацієнтів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Із 127 пацієнтів з геморагічним інсультом внаслідок САК у 12 пацієнтів спостерігалися судоми на початку захворювання. У кожного 14-го пацієнта епілептичний напад був першим клінічним симптомом хвороби. Поширеність епілептичних нападів складала відповідно 9,5%. При цьому у 4 з 12 пацієнтів САК закінчився летально (1 за шкалою Glasgow Outcome Scale), що складає 28,5% всіх летальних випадків зафіксованих у групі пацієнтів з САК. Основні клініко-нейровізуалізаційні характеристики пацієнтів з ГСЕН при САК наведені у Таблиці I.

Слід зазначити, що у всіх пацієнтів, які померли, смерть наступила від повторного САК на фоні повторних судом. Однак, в даній ситуації є дискусійним

– чи судоми призвели до повторного крововиливу, чи повторний крововилив призвів до судом.

Нами було проведено порівняння середнього балу виходу пацієнтів (GOS) у групі, де пацієнти мали судоми (12 пацієнтів) та у групі без судом (115 пацієнтів). Середній показник GOS у групі без судом становив 4,1, тоді як у групі пацієнтів з судомами в дебюті захворювання становив 3,6. Останнє, на нашу думку, свідчить про те, що судоми є прогностично несприятливим фактором щодо хорошого виходу при САК. Не виявлено зв'язку між розвитком ГСЕН та оцінкою по шкалам Hunt-Hess, WFNS, GCS та Fisher. У досліджуваній нами групі дані шкали не впливали на можливість розвитку епілептичного нападу.

Розподіл аневризм по локалізації наведено в таблиці II. Більша частина пацієнтів мали аневризми переднього напівкільця артеріального кола кровообігу (ACA/AnterComA/MCA/ICA/OphtA) судин головного мозку, причому сумарно в цій локалізації було розташовано 96 (75.6%) аневризм. У групі пацієнтів з судомами 10 (83.3%) з 12 аневризм були виявлені в цій же локалізації, у одного пацієнта була виявлена аневризма задньо-нижньої мозочкової артерії, ще у одного пацієнта - множинні аневризми (обидві в ділянці переднього напівкільця).

Із 178 пацієнтів з геморагічним інсультом неаневризматичної етіології у 11 пацієнтів спостерігалися судоми на початку захворювання. Відповідно поширеність ГСЕН становила 6,2% і на відміну від пацієнтів з САК наявність епілептичних нападів в дебюті захворювання не пов'язувалася з підвищеним рівнем смертності. На відміну від групи пацієнтів з САК судоми не завжди були першим клінічним симптомом. Поширеність судом у пацієнтів з геморагічними інсультами різної етіології наведено на рисунку 1.

Крім того, нами було проведено порівняння розподілу по локалізації крововиливу між пацієнтами, які мали ГСЕН в дебюті геморагічного інсульту неаневризматичної локалізації, та пацієнтами, які його не мали (рисунки 2 та 3). Як видно з діаграм, основною різницею між групами є те, що при медіальній локалізації крововиливу ГСЕН практично ніколи не трапляється. Навпаки, латеральна локалізація геморагічного інсульту сприяє розвитку епілептичних нападів. Слід зазначити, що у одного пацієнта крововилив міг локалізуватися більш, ніж в одній частці головного мозку.

Також нами було проведено порівняння розміру неаневризматичного геморагічного інсульту в групі пацієнтів з ГСЕН в дебюті та в групі без епілептичних нападів. Середній діаметр крововиливу становив 47.0 мм та 46.8 мм, відповідно. Достовірної різниці в розмірах крововиливу в досліджуваних групах не виявлено.

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що поширеність ГСЕН при геморагічному інсульті складає 7.5%: у групі пацієнтів з САК – 9.5%, у пацієнтів з геморагічним інсультом неаневризматичної етіології – 6.2%. У 223 пацієнтів (73.1%) геморагічний інсульт відбувся у віці менше 60 років. Із 178 пацієнтів з геморагічним інсультом неаневризматичної етіології у 112 пацієнтів інсульт відбувся на фоні нелікованої гіпертонічної хвороби. Виявлено, ГСЕН при САК трапляється частіше при локалізації аневризми в передньому напівкільці артеріального мозкового кола кровообігу і асоціюється з поганим клінічним прогнозом. Латеральна локалізація крововиливу при геморагічному інсульті неаневризматичної етіології пов'язується з більшою ймовірністю розвитку епілептичного нападу в гострий період, ніж медіальна локалізація. Крім того, не виявлено зв'язку між розмірами інсультгематоми та ймовірністю розвитку ГСЕН.

## ЛІТЕРАТУРА

1. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, risk factors and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update. *Journal Stroke*. 2017;19(1):3–10.
2. Myint PK, Staufenberg EFA, Sabanathan K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(971):568–572.
3. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke Seizures. *Archives of Neurology*. 2002;59(2):195–201.
4. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57:200–206.
5. Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2016;9(5):424–435.
6. Buelau P, Buelau B. Epilepsie nach Schlaganfall. *NeuroGeriatric*. 2005;2(2):57–66.
7. De Herdt V, Dumont F, He´non H et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage. Incidence, associated factors, and outcome. *Neurology*. 2011;77:1794–1800.

*Робота виконана в рамках НДР “Наукове моделювання та прогнозування розвитку ускладнень спонтанного субарахноїдального крововиливу”.*

## Конфлікт інтересів:

*Автори не заявляють про конфлікт інтересів*

---

## АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

**Олеся І. Боровик**

вул. Народна, 3, 88000, Ужгород, Україна

тел: +380508624767

e-mail: lesyaborovik@gmail.com

**Надіслано:** 20.03.2018

**Затверджено:** 30.05.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

# EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE PREVENTS DISRUPTION OF CONNECTIVE TISSUE IN PERIODONTIUM AND SALIVARY GLANDS OF RATS DURING SYSTEMIC INFLAMMATION

## GALUSAN EPIGALLOKATECHINY ZAPOBIEGA USZKODZENIU TKANKI ŁĄCZNEJ OZĘBNEJ I GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH W SZCZURZYM MODELU UOGÓLNIONEGO STANU ZAPALNEGO

**Alina M. Yelins'ka, Olena O. Shvaykovs'ka, Vitalii O. Kostenko**

UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

### ABSTRACT

**Introduction:** The connective tissue remodeling is essential for periodontal and salivary glands (SG) pathology. Recently there has been demonstrated the number of pharmacological effects of green tea (*Camellia sinensis*) such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-aging, antibacterial, antiviral and DNA-protective effects, associated with the presence of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) as an inducer of the Keap1 / Nrf2 / antioxidant response element signaling pathway. However, the EGCG effects on the components of soft connective tissues of periodontium and SG are still unclear.

**The aim:** To investigate the effect of EGCG on markers of disruption of periodontal and submandibular SG connective tissues in rats during the conditions of experimental systemic inflammation (SI).

**Materials and methods:** The studies were conducted on 30 white rats of the Wistar line, divided into 3 groups: the 1<sup>st</sup> included intact animals, the 2<sup>nd</sup> was made up of animals after induced SI (by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide *Salmonella typhi*), and the 3<sup>rd</sup> included animals, which were injected EGCG (production of Sigma-Aldrich, Inc., USA) intraperitoneally in a dose of 21.1 mg / kg 3 times a week, starting on the 30<sup>th</sup> day of SI induction. The level of collagenolysis was assessed by the content of free hydroxyproline (FHP). The process of depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins was evaluated by determining their monomers, glycosaminoglycans (GAGs) and N-acetylneuraminic acid (NANA) respectively. The molar roots exposure index (MREI) was calculated.

**Results:** Administering EGCG reduced the content of FHP by 33.3% ( $p < 0.01$ ), the content of GAGs by 39.4% ( $p < 0.02$ ), and content of NANA by 34.3% ( $p < 0.001$ ) in the soft periodontal tissues compared with the relevant findings in the second group of the animals. In this condition the concentration of these compounds in the calcified components of periodontium (alveolar bone) lowered as well: FHP - by 41.9% ( $p < 0.001$ ), GAGs - by 41.0% ( $p < 0.001$ ), NANA - by 53.3% ( $p < 0.001$ ), MREI reduced to  $27.1 \pm 1.6$ , i.e. by 27.7% ( $p < 0.01$ ) compared with the relevant findings in the second group of the animals. The administration of EGCG also reduced the content of FHP by 37.8% ( $p < 0.001$ ), the content of GAGs by 39.8% ( $p < 0.001$ ), and the content of NANA by 37.6% ( $p < 0.001$ ) in SG tissues compared with the relevant results of the second group of the animals.

**Conclusions:** The administration of EGCG under modeled systemic inflammation is an effective means of preventing and correcting the disruption of connective tissue of periodontium and submandibular salivary glands in rats: it reduces collagenolysis and depolymerization of proteoglycans and glycoproteins.

**KEY WORDS:** signal pathway Keap1 / Nrf2 / ARE, epigallocatechin-3-gallate, systemic inflammation, connective tissues disintegration, periodontium, salivary glands

Wiad Lek 2018, 71, 4, 869-873

### INTRODUCTION

The connective tissue play critical roles in the morphogenesis and differentiation of developing periodontium and salivary glands (SG), provides their strength and rigidity, in addition to multiple other functions [1, 2], but at the same time is very sensitive to impacts caused by endo- and exogenous pathogenic factors [3].

The extracellular matrix (ECM) composed of networks of fibrillar proteins (collagen, elastin), accessory proteins, hydrophilic heteropolysaccharides (glycosaminoglycans - GAGs) that are either not attached (e.g. hyaluronan) or are attached to proteins (proteoglycans), growth regulatory proteins that are sequestered in the network, and proteases

and their inhibitors that regulate cleavage of ECM and associated proteins [2]. In SG and periodontium ECM directs cellular responses, including cell differentiation, migration, and polarization. The GAGs chains can act as reservoirs for various growth factors, e.g. fibroblast growth factor receptors - FGF/FGF2, FGF7 [2].

The connective tissue of periodontium mainly contains sulphated GAGs – chondroitin-4/6-sulphate, dermatan, etc. [4, 5]. Their role consists in contributing to the formation of collagen and elastane fibers, maintaining water-electrolytic metabolism, providing selective permeability.

Connective tissue remodeling is essential for periodontal and SG pathology. Complex pathogenic pathways control the

**Table I.** Effect of EGCG on indices of periodontal connective tissue disruption during SI (M+m, n=30)

Groups of the animals	Soft components			Calcified components (alveolar bone)		
	FHP, $\mu\text{mol/g}$	GAGs, $\mu\text{mol/g}$	NANA, $\mu\text{mol/g}$	FHP, $\mu\text{mol/g}$	GAGs, $\mu\text{mol/g}$	NANA, $\mu\text{mol/g}$
Intact animals	4.08±0.48	1.93±0.34	4.56±0.17	3.06±0.28	1.70±0.30	2.01±0.35
Animals with SI	6.78±0.35 *	3.22±0.34 *	7.43±0.33 *	5.20±0.19 *	2.93±0.22 **	4.33±0.37 *
SI modeling + EGCG	4.52±0.31 **	1.95±0.19 **	4.88±0.36 **	3.02±0.24 **	1.73±0.04 **	2.02±0.23 **

Note (in table I-II): \* –  $P < 0.05$  compared with values of intact rats,

\*\* –  $p < 0.05$  compared with values of the second group.

balance ECM synthesis / degradation. This applies, in particular, to inflammatory and dystrophic diseases of periodontium and SG against metabolic disorders, the leading pathogenesis link of which is systemic inflammation (SI) [6, 7]. The development of connective tissue disruption is considered as a consequence of the long activation of certain redox-sensitive transcription factors (NF- $\kappa$ B, AP-1) [8, 9]. This causes the expression of genes of inflammatory cytokines, metalloproteinases (MMPs), inducible nitric oxide synthase, etc., which can induce proteolytic and oxidative-nitrosative stress [10, 11].

Recently there has been demonstrated the number of pharmacological effects of green tea (*Camellia sinensis*) such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-aging, antibacterial, antiviral and DNA-protective effects, associated with the presence of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in its chemical composition [12]. The experimental studies have proven the action mechanism of this polyphenol is implemented through the activation of Nrf2 due to proteolysis of an inhibitory protein Keap1 [13, 14]. This way enhances antioxidant activity of a number of enzymes through cis-acting enhancer sequence, known as antioxidant response element (ARE) [15, 16]. A particular role of ARE is determined by the fact that the condition of NF- $\kappa$ B- and AP-1-associated signaling pathways depends on its activity [17, 18].

However, the EGCG effects on the components of soft connective tissues of periodontium and SG are still unclear. Solving this problem will enable to evaluate the role of this polyphenol as a potential means of pathogenetic therapy of inflammatory and dystrophic diseases of periodontal tissues and salivary glands.

## THE AIM

The aim of the present study was to investigate the effect of an inducer of the Keap1 / Nrf2 / ARE epigallocatechin-3-gallate on markers of disruption of periodontal and submandibular SG connective tissues in rats during the conditions of experimental SI.

## MATERIALS AND METHODS

The studies were conducted on 30 white rats of the Wistar line weighing 180-220 g, divided into 3 groups: the 1<sup>st</sup> included intact animals, the 2<sup>nd</sup> was made up of animals after induced SI, and the 3<sup>rd</sup> included animals, which were

injected EGCG (production of Sigma-Aldrich, Inc., USA) intraperitoneally in a dose of 21.1 mg / kg 3 times a week, starting on the 30<sup>th</sup> day of SI induction.

SI was induced by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide (LPS) *Salmonella typhi* (pyrogenalum, "Medgamal", Russia) in a dose that stimulated rise in temperature by 1.5 °C according to the scheme [19]: during the first week, 4 minimum pyrogenic doses (MPD) of 0.4  $\mu\text{g}$  / kg of rat mass were administered 3 times a week. During the following seven weeks of the experiment, rats were given 4 MPD / kg of body weight once a week.

The research was conducted in compliance with the standards of the Convention on Bioethics of the Council of Europe's 'European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes' (Strasbourg, 18.III.1986). The animals were decapitated with ethereal anesthesia. Soft (gingiva and periodontal ligament) and calcified (alveolar bone) components of periodontium, as well as homogenate of submandibular SG were the objects of the study.

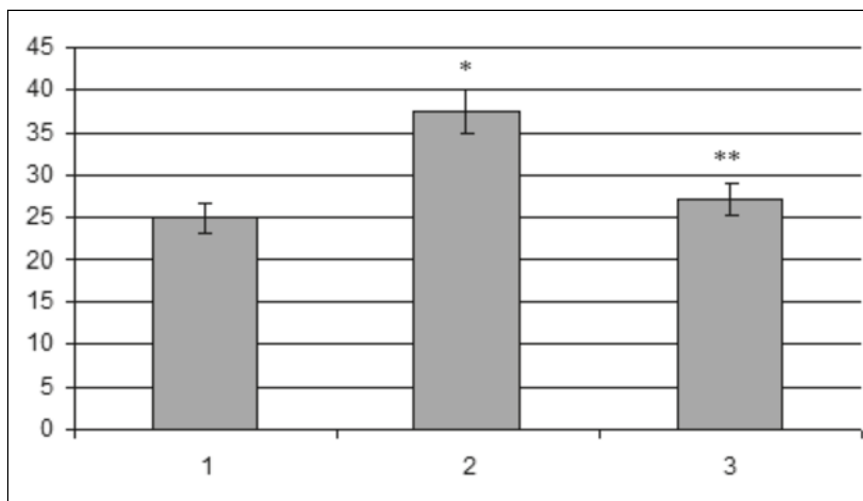
The level of collagenolysis was assessed by the content of free hydroxyproline (FHP) [20]. The process of depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins was evaluated by determining their monomers – GAGs [21] and N-acetylneuraminic acid (NANA) [22] respectively.

Using a light microscope with an eyepiece micrometer, we estimated the distance from the dental alveolus edge to the lower edge of the crown of the third molar ( $L_0$ ) and the distance from its alveolus edge to the upper edge of the dental crown ( $L_1$ ) with the subsequent calculation of the molar root exposure index (MREI) by the formula:  $MREI = L_0 / L_1$ .

The findings obtained were statistically processed. To verify the normality distribution, the Shapiro-Wilk test was applied. If they corresponded to the normal distribution, then the Student's t-test was used to compare independent samples. When the results ranges were not subject to normal distribution, statistical processing was performed using a nonparametric method, the Mann-Whitney test. Statistical calculations were performed using the "StatisticSoft 6.0" program.

## RESULTS AND DISCUSSION

SI modeling resulted in the changes in biochemical markers of depolymerization of collagens, proteoglycans and gly-



**Fig. 1.** MREI (M+m, n=30) in the intact animals (1), under the exposure to modeled SI (2), under modeled SI and EGCG administration (3); \* –  $P < 0.05$  compared with values of intact rats, \*\* –  $p < 0.05$  compared with values of the second group.

**Table II.** Effect of EGCG on indices of SG connective tissue disruption during SI (M+m, n=30)

Groups of the animals	FHP, $\mu\text{mol/g}$	GAGs, $\mu\text{mol/g}$	NANA, $\mu\text{mol/g}$
Intact animals	3.21±0.25	1.41±0.16	3.51±0.07
Animals with SI	5.29±0.12 *	2.59±0.10 *	5.61±0.28 *
SI modeling + EGCG	3.29±0.18 **	1.56±0.05 **	3.50±0.23 **

coproteins in the tissues of periodontium (Table I). Thus, the *FHP* content went up by 66.2% ( $p < 0.01$ ), GAGs - by 66.8% ( $p < 0.05$ ), NANA - by 62.9% ( $p < 0.001$ ) in the soft periodontal tissues.

Concentration of these compounds in the calcified components of periodontium (alveolar bone) increased as well: *FHP* - by 69.9% ( $p < 0.001$ ), GAGs - by 72.4% ( $p < 0.02$ ), NANA - by 2.2 times ( $p < 0.01$ ).

These results are the evidence for the activation of the processes of collagenolysis and depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins in both soft and hard periodontal tissues under modeled SI.

Recent studies have demonstrated the ability of Keap1 / Nrf2 / ARE system to control other redox-sensitive elements, including NF- $\kappa$ B and AP-1 [17, 18]. It has been shown the activation of NF- $\kappa$ B and AP-1 enhances collagenase-3 (MMP-13) gene expression [23]. At that NF- $\kappa$ B expression correlates better than AP-1 with MMP expression. It has been shown the activation of NF- $\kappa$ B is an important link in the pathogenesis of collagenolysis and proteoglycans depolymerization in the periodontal tissues under experimental metabolic syndrome. Introduction of an inhibitor of the nuclear translocation of NF- $\kappa$ B 4-methyl-N-(3-phenylpropyl) benzene-1,2-diamine in these conditions reduces the amount of *FHP* and GAGs in periodontal tissues [24]. It has been demonstrated the ability of neuronal nitric oxide synthase to limit the disruption of periodontal connective tissue associated with NF- $\kappa$ B down-regulation [11].

The connective tissues disruption is regarded as a critical mechanism in damaging to periodontium during the action of systemic (emotional and pain stress) [3] and local factors of periodontitis [7], and it impedes periodontal regenerative therapies and tissue engineering in periodontology [25].

Figure 1 illustrates the changes in MREI, which characterize the degree of alveolar process resorption. In rats exposed to modeled SI, MREI increased up to  $37.5 \pm 2.2$  ( $25.0 \pm 1.4$  in intact animals), i.e. by 50.0% ( $p < 0.01$ ).

Administering EGCG reduced the content of *FHP* by 33.3% ( $p < 0.01$ ), the content of GAGs by 39.4% ( $p < 0.02$ ), and content of NANA by 34.3% ( $p < 0.001$ ) in the soft periodontal tissues compared with the relevant findings in the second group of the animals.

In this condition the concentration of these compounds in the calcified components of periodontium (alveolar bone) lowered as well: *FHP* - by 41.9% ( $p < 0.001$ ), GAGs - by 41.0% ( $p < 0.001$ ), NANA - by 53.3% ( $p < 0.001$ ), MREI reduced to  $27.1 \pm 1.6$ , i.e. by 27.7% ( $p < 0.01$ ) compared with the relevant findings in the second group of the animals.

The results indicate the activation of the processes of collagenolysis and depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins in soft and hard periodontal tissues during modeled SI.

Taking into account that all of the above markers of connective tissue disruption depend on the NF- $\kappa$ B activation, we can assume that the result of the positive effect of EGCG as an inductor of the Keap1 / Nrf2 / ARE system is related to the NF- $\kappa$ B signaling limits. Previously it was shown that LPS induced NF- $\kappa$ B activation could be attenuated by diverse Nrf2 activators, such as phenethyl isothiocyanate, sulforaphane and curcumin [17]. The administration of the compounds significantly inhibited phosphorylation in the site of I $\kappa$ B kinase (IKK) / NF- $\kappa$ B inhibitor (I $\kappa$ B) and p65 NF $\kappa$ B subunit nuclear translocation, consequently alleviating NF- $\kappa$ B signaling [26]. It was also reported on the possibility to reduce IKK $\beta$  activity [27] and caspase-mediated proteolysis of NF- $\kappa$ B/p65 [28] by using EGCG.

SI modeling resulted in the changes in biochemical markers of depolymerization of collagen, proteoglycans and glycoproteins in the tissues of SG (Table II). Thus, the content of FHP grew up by 64.8% ( $p < 0.001$ ), the content of GAGs by 83.7% ( $p < 0.001$ ), and the content of NANA by 59.8% ( $p < 0.001$ ).

Early studies documented the importance of the interstitial ECM and epithelial-cell associated basement membrane in maintaining the structure of the epithelial lobules and implied that the SG connective tissue participates in regulating the process of branching morphogenesis and in facilitating exocrine secretion by the acinar structures [2]. The ECM and basement membrane is a dynamic structure that undergoes remodeling during SG morphogenesis and differentiation and participates in mediating changes in tissue shape [2].

The connective tissues disruption is considered as a critical link in the pathogenesis in structural failure and dysfunction of different organs, including SG during the systemic pathology [29]. The role of NF- $\kappa$ B activation in the mechanisms of these processes has been already proven [30].

The administration of EGCG reduced the content of FHP by 37.8% ( $p < 0.001$ ), the content of GAGs by 39.8% ( $p < 0.001$ ), and the content of NANA by 37.6% ( $p < 0.001$ ) in SG tissues compared with the relevant results of the second group of the animals.

The ability of EGCG to suppress the NF- $\kappa$ B activation is an important feature of this polyphenol that creates the preconditions for the successful implementation of the cytoprotective properties of Keap1 / Nrf2 / ARE signaling pathway.

Non-toxicity of EGCG is a benefit, which distinguishes it from most NF- $\kappa$ B activation inhibitors, the use of which is accompanied by a number of side effects [31].

## CONCLUSIONS

Thus, the administration of epigallocatechin-3-gallate under modeled systemic inflammation is an effective means of preventing and correcting the disruption of connective tissue of periodontium and submandibular salivary glands in rats: it reduces collagenolysis and depolymerization of proteoglycans and glycoproteins.

## REFERENCES

- Duan X, Ji M, Deng F et al. Effects of connective tissue growth factor on human periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2017 Dec;84:37-44.
- Sequeira SJ, Larsen M, DeVine T. Extracellular matrix and growth factors in salivary gland development. *Front Oral Biol.* 2010;14:48-77.
- Tarasenko LM, Neporada KS, Klusha V. Stress-protective effect of glutapyrone belonging to a new type of amino acid-containing 1, 4-dihydropyridines on periodontal tissues and stomach in rats with different resistance to stress. *Bull Exp Biol Med.* 2002 Apr;133(4):369-71.
- Erlinger R, Willershausen-Zönnchen B, Welsch U. Ultrastructural localization of glycosaminoglycans in human gingival connective tissue using cupromeronic blue. *J Periodontal Res.* 1995 Mar;30(2):108-15.
- Kirkham J, Robinson C, Smith AJ, Spence JA. The effect of periodontal disease on sulphated glycosylaminoglycan distribution in the sheep periodontium. *Arch Oral Biol.* 1992 Dec;37(12):1031-7.
- Afanasiev VV, Stryuk RI, Arutyunyan SE et al. The state of salivary glands in the patients presenting with metabolic syndrome. *Ross Stomatol Zh* 2011;(3):17-9. (In Russian).
- Pathogenesis of Periodontal Diseases: Biological Concepts for Clinicians; Nagihan Bostanci, Georgios N. Belibasakis (Eds). Springer Int Publ AG, 2018. 114 p.
- Kaidashev I.P. NF- $\kappa$ B activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome. *Fiziol Zh.* 2012;58(1):93-101. (In Ukrainian).
- Rasin MS, Kaidashev IP. The role of nuclear transcription factors in modern syntropy internal pathology. *Ukr Med Chasop.* 2014;(1):17-21. (In Russian).
- Liacini A, Sylvester J, Li WQ, Zafarullah M. Inhibition of interleukin-1-stimulated MAP kinases, activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF-kappa B) transcription factors down-regulates matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes. *Matrix Biol.* 2002 Apr;21(3):251-62.
- Ljashenko LI, Kostenko VA. The role of NF- $\kappa$ B-mediated action of NO-synthases in disorganization of periodontal connective tissue under modeled metabolic syndrome. *Zahal'na Patolohiya ta Patolohichna Fiziolohiya.* 2013;8(3):53-7. (In Ukrainian).
- Kim HS, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol.* 2014 Jan 10;2:187-95.
- Kanlaya R, Khamchun S, Kapincharanon C, Thongboonkerd V. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) via Nrf2 pathway against oxalate-induced epithelial mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells. *Sci Rep.* 2016 Jul 25;6:30233.
- Sun W, Liu X, Zhang H et al. Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy via disabling KEAP1. *Free Radic Biol Med.* 2017 Jul;108:840-857.
- Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:401-26.
- Vomhof-Dekrey EE, Picklo MJ Sr. The Nrf2-antioxidant response element pathway: a target for regulating energy metabolism. *J Nutr Biochem.* 2012 Oct;23(10):1201-6.
- Li W, Khor TO, Xu C et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates Nf $\kappa$ B-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2008 Dec 1;76(11):1485-9.
- Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- $\kappa$ B response pathways. *Biochem Soc Trans.* 2015 Aug;43(4):621-6.
- Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. *Problemy Ekologii ta Medytsyny.* 2017;21(3-4):51-4.
- Tetyanets SS. Method for the determination of free hydroxyproline in serum. *Lab Delo.* 1985;(1):61-6. (In Russian).
- Sharayev PN. Method for the determination of glycosaminoglycans in biological fluids. *Lab Delo.* 1987;(5):530-2. (In Russian).
- Methods of clinical and experimental research in medicine (Ed. IP Kaidashev). – Poltava, 2003. 320 p. (In Ukrainian).
- Han Z, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. AP-1 and NF-kappaB regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis. *Autoimmunity.* 1998;28(4):197-208.



24. Ljashenko LI., Denisenko SV, Kostenko VA. Role of transcription nuclear factor  $\kappa$ B in mechanisms of free radical processes impairment and connective tissue disorganization in periodontium under modeled metabolic syndrome. *Aktual'ni Problemy Suchasnoyi Medytsyny: Visn Ukrayins'koyi Med Stomatol Akademiyi*. 2014; 14(1):97-100. (In Ukrainian).
25. Chen FM, Jin Y. Periodontal tissue engineering and regeneration: current approaches and expanding opportunities. *Tissue Eng Part B Rev*. 2010 Apr; 16(2):219-55.
26. Xu C, Shen G, Chen C et al. Suppression of NF- $\kappa$ B and NF- $\kappa$ B-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through I $\kappa$ B pathway in human prostate cancer PC-3 cells. *Oncogene*. 2005 Jun 30; 24(28):4486-95.
27. Yang F, Oz HS, Barve S et al. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor- $\kappa$ B activation by inhibiting I $\kappa$ B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol*. 2001 Sep; 60(3):528-33.
28. Gupta S, Hastak K, Afaq F et al. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B and induction of apoptosis. *Oncogene*. 2004 Apr 1; 23(14):2507-22.
29. Bonnans C., Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Dec; 15(12): 786–801.
30. Mozaffari MS, Abdelsayed R, Zakhary I et al. Submandibular gland and caries susceptibility in the obese Zucker rat. *J Oral Pathol Med*. 2011 Feb; 40(2): 194–200.
31. Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF- $\kappa$ B activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Jan; 14(1):45-55.

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE****Vitalii O. Kostenko**

Department of Pathophysiology,  
Ukrainian Medical Stomatological Academy,  
Shevchenko St., 23, 36000, Poltava, Ukraine  
tel: +380532226966  
e-mail: patofiziolog@umsa.edu.ua

**Received:** 06.02.2018**Accepted:** 20.05.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## EDUKACJA W ZAKRESIE PIERWSZEJ POMOCY – BADANIA ANKIETOWE

### FIRST AID EDUCATION – A QUESTIONNAIRE SURVEY

Patrycja Misztal-Okońska<sup>1</sup>, Dorota Lasota<sup>2</sup>, Mariusz Goniewicz<sup>1</sup>, Krzysztof Goniewicz<sup>3,4</sup>, Witold Pawłowski<sup>4</sup>,  
Robert Czernski<sup>3</sup>, Alicja Tuszczyńska<sup>5</sup>

<sup>1</sup> UNIwersytet Medyczny w Lublinie, Zakład Ratownictwa Medycznego, Lublin, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Wydział Bezpieczeństwa Narodowego i Logistyki, Wyższa Szkoła Oficerska Sił Powietrznych w Dęblinie, Dęblin, Polska

<sup>4</sup> Studium Medycyny Katastrof Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>5</sup> Koło Naukowego Ratownictwa Ogólnego i Medycyny Katastrof Warszawski Uniwersytet Studencki, Warszawa, Polska

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Umiejętność udzielenia pierwszej pomocy, a szczególnie prowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO) zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji (ERC – *European Resuscitation Council*) jest kluczowym elementem niesienia pomocy i ratowania osób z przedszpitalnym nagłym zatrzymaniem krążenia (NZK). Jak rekomendują wytyczne ERC 2015, jednym z najważniejszych kroków, jakie trzeba podjąć, aby zwiększyć odsetek przeprowadzania RKO przez uczestników lub świadków NZK jest nauczanie tych umiejętności wszystkich dzieci w szkołach. Liczne badania wykazały, że dzieci w wieku szkolnym są nastawione pozytywnie do nauki resuscytacji, a ponadto są ważnymi multiplikatorami wiedzy, gdyż chętnie przekazują nabyte informacje członkom rodziny i najbliższemu otoczeniu.

**Cel pracy:** Poznanie opinii młodych osób odnośnie potrzeby edukacji w zakresie pierwszej pomocy oraz okresu, w którym najlepiej jest rozpocząć naukę w tym zakresie.

**Materiał i metody:** W badaniu udział wzięło 498 osób, studentów różnych typów uczelni wyższych, metodą badawczą był internetowy sondaż diagnostyczny, narzędziem autorski kwestionariusz ankiety.

**Wyniki:** W badaniu udział wzięło 309 kobiet (62%) i 189 (38%) mężczyzn. Ankietowani to osoby młode pomiędzy 18–30 rokiem życia. Prawie wszyscy respondenci (97,2%) są zdania, że nauka pierwszej pomocy powinna być obowiązkowa w toku edukacji szkolnej. Większość respondentów (76,7%) wyraziło opinię, że należy aktualizować wiedzę dotyczącą pierwszej pomocy, 16,3% nie miało zdania na ten temat, natomiast jedynie 7,0% przebadanych uważa, że nie ma takiej potrzeby. Prawie połowa ankietowanych (48,3%) jest zdania, że nauka pierwszej pomocy powinna odbywać się poczynając od szkoły podstawowej, natomiast 30,3% respondentów sądzi, że należy edukować dzieci już w wieku przedszkolnym.

**Wnioski:** Zdecydowana większość ankietowanych uważa edukację w zakresie pierwszej pomocy za istotną i potrzebną w toku kształcenia. Osoby młode są świadome potrzeby ćwiczenia umiejętności oraz powtarzania i aktualizowania informacji z zakresu pierwszej pomocy. Przeważająca część respondentów jest zdania, że edukację w tym zakresie należy rozpoczynać bardzo wcześnie, już nawet w okresie przedszkolnym.

**SŁOWA KLUCZOWE:** pierwsza pomoc, edukacja, studenci, opinie, zachowania prozdrowotne

#### ABSTRACT

**Introduction:** The ability to provide first aid, especially cardiopulmonary resuscitation (CPR) in accordance with the guidelines of the European Resuscitation Council (ERC) is a key element in helping and rescuing people with pre-hospital cardiac arrest. As recommended by the ERC 2015 guidelines, one of the most important steps to be taken to increase the rate of CPR appraisal by participants or cardiac arrest witnesses is to teach these skills to all children in schools. Numerous studies have shown that school-age children are positive about learning resuscitation, and moreover, they are important multipliers of knowledge because they are happy to transmit the information they receive to family members and the closest surroundings.

**The aim:** To get to know the opinions of young people about the need for first aid education and the period in which it is best to start learning in this area.

**Materials and methods:** The study was attended by 498 people, students of various types of universities, the research method was an online diagnostic survey, a self-help questionnaire tool.

**Results:** The study involved 309 women (62%) and 189 (38%) men. The respondents are young people between 18-30. Almost all respondents (97.2%) are of the opinion that learning first aid should be compulsory in the course of school education. The majority of respondents (76.7%) expressed the opinion that the knowledge regarding first aid should be updated, 16.3% had no opinion on this subject, while only 7.0% of respondents believed that there was no need to do so. Almost half of respondents (48.3%) are of the opinion that learning first aid should take place from the elementary school, while 30.3% of respondents think that they should be educated at pre-school age.

**Conclusions:** The vast majority of respondents consider first aid education to be significant and needed during education. Young people are aware of the need to practice skills and to repeat and update information on first aid. The majority of respondents are of the opinion that education in this area should be started very early, even in the pre-school period.

**KEY WORDS:** first aid, education, students, opinions, pro-health behaviors

## WSTĘP

Dzieci uczą się poprzez naśladowanie zachowań osób, które obserwują, i bardzo często na tej podstawie budują swoją wiedzę, postawy i wzorce zachowań. Postrzeganie przez dziecko zdrowia kształtowane jest w rodzinie, szkole, jak również poprzez doświadczenia i interakcje z otoczeniem. Nabywanie wiedzy i umiejętności kształtowania zachowań prozdrowotnych we wczesnym wieku (zanim u dzieci zaczną pojawiać się niezdrowe nawyki) daje pozytywne efekty. Dzieci powinny być od jak najmłodszych lat uczone właściwych zachowań zdrowotnych, jak i umiejętności niesienia pomocy w nagłych zdarzeniach. Najskuteczniejszym sposobem promowania zdrowia w szkołach jest rozwój programów edukacji zdrowotnej [1, 2]. W Polsce zgodnie z art. 166 ustawy o powszechnym obowiązku obrony Rzeczypospolitej Polskiej uczniowie ostatnich klas szkół podstawowych oraz szkół ponadpodstawowych podlegają obowiązkowi uczestnictwa w zajęciach z zakresu edukacji dla bezpieczeństwa (EDB). Przedmiot edukacja dla bezpieczeństwa realizowany jest w wymiarze jednej godziny tygodniowo i kończy się oceną na świadectwie szkolnym [3]. W ramach tego przedmiotu uczniom przekazywane są umiejętności teoretyczne oraz praktyczne dotyczące właściwego zachowania się w różnego rodzaju sytuacjach trudnych, stwarzających zagrożenie dla zdrowia i życia. Treści kształcenia w ramach EDB obejmują następujące zagadnienia: bezpieczeństwo państwa, samoobrona, obrona cywilna, organizacja działań ratowniczych, edukacja zdrowotna oraz pierwsza pomoc. Jednak, jak podkreślono w podstawie programowej przedmiotu, do najważniejszych tematów w czasie realizacji zajęć z przedmiotu EDB należą pierwsza pomoc i edukacja zdrowotna. Jest to uzasadnione potencjalnie największą praktyczną przydatnością tej wiedzy oraz możliwością wykorzystania jej w życiu codziennym. Edukacja zdrowotna ma uwzględniać najważniejsze informacje na temat ochrony i poprawy zdrowia, w tym praktyczne wskazówki dotyczące właściwych zachowań zdrowotnych, takich jak stosowanie prawidłowo zbilansowanej diety, uprawianie regularnej aktywności fizycznej czy poznanie umiejętności radzenia sobie ze stresem. Z kolei w ramach pierwszej pomocy uczniowie mają pozyskać umiejętności rozpoznawania stanów zagrożenia oraz reagowania na nie, za szczególnym naciskiem na właściwe postępowanie z osobami, u których wystąpiło nagle zatrzymanie krążenia [4].

## CEL PRACY

Celem pracy było poznanie opinii młodych osób odnośnie potrzeby edukacji w zakresie pierwszej pomocy oraz okresu, w którym najlepiej jest rozpocząć naukę w tym zakresie.

## MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono od sierpnia 2015 roku do czerwca 2016 roku na grupie 498 studentów różnych typów uczelni wyższych w całym kraju. Metodą badawczą zastosowaną w pracy był sondaż diagnostyczny, zaś narzędziem autorski kwestionariusz ankiety internetowej. Studenci biorący udział w ankiecie byli informowani o takiej możliwości drogą elektroniczną. Wypełnienie ankiety było do-

browolne i anonimowe. Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Wszyscy biorący udział w ankiecie byli studentami uczelni wyższych i mieli ukończone 18 lat. Tytuł ankiety brzmiał „Pierwsza pomoc wśród studentów”.

## WYNIKI

W badaniu udział wzięło 309 kobiet i 189 mężczyzn, stanowiąc odpowiednio 62% i 38% grupy badanej. Ankietowani to osoby młode pomiędzy 18. a 30. rokiem życia, z czego najliczniejszą grupą (43,20% respondentów) stanowiły osoby w wieku 20–21 lat, kolejną grupą pod względem liczebności były osoby pomiędzy 22 a 23 r.ż. – 27,90%, respondenci w wieku 24–25 lat stanowili 13,40%, osoby najmłodsze pomiędzy 18 a 19 r.ż. stanowiły 12,2%. Najmniej liczna była grupa najstarszych respondentów pomiędzy 26 a 30 r.ż. – 2,40%, natomiast 0,80% ankietowanych nie podało swojego wieku.

Ankieta skierowana była do studentów uczelni wyższych. Najliczniejszą grupą respondentów (41%) byli studenci uczelni technicznej, a 27,7% ankietowanych kształciło się na uczelni o profilu medycznym. Na rycinie 1. przedstawiono procentowy udział w badaniu studentów poszczególnych typów uczelni wyższych.

Zdecydowana większość ankietowanych (92%, n=457) zadeklarowała, że zna zasady udzielania pierwszej pomocy.

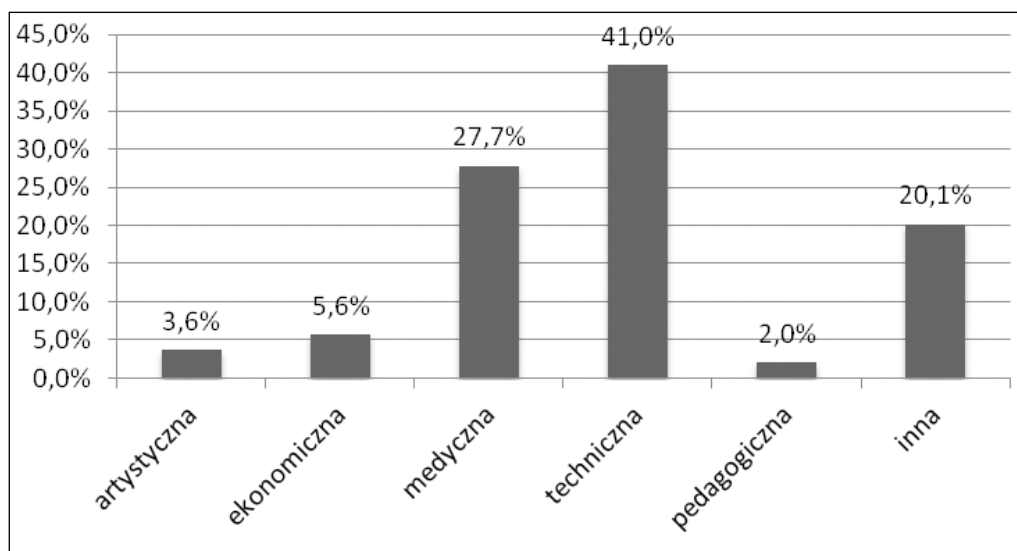
Głównym miejscem zdobywania wiedzy z zakresu pierwszej pomocy była szkoła – odpowiedziało tak 42,5% badanych. Druga grupa respondentów (15,5%) zadeklarowała, że udzielania pierwszej pomocy nauczyła się na studiach (zdecydowana większość z nich to studenci uczelni medycznej), a kolejna grupa (14,7%) odpowiedziała, że w ramach kursu na prawo jazdy (Ryc. 2).

Prawie wszyscy ankietowani (97,2%) byli zdania, że nauka pierwszej pomocy powinna być obowiązkowa w toku edukacji szkolnej, jedynie 1,8% badanych uznało, że nie powinna być obowiązkowa, a 1% nie miało zadania na ten temat.

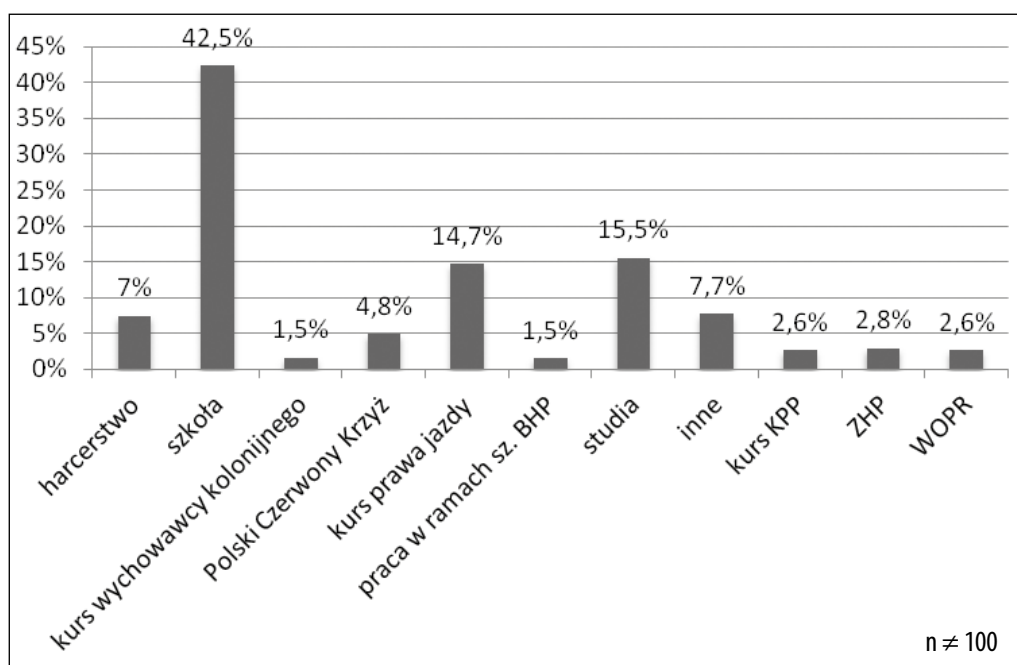
Kolejne zagadnienie poruszane w badaniu dotyczyło opinii studentów na temat okresu, w którym najlepiej jest rozpocząć nabywanie wiedzy i umiejętności udzielania pierwszej pomocy.

Prawie połowa ankietowanych (48,3%) uznała, że nauka pierwszej pomocy powinna odbywać się poczynając od szkoły podstawowej, 30,3% przebadanych było zdania, że należy edukować dzieci już w przedszkolu, a 20,6% respondentów wyraziło opinię, że najlepszym czasem na naukę pierwszej pomocy jest wiek gimnazjalny (Ryc. 3).

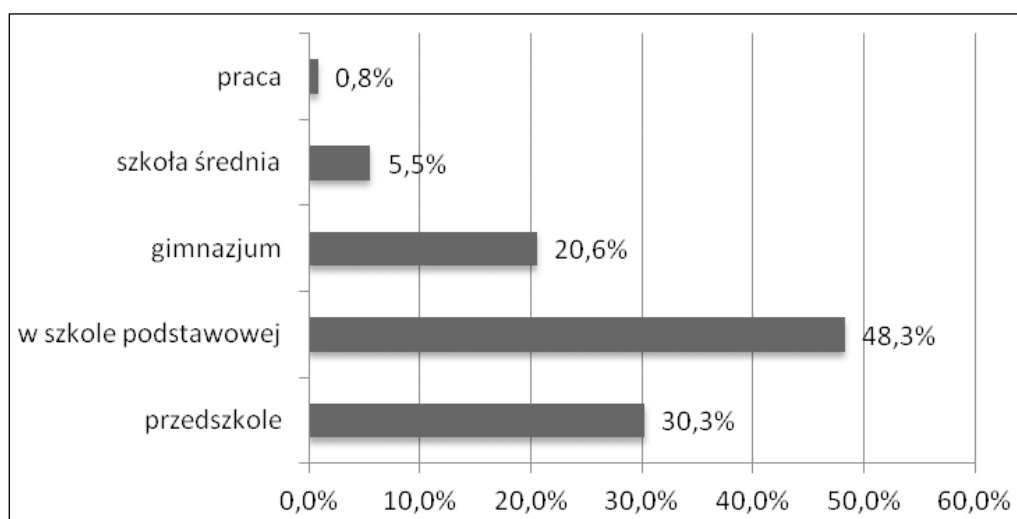
Większość respondentów (76,7%) było zdania, że należy aktualizować wiedzę dotyczącą pierwszej pomocy, 16,3% nie miało zdania na ten temat, natomiast 7,0% przebadanych uznało, że nie ma potrzeby aktualizowania wiedzy w zakresie pierwszej pomocy. Ankietowani poproszeni o uzasadnienie potrzeby aktualizowania wiedzy podawali następujące powody: 47,1% zadeklarowało, że z uwagi na zmieniające się zalecenia dotyczące algorytmu postępowania ratunkowego, rozwój nauki i postęp w medycynie, 35,1% podało, że należy powtarzać i regularnie przypomi-



**Ryc. 1.** Procentowy rozkład respondentów zgodnie z typami uczelni, na których studiowali



**Ryc. 2.** Miejsce zdobywania wiedzy z zakresu pierwszej pomocy a odpowiedzi badanych.



**Ryc. 3.** Czas rozpoczęcia edukacji w ramach pierwszej pomocy a opinie badanych.

nać sobie zalecenia postępowania ratunkowego w zakresie NZK, ponieważ są to umiejętności, które łatwo ulegają zapomnieniu, a powinny być dobrze znane, aby wykonywać je bez dłuższego zastanowienia, automatycznie, zaś 19,4% przebadanych nie uzasadniło swojego zdania.

W ostatnim pytaniu poproszono ankietowanych o wyrażenie opinii czy będąc świadkiem zdarzenia, gdzie zagrożone byłoby ludzkie życie udzieliliby pierwszej pomocy. Przeważająca część ankietowanych (81,5%) zadeklarowała chęć niesienia pomocy poszkodowanym, 12,7% nie wie, jak zachowałaby się w tej sytuacji, a 5,8% badanych wyraziło opinie, że nie udzieliliby pomocy.

## DYSKUSJA

Intencją przeprowadzonego badania było zidentyfikowanie nastawienia młodych osób (studentów różnego typu uczelni wyższych) do obowiązkowej edukacji w zakresie pierwszej pomocy. Jak wynika z badań własnych zdecydowana większość młodych osób jest zdania, że edukacja w tym zakresie jest potrzebna i powinna być obowiązkowa. Wyniki badania przeprowadzonego przez Olejniczak, Miciuk i Religion, które oceniały stan wiedzy na temat udzielania pierwszej pomocy studentów pielęgniarstwa Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wykazały, że 53% badanych nie chciałoby uczęszczać na dodatkowe zajęcia z pierwszej pomocy organizowane przez Uniwersytet Medyczny [5]. Badania własne wskazują, że większość ankietowanych (76,7%) jest zdania, że należy aktualizować wiedzę z zakresu pierwszej pomocy, oraz że należy regularnie ćwiczyć umiejętności RKO. To bardzo pozytywny wynik, zwłaszcza, że wiele polskich badań wskazuje na niezadowalający stan wiedzy z zakresu pierwszej pomocy zarówno pośród uczniów i studentów, jak i osób dorosłych [6–10].

W badaniach własnych przeważająca większość respondentów (78,6%) zaopiniowała, że edukację w zakresie pierwszej pomocy powinno się rozpoczynać już w dzieciństwie. Prawie połowa badanych (48,3% respondentów) wskazała jako najlepszy czas na początek edukacji w tym zakresie szkołę podstawową, zaś 30,3% – przedszkole. Wielu badaczy [11–14] podkreśla znaczenie wczesnego rozpoczęcia przyswajania tej wiedzy. Abelairas-Gómez i wsp. zaobserwowali, że dopiero około 13 r.ż. dzieci osiągną odpowiednią wagę i wiek, aby wykonać minimalnej jakości resuscytację krążeniowo-oddechową podobną do tej wykonywanej przez osoby dorosłe [15]. Jednak intencją nauczania pierwszej pomocy dzieci od najmłodszych lat jest przede wszystkim utrwalenie ich właściwej postawy, naturalnego odruchu udzielania pomocy osobom poszkodowanym oraz zapamiętanie najważniejszych numerów alarmowych, gdyż jak donoszą media nawet małe dzieci wielokrotnie były w stanie samodzielnie wykonać telefon i wezwać specjalistyczną pomoc, będąc jednym z świadków nagłego zdarzenia. Jak pokazują badania już dzieci w wieku przedszkolnym są w stanie uczyć się, jakie zastosować w praktyce podstawowe umiejętności z zakresu pierwszej pomocy. [Bollig](#), [Myklebust](#) i [Østringen](#) zbadali efekty nauczania pierwszej pomocy w przedszkolu

na grupie 10 dzieci w wieku 4–5 lat. Po dwóch miesiącach od ukończeniu kursu 70% dzieci potrafiło podać właściwy numer telefonu alarmowego, 60% dzieci prawidłowo oceniało oddychanie u poszkodowanego, a 40% uczestników właściwie wykonało pozostałe zadania (np. ułożenie w pozycji bezpiecznej). Autorzy zaobserwowali również, że nauczanie pierwszej pomocy zwiększyło u dzieci poziom empatii [16]. Ponadto, jak wynika z analizy innych badań młodsze dzieci, które były wcześniej edukowane w zakresie pierwszej pomocy podczas kolejnych szkoleń (w starszym wieku) mają szansę rozszerzyć swoją wiedzę i ją udoskonalić [17, 18].

W 2010 roku Komisja UE w ramach programu poprawy bezpieczeństwa na drogach założyła cel zmniejszenia o połowę do 2020 r. łącznej liczby ofiar śmiertelnych wypadków drogowych we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Aby to osiągnąć, wyznaczono 7 celów strategicznych. Jednym z nich było zwiększenie skuteczności udzielania pierwszej pomocy [19, 20]. W Polsce, zgodnie z art. 23 ust. 2 pkt 3 ustawy z dnia 5 stycznia 2011 r. o kierujących pojazdami, szkolenie osoby ubiegającej się o uzyskanie uprawnienia do kierowania motocyklem lub pojazdem silnikowym musi obowiązkowo zawierać naukę udzielania pierwszej pomocy przeprowadzaną w formie wykładów i zajęć praktycznych [21]. W badaniach własnych dość liczna grupa – 14,7% respondentów, wyraziła opinię, że to właśnie podczas kursu na prawo jazdy pozyskała umiejętności udzielania pierwszej pomocy. Wszyscy jesteśmy uczestnikami ruchu drogowego i wszyscy ponosimy odpowiedzialność za jego zwiększenie. Edukacja w zakresie pierwszej pomocy osób ubiegających się o uprawnienia do kierowania pojazdami prowadzona w formie zajęć praktycznych dotyczących przede wszystkim postępowania w stanach bezpośredniego zagrożenia życia i kończąca się obowiązkowym egzaminem może być jednym z czynników prowadzących do zmniejszenia liczby ofiar wypadków drogowych.

W badaniu własnym przeważająca większość ankietowanych (81,5%) wyraziła opinię, że podjęłaby się udzielania pierwszej pomocy będąc świadkiem zdarzenia, w którym zaistniałaby taka potrzeba. Bardzo podobne wyniki podali Mariusz Goniewicz i wsp., którzy przebadali 500-osobową grupę uczniów szkół średnich oraz studentów z województwa lubelskiego. W ich badaniach również 80% respondentów zadeklarowało gotowość do podjęcia działań w sytuacji konieczności udzielenia pierwszej pomocy [22].

## WNIOSKI

Ankietowani (92%) zadeklarowali, że znają zasady udzielania pierwszej pomocy, a będąc świadkiem zdarzenia, w którym zagrożone byłoby ludzkie życie, przeważająca większość (81,55%) zdecydowałaby się podjąć działania ratunkowe. Głównym miejscem pozyskania wiedzy z zakresu pierwszej pomocy przez ankietowanych była szkoła, 42,5% badanych zadeklarowało, pozyskanie kompetencji w tym zakresie w ramach zajęć z przedmiotu edukacja dla bezpieczeństwa. Respondenci byli zdania, że nauka udzielania pierwszej pomocy powinna być obowiązkowa w toku edukacji szkolnej,

najlepiej już w szkole podstawowej (48,4%) bądź przedszkolu (30,3%). Większość respondentów (76,7%) odpowiedziała, że należy co jakiś czas przypominać sobie i aktualizować wiedzę dotyczącą zasad udzielania pierwszej pomocy.

Pierwszej pomocy w przypadku nagłego zatrzymania krążenia powinien udzielić każdy świadek zdarzenia postępując zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji. Nauczanie pierwszej pomocy powinno rozpoczynać jak najwcześniej, czyli już w okresie przedszkolnym oraz trwać przez następne lata nauki i pracy z każdorazowym przypominaniem czynności ratujących życie. Regularne powtarzanie wiedzy i umiejętności w zakresie pierwszej pomocy jest pożądane, gdyż zwiększa szanse na ich utrwalenie i może przyczynić się do uratowania czyjegoś życia. Studenci wszystkich kierunków, podczas trwania studiów powinni uczestniczyć w obowiązkowych zajęciach z zakresu pierwszej pomocy.

## PIŚMIENNICTWO

- Schaller B, Sandu N. Clinical medicine, public health and ecological health: a new basis for education and prevention? *Arch Med Sci.* 2011;7:541–5.
- Rekleiti M, Saridi M, Toska A, et al. The effects of a first-aid education program for middle school students in a Greek urban area. *Arch Med Sci.* 2013;9:758–760.
- Ustawa z dnia 21 listopada 1967 r. o powszechnym obowiązku obrony Rzeczypospolitej Polskiej (Stan prawny aktualny na dzień: 02.01.2018) Dz.U.2017.0.1430 t.j.
- Podstawa programowa EDB - <https://men.gov.pl/wp-content/uploads/2016/11/podstawa-programowa-przedmiotu-edukacja-dla-bezpieczenstwa.pdf> (dostęp: 02.01.2018r.)
- Olejniczak D, Miciuk D, Religion U. Ocena stanu wiedzy studentów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na kierunku pielęgniarstwo na temat udzielania pierwszej pomocy przedmedycznej. *Piel. Zdr. Publ.* 2013, 3, 2, 105.
- Skitek I., Witt M, Goniewicz M. Ocena znajomości zagadnień z pierwszej pomocy wśród studentów uczelni uniwersyteckich miasta Poznania. *Now Lek.* 2012;81(6):641-646.
- Chemperek E, Goniewicz M, Włoszczak-Szubda A, Wac-Górczyńska M, Nowicki G, Mikuła-Mazurkiewicz A. Poziom wiedzy uczniów szkół ponadgimnazjalnych i studentów w zakresie pierwszej pomocy. *Med Ogolna Nauk Zdr.*2011;17(4):174-179.
- Jurczak A, Kopański Z, Gajdosz R. Wiedza z zakresu pierwszej pomocy młodzieży ponadgimnazjalnej. *J Clin Healthcare* 2015;2:28-34.
- Szpringer M, Komendacka O, Kosecka J, Sobczyk B. Ocena wiedzy kierowców na temat zasad udzielania pierwszej pomocy. *Med Ogolna Nauk Zdr.* 2014;20(3):260-264
- Woźniak J, Nowicki G, Goniewicz M, Zielonka K, Górecki M, Dzirba A, Chemperek E. Analiza przygotowania nauczycieli wychowania przedszkolnego do udzielania pierwszej pomocy. *Przegl Epidemiol* 2011;65:663-667.
- Lockey AS, Georgiou M. Children can save lives. *Resuscitation* 2013;84:399-400.
- Bottiger BW, Van Aken H. Training children in cardiopulmonary resuscitation worldwide. *Lancet* 2015;385:2353.
- Bakke HK., Bakke HK, Schwesb R. First-aid Training in School: Amount, Content and Hindrances. *Acta Anaesthesiolog Scand.* 2017;61(10):1361-1370. PMC. Web. 13 Jan. 2018.
- Ammirati Ch, Gagnayer R, Nemtz Bet al. Are School teachers Able to Teach First Aid to Children Younger than 6 Years? A Comparative Study. *BMJ Open* 2014;4(9):e005848. PMC. Web. 13 Jan. 2018.
- Abelairas-Gómez C, Rodríguez-Núñez A, Casillas-Cabana M, Romo-Pérez V, Barcala-Furelos R. School children as life savers: at what age do they become strong enough? *Resuscitation* 2014;85(6):814-819.
- Bollig G, Myklebust AG, Østringen K. Effects of first aid training in the kindergarten--a pilot study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 201;19:13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060136/>
- Plant N, Taylor K. How best to teach CPR to school children: a systematic review. *Resuscitation* 2013?
- Bohn A, Van Aken H, et al. Teaching resuscitation in schools: annual tuition by trained teachers is effective starting at age 10. *Resuscitation* 2012;83:619-625
- Raczyńska-Buława E. Bezpieczeństwo w ruchu drogowym w Europie – założenia polityki UE i ocena podejmowania działań z perspektywy danych statystycznych. *Autobusy* 2016;10:8-9.
- Goniewicz K, Goniewicz M, Pawłowski W, Lasota D. Road accident rates: strategies and programmes for improving road traffic safety. *Eur J Trauma Emerg surgery* 2016;42(4):433-438.
- Ustawa z dnia 5 stycznia 2011 r. o kierujących pojazdami (Dz.U. 2011 Nr 30 poz. 151)
- Goniewicz M, Chemperek E, Nowicki G, Wac-Górczyńska M, Zielonka K, Goniewicz K. First Aid education in the opinion of secondary school students. *Cent Eur J Med.* 2012;7(6):761-768.

---

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**Krzysztof Goniewicz**

e-mail: [krzysztof.goniewicz@wum.edu.pl](mailto:krzysztof.goniewicz@wum.edu.pl)

Studium Medycyny Katastrof Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Żwirki i Wigury 81 A, 02-091 Warszawa, Polska

tel.: (0-22) 57 20 545, 57 20 536

**Nadesłano:** 11.02.2018

**Zaakceptowano:** 18.04.2018

PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, ГЕМОКОАГУЛЮЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ГАЛЬВАНОЗОМ

### THE REACTIONS OF LIPID'S FREE RADICAL OXIDATION, HEMOCOAGULANT PROPERTIES OF ORAL FLUID IN PATIENTS WITH GALVANIC CURRENTS IN THE MOUTH

**Юрій І. Силенко, Тетяна В. Перепелова, Марина В. Хребор, Богдан Ю. Силенко, Олена А. Писаренко**  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ, УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, ПОЛТАВА, УКРАЇНА

**Yuriy I. Sylenko, Tetyana V. Perepelova, Maryna V. Khrebor, Bohdan Yu. Sylenko, Olena A. Pysarenko**  
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

#### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** Захворювання органів порожнини рота, які обумовлені появою гальванічних потенціалів за наявності в ротовій порожнині металевих включень, займають значне місце в клініці ортопедичної стоматології.

**Метою дослідження** стало вивчення реакцій вільнорадикального окислення ліпідів та гемокоагулюючих властивостей в ротовій рідині у пацієнтів з гальванозом.

**Матеріали і методи:** Під нашим спостереженням знаходились 7 осіб, що не мали в ротовій порожнині ортопедичних конструкцій, що відносилися до групи здорових пацієнтів – перша група, та 22 пацієнтів, що користувалися ортопедичними конструкціями. Серед них 7 осіб з металокерамічними мостоподібними протезами склали другу групу і 15 осіб з металевими суцільнолитими мостоподібними і паяними мостоподібними протезами з гальванозом – третю групу відповідно. Для з'ясування стану вільно радикального окислення ротової рідини вивчали кінетику накопичення малонового діальдегіду, активність супероксиддимутизи, каталази. Досліджували такі показники гемокоагулюючих властивостей ротової рідини: час рекальцифікації, протромбінний час, тромбіновий час, фібринолітичну активність.

**Результати:** При вивченні стану вільнорадикального окислення ротової рідини ми відмічали достовірно вищий рівень цих реакцій в другій та третій групах обстежених. Про це свідчить зростання рівня малонового діальдегіду в другій і третій групах обстежених пацієнтів. Нами зафіксовані достовірно вищі показники малонового діальдегіду ротової рідини в третій групі в порівнянні з другою. У пацієнтів другої та третьої груп зафіксована підвищена активність каталази в ротовій рідині. При вивченні гемокоагулюючих властивостей ротової рідини ми спостерігали тенденцію до зменшення часу рекальцифікації і збільшення протромбінового часу в другій і особливо в третій групах пацієнтів. У пацієнтів другої та третьої групи достовірно зростає фібринолітична активність.

**Висновки:** Отже отримані нами результати показали, що при розвитку гальванозу в ротовій порожнині спостерігаються значні зміни стану гомеостазу ротової порожнини. Це положення підтверджується виявленими нами достовірним підвищенням реакцій вільнорадикального окислення в ротовій рідині, зміною активності антиоксидантних ферментів і локального гемостазу в ротовій рідині у хворих з гальванозом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вільнорадикальне окислення, гемостаз, гальваноз

#### ABSTRACT

**Introduction:** Oral manifestation of galvanic currents due to the presence of two and more dissimilar metals in dental restorations is rather important in prosthodontics.

**The aim** of our study was to assess the reactions lipid's free radical oxidation and hemocoagulant properties of oral fluid in patients with disorders in oral cavity due to galvanic currents.

**Materials and methods:** The study had got some groups. The first one consisted of 7 healthy patients without dental prosthesis. The other one included 22 patients with dental prosthesis and they were suffered from short circuiting due dissimilar metallic restorations in oral cavity. This group we were divided into two groups: the second one - for 7 patients were produced metal ceramic fixed dental prosthesis, the third one - for 15 patients were produced whole casted fixed dental prosthesis and pressing brazed fixed dental prosthesis. To assess the process of lipid's free radical oxidation of oral fluid we studied kinetic concentration of malone dialdehyde, activity level of superoxide dismutase and catalase. Also we found out hemocoagulant activity data of oral fluid: thrombin time, prothrombin time, fibrinolytic activity, recalcification time.

**Results:** In our study we observed increasing of lipid's free radical oxidation in patients of the second and third groups, which led to increasing malone dialdehyde data in third group compared with second group. In patients of second and third groups was recorded the increasing of the CAT activity in the oral fluid. Also there is the in fact decreasing in hemocoagulant properties of oral fluid, such as reducing in recalcification time, increasing in prothrombin time in the second and especially in the third groups of patients. It was marked the significant increasing of fibrinolytic activity of oral fluid in the second and third group of patients.

**Conclusions:** The oral manifestation of electrochemical interactions due to presence of dissimilar metallic restorations led to shift in oral cavity's homeostasis. This statement we can verify with results of our study. In patients with oral manifestation of galvanic currents were observed the increasing in activity of the reactions of lipid's free radical oxidation in oral fluid, changes in antioxidative enzymes and in local homeostasis of oral fluid.

**KEY WORDS:** galvanic currents, free radical oxidation, oral fluid

## ВСТУП

Проблема якості стоматологічної ортопедичної допомоги при лікуванні часткової адентії із застосуванням зубопротезних матеріалів залишається не вирішеною. Зубопротезні матеріали контактуючи із тканинами ротової порожнини, протягом усього терміну їх використання, здійснюють негативний вплив на тканини протезного ложа і організм протезоносія. Розвиток непереносимості сплавів металів зубних протезів визначається сукупністю причин місцевого і загального характеру. Серед них виділяють фізико-хімічні процеси між металевими протезами в умовах ротової порожнини що обумовлено розвитком електрохімічних порушень [1].

Зокрема рядом дослідників показано, що в групі пацієнтів з металевими конструкціями виявлена велика кількість пошкоджень тканин пародонта і слизової оболонки ротової порожнини, каріозних пошкоджень і стоматогенних порушень скронево-нижньощелепних суглобів [2].

Захворювання органів порожнини рота, які обумовлені появою гальванічних потенціалів за наявності в ротовій порожнині металевих включень (незнімних конструкцій зубних протезів, амальгамових пломб, металевих штифтів та ін.), займають значне місце в клініці ортопедичної стоматології [3].

Усі різномірні метали і сплави, знаходячись в порожнині рота і стикаючись із слиною, викликають виникнення гальванічних струмів. Відомо, що в результаті корозії або за наявності дефектів металеві конструкції зубних протезів, що знаходяться у роті, метали, стикаючись із слиною, втрачають свої основні властивості: зменшуються їх міцність, пластичність і інші якості. У порожнині рота з'являються оксиди металів, які несприятливо впливають на слизову оболонку порожнини рота і організм пацієнта. Що виникають при цьому в порожнині рота гальванічні струми викликають стійку місцеву і загальну клінічну симптоматику: «металевий» присмак, печія язика, неприємні відчуття при дотику металевою ложкою до протезів, відчуття гіркоти і кисловатосолонового присмаку, відчуття проходження електричного струму, зміна слиновиділення, погіршення загального стану і т. д. В результаті тривалої ушкоджувальної дії гальванічного струму можливі і глибші структурні зміни в організмі, захворювання, що призводять до розвитку, яке називається «гальванозом» і призводить

до порушення компенсаторних реакцій організму людини, а також до розвитку не характерних для здорової людини реакцій і зниження його працездатності [4].

Встановлені зміни мікробіоценозу ротової порожнини і виявлена домінуюча група мікрофлори в розвитку дисбіозу в пацієнтів із гальванозом, які користуються незнімними ортопедичними конструкціями з неблагородних сплавів [5].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження стало вивчення реакцій вільно-радикального окислення ліпідів та гемокоагулюючих властивостей в ротовій рідині у пацієнтів з гальванозом.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходились 7 осіб, що не мали в ротовій порожнині ортопедичних конструкцій, із санованою ротовою порожниною, без захворювань тканин пародонту що відносилися до групи здорових пацієнтів – перша група, та 22 пацієнтів, що користувалися ортопедичними конструкціями. Серед них 7 осіб з металокерамічними мостоподібними протезами склали другу групу і 15 осіб з металевими суцільно-литими мостоподібними і паяними мостоподібними протезами з гальванозом – третю групу відповідно.

Обстеження проводили в зимово-весняний період, враховували клінічний стан тканин пародонту ротової порожнини. Стан тканин пародонту оцінювали за наявністю гіперемії і набряку ясен, пародонтальної кишені, кровотечі. Для з'ясування стану вільно-радикального окислення ротової рідини вивчали кінетику накопичення малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддимурази (СОД), каталази [6]. Оскільки показники перекисного окислення ліпідів знаходяться у тісному взаємозв'язку з показниками гемокоагулюючих властивостей, нами проведено дослідження гемокоагулюючих властивостей ротової рідини. Досліджували такі показники: час рекальцифікації, протромбінів час, тромбіновий час, фібринолітичну активність [6].

Для діагностики гальванозу проводили збір скарг, анамнезу і враховували суб'єктивну симптоматику: печію язика; «металічний» присмак в порожнині рота; зміна смаку (металічний, кислого, гіркового, солоний присмак); відчуття електричного струму;



**Таблиця I.** Показники вільнорадикального окислення ліпідів ротової рідини в групах обстежених пацієнтів

Показники, що вивчались	Стат. Пок.	Групи обстежених		
		1 група n=7	2 група n=7	3 група n=15
Рівень МДА до інкубації	M	4,18	7,21	12,57
	±m	0,37	0,49	1,91
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>			<0,05
Рівень МДА після інкубації	M	6,69	9,34	17,1
	±m	0,94	0,31	1,97
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>			<0,05
Каталаза	M	2,32	6,04	14,88
	±m	0,22	0,28	1,76
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>			<0,05
СОД	M	-0,042	-0,104	-0,086
	±m	0,01	0,018	0,021
	p <sub>1</sub>		<0,05	>0,05
	p <sub>2</sub>			>0,05

Примітки: p<sub>1</sub> - порівняння показника між 1 та 2, 3 групами

p<sub>2</sub> - порівняння показників між 2 і 3 групами

**Таблиця II.** Показники гемокоагулюючих властивостей ротової рідини в групах обстежених пацієнтів

Показники, що вивчались	Стат. Пок.	Групи обстежених		
		1 група n=7	2 група n=7	3 група n=15
Час рекальцифікації (с)	M	72,5	66,85	61,4
	±m	4,68	4,05	3,98
	p <sub>1</sub>		>0,05	>0,05
	p <sub>2</sub>			>0,05
Протромбіновий час (с)	M	21,8	22,43	24,07
	±m	2,53	1,24	0,94
	p <sub>1</sub>		>0,05	>0,05
	p <sub>2</sub>			>0,05
Фібриноліз (хв.)	M	158,75	56,14	50,44
	±m	7,23	8,65	5,48
	p <sub>1</sub>		<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>			>0,05

Примітки: p<sub>1</sub> - порівняння показника між 1 та 2, 3 групами

p<sub>2</sub> - порівняння показників між 2 і 3 групами

парестезії слизової оболонки порожнини рота; зміна слиновиділення; скарги на подразливість; порушення сну; погіршення загального стану. Для вимірювання біопотенціалів ротової порожнини використовували біопотенціометр БПМ-03. Діагноз гальванозу встановлювали при наявності симптоматики і підвищеного рівня біопотенціалів [7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні стану вільнорадикального окислення ротової рідини ми відмічали достовірно вищий рівень цих реакцій в другій та третій групах обстежених.

Зокрема це підтверджує зафіксований нами факт зростання рівня малонового діальдегіду (МДА) в другій і третій групах обстежених пацієнтів. Так у другій групі початковий рівень МДА був достовірно вищим в 1,7 рази, а в третій групі в 3 рази в порівнянні з першою групою. Після інкубації збереглася та ж сама закономірність у пацієнтів, рівень МДА зростав і був достовірно вищим у другій (1,4 рази) і третій (2,5 рази) групах (Таблиця I).

Звертає на себе увагу і той факт, що достовірно вищими показники МДА ротової рідини нами зафіксовані в третій групі в порівнянні з другою. Отримані результати свідчать про підвищення рівня реакцій

ВРО у пацієнтів з металевими зубними протезами особливо при наявності гальванозу. Звертає на себе увагу і те, що у пацієнтів другої та третьої груп підвищена активність каталази в ротовій рідині. Так ми спостерігали її зростання в 2,6 рази в другій і 6,4 рази в третій групі. В третій групі рівень каталази також був достовірно вищим у порівнянні з пацієнтами другої групи в 2,46 рази. Нами зафіксовано достовірне зменшення супероксиддисмутази лише в другій групі.

При вивченні гемокоагулюючих властивостей ротової рідини ми спостерігали тенденцію до зменшення часу рекальцифікації і збільшення протромбінового часу в другій і особливо в третій групах пацієнтів. У пацієнтів другої та третьої групи достовірно зростає фібринолітична активність, на що вказує зменшення часу фібринолізу в 2,8 рази в другій і в 3,1 рази в третій групах у порівнянні з першою (Таблиця II).

Проведені нами дослідження підтверджують той факт, що при розвитку гальванозу в ротовій порожнині спостерігаються значні зміни стану гомеостазу ротової порожнини. Однією із головних причин розвитку клінічної симптоматики і запалення в тканинах ротової порожнини є вплив незнімних металевих конструкцій (коронки, мостоподібні протези) на стан вільнорадикального окислення, активність антиоксидантних ферментів і стан локального гемостазу. Це положення підтверджується виявленими нами достовірним підвищенням реакцій вільнорадикального окислення в ротовій рідині, зміною активності антиоксидантних ферментів і локального гемостазу в ротовій рідині. Рядом дослідників доведений факт існування взаємозв'язку між реакціями вільнорадикального окислення, гемостазом і розвитком запального процесу в тканинах ротової порожнини [8,9,10]. Висновки Отже отримані нами результати також підтверджують факт існування взаємозв'язку між розвитком реакцій вільнорадикального окислення, станом активності антиоксидантних ферментів і гемостазом у хворих з гальванозом. Це в свою чергу розкриває та уточнює деякі механізми розвитку гальванозу та необхідність проведення корекції вище вивчених процесів у хворих на гальваноз.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Timofeyev A. A., Timofeyev A. A. Gal'vanicheskiye proyavleniya v polosti rta [Galvanic manifestations in the oral cavity]. Stomatolog – praktik. 2014;2:64-67.
2. Johansson B. I, Stenman E, Bergman M. Clinical registration of charge transfer between dental metallic materials in patients with disorders and/or discomfort allegedly caused by corrosion. Scand J Dent Res. 1986;94(4):357-63.
3. Gozhaya L.D. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta, obuslovlennyye materialami zubnykh protezov (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lecheniye, profylaktika) [Diseases of the mucous membrane of the oral cavity due to materials of dentures (etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment, prevention)]. Avtoreferat dis. .dokt.med. nauk.Moskva, 2001:53 .

4. Perepelova T. V., Sylenko Yu.I. Vplyvy konstruksiynykh materialiv neznimnykh ortopedychnykh konstruksiy na tkanyyny rotovoyi porozhnyny [The effects of structural materials of fixed orthopedic constructions on tissues of the oral cavity]. Ukrayins'ky stomatolohichnyy al'manakh. 2003;1:19-21.
5. Perepelova T. V., Sylenko Yu.I., Khrebor M. V. ta insh. Stan mikrobnoho balansu u khvorykh z hal'vanozom, shcho korystuyut'sya neznimnyy ortopedychnyy konstruksiyamy[State of microbial balance in patients with galvanosis that use non-removable prosthetics]. Ukrayins'ky stomatolohichnyy al'manakh.2013;2:58-60.
6. Kaydashev I.P. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen'v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava: Polymet; 2003,320.
7. Yu. Silenko, T. Perepelova, M. Khrebor, G. Silenko Improvement of orthopedic methods of galvanosis prevention. Science and Education Studies. 2016;1(17),Volume II:779-787.
8. Sylenko YU.I., Stupnyts'ky R.M. Rol' vil'noradykal'nykh, hemokoahulyuyuchykh ta imunnykh mekhanizmiv u patohenezi heneralizovanoho parodontytu. Ukrayins'ky stomatolohichnyy al'manakh [Role of free-radical, hemocoagulant and immune mechanisms pathogenesis of generalized periodontitis]. 2011;1:79-83.
9. Silenko lu. I, Vesnina L.E, Mishchenko V.P. Vliianie polipeptida parodonta na perekisnoe okislenie lipidov éritrotsitarnykh membran i koagulyatsionnuu aktivnost Eritrotsitov u kryss pri spontannom parodontite [Effect of paradentium polypeptide on the lipid peroxidation of the membranes and coagulation of erythrocytes in rats with spontaneous parodontitis]. Fiziol Zh. 1994 Mar-Apr;40(2):88-91.
10. Silenko, I.I., Mishchenko, V.P., Tokar', D.L., Khavinson, V.K., Popsu ko G.I. Vliianie tsitomedina parodonta na svobodnoradikal'noe okislenie (SRO) lipidov i antiagregatsionnuu aktivnost'v nem pri khronicheskom stresse [The effect of periodontal cytomedin on free-radical lipid oxidation and on antiaggregation activity in the periodontium in chronic stress]. Stomatologiya (Mosk). 1994 Oct-Dec;73(4):6-8.

*Робота є фрагментом ініціативної НДР кафедри післядипломної освіти лікарів стоматологів «Відновлення стоматологічного здоров'я у пацієнтів з основними стоматологічними захворюваннями та їх реабілітація». Державний реєстраційний номер 0116U004191. Джерело фінансування : власні кошти.*

## Конфлікт інтересів:

*Автори не заявляють про конфлікт інтересів*

---

## АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

### Юрій Силенко

Вищий державний навчальний заклад України,  
Українська медична стоматологічна академія,  
вул. Шевченка, 23, 36011, Полтава, Україна  
тел: +380675321081  
e-mail: silenko@gmail.com

**Надіслано:** 18.01.2018

**Затверджено:** 30.05.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE**DYNAMICS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATIONS OF EPILEPSY  
PREVALENCE, MORBIDITY AND DISABILITY AMONG CHILDREN IN  
KHARKIV REGION, UKRAINE****PADACZKA - ZMIANY W EPIDEMIOLOGICZNYCH WSKAŹNIKACH  
WYSTĘPOWANIA, CHOROBY I NIEPEŁNOSPRAWNOŚCI  
U DZIECI W REGIONIE CHARKOWA (UKRAINA)****Tetyana A. Litovchenko<sup>1</sup>, Andriy E. Dubenko<sup>2</sup>, Olga Yu. Sukhonosova<sup>1</sup>, Anna A. Voitiuk<sup>1</sup>**<sup>1</sup>DEPARTMENT OF NEUROLOGY AND CHILD NEUROLOGY, KHARKIV MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KHARKIV, UKRAINE<sup>2</sup>INSTITUTE OF NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND NARCOLOGY OF THE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE, KHARKIV, UKRAINE**ABSTRACT**

**Introduction:** According to the World Health Organization, epilepsy is one of the most common diseases of the central nervous system, which affects 0.5 to 2% of the entire population. **The aim** is comparison of prevalence, incidence and disability from nervous diseases and epilepsy among children of the Kharkiv region of Ukraine and the results are compared with global figures.

**Materials and methods:** Epidemiological indicators, namely the prevalence and incidence. For the comparative analysis, the statistical data of the last 5 years are used.

**Review:** The prevalence of epilepsy in Ukraine amounts to 25 695 children (3.21%), higher than the prevalence of cerebral palsy or neuroinfections, the average value for 5 years is 24 667 children (3.144%). In the Kharkiv region the number is 1 451 children (3.43%), 5-year average is 1 340 children (3.21%). The incidence of epilepsy in children in Ukraine is 3 306 children (0.43%), the average value for 5 years is 3 569 children (0.454%). In Kharkiv region the incidence is 252 persons (0.53%), an average is 201.2 children (0.468%).

**Conclusions:** Reliable epidemiological indicators will make it possible to improve the system of rendering specialized medical care to children with epilepsy, carry out a pharmaco-economic analysis, calculation and estimation of the costs for patients' treatment, which is especially important in the framework of the health care system reformation. Thus, the compilation of patients' registers with epilepsy is one of the urgent tasks to optimize the medical care.

**KEY WORDS:** children, incidence, prevalence, disability, epilepsy

Wiad Lek 2018, 71, 4, 883-887

**INTRODUCTION**

According to the World Health Organization, epilepsy is one of the most common diseases of the central nervous system, which affects 0.5 to 2% of the entire population [1-5]. Epilepsy prevalence in developed countries is 5-10 cases per 1,000 capita [6-8]. According to the results of population studies conducted in developed countries, the incidence of epilepsy varies from 0.28 to 0.53 per 1,000 capita [9-12].

There are discrepancies between prevalence and incidence of epilepsy in Europe and Ukraine [1], as well as the heterogeneity of prevalence and incidence of epilepsy in various regions of Ukraine: the prevalence of 4.28 per 1,000 children in Chernivtsi region to 2.47 in Khmelnytsky region [1,2].

**THE AIM**

The aim of the work is to carry out a population-statistical study of epilepsy among children in Kharkov region,

Ukraine by registering and comparing the results with national and international indicators.

**MATERIALS AND METHODS**

For the study the information from medical documentation was used: outpatient cards, the patient's clinical record.

The primary material was collected by filling in a specially designed epilepsy registration card, as approved reporting forms showing general figures of prevalence, incidence and disability of children with a particular pathology do not give an idea of the etiology, pathogenesis, pathomorphosis of the disease, gender and age composition of patients. Based on the data obtained, a register of patients with paroxysmal conditions was created, which is cumulative for surveillance study. As of 01.01.17, 1301 children were included into the register, which allows monitoring of not only epidemiological, but also clinical, and paraclinical indicators, as well as the effectiveness of treatment and the level of patients' socialization. However, in this article,

**Table I.** The prevalence of epilepsy in the Kharkiv region and Ukraine in 2011-2015

	2011		2012		2013		2014		2015	
	Cases registered	Prevalence per 100000 population	Cases registered	Prevalence per 100000 population	Cases registered	Prevalence per 100000 population	Cases registered	Prevalence per 100000 population	Cases registered	Prevalence per 100000 population
Kharkiv region	1301	3,13	1310	3,17	1295	3,11	1345	3,21	1451	3,43
Ukraine	25695	3,21	25802	3,24	25933	3,25	22549	2,97	23225	3,05

**Table II.** The incidence of epilepsy among children in Kharkov region and Ukraine in 2011-2015.

	2011		2012		2013		2014		2015	
	First-reported cases of the disease	Prevalence of disease per 1000	First-reported cases of the disease	Prevalence of disease per 1000	First-reported cases of the disease	Prevalence of disease per 1000	First-reported cases of the disease	Prevalence of disease per 1000	First-reported cases of the disease	Prevalence of disease per 1000
Kharkiv region	132	0,67	99	0,5	105	0,53	89	0,44	114	0,56
Ukraine	3971	0,5	3861	0,48	3579	0,45	3128	0,41	3306	0,43

**Table III.** Distribution of epilepsy patients by age and gender

Age	Girls		Boys		Total	
	Number of the sick	%	Number of the sick	%	Number of the sick	%
1-12 months	34	49	35	51	69	5
1-6 years	121	46	141	54	262	20
6-14 years	208	52	193	48	401	31
14-17 years	324	57	245	43	569	44
Total	687	53	614	47	1301	100

we analyze only epidemiological indicators, namely the prevalence and incidence. The data obtained are specified with the help of the reporting forms approved by the Order of the Health Ministry of Ukraine of 10.07.2007 № 378 in agreement with the State Statistics Committee of Ukraine (indicators for forms Nos. 12 and 19). For the comparative analysis, the statistical data of the last 5 years are used.

## REVIEW AND DISCUSSION

Kharkiv region is located in the north-east of Ukraine. The area is 31 415 km<sup>2</sup> (5.2% of the territory of Ukraine). In terms of area,

the region occupies the fourth place in Ukraine. The length: from north to south – 210 km, from east to west - 220 km.

The population of the region according to the State Statistics Service is 2,715,666 people (6% of the population of Ukraine, the third place in Ukraine), including urban population – 2 180 947 people (80.4%), rural population – 534,719 people (19, 6%). The population growth is due to the migration increase of 15125 people.

Kharkov region is one of the most urbanized in Ukraine. There are 27 districts in Kharkov region (in this indicator the region takes the first place in Ukraine alongside with Vinnytsia region).

**Table IV.** The onset-age distribution in patients with epilepsy by gender in different age groups

Age	Girls		Boys		Total	
	Number of the sick	%	Number of the sick	%	Number of the sick	%
1-12 months	99	49	102	51	201	15
1-6 years	231	47	264	53	495	38
6-14 years	273	60	185	40	458	35
14-17 years	84	57	63	43	147	11
Total	687	53	614	47	1301	100

**Table V.** Gender distribution of patients with different forms of epilepsy

Type of epilepsy	Girls		Boys		Total	
	Number of the sick	%	Number of the sick	%	Number of the sick	%
Symptomatic	385	48	408	52	793	61
Idiopathic	251	71	101	29	352	27
Cryptogenous	51	32	105	68	156	12
Total	687		614		1301	100

**Table VI.** Epilepsy disability indicators among the children of Kharkiv region in 2011-2015

	2011		2012		2013		2014		2015	
	ABC	indicator	ABC	indicator	ABC	indicator	ABC	indicator	ABC	indicator
Kharkiv region	499	12	480	11,6	426	10,2	422	10,1	427	10,1

**Table VII.** Epilepsy disability indicators among children of different age groups in Kharkov region in 2011-15

Year	Including at the age of							
	0-2 years		3-6 years		7-14 years		15-17 years	
2011	19	2,4	73	7,8	260	15,9	147	18,5
2012	10	1,3	78	8	248	15,3	144	19,3
2013	11	1,4	68	6,7	214	13,1	133	18,6
2014	15	1,9	71	6,8	216	13	120	17,6
2015	13	1,6	63	6,0	240	13,9	111	17,3

The number of children's population of Kharkiv region in 2011 was 415,618 people, 2012 – 413718, 2013 – 416442, 2014 – 418984, 2015 – 422956 [3].

The prevalence of the disease is the number of all reported cases in a given population.

The prevalence of epilepsy in Ukraine is 23225 children – 3.05 ‰, exceeding the prevalence of infantile cerebral palsy, neuroinfection.

Kharkiv region ranks 14th among all regions of Ukraine in terms of epilepsy prevalence, the index for Kharkiv region is 3.43 per 1,000 children. The prevalence of epilepsy does not differ between the urban and rural population of Kharkiv region (the average value for 5 years is 3.204 per 1000 capita of both urban and rural children's population). The prevalence of epilepsy in Kharkiv region and Ukraine for 2011-2015 is presented in Table I, according to which it can be concluded that the prevalence of epilepsy has increased in the last 2 years.

The epilepsy prevalence is 4-6 per 1000 capita. Studies conducted in various countries show epilepsy prevalence rates of 1.5 in Japan, 2.3 in Norway per 1000 capita, up to 6.0 in the United Kingdom, and 6.7 in the United States. The prevalence of epilepsy in developing countries is much higher (in some cases, 4-5 times) than in industrialized countries. The epilepsy prevalence in the CIS countries ranged from 1.1 to 5-6 per 1000 capita [1.4].

The official statistics may not correspond to the actual number of patients with epilepsy diagnosis, for instance, in some cases of symptomatic epilepsy it is not recorded statistically, but the underlying disease that led to the development of epilepsy is registered.

Another advantage of the register is in the registration of other paroxysmal conditions, for example, febrile seizures, which according to different authors are related to the risk factors of epilepsy development. According to the

register data of 2015, febrile convulsions were recorded in 62 children, 53% of which were then transformed into epilepsy. Therefore, the register data can contribute to the early identification of risk factors for epilepsy, monitoring patients and secondary prevention of epilepsy.

Morbidity is the incidence of new, first-reported cases of the disease in the population in a particular year.

The incidence of epilepsy in Ukraine among children aged 0-17 years is 0.43 ‰ (3,306 children). According to the incidence of epilepsy among children population (0-17 years), Kharkiv region ranks 17<sup>th</sup> among all regions of Ukraine [2].

The incidence of epilepsy among children in Kharkov region and Ukraine in 2011-2015 are presented in Table II.

It should be noted that there was a significant prevalence of morbidity among urban population until 2014. However, in 2015 the difference between the incidence of epilepsy among the population of the city and regions was not recorded, which can be explained by migration of the population mainly to the districts of the region. 16 children with epilepsy from other regions migrated to Kharkov region.

In the world, the incidence of epilepsy varies from 11 to 190 per 100,000 of child population, making up in Denmark 39, Great Britain 52-70, Germany 50, Italy 80-100, Sweden 82, Norway 72, Chile 114, Ecuador 190 per 100,000 children [4,5].

Thus, the incidence of epilepsy in Kharkov region is higher than in Ukraine. However, in general, it is lower than in developed European countries.

The distribution of epilepsy patients by age and gender, according to the compiled register, is given in Table III.

The table shows that the greatest prevalence of the disease is recorded in boys under 6 years old, and then in girls aged 14-17 years.

The onset-age distribution in boys and girls with epilepsy as a percentage of each age group is shown in Table IV.

Analyzing the obtained data presented in Table V, we can say that the maximum incidence of epilepsy falls on the age groups 1-6 and 6-14 years. Girls predominate at the age of 6-14, which can be explained by pre-pubertal age, and in boys 1-6 years old, which can be explained by greater activity, frequent craniocerebral trauma.

Symptomatic epilepsies were recorded in 61% of patients, idiopathic – in 27%, cryptogenic – in 12% of cases.

The distribution of various forms of epilepsy is presented in Table V, from which it can be seen that symptomatic epilepsy is observed equally often in boys and girls, idiopathic forms are more common in girls, and cryptogenic ones – in boys.

Etiological factors of symptomatic epilepsy are: perinatal lesions of the central nervous system 28%, congenital anomalies of the CNS – 24%, neuroinfections – 8%, craniocerebral trauma – 14%, brain neoplasms – 2%, phacomatosis – 1%.

According to children's disability indicators Kharkiv region ranks seventh in Ukraine. The epilepsy disability indicators among the children of Kharkiv region in 2011-15 are presented in Table VI.

The register data made it possible to analyze the medical and social status of children with epilepsy in different age groups. (Table VII).

The greatest number of socially-maladjusted children is between the ages of 7 and 14, i.e. they are school-aged children. These data are necessary for calculating the provision of inclusive education for children with epilepsy in comprehensive schools. About 300 children in Kharkov region require such education.

In 2011, disabled children with epilepsy accounted for 38.36% of all epilepsy patients, in 2012 – 32.9%, in 2013 – 31.45%, in 2014 – 31.45%, in 2015 – 29.42%. This indicates that the monitoring of patients with epilepsy, their treatment taking into account the individual age and gender characteristics of the patient, the clinical form and nature of the clinical course contribute to reducing the number of socially-maladjusted patients, improve the quality of patients' and their families' lives.

## CONCLUSIONS

Thus, the results of the work presented here made it possible to analyze a group of epileptic patients under 18 years of age, to determine a number of epidemiological indicators in Kharkov region, which in the future will enable to set comparative characteristics and more in-depth studies of the problem of children's epilepsy throughout Ukraine. Reliable epidemiological indicators, in their turn, will make it possible to improve the system of rendering specialized medical care to children with epilepsy, carry out a pharmacoeconomic analysis, calculation and estimation of the costs for patients' treatment, which is especially important in the framework of the health care system reformation. Thus, the compilation of patients' registers with epilepsy is one of the most urgent tasks to optimize the provision of medical care to patients.

## REFERENCES

1. Golubchikov M. V. Nadannia medychnoi dopomohy z psykhiatrii, nevrolohii ta neirokhirurhii ditiam 0–17 rokiv u zakladakh okhorony zdorovia, shcho perebuvauiut u sferi upravlinnia MOZ Ukrainy: statystychno-analitychnyi dovidnyk [Provision of medical care in psychiatry, neurology and neurosurgery for children 0-17 years in health care institutions in the management of the Ministry of Health of Ukraine: statistical and analytical directory]: ukrmedstat@medstat.gov.ua
2. Osnovni pokaznyky zdorovia naseleennia ta diialno–sti zakladiv okhorony zdorovia Kharkivskoi oblasti za 2006–2015 rr. [The main indicators of health of the population and the activity of the health care institutions of the Kharkiv region for 2006-2015.] / KSZZ "Kharkiv Regional Information and Analytical Center of Medical Statistics" of the Department of Health Protection of the Kharkiv Regional State Administration: khomiac.org
3. P.N. Banerjee, D. Filippi, W. Glen Hauser, The descriptive epidemiology of epilepsy. A review. *Epilepsy Res.* 2009. 85:31-4
4. Prasad A., Corbett B. A national profile of neurodevelopmental disabilities in Canadian children: data from the National Longitudinal Study of Children and Youth. Materials of the 32nd International epilepsy congress Barcelona, Spain 2nd – 6th September 2017
5. Jallon P. Epidemiology of epilepsies. In Panayiotopoulos C.P., ed. V. 1: A practical guide to childhood epilepsies. – Oxford: Medicinæ: 2006: 17-20

6. Ackers R., Murray M. L., Besag F. M., Wong I. C. Prioritizing children's medicines for research: a pharmacoepidemiological study of antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jun; 63 (6):89-97
7. Strom B. L., Kimmel S. E., Hennessy S. *Pharmacoepidemiology.* 5th Ed. 2012. 976:13
8. R. E. Gliklich, N. A. Dreyer, Editor: M. B. Leavy, *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide /Senior Editors.* 2nd ed. - Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2010: 348
9. Syvertsen M., Nakken K. O., Edland A. et al. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county - A population based study. *Epilepsia.* 2015. May 56(5):699-706
10. C. E. Begley, T. L. Durgin, The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates, *Ibid.* 2015. Sep 56(9):1376-87
11. P. Wicks, N. B. Fountain, Patient assessment of physician performance of epilepsy quality-of-care measures. *NeurolClin Pract.* 2012. Dec 2(4):335-342
12. Bennett L., Bergin M., Gooney M. et al. Epilepsy services in Ireland: A survey of people with epilepsy in relation to satisfaction, preferences and information provision. *Epilepsy Res.* 2015. Jul 113: 11-8

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE****Tetyana A. Litovchenko**

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

58, Amosova str., 61176, Kharkiv, Ukraine

tel: +380577113556

e-mail: office@med.edu.ua

**Received:** 25.12.2017

**Accepted:** 20.05.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## PRAKTYCZNE ASPEKTY ZASTOSOWANIA TOKSYNY BOTULINOWEJ W LECZENIU IDIOPATYCZNEJ NADREAKTYWNOŚCI PĘCHERZA MOCZOWEGO

### PRACTICAL ASPECTS OF THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC OVERACTIVE BLADDER

Michał Szczypior, Marcin Matuszewski

KLINIKA UROLOGII, GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, GDAŃSK, POLSKA

#### STRESZCZENIE

Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z uwagi na duży wpływ na jakość życia i powszechność występowania stanowi istotny problem w codziennej praktyce klinicznej. Aktualnie nie dysponujemy lekami, które pozwalają na całkowite wyleczenie chorych. Terapia skupiona jest na eliminacji lub ograniczeniu objawów. Ugruntowaną pozycję w leczeniu tego schorzenia od wielu lat ma toksyna botulinowa. Ta terapia znajduje zastosowanie u pacjentów, u których zachowawcze metody nie przyniosły poprawy lub są nieakceptowane z powodu działań niepożądanych. Efekt terapeutyczny po zabiegu ostrzyknięcia mięśnia wypieracza pęcherza moczowego jest ograniczony w czasie i nie występuje u wszystkich pacjentów. Pacjenci, u których ta terapia przynosi korzyści wymagają powtórnych procedur aby ograniczyć u nich objawy choroby. Wielu autorów modyfikuje standardowy protokół leczenia toksyną botulinową w idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego w poszukiwaniu lepszych wyników. Głównym celem jest poprawa efektywności i wydłużenie czasu działania leku przy ograniczeniu działań niepożądanych. Niewątpliwie technika procedury ostrzyknięcia pęcherza moczowego toksyną botulinową ma wpływ na końcowy efekt leczenia. Lokalizacja i głębokość wkłuć, dawka leku, przygotowanie roztworu leku, postępowanie i profilaktyka okołozabiegowa oraz obserwacja chorego po procedurze to niektóre zagadnienia, których modyfikacje w piśmiennictwie badano w celu osiągnięcia dodatkowych korzyści z tej terapii. W naszej pracy omawiamy techniczne i praktyczne aspekty tej procedury w poszukiwaniu najbardziej optymalnego protokołu leczenia z użyciem toksyny botulinowej w leczeniu idiopatycznego pęcherza nadreaktywnego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** toksyna botulinowa, nadreaktywność pęcherza moczowego, nietrzymanie moczu

#### ABSTRACT

Idiopathic overactive bladder due to its high impact on quality of life and high prevalence is a significant problem in everyday clinical practice. Currently, we do not have medicines that allow patients to be cured completely. Therapy is focused on the elimination or reduction of symptoms. An established position in the treatment of this disease for many years has a botulinum toxin. This therapy is used in patients whose conservative methods have not improved or are not acceptable because of side effects. The therapeutic effect after the injection of bladder detrusor muscle is limited in time and does not occur in all patients. Patients who benefit from this therapy require repeated procedures to reduce the symptoms of the disease. Many authors modify the standard treatment protocol of botulinum toxin in idiopathic overactive bladder in search of better results. The main goal is to improve the efficiency and extend the duration of the drug while reducing side effects. Undoubtedly, the technique of botulinum toxin injection has an effect on the final effect of treatment. The location and depth of punctures, the dose of the drug, preparation of the drug solution, periprocedural management and prophylaxis, and observation of the patient after the procedure are some issues whose modifications in the literature have been studied in order to achieve additional benefits from this therapy. In our work, we discuss the technical and practical aspects of this procedure in the search for the most optimal treatment protocol with the use of botulinum toxin in the treatment of idiopathic overactive bladder.

**KEY WORDS:** botulinum toxin, overactive bladder, urinary incontinence

Wiad Lek 2018, 71, 4, 888-892

#### WSTĘP

Toksyna botulinowa (BTX) to białkowa egzotoksyna z grupy neurotoksyn wytwarzana przez beztlenowe bakterie rodzaju *Clostridium*. Pod względem chemicznym jest monomerem składającym się z dwóch łańcuchów białkowych połączonych mostkiem disiarczkowym [1]. Została wyizolowana z hodowli bakteryjnej w 1944 przez Edwarda

Schantza w trakcie badań nad bronią biologiczną. Na szczęście szybko zauważono możliwość terapeutycznego użycia BTX [2]. Opisano siedem rodzajów BTX oznaczonych literami od A do G. Znalazła ona zastosowanie w kilku dziedzinach medycyny, m.in. neurologii, dermatologii, rehabilitacji, medycynie estetycznej czy urologii. BTX działa poprzez hamowanie uwalniania acetylocholino w presy-



naptycznych zakończeniach nerwowych. Ten cholinolityczny efekt jest wywołany poprzez rozszczepianie białka SNAP-25 niezbędnego do transmisji sygnału w synapsie nerwowej. Ponadto istnieją również dowody, że w mięśniach wypieracza pęcherza moczowego po podaniu BTX oprócz hamowania aktywności skurczowej mięśniówki gładkiej blokowana jest również droga aferentna. Dochodzi do tego na drodze hamowania uwalniania neuroprzekazników czuciowych: trójfosforanu adenozy (ATP), substancji P i peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Obserwowano także obniżenie ekspresji receptorów czuciowych pod wpływem BTX (receptory kapsaicynowy i purynergiczny) [3, 4].

Schorzeniami układu moczowego, w których wykorzystywane jest terapeutyczne działanie BTX są nadreaktywność pęcherza moczowego neurogenna i idiopatyczna, zespół bolesnego pęcherza/śródmięszkowe zapalenie pęcherza oraz dyssynergia wypieraczowo-zwieraczowa. Istotą wymienionych schorzeń jest zaburzenie neurogennej kontroli nad aktywnością ruchową i czuciową pęcherza moczowego. W niniejszej pracy zajmujemy się praktycznymi aspektami leczenia BTX w idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego (iOAB).

Międzynarodowe Towarzystwo Inkontynencji definiuje iOAB jako zespół objawów charakteryzujący się występowaniem parć nagłych zwykle z towarzyszącym częstomoczem i nocturią, z lub bez nietrzymaniem moczu u pacjentów bez stwierdzonej patologii w układzie nerwowym [5]. Ze względu na powszechność tego schorzenia, ocenianą w różnych publikacjach na 7–27% u mężczyzn i 9–43% u kobiet, skuteczne jego leczenie jest wyzwaniem dla dzisiejszej farmakologii i urologii [6]. Terapię iOAB powinno rozpocząć się od modyfikacji stylu życia, terapii behawioralnej i przyjmowaniu leków hamujących aktywność pęcherza moczowego. Zalecane są różne grupy leków. Niestety ze względu na objawy uboczne i niedostateczny efekt terapeutyczny leczenie farmakologiczne nie zawsze jest skuteczne. U takich pacjentów możemy rozpoznać oporną nadreaktywność pęcherza moczowego (rOAB). BTX od lat jest z powodzeniem stosowana właśnie w takich przypadkach jako terapia II rzutu według wytycznychEAU [7]. Korzyść z leczenia, w tym wypadku rozumiana jako ograniczenie lub wyeliminowanie epizodów parć nagłych i nietrzymania moczu, oraz związana z tym poprawa jakości życia występuje u około 65% pacjentów na podstawie dużych, wielośrodkowych i randomizowanych badań. Niestety, u pozostałych osób z tej grupy nie osiąga się efektu terapeutycznego. Ponadto w związku z regeneracją zakończeń nerwowych czas działania leku jest ograniczony. W przypadku iOAB poprawa utrzymuje się średnio 6–12 miesięcy. Podejmowana są próby poprawienia tych wyników. Pewne nadzieje można wiązać z doskonaleniem techniki podania leku [8–10]. Aktualnie w Polsce jedynym preparatem BTX zarejestrowanym w leczeniu iOAB jest BOTOX (Allergan), który zawiera toksynę botulinową typu A (BTX-A).

Standardowa technika w leczeniu iOAB polega na podaniu do ściany pęcherza moczowego 100 j w 20 wkłuciach po 0,5 ml (5 j na wkłucie) roztworu BTX-A przygotowa-

nego z użyciem 0,9% NaCl. Zgodnie z ChPL należy omijać trójkąt i dno pęcherza. Zabieg może być przeprowadzony w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym w zależności od preferencji i doświadczeń ośrodka. Ponowne podanie BTX-A należy rozważyć w momencie nawrotu dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta, jednak nie wcześniej niż przed upływem 3 miesięcy od ostatniego zabiegu. Zakażenie układu moczowego jest przeciwwskazaniem do zabiegu. Należy zastosować profilaktykę antybiotykową 1–3 dni przed procedurą oraz 1–3 dni po niej. Należy pamiętać, że aminoglikozydy potencjalnie mogą nasilać działanie BTX-A na drodze interakcji farmakologicznej i dlatego nie powinny być stosowane w profilaktyce okołozabiegowej [11]. Najczęstszymi powikłaniami po zastosowaniu toksyny botulinowej w leczeniu iOAB są zakażenie układu moczowego, dyzuria związana z procedurą wstrzyknięcia leku i zatrzymanie moczu lub zwiększenie objętości zalegającego moczu w pęcherzu.

Wielu autorów badało modyfikacje standardowej techniki celem uzyskania odpowiedzi na pytanie, czy technika podania leku do ściany pęcherza moczowego może mieć wpływ na skuteczność, czas działania i efekty niepożądane. W niniejszej pracy postaramy się omówić niektóre praktyczne aspekty zastosowania BTX-A w leczeniu iOAB, które mogą służyć poprawie wyników leczenia z użyciem tej metody.

## GŁĘBOKOŚĆ WKŁUCIA

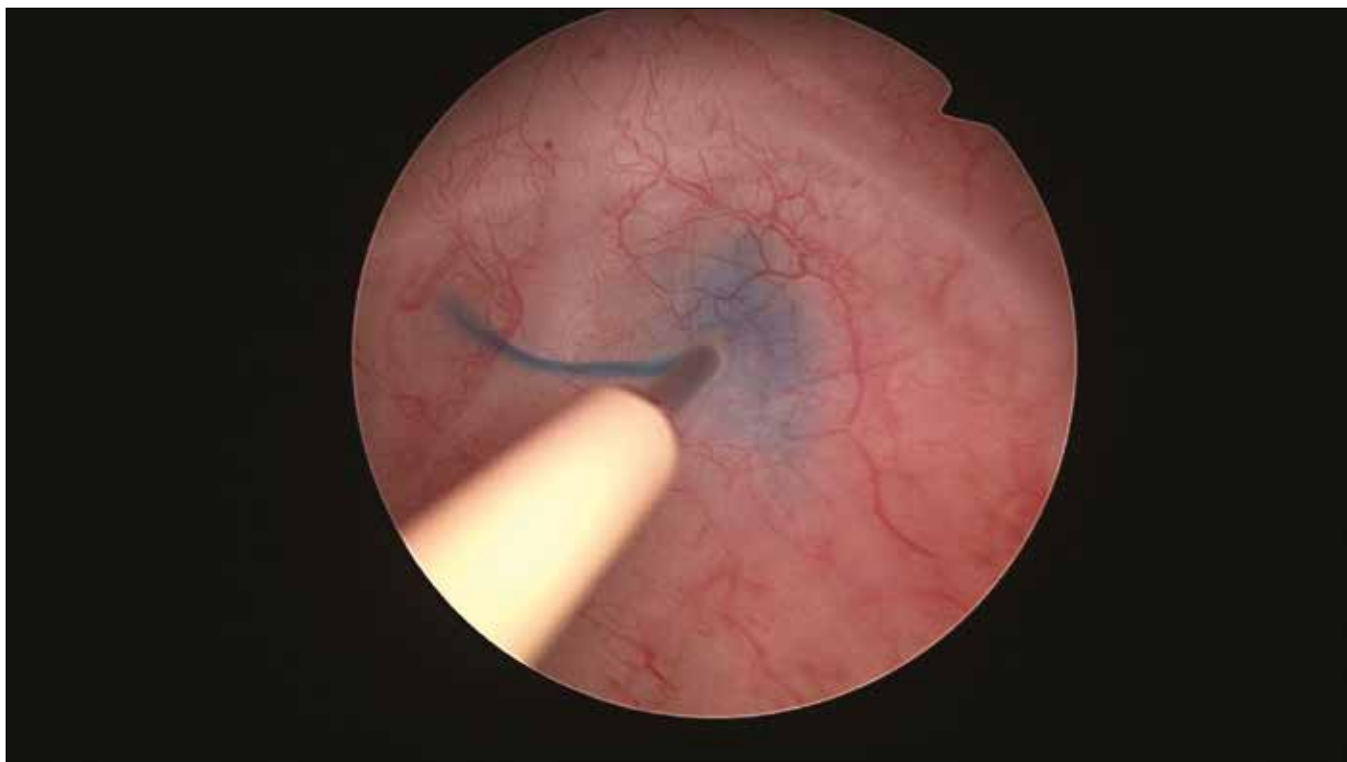
W celu uzyskania efektu leczniczego BTX-A w terapii iOAB ważne jest prawidłowe zdeponowanie leku w obrębie ściany pęcherza. Zbyt płytkie wkłucie może spowodować wynacznienie leku do światła pęcherza, zbyt głębokie podanie leku na zewnątrz pęcherza.

Wstrzyknięcie do mięśnia wypieracza pozostaje standardową techniką leczenia zatwierdzoną przez *Food and Drug Administration* [12, 13], chociaż według niektórych autorów iniekcja podśluzówkowa jest równie skuteczna, a może umożliwiać bardziej precyzyjną dystrybucję leku. Krhut et al. porównywali obie techniki nie wykazując przewagi w efektywności żadnej z nich [14]. Istnieją również doniesienia, iż chwilowe, około 15 s, utrzymanie igły w miejscu wkłucia po zakończeniu podaży leku może ograniczyć zjawisko wstecznego wynacznienia leku [15].

## LOKALIZACJA WKŁUĆ

W standardowym protokole BTX-A podaje się z pominięciem trójkąta pęcherza. Powodem jest możliwość wywołania refluku pęcherzowo-moczowodowego na drodze porażenia mięśniówki gładkiej w okolicy ujść moczowodowych, która stanowi ważną część mechanizmu antyrefluksowego [16].

Jednakże Manescksha i wsp. dowodzą, że protokół obejmujący trójkąt pęcherza pozwala na osiągnięcie lepszych efektów leczenia, jednocześnie nie zwiększa ryzyka powstania refluku pęcherzowo-moczowodowego [17]. Kuo i wsp. porównywali trzy grupy pacjentów z OAB, którym podano toksynę botuli-



**Ryc 1.** Podanie zabarwionego błękitem metylowym roztworu toksyny botulinowej do ściany pęcherza moczowego w trakcie cystoskopii.

nową w różne miejsca pęcherza moczowego: trzon pęcherza, trzon pęcherza+trójkąt, dno pęcherza+trójkąt. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami w efektywności zabiegu i częstotliwości występowania działań niepożądanych. W żadnej z grup nie odnotowano wystąpienia refluksu pęcherzowo-moczowodowego[16].

Trójkąt pęcherza moczowego jest częścią pęcherza szczególnie bogatą w czuciowe zakończenia nerwowe i jest uważana za region odpowiedzialny za uczucie wypełniania pęcherza we wczesnej fazie gromadzenia moczu. Z punktu widzenia pacjenta często dolegliwości typu iOAB polegają lub współistnieją ze wzmożonym odczuwaniem wypełniania pęcherza (czuciowa nadwrażliwość). Pierwotnie uważano, że toksyna botulinowa nie ma zastosowania w takich stanach. Jednak obecnie coraz częściej pojawiają się doniesienia o użyciu toksyny botulinowej w leczeniu zespołu bolesnego pęcherza /śródmiąższowego zapalenia pęcherza poprzez ostrzyknięcie wyłącznie trójkąta pęcherza moczowego (Ryc. 1). Badacze również nie odnotowali wystąpienia refluksu pęcherzowo-moczowodowego[18]. Wydaje się więc, że pomijanie regionu trójkąta pęcherza moczowego może być niezasadne, a jego ostrzyknięcie potencjalnie może przynieść dodatkowe korzyści dla pacjenta.

### LICZBA WKŁUĆ

Liao i wsp. analizowali efekt leczenia toksyną botulinową OAB w zależności od liczby wkłuc przy zastosowaniu jednakowej dawki 100 j. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami, dzieląc dawkę leku odpowiednio na 10, 20 i 40 iniekcji [19]. Inne badanie

z użyciem zabarwionego roztworu toksyny botulinowej sugeruje, że liczba 20 iniekcji wydaje się odpowiednia do objęcia całej ściany pęcherza moczowego. Badacze zaobserwowali, że objętość 0,5 ml roztworu rozchodzi się w promieniu około 2 cm od miejsca wkłucia[15].

### DAWKA LEKU

Zalecaną dawką BTX-A w przypadku iOAB zgodnie z ChPL jest 100 j w dwudziestu 0,5 ml iniekcjach (5 j na dawkę) [11]. Stosowana dawka 100 j jest najbardziej optymalna, biorąc pod uwagę efekt i częstotliwość wystąpienia działań niepożądanych. Dmochowski i wsp. w swoim badaniu porównywali wyniki leczenia z użyciem 50, 100, 150, 200 i 300 j toksyny botulinowej. Wykazano, że dawki 100 j i większe wykazały przewagę nad grupą placebo. Zwiększanie dawki powyżej 150 j nie przynosi dodatkowej korzyści, a może się wiązać ze wzrostem objętości zalegającego moczu w pęcherzu moczowym [20]. Denys i wsp. przy zastosowaniu dawki 50 j nie wykazali istotnej różnicy pomiędzy badaną grupą a placebo [21]. Obaj badacze wnioskują, że dawka 100 j jest wystarczająca w leczeniu idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego.

### WYBÓR IGŁY I CYSTOSKOPU

Obecnie na rynku dostępnych jest kilka rodzajów igieł cystoskopowych. Niektórzy badacze zauważają, że igły z regulowaną długością końcówki i blokadą mogą zapobiegać perforacji pęcherza i wynaczynienia roztworu leku poza ścianę pęcherza moczowego [22].

W czasie procedury można użyć sztywnego lub giętkiego cystoskopu. FDA rekomenduje oba typy narzędzi [13]. Wydaje się jednak, że użycie giętkiego cystoskopu może być bardziej komfortowe dla pacjentów płci męskiej przy zastosowaniu znieczulenia miejscowego.

### MONITOROWANIE DYSTRYBUCJI LEKU

W piśmiennictwie opisywane są modyfikacje procedury iniekcji BTX-A polegające na dodatku substancji barwiącej roztwór leku [1]. Wymienia się substancje takie jak błękit metylenowy lub indygo karminę [23, 24]. W innej pracy analizowano korzyści, jakie mogą płynąć z użycia barwionego roztworu leku, m. i. n. lepsza kontrola głębokości iniekcji i dystrybucji w obrębie ściany pęcherza moczowego [15].

Mehnert i wsp. do monitorowania dystrybucji leku użyli rezonansu magnetycznego. W trakcie procedury do mięśnia wypieracza pęcherza podawano roztwór BTX-A z dodatkiem środka kontrastującego. Interesujący jest fakt, że w wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego niezwłocznie po przeprowadzonym zabiegu wykazano, że średnio aż 17,6% objętości roztworu podano do tkanek okołopęcherzowych przy zachowanym efekcie terapeutycznym. Ta praca nie odpowiedziała na pytanie, czy bardziej precyzyjne podanie leku nie zwiększyłoby dodatkowo skuteczności [25].

### CEWNIKOWANIE PACJENTA

Zalecenia producenta i wytyczne EAU/AUA nie odnoszą się do kwestii rutynowego okresowego cewnikowania pacjenta po ostrzyknięciu pęcherza moczowego BTX-A. Jeżeli procedura nie jest przeprowadzana w trybie ambulatoryjnym, pozostawienie cewnika do następnego dnia w pęcherzu moczowym pozwala na obserwacje ewentualnego krwimoczku. Jednym z najczęstszych powikłań po zastosowaniu BTX-A w leczeniu iOAB jest retencja moczu wymagająca czystego przerywanego cewnikowania (CIC). Retencja wymagająca CIC w większości badań jest definiowana jako niezdolność do mikcji lub objętość zalegająca w pęcherzu powyżej 150–200 ml powodująca objawy z układu moczowego. Czas występowania objawów retencji moczu jest zmienny, od kilku dni dla niektórych pacjentów, podczas gdy u niektórych utrzymują się przez cały okres działania leku. Autorzy zwracają uwagę na potrzebę informowania chorych o możliwości wystąpienia powikłań w postaci zatrzymania moczu i związanej z tym konieczności samocewnikowania [26-28].

Ponowne przekazywanie impulsów nerwowych jest możliwe wraz z wytworzeniem nowych zakończeń nerwowych. W przypadku zatrucia jadem kiełbasianym standardowym postępowaniem jest podanie wielowrażliwej końskiej surowicy antybotulinowej, która wiąże toksynę w łożysku naczyńnym. Jednakże w przypadku wystąpienia retencji moczu podanie surowicy jest nieuzasadnione, gdyż doszło już do nieodwracalnej fragmentacji białka SNAP-25.

### OBSERWACJA PACJENTA

Działanie BTX-A po podaniu do ściany pęcherza moczowego nie jest natychmiastowe. BTX-A po związaniu ze swoistymi receptorami w mechanizmie endocytozy jest transportowana do cytozolu, gdzie powoduje rozszczepienie białka SNAP-25 i zahamowanie uwalniania acetylocholin. Na dynamikę efektu klinicznego ma wpływ również blokowanie uwalniania neuroprzekaźników czuciowych. Wymienione procesy zachodzą w pewnym okresie czasu. Na podstawie badań klinicznych ocenia się, że pełny efekt terapeutyczny uzyskuje się po upływie około dwóch tygodni, o czym należy poinformować chorego [3, 4].

W obserwacji po zabiegu z użyciem BTX-A omawiany okres dwóch tygodni w praktyce klinicznej wydaje się najbardziej właściwy na ocenę co najmniej objętości zalegającej w badaniu ultrasonograficznym i wykonania dzienniczka mikcji. W badaniach klinicznych często w obserwacji oceniano chorych na podstawie badania urodynamicznego, jednakże dzienniczek mikcji w tym wypadku jest prostą i wartościową alternatywą. Pomocne są też kwestionariusze oceniające jakość życia i skalę nasilenia objawów LUTS. Kolejne wizyty ustala się zgodnie z nasileniem objawów, najczęściej co cztery tygodnie [29].

### POWTÓRNE PROCEDURY

Jak wspomniano, efekt BTX jest ograniczony w czasie. Powodem jest proces tzw. „kiełkowania” (*sprouting*), czyli odrostu aksonów neuronów motorycznych i ponownego aktywowania synaps. To zjawisko jest niewątpliwie wadą, gdyż wymagane są kolejne procedury w celu utrzymania efektu leczniczego. Jednakże w przypadku powikłań związanych z porażeniem mięśni powoduje, że są one odwracalne w czasie [11].

BTX jako białko egzogenne dla człowieka może wywołać reakcje układu immunologicznego i wytworzenie przeciwciał. Z terapeutycznego punktu widzenia jest to działanie niekorzystne, gdyż osłabia działanie leku. Aby temu zapobiec, zaleca się stosowanie BTX w najmniejszej skutecznej dawce i niepowtarzanie procedury przed upływem trzech miesięcy [10]. W momencie zgłaszania przez pacjenta nawrotu dolegliwości należy rozważyć kolejne podanie leku z zachowaniem wspomnianej trzymiesięcznej przerwy.

### PODSUMOWANIE

Terapia z użyciem BTX-A w leczeniu iOAB jest metodą bezpieczną i akceptowaną przez lekarzy i pacjentów. Skuteczność została udowodniona w licznych badaniach klinicznych. Ze względu na zmienny czas trwania efektu terapeutycznego i grupy pacjentów nieodnoszącej korzyści z ostrzyknięcia pęcherza moczowego wydaje się zasadne poszukiwanie pewnych zmian protokołu, aby poprawić skuteczność tej terapii. Opisywane w piśmiennictwie modyfikacje związane z techniką podania leku i przygotowaniem roztworu dają obiecujące wyniki. Wymagają jednak dalszych badań na większej grupie pacjentów, aby na stałe móc wprowadzić je do codziennej praktyki klinicznej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sharma SK, Ramzan MA, Singh BR. Separation of the components of type A botulinum neurotoxin complex by electrophoresis. *Toxicon*. 2003;41(3):321-331.
2. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*. 2001;285(8):1059-1070.
3. Anderson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol*. 2001;59(3):377-386.
4. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2006;49:644-650.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-178.
6. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2012;188(6 Suppl):2455-2463. doi:10.1016/j.juro.2012.09.079.
7. Lucas MG, Bosch R, Burkhard FC et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012;62(6):1118-1129. doi:10.1016/j.eururo.2012.09.023.
8. Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR et al. Botulinum toxin versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: A randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol*. 2012;62(3):507-514. doi:10.1016/j.eururo.2011.12.056.
9. Chapple C, Sievert K-D, MacDiarmid S et al. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2013;64(2):249-256. doi:10.1016/j.eururo.2013.04.001.
10. Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013;189(6):2186-2193. doi:10.1016/j.juro.2012.12.022.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Botox [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-07-05\\_pl-spc-botox\\_200u-nat-pl-2013.06.10](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-07-05_pl-spc-botox_200u-nat-pl-2013.06.10).
12. Cox L, Cameron AP. OnabotulinumtoxinA for the treatment of overactive bladder. *Res Rep Urol*. 2014;6:79-89. doi:10.2147/RRU.S43125.
13. Rovner E. Chapter 6: Practical aspects of administration of onabotulinumtoxinA. *Neurourol Urodyn*. 2014;33 Suppl 3:532-7. doi:10.1002/nau.22637.
14. Krhut J, Samal V, Nemeč D, Zvara P. Intradetrusor versus suburothelial onabotulinumtoxinA injections for neurogenic detrusor overactivity: A pilot study. *Spinal Cord*. 2012;50(12):904-907. doi:10.1038/sc.2012.76.
15. Szczypior M, Połom W, Markuszewski M et al. Overactive bladder treatment: Application of methylene blue to improve the injection technique of onabotulinum toxin A. *Scand J Urol*. 2017;51(6):474-478. doi:10.1080/21681805.2017.1362467.
16. Kuo HC. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(7):1242-1248. doi:10.1002/nau.21054.
17. Manecksha RP, Cullen IM, Ahmad S et al. Prospective randomised controlled trial comparing trigone-sparing versus trigone-including intradetrusor injection of onabotulinumtoxinA for refractory idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol*. 2012;61(5):928-935. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.043.
18. Pinto R, Lopes T, Frias B et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol*. 2010;58(3):360-365. doi:10.1016/j.eururo.2010.02.031.
19. Liao CH, Chen SF, Kuo HC. Different number of intravesical onabotulinumtoxinA injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(6):717-723. doi:10.1002/nau.22780.
20. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: A double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol*. 2010;184(6):2416-2422. doi:10.1016/j.juro.2010.08.021.
21. Denys P, Le Normand L, Ghout I et al. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol*. 2012;61(3):520-529. doi:10.1016/j.eururo.2011.10.028.
22. O'Leary M, Dierich M. Botulinum toxin type A for the treatment of urinary tract dysfunction in neurological disorders. *Urol Nurs*. 2010;30(4):228-234.
23. Mahajan ST, Kenton K, Brubaker L. Cystoscopic intra-detrusor botulinum A toxin injection for the treatment of detrusor overactivity incontinence. *J Urol* 2006;175(4 Suppl):539.
24. Landman BWM, Van Capelle JW. Intravesical Botox injections in children with an idiopathic overactive bladder. *Eur Urol Suppl* 2009;8(4):169.
25. Mehnert U, Boy S, Schmid M et al. A morphological evaluation of botulinum neurotoxin A injections into the detrusor muscle using magnetic resonance imaging. *World J Urol*. 2009;27(3):397-403. doi:10.1007/s00345-008-0362-0.
26. Khan S, Kessler TM, Apostolidis A, et al. What a patient with refractory idiopathic detrusor overactivity should know about botulinum neurotoxin type a injection. *J Urol*. 2009;181(4):1773-1778. doi:10.1016/j.juro.2008.11.110.
27. Granese R, Adile G, Gugliotta G, Cucinella G, Saitta S, Adile B. Botox<sup>®</sup> for idiopathic overactive bladder: Efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):923-929. doi:10.1007/s00404-012-2349-8.
28. Gamé X, Khan S, Panicker JN et al. Comparison of the impact on health-related quality of life of repeated detrusor injections of botulinum toxin in patients with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity. *BJU Int*. 2011;107(11):1786-1792. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09791.x.
29. Karsenty G, Baverstock R, Carlson K, et al. Technical aspects of botulinum toxin type A injection in the bladder to treat urinary incontinence: Reviewing the procedure. *Int J Clin Pract*. 2014;68(6):731-742. doi:10.1111/ijcp.12360.

---

### ADRES DO KORESPONDENCJI

**Michał Szczypior**

Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny  
 ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk  
 tel: +48 583493160  
 fax: +48 583493170  
 e-mail: [michal88@gumed.edu.pl](mailto:michal88@gumed.edu.pl)

**Nadesłano:** 05.01.2018

**Zaakceptowano:** 14.04.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE**SCREENING AND PERIODICAL MEDICAL EXAMINATIONS AS IMPORTANT PART OF PUBLIC HEALTH: PROBLEM OF THE LEGAL IMPLEMENTATION****BADANIA PRZESIEWOWE I OKRESOWE BADANIA LEKARSKIE JAKO WAŻNY ELEMENT ZDROWIA PUBLICZNEGO: PROBLEMY PRAWNE ZWIĄZANE Z ICH IMPLEMENTACJĄ****Vitalii Pashkov<sup>1</sup>, Petro Noha<sup>1</sup>, Aleksey Soloviov<sup>2</sup>**<sup>1</sup>POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRIY NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE<sup>2</sup>NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED P.L.SHUPYK, KYIV, UKRAINA**ABSTRACT**

**Introduction:** Public health is an important concept, which is continually being globalized and integrated into today's society. It helps to improve and prolong the quality of life of people and prevent the spread of epidemics and serious incurable diseases. The components of public health include protection, prevention, and promotion. Prevention, the measures taken to prevent disease as opposed to treatment consist of screening and periodical medical examinations. There are two types of screening- universal screening and case finding (individual screening). Universal screening and periodical medical examination are identical concepts; the terms dispensary and individual screening (case finding) have similar meanings and can be used interchangeably. These concepts and their importance are analyzed in this research.

**The aim:** A research on the legal regulation of periodic health examinations and screening as a two systems, which provides the implementation of prevention within the public health. Analysis of foreign experience such countries as: Great Britain, USA, Austria, Germany, Australia, France, Italy and others.

**Materials and methods:** The research based on: Ukrainian legislation, European Union's Law Acts, decisions of the ECHR, EU's member-states law, WHO Acts and Recommendations, scientific articles. The research is also based on general scientific and special research methods (such as dialectical, comparative, analytic, synthetic).

**Review:** In Europe (except Germany and Austria) is happening the transition from the system of mandatory periodical medical examination to new screening system. However, despite this, periodical medical examinations of Europeans held in connection with exist system health insurance (both voluntary and mandatory).

**Conclusions:** Screening and periodical medical examinations are two of the most important aspects of public health as they help to diagnose diseases at an early stage, even before showing any symptoms. Screening and periodical medical examinations ensures the safety and health of the entire population as opposed to certain individuals and therefore be mandatory procedure in today's society.

**KEY WORDS:** Public Health, Screening, Universal Screening, Case Finding, Periodical Medical Examination

Wiad Lek 2018, 71, 4, 893-896

**INTRODUCTION**

Public health is the science and art of preventing disease, prolonging life and promoting human health through organized efforts and informed choices of society, organizations, public and private, communities and individuals [1]. Today the research of public health are topical.

The integration and interactions between numerous cultural, economic, social, environmental, governmental, and political processes are characteristic of our complex globalized world. These processes exist at all levels, from global to local [2].

Global public health is conceptualized by the recognition that the processes that underpin globalization have led to an increased vulnerability of public health. Impacted by a wide range of factors, both from within and without boundaries, global public health faces new challenges [3].

In USA for three decades, experts have been stressing the importance of law to the effective operation of public health system [4].

The goal of public health system is to prevent the spread of epidemics and serious incurable diseases and to prologue and improve the quality of life. Only in recent years, scientists have concluded that the realization of such goals is only possible with integrated system, which was termed public health. Public health consists of three interrelated and complex parts – protection, prevention, promotion. Each part includes several elements so, prevention consists of two elements – vaccination and screening.

The terms periodical medical examination and screening have similar meanings and are used interchangeably [5]. However, it is worth to accent, that this does not correspond to reality. There are two types of screening- universal screening and case finding (individual screening).

So, the contents of universal screening (screening of all people in a certain category, for example, all persons up to twenty-one years and up to nineteen years in Ukraine and Germany respectively) and the periodical medical examinations is similar. But individual screening (case finding) involves a smaller group of people based on the presence of risk factors (for example, family history of tuberculosis). The terms dispensary (which is known in the CIS) and individual screening (case finding) have similar meanings and can be used interchangeably.

Individual screening (case finding) is to prevent new disease cases by reducing risk factors. It is to detect disease, thereby leading to early treatment and improved prognosis. These preventive measures identify and treat persons who already have certain risk factors or in whom the condition is not yet clinically apparent [6]. Individual screening is carried out by doctors of the secondary and tertiary levels of health care in the form of a screening test if the person belongs to group of risk (for example, has a predisposition to hereditary diseases). Individual screening is carried out in accordance with the State program (for example, in England there are many the Government programs depending on sex, age, heredity, living conditions of patients, etc.).

Therefore, the Ukrainian Ministry of health proposed to introduce a systematic screening for tuberculosis among high-risk groups (persons belonging to risk group is determined by the questioning of the professional – medical history) in 2018.

Disease screening is one of the most basic tools of modern public health and preventive medicine. Screening programs have a long and distinguished history in efforts to control epidemics of infectious diseases and targeting treatment for chronic diseases [7].

It is worth noting general practitioners execute periodical medical examination. Physicians carry out periodical medical examinations in order to acquire information on patient susceptibility to certain diseases or to obtain general or specific knowledge on their health status [8]. Periodical medical examinations (once a year) are mandatory in Germany, Austria, the United States, Australia, New Zealand, etc.

In European countries, professional opinions differ about the effectiveness, usefulness and satisfaction of a periodic health examination [9]. The European countries gradually refuse periodic health examinations in the health care system in favor of programs of individual screening.

## THE AIM

A research on the legal regulation of periodic health examinations and screening as a two systems, which provides the implementation of prevention within the public health. Analysis of foreign experience such countries as Great Britain, USA, Austria, Germany, Australia, France, Italy and others.

## MATERIALS AND METHODS

Research based on: Ukrainian legislation, European Union`s Law Acts, decisions of the ECHR, European`s member-states law, WHO Acts and Recommendations, scientific articles.

In general, the theoretical bases of our research are the following researches: Pashkov V. [10, 11], Ampuja M. [2], Hrekov Y., Hrekova M. [12], Burris S., Mays G. P. [4], Olefir A. [13,14], Holland W. [5], Harkusha A. [15, 16], Seballos R. [6], Gutorova N. [17,18,19], Bytyak O. [20] Stoto M. A., Almario D. A., McCormick M. C. [7] and many others.

In addition, article is based on dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive research methods.

## REVIEW AND DISCUSSION

There are no binding international agreements that would have regulated screening and periodical medical examinations as an important part of public health at present. The issue concerning legal regulation of screening and periodical medical examinations belongs to the competence of national states.

Screening and periodical medical examinations is closely related to human rights (the right to life, health, prohibition interference in private life and others), and this means that international standards in the field of human rights protection can be applied to this relation.

All questions related to public health are resolved at the level of international conferences and WHO Acts and Recommendations (for example, A Global Charter's for the Public's Health, Principles of screening).

The ECHR in its decisions indirectly established the obligation of States to ensure the functioning of the system screening. For example, states may also be under a positive obligation to prevent the spreading of contagious disease. For example, after finding a structural problem of inadequate medical care in Georgian prisons, the Court required the Georgian authorities to take the necessary legislative and administrative measures to prevent the spreading of contagious diseases, such as tuberculosis and hepatitis, in the prisons, to introduce a screening system for prisoners upon admission and to guarantee prompt and effective treatment [21, 22].

In *Shelley v. the United Kingdom*, a prisoner complained about a decision to provide disinfecting tablets instead of needle-exchange programmes as he was concerned that it failed to sufficiently address the risks caused by the sharing of infected needles. The Court found that there was no authority in the case-law that placed any obligation under Article 8 on a Contracting State to pursue any particular preventive health policy. While it was not excluded that a positive obligation might arise to eradicate or prevent the spread of a particular disease or infection, the Court was not persuaded that any potential threat to health that fell short of the standards of Articles 2 or 3 would necessarily impose a duty on the State to take specific preventive steps. Matters of health-care policy, in particular as regards general preventive measures, in principle fell within the margin of appreciation of the domestic authorities. Giving due leeway to decisions about resources and priorities and to a legitimate policy to try to reduce drug use in prisons and noting that some preventive steps had been taken and that the authorities were monitoring developments elsewhere, the Court con-

cluded that there had been no violation of the applicant's right to respect of his private life [23].

Experience in Europe shows that European countries refuse the system of periodical medical examinations (as usually periodical medical examination are not covered by medical insurance).

Germany and Austria are the only two EU countries that have a standardized periodic health examination in the basic package of its social insurance system. Every insured person (which are nearly all citizens) from age 19 on has a right to a health examination once a year (citizens fall under child and school health until age 19). Apart from the periodic health examination, there is programmatic screening for cervical and breast cancer [9].

However, periodical medical examinations are carried out by Europeans within the insurance medicine. Nevertheless, insurers, fearing cases of insurance fraud, also with caution refers to individuals who are trying to conclude a contract medical insurance. Therefore, insurers set preventive measures in the form of a requirement to do a medical examination by profile physicians.

Therefore, in order to obtain the European Health Insurance Card or a contract of voluntary medical insurance, applicants need to do professional periodical medical examinations in the professionals.

Thus, in the EU Member States along with the existing system screening there is also a system of periodic health examinations, which is closely related with the insurance medicine. The existence of these two systems provides the implementation of prevention within the public health.

The organization of Austrian social insurance security feels that the periodic health examination still (and probably more than in the past) appeals to a demand of the insured population and wants to continue the periodic health examination. However, at the same time there is need to reexamine the format of the periodic health examination and to bring it in line with the latest insights in (preventive) medicine and health care [9]. Considering that the health system has also become a symbol of prosperity and well-being in this country, it is must not be refused from the periodic health examinations, but rather to promote and encourage the population to do periodic health examinations.

In Europe, experts questioned the need for periodic medical examinations. However, in fact they exist and will continue to exist. Periodic health examinations, and the screening existing parallel covered the entire population, thus they have a common aim – to detect and prevent development of the disease in the early stages, to inform patients about the condition of their health.

Given this, there is necessity in creating the system of mandatory health insurance in within which will be required periodical medical examinations and parallel will exist the program screening.

## CONCLUSIONS

1. Public health is an important concept, which is continually being globalized and integrated into today's society.

2. The components of public health include protection, prevention, and promotion.
3. Prevention, the measures taken to prevent disease as opposed to treatment consist of screening and periodical medical examinations.
4. There are two types of screening - universal screening and case finding (individual screening).
5. Universal screening and periodical medical examination are identical concepts. The terms dispensary and individual screening have similar meanings and can be used interchangeably
6. In Europe (except Germany and Austria) is happening the transition from the system of mandatory periodical medical examination to new screening system. However, despite this, periodical medical examinations of Europeans held in connection with exist system health insurance (both voluntary and mandatory).
7. Required periodical medical examinations are organically connected with the functioning of the system of mandatory health insurance in the developed country Europe.
8. Screening and periodical medical examination are one of the most important parts of prevention and public health respectively. Because it helps to improve and prolong the quality of life of people and prevent the spread of epidemics and serious incurable diseases.
9. Screening and periodical medical examinations ensures the safety and health of the entire population as opposed to certain individuals and therefore be mandatory procedure in today's society.
10. In Ukraine, there is a necessity in creating a system of compulsory health insurance, in that will conduct a periodical medical examination population.

## REFERENCES

1. What Is Public Health? Retrieved from <https://www.cdcfoundation.org/what-public-health>.
2. Ampuja M. (2015) Second international handbook on globalization, education and policy research. Springer, Netherlands: Springer. 91.
3. WHO. Trade, foreign policy, diplomacy and health. Retrieved from <http://www.who.int/trade/glossary/story076/en/>.
4. Burris S., Mays G.P., Scutchfield G.P., Ibrahim J.K. (2012) Moving from Intersection to Integration: Public Health Law Research and Public Health Systems and Services Research. A multidisciplinary journal of population health and health policy 2. 375–408.
5. Holland W. (2009) Periodic Health Examination – A brief history and critical assessment. *Eurohealth*. 4:16–20.
6. Seballos R. J. (2010) Principles of Screening. Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved from <http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/preventive-medicine/principles-of-screening/#bib6>.
7. Stoto M. A., Almario D. A., McCormick M. C. (1999) Preventing Perinatal Transmission of HIV In The United States. National Academies Press (US). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230558/>.
8. Compulsory and mandatory medical examinations Retrieved from <http://archive.unu.edu/unupress/unupbooks/uu08ie/uu08ie0t.htm>.
9. Deville W., Groenewegen P. Periodic health examination by Austrian general practitioners: developing Patients Information forum and health summary sheets. Netherlands Institute for Health Services Research. 260.

10. Pashkov V., Golovanova I., Noha P.: Principle of serviceability and gratuitousness in transplantation?. *Wiadomości Lekarskie*. 2016,3:565-569.
11. Pashkov V., Kotvitska A., Noha P. Protecting the rights of producers of original medicines. *Wiadomości Lekarskie*. 2017,4:834-838.
12. Pashkov V., Hrekov Y., Hrekova M.: European experience of regulating distance selling of medicines for Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*. 2017,1:96-101.
13. Olefir A.A., Pashkov V.M., Bytyak O.Y.: Legal features of the drug advertising. *Wiadomości Lekarskie*. 2017,1:133-139.
14. Olefir A.A., Pashkov V.M. Problems of Rehabilitation of mentally ill persons: the International Legal Aspect (Ukrainian Experience). *Acta Balneologica*. 2017,4:341-354.
15. Harkusha A., Pashkov V.: Certain aspects on medical devices software law regulation. *Wiadomości Lekarskie*. 2016,6:765-768.
16. Pashkov V., Hutorova N., Harkusha A. Vat rates on medical devices: foreign experience and Ukrainian practice. *Wiadomości Lekarskie*. 2017,2:345-348.
17. Gutorova N., Harkusha A., Pashkov V.: Medical devices software: defining key terms. *Wiadomości Lekarskie*. 2016,6:813-818.
18. Tatsiy V., Gutorova N., Pashkov V.: Legal aspects of cancer diseases prophylactics: patients rights context. *Wiadomości Lekarskie*. 2017,6:1108-1114.
19. Pashkov V., Kotvitska A., Harkusha A.: Legal regulation of the production and trade of medical devices and medical equipment in the EU and US: experience for Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*. 2017,3:614-619.
20. Pashkov V.M., Olefir A.A., Bytyak O.Y. Legal features of the drug advertising *Wiadomości Lekarskie*. 2017,1:133-138.
21. Decision of the European Court of Human Rights dated 03.03.2009, application no. 23204/07, case of «Ghavidze v. Georgia». Retrieved from <https://hudoc.echr.coe.int/eng#%22itemid%22:%222001-91551%22>].
22. Decision of the European Court of Human Rights dated 24.02.2009, application no. 9870/07, case of «Poghosyan v. Georgia». Retrieved from <https://hudoc.echr.coe.int/eng#%22itemid%22:%222001-91509%22>].
23. Decision of the European Court of Human Rights dated 04.01.2008, application no. 23800/06, case of «Shelley v. The United Kingdom». Retrieved from <https://hudoc.echr.coe.int/eng#%22itemid%22:%222001-84610%22>].

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

**Vitalii Pashkov**

Department of Civil, Commercial and Environmental Law,  
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine  
tel: +380532560148  
e-mail: poltava\_inst@nula.edu.ua

**Received:** 26.03.2018

**Accepted:** 01.06.2018



PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE**CRITERIA OF ECONOMIC EFFECTIVENESS OF PREVENTIVE MEASURES OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES****KRYTERIA EFEKTYWNOŚCI EKONOMICZNEJ DZIAŁAŃ PREWENCYJNYCH MAJĄCYCH NA CELU ZAPOBIEGANIE PRZEWLEKŁYM CHOROBYM NIEZAKAŻNYM****Boris I. Palamar<sup>1</sup>, Tetiana S. Gruzeva<sup>2</sup>**<sup>1</sup> STATE SCIENTIFIC INSTITUTION "SCIENTIFIC-PRACTICAL CENTER FOR PROPHYLACTIC AND CLINICAL MEDICINE" OF THE STATE DEPARTMENT OF AFFAIRS, KYIV, UKRAINE<sup>2</sup> O.O. BOHOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KYIV, UKRAINE**ABSTRACT**

**Introduction:** Today, Ukraine is among the five largest European countries in terms of population, ranking fifth after Germany, Great Britain, France and Italy. Over the past decades, the number of people in Ukraine has been decreasing, mainly due to the excess of deaths over births. The high mortality rate in Ukraine is burdened by the fact that it concerns people of working age - the standardized mortality rate of the working-age population is 2.4 times higher than that of the EU countries and 1.5 times the average in Europe.

**The aim** of this article was to determine the rationale for the economic effectiveness of the prevention of chronic non-communicable diseases and criteria for calculating the economic forecast.

**Materials and methods:** The research was conducted with the help of theoretical and statistical methods, by studying scientific sources and systematic analysis and generalization of the experience of finding economic efficiency of preventive measures of chronic diseases.

**Review and conclusions:** The analysis of the considered methods of economic evaluation of the prevention and treatment of chronic non-infectious diseases made it possible to draw the following conclusions that the effectiveness of the health care system and individual health care facilities should be considered in a complex manner from the point of view of medical, social and economic efficiency. Economic efficiency, as a rule, is the result of medical and social efficiency. When calculating the cost-effectiveness of treatment and prevention measures, the whole complex of losses and costs associated with illnesses should be taken into account, in particular: direct costs directly related to prevention and treatment; Indirect losses associated with the illness, due to the unprocessed part of the gross domestic product, paid by sick leave. The task of the economic substantiation of medical and preventive measures is to calculate the necessary volume of material and technical and financial resources, as well as their effective use.

**KEY WORDS:** economic efficiency, medical efficiency, social efficiency, chronic noninfectious diseases, risk factors, quality of medical and diagnostic work

Wiad Lek 2018, 71, 4, 897-906

**INTRODUCTION**

Currently, Ukraine is among the five largest European countries in terms of population, ranking fifth after Germany, Great Britain, France and Italy. However, over the past decades, the number of people in Ukraine has been decreasing. During 2009-2013, this trend has slowed down somewhat - according to the State Statistics Service of Ukraine, over the years, the population of the country has decreased by 0.9 million people and amounted to (at the beginning of 2014) 45.426 million people. Reducing the number is mainly due to excess mortality over births. The prognostic indicators showed that the trend of increasing the mortality rate in Ukraine up to 17% in 2015 is preserved [1]. This is confirmed. In 2015, 411.8 thousand children were born in Ukraine (excluding Crimea and Sevastopol); died - 594,8 thousand people. As of August 1, 2017, 42.584 million people lived in Ukraine (without taking into account the temporarily occupied Crimean peninsula). During January-July 2017, the population decreased by 128.5 thousand people. Mortality continues to exceed birth rate - 61

deaths per 100 dead. There is a negative trend. The high mortality rate in Ukraine is burdened by the fact that it concerns people of working age - the standardized mortality rate of the working-age population is 2.4 times higher than that of the EU countries and 1.5 times the average in Europe [2]. Unsatisfactory demographic condition is complicated by low birth rates, high prevalence of chronic non-communicable diseases, low life expectancy at birth (66.12 years for men and 76.03 years for women - according to 2013) [3, 4]. In the last five years In Ukraine, there is a decrease in the level of primary morbidity - by 4.85%, while the prevalence rate of illnesses in this period grew somewhat - to 185 462.7 per 100 000 population. Thus, the problem of the accumulation of chronic pathology among all age groups remains group population of Ukraine. The structure of primary morbidity is formed mainly by diseases of the respiratory system, blood circulation, trauma, poisoning and some other consequences of external factors, diseases of the genitourinary system, diseases of the skin and subcutaneous tissue [3, 4]. The leading positions in the formation of the struc-

**Table I.** Social losses due to arterial hypertension and its complications

Countries	Number of people		Years of lost life		Years with disability to work	
	Thousands	%	Thousands	%	Thousands	%
All countries	2918	5,8	17665	1,9	19076	4,7
Economically developed	1405,7	12,9	6911	8,1	7577	4,7
Developing countries	1512,3	3,8	10754	1,3	11499	0,9

ture of the prevalence of diseases are diseases of the circulatory system, organs respiration, digestive organs, genitourinary system, musculoskeletal system and connective tissue [5].

## THE AIM

To substantiate the economic efficiency of the prevention of chronic non-infectious diseases and to determine the criteria for calculating the economic forecast.

## MATERIALS AND METHODS

The research was conducted using theoretical and statistical methods, by studying and analyzing the experience of finding economic effectiveness of preventive measures for chronic diseases.

## REVIEW AND DISCUSSION

In the countries of Europe in the first decade of the XXI century there have been changes in the indicators of public health. On the one hand, there are significant achievements: prolonging the average life expectancy, reducing mortality from a number of causes, reducing the prevalence of certain risk factors, and improving some socio-economic determinants. On the other hand, many countries face new challenges and threats to public health related to demographic changes, changes in the prevailing type of pathology from infectious to non-infectious (due to the use of antibiotics), increased manifestations of unhealthy lifestyle, inequalities in health I and his protection between the population of individual countries, as well as between its separate strata within countries.

In 2011, the United Nations announced the epidemic of WHO in the world. By 2030, the WHO predicts an increase in deaths from no communicable diseases to 52 million per year. Chronic non-infectious diseases include diseases of the circulatory system, malignant neoplasms, chronic obstructive pulmonary diseases, diabetes mellitus and other diseases. Up to 60% of the adult and almost 20% of the children's population suffer from chronic pathology. Chronic non-communicable diseases (HNVD) cause global socio-economic losses of the population of many countries of the world, including Ukraine. It is they who determine 82.8% of the total mortality of the entire population of our country and 62.4% - the mortality of the working-age population.

Non-communicable diseases (NCDs), such as cardiovascular diseases, cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and mental ill health are a major burden for the economy and health of the population of many countries, including Ukrainians.

For example, the data on the research of I. Tsanko's research, which social losses due to hypertension in the comparative aspect among the economically developed countries and developing countries, are presented in (Table I).

For the diagnosis and treatment of chronic non-infectious diseases (NIZ), a large amount of money is spent annually both by the state and patients and their relatives. Complications due to NCDs that are causing death or disability increase this percentage at a time and lead to significant economic losses from the state.

For example, the data based on the research of I. I. Tsanko, which social losses due to hypertension in the comparative aspect among the economically developed countries and developing countries, are presented in table I [6].

The first place among the NIZ is arterial hypertension. Both the pathology itself and its complications - hypertensive crisis, stroke, and heart attack require significant economic efforts for treatment. According to many studies (Babajanova A., 2013, Kislyak O. A., 2009, Morozova T. E., 2010), low indicators of controlled hypertension are found out in ambulatory conditions, within 7-15%. As a result, the high frequency of hospitalization due to complications of hypertension and the growth of economic costs of treatment. One of the main causes of uncontrolled hypertension is the irregular ingestion of anti-hypertensive. It is clear that with an increase in the frequency of admissions increases the economic performance.

Arterial hypertension among civil servants (DS) ranks first in the structure of the prevalence of circulatory system diseases (CHC) and is the leading cause of complications such as stroke and myocardial infarction, hypertensive crisis.

One of the most common risk factors for hypertension is obesity. The relationship between the increase in total blood cholesterol and mortality in patients with hypertension is proved [7, 8]. Many cross-examination studies have established a positive correlation between elevated blood pressure (AD) and body weight, which is also confirmed by the Fermichhem study among people aged 20-39 who have had excess body weight. In them, the frequency of hypertension was 2 times higher, between the same age group with normal height and weight [9, 10].

The world experience in the fight against hypertension confirms the ability to significantly reduce morbidity, disability and mortality of the population from the main complications of hypertension - a heart attack and stroke. Thus, the implementation of special preventive programs "South Korea" led to a reduction in mortality from these diseases by 2-3 times [11].

Annual inspection of the entire population of the country was introduced in 1983 in the former USSR. At that time, in

developed countries, the economic costs (male) from diseases of the circulatory system at the age of 65 reached from 42% to 86% of the total cost of all diseases. In the prevalence, the first place was AG, which was detected in 23% of those surveyed in the age group from 30 to 54 years old, with a disease of about 57% of patients. The struggle with hypertension was considered a medical and social problem and a priority task of prevention of cardiovascular diseases [12].

Today, the medical world regards obesity as a medical-social disease, due to the increasing prevalence of the disease among the population in all age groups in all countries of the world, increased complications, decreased ability to work, reduction and deterioration of quality of life, increased costs of treatment both the disease itself and its complications.

The socio-economic problem is the prevalence of obesity in children. So, childhood obesity is associated with the risk of developing cardiovascular diseases, diabetes mellitus, diseases of the musculoskeletal system, mental disorders. In terms of prevention, both obesity and its complications, it is important that in most cases, obesity as a disease begins its birth in childhood [13].

Among obese patients in Ukraine, the share of children is 20% - given that four out of five children remain obese in adulthood, the importance of the socio-economic direction of the prevention of this disease and its complications becomes clear. Unfortunately, we have an increase in the incidence of the disease over the last five years, especially at the age of 15-17 years. Although, according to scientists, this figure is underestimated, as official statistics are different from the results of population surveys in Europe and the world [13]. As the authors point out, general practitioners are well aware of the problem of overweight and obesity in children ( $95.7 \pm 2.1\%$ ). In addition, physicians are most often associated with obesity in adults and children with diabetes mellitus ( $84.8 \pm 3, 7\%$ ), diseases of the circulatory system ( $77,2 \pm 4,4\%$ ), endocrine diseases ( $25,0 \pm 4,5\%$ ), diseases of the spine ( $23,9 \pm 4,4\%$ ), diseases of the joints ( $15 \pm 3,7\%$ ), diseases of the digestive system ( $8.7 \pm 2.9\%$ ). Modern data confirm that deep metabolic disorders lead to the development of the above-mentioned complications. By the complications of obesity can be added infertility, fatty hepatose, hyperuricemia, malignant tumors, apnea during sleep. However, from an economic point of view, the prevention of excess body weight in childhood, which subsequently becomes a disease of obesity, is not costly. The obesity prevention strategy is based on the introduction of a healthy lifestyle (sufficient physical activity and dietary nutrition). Drug treatment is only possible in the presence of concomitant diseases. All of the foregoing confirms that from the point of view of the clinical economy, the correct strategy and the programs used to prevent obesity and its complications, will certainly give a significant economic effect. According to the authors among children with obesity 11.2% has myopia, 8.8% acquired flat-rate, 2.4% of diseases of the digestive system, 13.6% - disorders of the autonomic nervous system, which increase in adolescence three times [13]. Children with obesity are at risk for developing complications. So the probability of development of myopia in them is higher in 2 times, flattened in 4 times, spasticity of the sphincter of Oddi in 13 times, disorders of the autonomic nervous system in 3 times.

The need for redistribution of funds towards the direction of increasing the investment of primary health care (PHC) to the basis of general practice - family medicine, where a large percentage will be taken by the preventive work was indicated (Shayman I.M. 1998; Alwan A., Horhby V. 2002; Milewa T.; Calnan, 2000).

The inefficiency of paying the actual amount of medical care in comparison with the payment of the planned volumes of certain types to be determined on the basis of the order of medical services was highlighted by (Liaropoulos L.L., 2001; Trefa G.O. 2002; Lekhan V.M., 2003; Rudy V.M., 2004). Scientists (Novikov V., 2002, Kutsenko V.I., 2002, Ruden V.V., 2003) consider one of the important issues in the reform of the medical sector - the issue of remuneration of medical workers. The tasks to which attention should be paid in principle, as mentioned by (Moskalenko V.F., 2002; Lekhan V.M., 2003, 2005; Rudy V.M., 2003, 2004), are strengthening of the material and technical basis of PMD on the principles of practice of family medicine, the formation of independence and economic independence of the general practitioner-family doctor, the creation of a system of motivation of medical personnel of the institutions of general practice-family medicine to intensive and high-quality work, the effective use of financial, material and human resources and of course, need to be added for the organizations to be investing in preventive actions.

On the efficiency of using limited resources in the medical sector, as one of the main tasks, is indicated at the disposal of the Cabinet of Ministers of Ukraine from 23.06.2010. No. 1724 "A prosperous society, a competitive economy, an effective state." But to date, despite the limited funding of the health sector, the issue of rational use of funds remains unresolved. The attempt of the Ministry of Health of Ukraine (reform of 2017) to reallocate funds to the primary health care costs does not solve the issue of ensuring the treatment of NCDs and their complications. In this regard, the high level of relevance of the problem remains. Although medical reform will begin with changes in the financing of primary health care, the issue of financing preventive measures to prevent the growth of NCDs is also not resolved. There is no clear understanding of the financing of preventive measures and in the concept of health care financing reform, which was approved by the CMU Order No. 1013 of 30.11.2016.

Unfortunately, neither in the main Law of Ukraine № 2801 of 19.11.1992. "Fundamentals of the Ukrainian legislation on health care (hereinafter referred to as the Law No. 2801), neither in the amendments to the Law No. 2801 adopted in 2012, nor, the orders of the Ministry of Health of Ukraine of 28.09.2012. No. 752 "On the Procedure for Quality Control of Medical Aid" and No. 454 of 01.08.2011. "On approval of the concept of quality management of medical care in the field of health care of Ukraine for the period up to 2020" there are no legal mechanisms indicated on which it is possible to apply the "clinical audit" referred to in them which could determine the level of quality (Zharlinskaya R.G., 2017 .)

Given that Ukraine is moving towards market relations in the health sector, indicators are needed to determine the quality of health services and the cost-effectiveness of health services. According to Art. 3 of the Law of Ukraine No. 2801, the activities of physicians should be aimed at prevention. And

there are no effective mechanisms that ensure the economic processes of this movement and which provide the economic result of this work today. Currently, the bodies that carries out the quality control of medical care, are identified clinic expert commissions and medical councils of health care institutions which carry out a selective quality control of medical care (Senyuta I., 2017). But in these bodies there is no examination of preventive measures, either medical, social, or economic. Moreover, the Law of Ukraine "On State Financial Guarantees for the Provision of Medical Services and Medicines" provides for the creation of a single customer for medical services as an additional central body, but there is no list and scope of medical care. If the basic, necessary types of medical care and medical services exist on the territory of Ukraine, that is because this was historically, although there is no state order, preventive measures or planned programs. According to the law, preventive work at the primary level is not economically viable. At the same time, it is proved by (Moskalenko V.F., 2008, Shulyak V. I., 2010) that investing in the development of preventive medicine not only significantly affects the improvement of public health, but also brings a significant economic effect for state as a whole.

An attempt to determine the cost of screening and treatment of NCDs in Ukraine is based on the standards of medical care. Scientists [9, 14] provided data where the cardiology pathology was calculated from the point of view of laboratory and diagnostic examination and treatment of arterial hypertension (AG). Minimum, average and maximum therapies were defined, however, poor outpatient outcomes were shown due to lack of funds. 48% stopped treatment, therefore, increasing the risk of complications

The main goal and direction in the work of doctors is to achieve a medical effect. This vector concerns both the diagnostic and therapeutic process and preventive actions. The effectiveness of health care is a criterion for achieving specific results. [15] The medical effect as a component of public health actively influences the welfare of the whole society. After all, an increase in healthy workers and reduced sick leave payments increases the national income of the state.

Each activity requires some investment. If we consider the healthcare sector as a system for which a certain amount of money is spent by the state, then the economic efficiency of [EE] activity of the health care system, as stated by Kotuzo A.S. with co-authors, the difference between the economic effect and the spent costs. However, the authors believe that the price of the medical program is not the money spent on it, but the medical care that could be provided for the same money, using them more rationally [15]. Continuing this view, one can assume that the price of prevention programs in cash equivalent is the money that would be spent in the treatment of the complications of chronic non-infectious pathology. During the prophylaxis of diseases, the percentage of complications decreases, therefore, funds which are conditionally released, can potentially be used more rationally.

But the concept of the effectiveness of medical care can not be expressed only in monetary terms - having only an economic component. A social component must also be present. And even when there are costs that far exceed the economic effect, with a positive social effect, we can talk about a positive performance indicator.

In the aspect of prevention, the effectiveness of action in healthcare can be expressed in preventing future costs of treatment, the development of infectious diseases, both ordinary and especially dangerous, on the social security of pensioners with disabilities, as well as in increasing the percentage of healthy people, who can work and lead the growth in national income.

When trying to analyze the effectiveness of health care it is evident that it has three components: social, medical and economic efficiency. This relationship can not be torn, since each component may, under certain conditions, be a priority.

According to Ukrainian scientists, the medical effectiveness of health care is a measure of achievement of the set tasks. Social efficiency of healthcare - can be measured by the satisfaction of medical care and return to work and active life - at the patient level. At the industry level - an increase in the life expectancy of the population, a decrease in the level of indicators of mortality and disability, etc. The social effect is measured by indicators such as the level of morbidity of the population, average life expectancy, the mortality rate (especially children's), the number of disabled and prematurely dead. Indicators of social efficiency do not refer to each individual patient (as may be the case for indicators of medical efficiency), but to certain groups of the population.

The magnitude of the social effect of individual treatment and prevention measures can be determined by the formula:

$$E_c = A_0 t_n - (A_1 + A_2 + \dots + A_n),$$

where  $E_c$  - the magnitude of the social effect, expressed in the reduction of the number of diseases for a certain period of time;

$A_0$  - number of diseases in the base period (before medical and preventive measures);

$A_1, A_2, \dots, A_n$  - number of diseases for each period of medical and preventive measures;

$t_n$  - number of periods of medical and preventive measures.

Economic efficiency of health care is the reduction of economic losses from high morbidity, disability and mortality. Its calculation is always associated with the search for the most economical use of available resources. At the same time, economic efficiency always complements social and medical ones, as the last two are more important in the society.

As a rule, in most cases, social and medical efficiency is accompanied by economic efficiency. In some cases, medical and preventive measures, having medical and social efficiency, are deprived of economic benefits. These may be expensive new treatments that save and prolong the lives of the elderly, but do not justify themselves from an economic point of view. The economic substantiation of medical and preventive measures does not require a compulsory positive economic effect in the presence of medical and social efficiency. The task is to calculate the required volume of material, technical and financial resources, as well as their effective use.

The calculation of economic efficiency of medical and preventive measures can be determined by the formula:

$$E_e = P_1 - P_2,$$

where  $E_e$  - the economic efficiency of medical and preventive measures in hryvnas;

$P_1$  - losses from morbidity, mortality, disability, etc. during the period preceding the current (base period).

$P_2$  - losses from morbidity, mortality, disability, etc. during the period of medical and preventive measures (current period).

The coefficient of economic efficiency, which determines the amount of savings per unit of expenditure, is calculated by the formula:

$$K_e = \frac{P_1 - P_2}{P_{m,pr.}}$$

where  $K_e$  – the coefficient of economic efficiency;

$P_{m,pr.}$  - funds spent on medical and preventive measures.

The method of calculation of economic efficiency is based on the cost of types of medical care, sanitary and epidemiological services, and on the value of the damage caused by diseases, complications, etc.

The economic effect can be direct - when we have a decrease in price for a particular measure, or indirectly - which is a consequence of the medical and social effect, that is, the result of prevention and treatment. In any case, the economic effect is the difference between the economic damage before the use of medical measures and after. The economic effect can be factual - it's what you got, after the evaluation of the results, and expected – it's what is calculated during planning.

During the calculating of the economic effect, the following indicators are distinguished: [15]

1. The indicator of the economic effect as a result of reducing the incidence of temporary disability (the incidence of working population).

2. Economic effect as a result of reduction of terms of treatment of the entire population.

3. The economic effect of reducing disability.

4. Estimated economic effect of saving the life of a person of working age.

The scientist Kotuzo A.S. with co-authors suggests to calculate the economic efficiency (EE) with the help of the formula:

$$EE = \frac{\text{Economic effect}}{\text{economic losses associated with the medical program}}$$

Medical effectiveness (ME) with the help of the formula:

$$ME = \frac{\text{Number of cases of achieved medical results}}{\text{Number of assessed cases}}$$

Social effectiveness (CE) with the help of the formula:

$$CE = \frac{\text{Number of patients satisfied with medical assistance}}{\text{The number of evaluated cases}}$$

According to the standard (ME), (CE) to which health care providers should seek, 1 is proposed. Criteria, also, are the average indicator for the LPU, and the department; or the dynamics of this indicator in a particular physician, department, LPU.

At the same time, it should be noted that the economic effect couldn't be determined immediately. It may occur after some time. In addition, it is possible to determine economic efficiency only when it is possible to measure the outcome of the measure in health care. Therefore, certain indicators should be used. It must be remembered that the health of both man and nation is influenced not only by health care in the country, but also by the level of growth of national profits, the accumulation of national wealth.

In determining the economic effect of reducing morbidity and mortality, one should remember that not only doctors could influence these processes. 30% falls on the level of material and cultural life of the population, as well as on the safe working conditions.

Estimates of the economic effectiveness of medical and preventive measures are indicative, since they are based on average data and assumptions. To determine the economic effectiveness of medical and prevention measures for the prevention of chronic non-communicable diseases, it is necessary to calculate the losses from morbidity, mortality, disability, etc. in the basic and current periods.

Total losses due to these reasons are calculated by the formula:

$$P_{gen.} = P_{spen.} + P_{m.,pr.} + P_c,$$

where  $P_{gen.}$  - total losses due to morbidity, disability, mortality, etc.;

$P_{spen.}$  - financial losses in manufacturing as a result of loss of working time due to morbidity, disability, mortality in working age and as a result unprocessed production;

$P_{m.,pr.}$  - expenses for treatment and prevention of the diseases;

$P_c$  - expenses for sick leave payments.

Industrial losses for the working population occupy the largest proportion of all disease-related illnesses and are calculated by the formula:

$$P_{spen.} = D \times L$$

where  $D$  - the cost of products produced in the enterprise or in the economics, in general, one worker within one working day.

$L$  - total number of days of disability.

Costs for treatment consist of the cost of treatment in the clinic and in the hospital:

$$P_{m.,pr.} = P_{th} + P_{tc}$$

where  $P_{th}$  – the cost of treatment in hospital;

$P_{tc}$  – the cost of treatment in the clinic.

Three main indicators characterize the cost of treating patients in a hospital:

- the average cost of a bed in a year;

- the average cost of one bed-day;

- the average cost of treatment of one patient.

Indicators of cost of treatment in a hospital are calculated by the formulas:

Average cost of one bed per year:

$$P_b = \frac{P_{th}}{P_{av,b}}$$

where  $P_b$  – average cost of one bed per year;  
 $P_{th}$  – the sum of all hospital costs per year;  
 $K_{av,b}$  – average number of beds.

Average cost per bed day:

$$P_{b/d} = \frac{P_{th}}{I}$$

where  $P_{b/d}$  – the average cost of one bed-day;  
 $I$  – the number of bed-days spent by patients in a year.

Average cost of treatment for one patient:

$$P_p = \frac{P_{th}}{N}$$

where  $P_p$  – average cost of treatment of one patient in a hospital;  
 $N$  – the number of treated patients per year.

The cost of bedding in hospitals and the cost of bed-day depend on the profile and capacity of the hospital. Usually, this cost is higher in powerful and highly specialized hospitals. The average cost of treatment for one patient depends on the cost of one bed-day and the duration of treatment, which is determined by the patient's condition and the level of medical care provided.

Three main indicators determine the cost of outpatient-poly-clinic treatment:

- the average cost of maintaining one hospital post;
- the average cost of one visit at the clinic and at home;
- expenses per one inhabitant of the district of the clinical service.

Indicators of the cost of outpatient-polyclinic treatment are calculated according to the formulas:

The average cost of maintaining one hospital post in a clinic:

$$P_{h/p} = \frac{P_{a/ex}}{L}$$

where  $P_{h/p}$  – the cost of maintaining one hospital post in the clinic;

$P_{a/ex}$  – the total amount of expenses for a clinic for a year;  
 $L$  – the average annual number of occupied hospital posts.

Average cost per one visit to the clinic:

$$P_{visits} = \frac{P_{a,n}}{B}$$

where  $P_{visits}$  – the average cost per visit to the clinic;  
 $B$  – the total number of visits to the clinic for the year.

The average cost of medical and preventive care for one resident of the district of the clinical service:

$$P_{resid} = \frac{P_{a,n}}{P_{a,n}}$$

where  $P_{resid}$  – the average cost per inhabitant of the district of the clinical service;

$N_{a,n,r}$  – the average number of residents in the district of the clinical service.

Expenses for payment of sick leave are determined according to the financial statements of the appropriate authority of the social insurance. The economic effect of medical and preventive measures aimed at reducing the incidence is manifested during the period in which these measures are held. The economic effect of saving a person's life during the working age or preserving a child's life as a result of the prevention of infant mortality is manifested throughout their lives. Thus, measures to reduce infant mortality and mortality in working age are more cost-effective and have a promising orientation.

The economic effect of saving a person's life in working age is determined by the formula:

$$E_{np} = k \times \frac{GNP}{N_{np}} \times t_{np} - F_c \times t_n$$

where  $E_{np}$  – economic effect of preserving the life of a person of working age;

$k$  – coefficient taking into account the share of value added in gross national product;

$GNP$  – gross national product;

$N_{np}$  – number of employees in the national economy;

$t_{np}$  – the length of the working period from the moment of life saving to retirement;

$F_c$  – the annual amount of pensions and other social benefits per one pensioner;

$t_n$  – average length of stay at a pension.

The medical and social indicator of disability expresses the health impact on the ability of the population.

The medical and social index of disability is the ratio of a limited number of illnesses or injuries to the number of human-years of future labor activity of a contingent population to the maximum possible number of man-years of future employment of the same population if his participation in work is not limited to the state of health

Medico-social capacity of work ( $Q$ ) is calculated by the formula:

$$Q = 0,001 \times \left[ (1 - g) \sum_{x=16}^{59} L_x^m (1 - q_x^m) + \sum_{x=16}^{54} L_x^f (1 - q_x^f) \right] \times \frac{(1 - H)(1 - W)}{R}$$

where  $g$  – the proportion of women among the population,

$m, f$  – indexation by sex,

$x$  – indexation by age

$q_x$  – the proportion of people in the age of  $x$ , who do not participate in social production for reasons not related to health.

$H$  – the proportion of the population whose participation in social production is limited by the disability from general and occupational diseases.

$W$  – the proportion of the population that does not participate in social production due to the incidence of temporary disability.

**Table II.** Gender-age-differentiated indicators of non-participation of the population in social production for reasons not related to the state of health

Age	Men				Women			
	q	1-q	L	L(1-q)	q	-q	L	L(1-q)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
16-19	0,624	0,376	361848	136055	0,710	0,290	370266	107377
20-24	0,217	0,783	446391	349524	0,274	0,726	458215	332664
25-29	0,058	0,942	439263	413786	0,103	0,897	454459	407650
30-34	0,020	0,980	430875	422258	0,062	0,938	449138	421301
35-39	0,018	0,982	418971	411430	0,058	0,942	444071	418315
40-44	0,029	0,971	407004	395201	0,076	0,924	424246	392003
45-49	0,033	0,967	389159	376317	0,099	0,901	420985	379307
50-54	0,066	0,934	367503	343248	0,144	0,856	418158	357943
55-59	0,094	0,906	337857	306098	0,738	0,262	-	-
$\Sigma L(1-q)$				3159117				2816560

**Table III.** Conditions for determining the medical and social potential of the population

Indexes	For the previous period	For the current period
Number of people with disabilities ( $I$ )	3572	3463
Number of working population ( $N_1, N_2$ )	105918	111007
Number of employees ( $N_{p1}, N_{p2}$ )	104945	109311
Number of days of disability ( $M_1, M_2$ )	1074217	1056378

R - the maximum period (the number of years) of a population's participation in social production if it is not limited by illnesses and injuries.

$L_x$  - the number of inhabitants within the five-year intervals, which is one of the calculating indicators of the tables of average life expectancy.

The calculation is made on 100 000 people.

For calculations gender-age-differentiated indicators of non-participation of the population in public production are used for reasons not related to the state of health (table II).

Using the above formula, according to the table we can determine the number of human-years of future work per 100,000 people, if it is not limited to diseases and injuries. We will assume that the work of men and women continues until the retirement age (up to 60 and 55 years respectively)

The data presented in the second column (table II) indicate the proportion of the part of the male population in each age group who, for various causes that are not related to illnesses, does not participate in the work activity. Column 3, respectively, determines the proportion of the population involved in social production. Column 4 (L statement) indicates the number of years that the population of the corresponding age group lives on the basis of 100,000 births.

The result of the product of columns 3 and 4 in each row, which is in column 5, determines the number of human-years of future employment for each age group of the male population. The sum of the fifth column is the number of man-years of future work, not limited to illnesses per 100 000 male people.

We have similar results for the female population.

In order to determine the number of human-years of future employment for 100,000 men and women together, the proportion of women and men in the population should be taken

into account. The g, q indices are independent of health, are constant and are determined by the results of the census.

The number of years of efficiency for men is 44 years (from 16 to 60), for women - 39 years (from 16 to 55). The average period of efficiency is 41.6 years. Given that for reasons not related to the health status, part of the population does not participate in work, then this time is reduced to 35.5 years.

Thus, R is the period (the number of years) of the population's participation in social production, if it is not limited by illness and injury, is 35.5 years.

The proportion of the population whose participation in social production is limited by disability can be defined as the ratio of the number of disabled people who have completely lost their ability to work and taken into account in the social welfare authorities to the population.

$$H = \frac{I_1 + I_2}{N_1 + N_2}$$

where  $I_1, I_2$  - number of persons with disabilities of groups 1 and 2 at the beginning and end of the reporting period

$N_1, N_2$  - the number of working population at the beginning and at the end of the reporting period.

The proportion of the population who does not participate in social production as a result of the incidence with temporary disability can be defined as the fraction of the division of the number of days of disability from the incidence during the year by the average annual number of employees multiplied by the number of calendar days per year.

$$W = \frac{M_1 + M_2}{(N_{p1} + N_{p2}) \times 365}$$

where  $M_1, M_2$  - the number of days of disability in the previous and current years,

$N_{p1}$ ,  $N_{p2}$  - number of employees in the previous and current year.

#### Example 1.

Determine the medical and social capacity of workability on condition (table III).

According to the formula, the proportion of the population whose work participation is limited by disability is:

$$H = \frac{3572 + 3463}{105918 + 111007} = 0,0324$$

Calculation of indicator W - fraction of the population that does not participate in the production as a result of morbidity, is determined by the formula.

$$W = \frac{1074217 + 1056378}{(104945 + 109311) \times 365} = 0,00272$$

The proportion of women population is 0.488

The coefficient of 0.001 at the beginning of the formula is required to obtain the result in percentage terms.

The medical and social potential of working capacity is convenient to use to determine the additional gross national product (GNP) in the country or industry as a result of raising the level of health of workers (for example, as a result of the implementation of a comprehensive program for the improvement of public health).

The annual additional volume of gross national product ( $\Delta$ GNP) as a result of increasing the medical-social potential of working capacity is determined by the formula:

$$\Delta GNP = \frac{GNP_n \times N(Q_2 - Q_1)}{100},$$

where  $GNP_n$  – gross national product per one working year,

$N$  – average annual number of employees

$Q_1$ ,  $Q_2$  – medical and social capacity of work, before and after implementation of the complex program.

#### Example 2.

As a result of comprehensive measures to improve the health of the population, the medical-social potential of working capacity increased by 2.87% (from 79.26 to 82.13%). The number of employees in the region is 24,542, production of GNP per one employee is 48,000 UAH.

Clinical and economic analysis is a process of comparing the results and costs of applying two or more methods of medical intervention (drug or non-drug), including non-intervention technology.

Clinical and economic analysis has the purpose of comparative assessment of medical technologies. Its task is to apply, along with clinical arguments, also the economic ones to choose the best medical technologies.

All methods are reduced to the calculation of the correlation between the cost and the resulting effect.

Analysis of the cost-efficiency criterion is the main method. This is the price-to-effect ratio. Moreover, the costs are reflected in the financial indicators in monetary terms, and the effectiveness of the natural indicators of clinical efficacy. For example, costs that should be made to extend the life for one year, or reduce the incidence by 1%, etc. This method is used when only one measure of effectiveness is used to measure the effect. The

method allows comparing different alternative treatments. The indicator is calculated by the formula:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}$$

where CER (cost- effectiveness) - cost/effectiveness ratio

DC - direct costs

IC - indirect costs

Increase in cost per unit of effectiveness. It is important to investigate the issue of incremental costs for the growth of one efficiency unit, as different intervals of the cost effectiveness indicator are different for improving efficiency.

For example, to reduce mortality by 1% from 14% to 13% from chronic non-communicable diseases in the region it is necessary to spend 300 000 UAH direct and indirect, and to reduce the rate by 1% from 10% to 9%, 700 000 UAH is already needed. This serves as an indicator of the growth of cost effectiveness, which is calculated by the following formula:

$$CER_{\Delta} = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}$$

CER is an incremental growth rate for an increase in one efficiency unit.

$DC_1$  - direct costs by using technology 1.

$IC_1$  - indirect costs by using technology 1.

$DC_2$  and  $IC_2$  - direct and indirect costs by using technology 2.

$Ef_1$ ,  $Ef_2$  - effectiveness of treatment and preventive measures using technology 1 and 2.

An analysis of cost minimization is used to compare costs when two or more methods have the same clinical efficacy. Calculation is determined by the formula:

$$CMR = DC_1 - DC_2$$

CMR - Cost Difference Indicator.

$DC_1$  - direct costs for technology 1.

$DC_2$  - direct costs for technology 2.

In practice, very rarely, two methods have the same clinical efficacy. Therefore, the use of this method is limited.

Cost-benefit analysis is a special case of cost-effectiveness analysis, when the effectiveness indicator is determined by the non-clinical efficacy, and the patient's judgment of the outcome of the treatment. He answers the question of what is best - to live long, but bad or to live well, but not so long. The indicator is determined by the formula:

$$CUR = \frac{DC + IC}{Ut}$$

CUR - Cost Index per unit of usefulness

DC- direct costs.

IP - indirect costs.

The utility rating (QALY) is based on years of saved life adjusted to its quality. The unit estimates the year of full health, the usefulness or value of other states is compared with the unit. Utility comes from zero (death) to one (full health). The number of QALYs is obtained by multiplying the number of years of saved life by the coefficient of utility of the obtained health condition. For example, if the expected lifetime of a person after the treatment according the standards is 16 years



and the utility is 0.6, then the usefulness of such actions is  $16 \times 0.6 = 9.6$  QALY.

### Example 3.

The cost of medical technology 1, which extends the life of patients by an average of 12 years, is 120 000 UAH, and the coefficient of life benefit is 0.6, according to the technology of the 2 utility coefficients is 0.8, life expectancy is 10 years, and the cost of treatment is 160 000 UAH. To identify and compare the two technologies in terms of cost-benefit

$$CUR_1 = \frac{120}{12 \times 0,6} = 16,6 \quad CUR_2 = \frac{160}{10 \times 0,8} = 20,0$$

In terms of cost-utility, the first medical technology is more attractive.

There are the following types of clinical and economic analysis:

1. *ABC analysis* - by volume of expenses. The essence of the ABC analysis is to rank the selected positions (medical technologies, medicines, illnesses) at the level of expenses from the largest to the smallest. At the same time, the most expensive technologies are combined into a group, which accounts for 80% of all costs (group "A"). The second group, group B, is a less costly technology, accounting for 15% of all costs. And, finally, the least costly technologies - 5% of all costs - belong to the "C" group.

2. *VEN-analysis* is the ranking of medicines by "importance index": V - medicines that are vital; E - essential; N - non-essential, secondary.

3. *Frequency analysis* is the ranking of selected items (medications) by frequency of use.

All types of clinical and economic analysis should be used in combination with one another. Comparing the cost of treatment with the medical effectiveness of the drug and the frequency with which it is used gives the opportunity to abandon minor appointments, to allocate vital medicines at a moderate price, thereby achieving the desired combination of cost and quality of treatment.

## CONCLUSIONS

The results of the analysis of the considered methods of economic evaluation of the prevention and treatment of chronic non-infectious diseases make the following conclusions. The effectiveness of the health care system and individual health care facilities should be considered in a comprehensive manner from the point of view of medical, social and economic efficiency. Economic efficiency, usually, is the result of medical and social efficiency. In most cases, the medical and social effectiveness of therapeutic and prophylactic measures is accompanied by economic efficiency. The economic effectiveness of therapeutic and prophylactic measures is calculated for the future period and is based on statistical forecast indicators and is therefore indicative. The larger the forecast term is the more approximate calculations are. In calculating the cost-effectiveness of therapeutic and preventive measures, the entire complex of losses and costs

associated with illnesses should be taken into account, in particular: direct costs are related to prevention and treatment; indirect losses associated with the illness, due to the unprocessed part of the gross domestic product, paid for the sick leaves.

Each of the considered methods of economic analysis is oriented on certain performance indicators. The choice of the method of economic analysis is determined by the purpose of study in particular:

- economic efficiency - the broadest concept and covers indicators of medical, social and economic efficiency;
- the economic effectiveness of treatment and preventive measures shows the result of the introduction of certain methods of treatment and prevention;
- indicator of medical and social capacity of work characterizes the specific weight of the loss of disability from illness and disability;
- clinical and economic analysis has the purpose of comparative evaluation of medical technologies and the choice among them is optimal in terms of price and quality.

## REFERENCES

1. Chepelevskaya L.A., Yashchenko Yu.B., Kondratyuk N.Yu. The state of the demographic situation in Ukraine: the problems and ways of their solution. Ukraine. The health of the nation. 2012.3:251-255
2. Prevention of noncommunicable diseases. Recommendations [Electronic resource]. - Moscow, 2013. - 122 p. - Access mode: <http://www.webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>
3. Dudnik S. Why and how Ukrainians are sick? [Electronic resource] Yours-life. 2014. 42-43. - Access mode <http://www.vz.kiev.ua/chomu-i-yak-xvoriyut-ukraïnci>
4. Kartashova S. S., Timchenko O. I., Omelchenko E. M. Mortality Indicators as Indicators of Health. Ukr. honey. almanac. 2009. 2 (12): 82-84
5. Ostafiychuk Ya.F. Methodology of the formation of valeological competences for students of medical colleges in the process of physical education. Physical Culture, Sport and Health of the Nation: Sb. sciences Ave. - Vinnytsya: Lando LTD., 2014.17:228-237
6. Tsanko I. I. Medico-social substantiation of the model of improvement of the organization of secondary prevention of arterial hypertension [Medyko-sotsialne obhruntuvannia modeli udoskonalennia orhanizatsii vtorynnoi profilaktyky arterialnoi hipertenzii]: "Social medicine", Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2015.
7. Kvasha E. A. The significance of risk factors for male mortality (prospective epidemiological study) [Znachymost' faktorov riska dlja smertnosti muzhchin (prospektivnoe jepidemiologicheskoe issledovanie)]. Ukrainian Cardiology Magazine, 2008, 2:83-88.
8. Syrenko Y. M., Rekovets O. L., Savitsky S. Y., Pavlyuk Y. A. Metabolic syndrome of patients with arterial hypertension and metabolic effects of various antihypertensive drugs [Metabolichnyy syndrom u patsientiv z arterialnoiu hipertenzieiu ta metabolichni efekty riznykh antyhipertenzynykh preparativ]. Arterial hypertension, 2010, 4:42-56.
9. About implementation of the pilot project on the introduction of state regulation of prices for medicines for the treatment of persons with arterial hypertension [Pro realizatsiiu pilotnoho proektu shchodo zaprovadzhenia derzhavnogo rehuliuвання tsin na likarski zasoby dlia likuvannia osib z arterialnoiu hipertenzieiu]: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated April 25, 2012 No. 340 [Electronic resource]. - Mode of access: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/340-2012-%D0%BF>.

10. Tsanko I. I. Cost of treatment of arterial hypertension by drugs of different manufacturers [Vartist likuvannia arterialnoi hipertenzii preparatamy riznykh vyrobnykiv]. Management of the Health Care Establishment, Kyiv, 2013, 5:34.
11. Syrenko Y. M. Results of one-year dispensary examination of patients with arterial hypertension in Cherkasy region [Rezultaty odnorichnoi dyspanseryzatsii patsientiv z arterialnoi hipertenziiu u Cherkaskij oblasti]. Ukrainian Cardiology Magazine, 2007, 2:26-31.
12. Syrenko Y. M. The results of the survey of doctors treating patients with arterial hypertension [Rezultaty opytuvannia likariv, shcho likuiut patsientiv z arterialnoi hipertenziiu]. Ukrainian Cardiology Magazine, 2008, 7: 46-52.
13. Dyachuk D. D., Yaschenko Y. B., Melnyk N. Y., Zabolotna I. E., Iskrenko I. M. Methodical recommendations for conducting medical and sociological surveillance for obesity in children [Metodychni rekomendatsii z provedennia medyko-sotsiologichnoho nahliadu za ozhyrinniam u ditei]. Kyiv, 2017.
14. Svischenko E. P. Detection and Treatment of Arterial Hypertension in Ukraine: Reality and Prospects [Vyavlennia ta likuvannia arterialnoi hipertenzii v Ukraini: realnist ta perspektyvy]. Ukrainian Cardiology Magazine, 2010, 1:13-16.
15. Kotuz A. S., Semenov I. P., Shmatenko O. P., Strokan A. M., Goncharenko V. M., Tsanko I. I., Pritula R. L. Theoretical Foundations of Clinical-Economic Analysis in medicine and pharmacy [Teoretychni osnovy kliniko-ekonomichnoho analizu v medytsyni ta farmatsii]. Kiev, 2012.

*№ of the state registration 0114U002118. "Development of criteria for the economic evaluation of the effectiveness of multifactorial prevention of major non-communicable disease (NCD)"*

**Conflict of interest:**

*The Authors declare no conflict of interest*

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

**Boris I. Palamar**

st. Mykola Krasnova 54/2, 03115, Kiev, Ukraine

tel: +380672387654

e-mail: palamar.bi@ukr.net

**Received:** 06.02.2018

**Accepted:** 15.05.2018

PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## ROLA I WARTOŚĆ ROKOWNICZA MIKROKRWAWIEŃ MÓZGOWYCH W SCHORZENIACH NEUROLOGICZNYCH

### THE ROLE AND PROGNOSTIC VALUE OF CEREBRAL MICROBLEEDS IN NEUROLOGICAL DISORDERS

Ewa Papuć, Marek Mazurek, Konrad Rejdak

KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE, LUBLIN, POLSKA

#### STRESZCZENIE

Mikrokrwawienia mózgowe (CMB) są to małe ogniska obniżonego sygnału w obrazach T2 badania rezonansowego mózgu (MRI). Odpowiadają one hemosyderynie i innym pozostałościom rozpadu krwi pochodzącej z naczyń mózgowych, których struktura została naruszona w wyniku procesów patologicznych. Ich patogeneza ściśle łączy się z angiopatią związaną z nadciśnieniem tętniczym oraz z mózgową angiopatią amyloidową. Mikrokrwawienia występują zarówno w populacji ludzi całkowicie zdrowych, jak i w licznych schorzeniach neurologicznych. Często obecne są u ludzi dotkniętych otępieniem zarówno w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych, jak i spowodowanego przyczynami naczyniowymi. Ich rozpowszechnienie jest też większe u osób po przebytym udarze niedokrwiennym, a także w nieurazowym krwawieniu śródmózgowym. Obecność mikrokrwawień ma wpływ zarówno na rokowanie u chorych, na obecność powikłań leczenia, jak i na występowanie różnych schorzeń u osób wcześniej zdrowych. Może też mieć wpływ na stan emocjonalny oraz jakość życia pacjentów.

Poniższy artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat związku mikrokrwawień z różnymi schorzeniami neurologicznymi, omawia także rolę mikrokrwawień jako czynnika posiadającego wartość predykcyjną.

**SŁOWA KLUCZOWE:** mikrokrwawienia mózgowe, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienia, udary krwotoczne, udary niedokrwienne, czynniki ryzyka

#### ABSTRACT

Cerebral microbleeds (CMB) are small foci of low signal which are detected in neuroimaging. They correspond to hemosiderin and other blood breakdown products from brain vessels whose structure was affected by pathological processes. Their pathogenesis is closely related to angiopathy associated with hypertension and cerebral amyloid angiopathy. Microbleeds occur in a completely healthy population as well as in numerous neurological disorders. They are often present in people afflicted with dementia, in the course of neurodegenerative diseases and due to vascular causes. Their prevalence is also higher in people with ischemic stroke and in non-traumatic intracerebral bleeding. The presence of microbleeds is reflected in the prognosis of the patients, the presence of complications of treatment, and the occurrence of the disease entities in previously healthy people. They also affect the emotional state and quality of life of patients. We will try to summarize the current state of knowledge regarding the relationship between microbleeds and neurological disorders and present their potential predictive value.

**KEY WORDS:** cerebral microbleeds, cognitive impairment, dementia, hemorrhagic strokes, ischemic strokes, risk factors

Wiad Lek 2018, 71, 4, 907-912

#### WSTĘP

Mikrokrwawienia mózgowe (CMBs – *cerebral microbleeds*) są efektem wynaczynienia krwi, której produkty rozpadu wykrywane są w polu magnetycznym. Dochodzi do tego na skutek patologii naczyń mózgowych zwykle uwarunkowanych angiopatią amyloidową oraz angiopatią związaną z nadciśnieniem tętniczym. Konsekwencją rozbieżności w mechanizmie powstawania jest charakterystycznych wzór rozpowszechnienia mikrokrwawień w obrębie mózgowia. Te spowodowane odkładaniem złogów amyloidu obecne są zwykle w lokalizacjach płatowych, w przeciwieństwie do mikrokrwotoków uwarunkowanych nadciśnieniem częściej spotykanych w głęboko położonych partiach mózgu [1]. Szacuje się, że mikrokrwawienia

obecne są u 5% zdrowych, dorosłych osób [2]. Jednak na ich rozpowszechnienie w populacji ogólnej ma wpływ wiele czynników. Częściej występują one u osób w starszym wieku, zwłaszcza mężczyzn [3, 4]. Czynnikiem ryzyka jest także palenie tytoniu oraz dieta pacjenta [5, 6]. Duże znaczenie mają również choroby współistniejące. Mikrokrwawienia są częściej obecne u osób z nadciśnieniem tętniczym oraz migotaniem przedsionków [7, 8]. Badania wykazały natomiast, że cukrzyca negatywnie koreluje z występowaniem zmian tego typu w obrębie mózgowia [9]. Podkreśla się również wpływ uwarunkowania genetycznego na rozpowszechnienie CMB w populacji, jednak w celu dokładniejszego naświetlenia tej zależności potrzebne są kolejne badania [10]. Obecność mikrokrwa-

wień nie jest zjawiskiem neutralnym dla ustroju. Mogą wpływać one zarówno na funkcjonowanie neuronów, zaburzając normalną pracę mózgu, jak i prowadzić do bardziej poważnych konsekwencji naczyniowych. Co więcej, badania pokazują, że znaczenie ma występowanie nawet pojedynczych ognisk [11]. Wczesna diagnostyka zmian tego typu stwarza możliwość wykorzystania ich obecności jako wykładników przyszłego stanu chorego, pozwalając na jak najszybsze wdrożenie stosownych działań prewencyjnych i leczniczych.

## ZWIĄZEK MIKROKRWOTOKÓW MÓZGOWYCH Z OTEPIENIAMI

Występowanie mikrokrwawień w mózgu niesie za sobą wiele konsekwencji dla ośrodkowego układu nerwowego. Częstym objawem u ludzi dotkniętych obecnością CMB jest występowanie zaburzeń funkcji poznawczych. Problem ten, wraz ze starzeniem się społeczeństwa, stanowi coraz bardziej powszechne zjawisko w ogólnej populacji pacjentów. Opisuje się, że na początku XXI wieku na świecie było 24 mln osób dotkniętych otępieniem. W kolejnych latach skala problemu będzie prawdopodobnie narastać. Szacunkowo, do 2040 r. z zaburzeniem tym zmagać się będzie około 80 milionów osób [12]. Mikrokrwawienia są częstym zjawiskiem w chorobach przebiegających z otępieniem. Można je znaleźć u 29% pacjentów z chorobą Alzheimera i aż u 85% osób z otępieniem naczyniopochodnym [13, 14]. Badania przeprowadzone na grupie 120 pacjentów chorujących na chorobę Alzheimera, otępienie naczyniopochodne i otępienie z ciałami Lewy'ego wykazały zmiany o charakterze CMB u 1/3 badanych. W zależności od patomechanizmu otępienia, lokalizacja mikrokrwawień była jednak różna. Procesy neurodegeneracyjne cechowały się obecnością zmian w korze mózgu, natomiast te uwarunkowane naczyniowo w obszarach podkorowych [15]. W innych obserwacjach zauważono, że w przypadku pacjentów z chorobą Alzheimera, aż 70% CMB lokalizuje się w płatach mózgu [16]. Jest to rozmieszczenie charakterystyczne dla mikrokrwawień spowodowanych CAA i może wskazywać na rolę odkładania amyloidu w patogenezie zaburzeń poznawczych. Znajduje to odzwierciedlenie w wynikach autopsji osób z chorobą Alzheimera bowiem w 82–98% przypadków stwierdza się zmiany charakterystyczne dla CAA [17]. Zależność pomiędzy deficytami poznawczymi a obecnością CMB obserwowana była również przez Chunga i wsp.. W ramach I-Lan Longitudinal Aging Study przebadano 959 pacjentów pod kątem nieprawidłowości procesów poznawczych, takich jak: język, wzrokowo-przestrzenne oraz słowne funkcje wykonawcze czy pamięć werbalna. Wykazano, że zaburzenia badanych domen dotyczą przede wszystkim pacjentów z płatową lokalizacją CMB. Największa zależność istniała w przypadku deficytów wzrokowo-przestrzennych funkcji wykonawczych. W obserwowanej populacji nie stwierdzono jednak podobnych korelacji u osobników z CMB zlokalizowanymi w głębokich i podnamiotowych

partiach mózgu [18]. Takie rozmieszczenie zmian także wskazuje na potencjalny udział angiopatii amyloidowej w patogenezie wspomnianych zaburzeń. W innym badaniu przeprowadzonym przez Werring i wsp. również została stwierdzona proporcjonalna zależność pomiędzy liczbą CMB, a liczbą domen poznawczych objętych dysfunkcją. Najwięcej zmian zlokalizowanych było jednak w jądrach podstawnych, chociaż znaleziono je też w regionach płatowych i podnamiotowych. Największe nasilenie zaburzeń dotyczyło zakresu funkcji wykonawczych, które to obejmowało 60% pacjentów z mikrokrwawieniami i tylko 30% osób bez podobnych zmian w badaniu MRI. W tych przypadkach CMB lokalizowały się w większości w płacie czołowym i jądrach podstawnych, a inne domeny, między innymi pamięć i język, były tylko nieznacznie zaburzone [19]. Podobne rezultaty uzyskano w obserwacjach przeprowadzonych w Japonii. Grupę 518 zdrowych osób, bez zaburzeń neurologicznych, przebadano za pomocą kwestionariusza MMSE (*Mini Mental State Examination*) w celu wykrycia zaburzeń procesów poznawczych oraz wykonano badanie MRI w sekwencji gradient echo pod kątem obecności mikrokrwawień. Wykazano, że obecność CMB w znacznym stopniu koreluje z deficytami poznawczymi [20]. W kolejnych obserwacjach w ramach *The Kashima Scan Study*, ci sami badacze skupili się na dokładnej lokalizacji głębokich i podnamiotowych mikrokrwawień związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych. Stwierdzili, że najsilniejsza zależność pomiędzy niskimi wynikami MMSE a obecnością CMB występuje przy ich lokalizacji w jądrach podstawnych [21]. Pokazuje to, że rozmieszczenie mikrokrwawień w mózgu jest w znacznym stopniu związane z przyczyną, jak i rodzajem deficytów objawiających się u pacjentów.

CMB mają wpływ także na przebieg i rokowanie w chorobach degeneracyjnych. Wykazano wzrost śmiertelności wśród chorych na chorobę Alzheimera w przypadku współistnienia mikrokrwawień [22]. CMB zlokalizowane płatowo związane były z większym ryzykiem śmierci na skutek udaru, natomiast w przypadku tych położonych w innych okolicach rosło obciążenie śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [23]. Mikrokrwawienia stanowią też czynnik predykcyjny wystąpienia i stopnia ciężkości zaburzeń poznawczych w schorzeniach neurodegeneracyjnych [15]. Wśród chorych na chorobę Parkinsona wykazano częstsze występowanie dysfunkcji poznawczych w przypadkach współistnienia mikrokrwawień niż w próbie kontrolnej [24].

Wykazano także, że obecność mikrokrwawień mózgowych wpływa na zmianę metabolizmu amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym osób z otępieniem [25]. Udowodniono, że w chorobie Alzheimera współobecność mikrokrwotoków o rozkładzie sugerującym mózgową angiopatię amyloidową była związana ze znacznie większego stopnia obniżeniem poziomu A $\beta$ -42 w płynie mózgowo-rdzeniowym, w porównaniu do osób z chorobą Alzheimera, ale bez mikrokrwotoków. Jest to najprawdopodobniej związane z większym odkładaniem się beta-amyloidu A $\beta$ -42 w ścianach naczyń mózgowych osób

z AD i mikrokrwotokami [26]. Jednocześnie sugeruje to, że A $\beta$ -42 jest usuwany z naczyń mózgowych osób z otępieniem naczyniowym, stąd jego wyższe stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do osób z chorobą Alzheimera i CMB.

Jednocześnie warto zaznaczyć, że poziom A $\beta$ -42 w płynie mózgowo-rdzeniowym może być obniżony także u osób zdrowych, bez otępienia, ale z obecnością CMB, co potwierdza hipotezę, że amyloid może odkładać się nie tylko w blaszkach starczych, ale także w naczyniach osób z angiopatią amyloidową [27].

Patofizjologia zaburzeń funkcji poznawczych spowodowanych CMB nie jest do końca wyjaśniona. Jedną z hipotez zakłada, że mikrokrwawienia mogą zaburzać przepływ sygnałów pomiędzy jądrami podstawnymi a płacami czołowymi [28]. Badania za pomocą obrazowania dyfuzyjnego metodą rezonansu magnetycznego uwiaryściły zniszczenia mikrostruktury istoty białej, głównie w zakresie przedniej części spoidła wielkiego oraz torebki zewnętrznej i wewnętrznej, występujące przy łagodnych zaburzeniach poznawczych u pacjentów z mózgowymi chorobami małych naczyń (do których zaliczamy mikrokrwawienia), podczas gdy u pacjentów bez współistnienia CVSD zniszczenia ograniczone były jedynie do drogi przesywającej wzdłuż hipokampa [29]. Nie ustalono jednak dotychczas przyczyny opisywanego zjawiska.

## MIKROKRWAWIENIA A UDARY KRWOTOCZNE I NIEDOKRWIENNE

Mikrokrwawienia są także związane z rozpowszechnieniem udarów w populacji ogólnej. Szacuje się, że u pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennymi występują w 34% przypadków, a u ludzi po nieurazowym krwotoku śródmózgowym wartość ta wynosi 60%. Częściej możemy je spotkać przy nawrocie udaru. W przypadku pacjentów z pierwszym udarem niedokrwiennym ich rozpowszechnienie wynosi 23%, podczas gdy w kolejnych epizodach wartość ta rośnie do 44%. Dla udaru krwotocznego liczby te wynoszą 52% dla pacjentów z pierwszym epizodem i aż 83% przy nawrotach [2]. Lokalizacja mikrokrwawień obecnych u pacjentów z udarem jest różna w zależności od podtypu udaru. Rozmieszczenie płatowe charakterystyczne jest dla pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwne oraz obciążonych sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka. CMB w głębokich rejonach mózgu znajdowano przy udarach u osób w starszym wieku oraz chorujących na nadciśnienie [30]. Dokładny przebieg zdarzeń prowadzący od obecności mikrokrwawienia do wystąpienia udaru pozostaje nieznanym. Podejrzewa się, że CMB odzwierciedlają stan mózgu podatnego na krwotoki [1]. Nie wiadomo jednak, co jest czynnikiem decydującym o tym, czy ewentualne krwawienie objawi się jako mikro- czy jako makrokrwotok. Obserwacje ukazujące bimodalny rozkład krwotoków w mózgu, nasunęły sugestię istnienia mechanizmu powodującego gwałtowny rozrost niewielkich krwawień do skali makro po osiągnięciu pewnego punktu progowego [31]. Myśl ta została wykorzystana

w pracy Fishera i wsp. Zasugerowali oni, że makrokrwawienia pojawiają się w wyniku „efektu lawiny” lub „domina”. Uszkodzenie jednego naczynia zwiększa ryzyko wtórnego pęknięcia otaczających go arterii, mogąc dać w efekcie makrokrwawienie. Poparciem tej tezy były seryjne obserwacje poczynione podczas sekcji zwłok pacjentów z ostrymi krwotokami mostu o etiologii nadciśnieniowej. Okolice krwotoków otoczone były licznymi miejscami, niedawnego pęknięcia naczyń bez zaawansowanych zmian tłuszczowo-szklistych. Oznaczało to, że prawdopodobnie reprezentowały miejsca mechanicznego uszkodzenia naczyń, wtórnych do pierwotnego krwawienia [32].

Wyniki ostatnich badań wskazują na możliwość wykorzystania obecności mikrokrwawień jako czynnika predykcyjnego przyszłych zaburzeń krążenia mózgowego. W obserwacjach przeprowadzonych w ramach *The Rotterdam Study* wykazano, że obecność CMB koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wszystkich typów udaru [33]. Zagrożenie było tym większe, im liczniej występowały mikrokrwawienia. Ponadto, lokalizacja płatowa CMB, charakterystyczna dla CAA, związana była ze znacznym wzrostem ryzyka krwotoku śródmózgowego, podczas gdy CMB w innych rejonach wiązały się z zagrożeniem ze strony zarówno udaru niedokrwiennego, jak i krwotocznego [33]. Prawdopodobieństwo wystąpienia udaru przy współistnieniu CMB jest większe, jeśli podobny epizod miał miejsce w przeszłości [34]. Potwierdza to metaanaliza przeprowadzona przez Wilsona i wsp. Autorzy wykazali, że częstość nawrotów udaru niedokrwiennego w przypadku pacjentów z CMB wynosi 9%, podczas gdy u osób bez podobnych zmian w mózgu odsetek ten jest równy 5,6%. Dla udaru krwotocznego liczby te wynoszą odpowiednio 4,3% dla uczestników z CMB i 0,5% dla tych bez mikrokrwawień [35]. Praca Thijsa i wsp. wskazuje na fakt, że CMB o płatowej i mieszanej (płatowej i głębokiej) lokalizacji są niezależnie związane z ryzykiem nawrotu udaru. Nie wykazano jednak takiej zależności pomiędzy wszystkimi mikrokrwawieniami, niezależnie od ich położenia [36]. Także obserwacje pacjentów po przebytych krwotoku śródmózgowym wykazały zależność pomiędzy wyjściową liczbą krwotoków płatowych (wliczając w to mikrokrwawienia), a przewidywanym wzrostem ryzyka krwotoku śródmózgowego w przyszłości (nie tylko w lokalizacji płatowej) [2]. Rozpowszechnienie zawałów mózgu u pacjentów z CMB wiąże się także z lekami przyjmowanymi przez pacjenta. Część badań potwierdza zależność pomiędzy mikrokrwawieniami a wzrostem ryzyka wystąpienia krwotoków śródmózgowych związanych z przyjmowaniem warfaryny [37]. Inne podkreślają ich znaczenie w patogenezie krwotoków śródmózgowych (ICH) uwarunkowanych przyjmowaniem aspiryny [38]. Wykazano także, że stosowanie leków trombolitycznych u pacjentów z mikrokrwawieniami zwiększa ryzyko następczych ICH. Badania przeprowadzone u pacjentów przyjmujących dożylnie preparaty trombolityczne, będących pod kontrolą rezonansu magnetycznego, pokazały, że osoby z licznymi mikrokrwawieniami cechują się znacznie częstszym występowaniem ICH. Wśród ogólnej liczby

326 badanych krwotok wystąpił u 1,2% pacjentów bez cech mikrokrwawień, 3,8% osób z pojedynczym CMB, 10,5% pacjentów z 2–4 CMB i aż u 30% pacjentów z >5 ogniskami. Pokazuje to bezpośrednią zależność pomiędzy liczbą CMB a częstością podobnych incydentów [11].

## MÓZGOWE MIKROKRWOTOKI JAKO CZYNNIKI PREDYKCYJNE

Powyżej przedstawione badania wskazują na możliwość wykorzystania CMB jako czynników pomagających przewidzieć przyszły stan pacjentów. Dotyczy to nie tylko oceny śmiertelności, ryzyka nawrotów udarów czy wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem leków przeciwkrzepliwych, ale także rokowania pacjentów pourazowych. Badania Lawrence'a i wsp. porównały stan kliniczny pacjentów po przebytych urazach, określony wg skali Glasgow (GCS – *Glasgow Coma Scale*) oraz obecność mikrokrwawień zobrazowanych metodą SWI. Wykazały one zależność istniejącą pomiędzy obecnością i liczbą CMB a ciężkością uszkodzeń spowodowanych urazem. Pacjenci, których stan określony został jako dobry (15 pkt wg GCS), nie wykazywali żadnych zmian w badaniach obrazowych, podczas gdy pacjenci w gorszym stanie wykazywali zaburzenia widoczne w skanach SWI wykonanych w przeciągu 24 h od urazu. Informacje te wskazują na możliwość wykorzystania CMB jako wczesnego markera stanu mózgu po traumatyzacji, który może pomóc w podjęciu decyzji o sposobie postępowania leczniczego oraz rokowaniu pacjenta. Autorzy wskazują jednak na konieczność wykonania badań obrazowych w jak najkrótszym czasie od powstania urazu [39]. Podobna zależność została wykazana w innych pracach przeprowadzonych w latach poprzednich [40, 41]. W celu ułatwienia oceny CMB i zwiększenia wiarygodności otrzymanych wyników podjęto próby automatyzacji diagnostyki mikrokrwawień pochodzenia urazowego. Jedną z nich jest opracowany przez Huevela i wsp. system CAD (*Computer Aided Detection*) bazujący na sekwencjach SWI oraz T1-zależnych rezonansu magnetycznego. Otrzymane dane zostały przeanalizowane przez specjalne oprogramowanie szukające charakterystycznych cech radiologicznych odpowiadających CMB. Przeprowadzane badania wykazały, że przy wykorzystaniu CAD wzrosła wykrywalność mikrokrwawień oraz spadła liczba wyników fałszywie pozytywnych. Uzyskano także skrócenie czasu potrzebnego na opracowanie danych z jednej godziny do jedynie trzynastu minut na pacjenta [42]. Powyższe wyniki wskazują na niewątpliwie korzyści wynikające z rozwoju podobnych systemów w przyszłości.

## WPŁYW OBECNOŚCI MIKROKRWAWIEŃ NA JAKOŚĆ ŻYCIA

Mikrokrwawienia mogą wpływać także na jakość życia pacjentów. Tang i wsp. przebadali grupę 458 pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym. Do oceny jakości życia posłużył kwestionariusz SF-36 (*Short Form-36*). Wysunęli oni wnioski, że występowanie płatowych mikrokrwawień negatywnie koreluje u pacjentów z ich

funkcjonowaniem fizycznym, społecznym i stabilnością emocjonalną. Podobnej zależności nie stwierdzono jednak w przypadku głębokiej lokalizacji CMB [43]. Płatowe rozmieszczenie mikrokrwawień wiąże się także z występowaniem depresji poudarowej (PSD – *poststroke depression*) [44]. Charakterystyczna lokalizacja powyższych zmian nasuwa przypuszczenia o potencjalnej roli angiopatii amyloidowej w patogenezie tych procesów. Również inne badania wskazują na możliwą rolę CMB w zaburzeniach emocjonalnych. Obserwacje osób po przebytych udarach niedokrwiennym pod kątem poudarowej labilności emocjonalnej (PSEL – *post-stroke emotional lability*) ujawniły, że dotyczy ona częściej pacjentów z większą liczbą mikrokrwawień w obrębie mózgu, szczególnie tych zlokalizowanych w okolicy wzgórza [45].

CMB mogą też wpływać na tak elementarne funkcje, jak lokomocja [46]. Mają znaczenie także w ogólnej śmiertelności wśród pacjentów. W badaniu przeprowadzonym na grupie 1138 pacjentów w starszym wieku, hospitalizowanych w klinice zaburzeń pamięci wykazano, że występowanie CMB stanowiło bardzo silny predyktor śmiertelności wśród osób poddanych obserwacji. Dotyczyło to szczególnie pacjentów, u których mikrokrwawienia współistniały z ogólnymi zanikami korowymi [22].

## PODSUMOWANIE

Mikrokrwawienia mózgowe mogą mieć wielowymiarowy wpływ na stan pacjentów dotkniętych ich występowaniem. Dzięki rozwojowi technik radiologicznych, w tym opracowaniu sekwencji gradient echo oraz badania podatności magnetycznej możliwe było powiązanie ich obecności z wieloma jednostkami chorobowymi. Dokładna analiza rozmieszczenia CMB oraz ich patogeny pozwoliła przynajmniej częściowo poznać ich złożoną naturę oraz następstwa, jakie za sobą niosą. Mikrokrwawienia mogą zwiększać ryzyko wystąpienia różnych chorób w przyszłości, jak również wiązać się z pogorszeniem rokowania w poszczególnych jednostkach chorobowych. Aktualny stan wiedzy pozwala jednak na wykorzystanie tego zjawiska do oceny rokowania odnośnie przyszłego stanu pacjentów oraz na ewentualne zastosowanie stosownych działań prewencyjnych i wzmoczonej obserwacji zagrożonych osób.

## PIŚMIENNICTWO

- Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):33-36.
- Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain.* 2007;130:1988-2003.
- Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2008;70(14):1208-1214.
- Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham

- Study. *Stroke*. 2004;35:1831–1835.
4. Ding J, Sigurdsson S, Garcia M et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES) - Reykjavik Study. *JAMA Neurol*. 2015;72:682–688.
  5. Del Brutto O, Mera R, Ha J et al. Oily fish consumption is inversely correlated with cerebral microbleeds in community-dwelling older adults: results from the Atahualpa Project. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(4):737–743.
  6. Gregoire SM, Brown MM, Kallis C et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke*. 2010;41:184–186.
  7. Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y et al. Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1616–1622.
  8. Lee SH, Lee ST, Kim BJ et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS ONE*. 2011;6:e25930.
  9. Mendel TA. Sporadyczna mózgowia angiopatia amyloidowa — patofizjologia, objawy, diagnostyka i leczenie. *Pol Przegl Neurol*. 2015;11(4):163–172.
  10. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2014;45:2900–2905.
  11. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112–2117.
  12. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ et al. Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol*. 2008;65:790–795.
  13. Van der Flier WM, Cordonnier C. Microbleeds in vascular dementia: clinical aspects. *Exp Gerontol*. 2012;47:853–857.
  14. Polyakova T, Levin O. Cerebral Microbleeds in Cerebrovascular and Neurodegenerative Diseases with Cognitive Impairments. *Neurosci Behav Physiol*. 2017;47(9):1078–1085.
  15. Sparacia G, Agnello F, La Tona G et al. Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: A neuroimaging biomarker of the disease. *Neuroradiol J*. 2017;30(4):330–335.
  16. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm*. 1996;109(5–6):813–836.
  17. Chung CP, Chou KH, Chen WT et al. Strictly Lobar Cerebral Microbleeds Are Associated With Cognitive Impairment. *Stroke*. 2016;47:2497–2502.
  18. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 2004;127:2265–2275.
  19. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008;39:3323–3328.
  20. Yakushiji Y, Noguchi T, Charidimou A et al. Basal ganglia cerebral microbleeds and global cognitive function: the Kashima Scan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(2):431–439.
  21. Henneman WJ, Sluimer JD, Cordonnier C et al. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population. *Stroke*. 2009;40(2):492–498.
  22. Benedictus MR, Prins ND, Goos JDC et al. Microbleeds, Mortality, and Stroke in Alzheimer Disease The MISTRAL Study. *JAMA Neurol*. 2015;72(5):539–545.
  23. Ham JH, Yi H, Sunwoo MK et al. Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014;261;8:1628–1635.
  24. Goos JDC, Teunissen CE, Veerhuis R et al. Microbleeds relate to altered amyloid-beta metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1011.e1–9.
  25. Goos JD, Kester MI, Barkhof F et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke*. 2009;40:3455–3460.
  26. Verbeek MM, Kremer BP, Rikkert MO et al. Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2009;66:245–249.
  27. Norrowing B. "Silent" cerebral infarcts and microbleeds. In: Marc F. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2008, 667–681.
  28. Pappa JM, de Groot M, de Koning I et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2014;35:2836–2851.
  29. Kim BJ, Yoon Y, Sohn H et al. Difference in the Location and Risk Factors of Cerebral Microbleeds According to Ischemic Stroke Subtypes. *J Stroke*. 2016;18(3):297–303.
  30. Greenberg SM, Nandigam RN, Delgado P et al. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke*. 2009;40:2382–2386.
  31. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971;30(3):536–550.
  32. Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2015;132(6):509–516.
  33. Kim BJ, Lee SH. Cerebral Microbleeds: Their Associated Factors, Radiologic Findings, and Clinical Implications. *J Stroke*. 2013;15(3):153–163.
  34. Wilson D, Charidimou A, Ambler G et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(14):1501–1510.
  35. Thijs V, Lemmens R, Schoofs C et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2010;41:2005–2009.
  36. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009;72:171–176.
  37. Wong KS, Chan YL, Liu JY et al. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology*. 2003;60:511–513.
  38. Lawrence TP, Pretorius PM, Ezra M et al. Early detection of cerebral microbleeds following traumatic brain injury using MRI in the hyper-acute phase. *Neurosci Lett*. 2017;655:143–150.
  39. Colbert CA, Holshouser BA, Aaen GS et al. Value of cerebral microhemorrhages detected with susceptibility-weighted MR Imaging for prediction of long-term outcome in children with nonaccidental trauma. *Radiology*. 2010;256:898–905.
  40. Liu J, Kou Z, Tian Y. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques. *Neural Regen Res*. 2014;9:1222–1230.
  41. van den Heuvel TL, van der Eerden AW, Manniesing R et al. Automated detection of cerebral microbleeds in patients with traumatic brain injury. *Neuroimage Clin*. 2016;12:241–251.
  42. Tang WK, Chen YK, Lu JY et al. Cerebral microbleeds and quality of life in acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2011;32:449–454.
  43. Tang WK, Chen YK, Lu JY et al. Cerebral Microbleeds and Depression in Lacunar Stroke. *Stroke*. 2011;42(9):2443–2446.
  44. Tang WK, Chen YK, Lu JY et al. Microbleeds and post-stroke emotional lability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1082–1086.

45. de Laat KF, van den Berg HA, van Norden AG et al. Microbleeds are independently related to gait disturbances in elderly individuals with cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2011;42:494-497.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

**Ewa Papuć**

Klinika Neurologii UM w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20-954, Lublin  
tel. 817244-721  
faks 81 7244-540  
e-mail: ewapap@yahoo.pl

**Nadesłano:** 05.03.2018

**Zaakceptowano:** 10.05.2018



PRACA POGLĄDOWA  
REVIEW ARTICLE

## OBSESITY DURING PREGNANCY: LITERATURE REVIEW

### OTYŁOŚĆ W CIĄŻY: PRZEGLĄD LITERATURY

**Oksana V. Bakun, Svitlana Y. Karatieieva, Svitlana B. Semenenko, Oksana I. Yurkiv, Andrii M. Berbets**

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY", CHERNIVTSI, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Maternal obesity is a serious problem in obstetric-gynecological practice in the world. Pathophysiological changes create conditions for obstetric and perinatal complications, the most important complications of which is gestational diabetes mellitus, preeclampsia, pathological course of labor, increased operative delivery, fetal distress. **The aim** of the study is to find out the depth of the problem "Obesity and Pregnancy" by analyzing the range of obstetric, perinatal complications based on the processing of scientific relevant literature data.

**Materials and methods:** An analysis of international and national scientific literature on the problem of pregnancy has been made. Methods used: bibliographic, scientific research, synthetic, analytical and generalizing.

**Review and conclusions:** Taking into account the high risk of maternal and perinatal complications associated with obesity, it is necessary to develop therapeutic and diagnostic measures and implement dynamic monitoring of pregnant women to minimize these risks.

**KEY WORDS:** pregnancy, obesity, complications

Wiad Lek 2018, 71, 4, 913-916

#### INTRODUCTION

At present, obesity is the most widespread health threat in the western world, and its influence on the general condition of a person is growing rapidly. Obesity has become the second leading cause of death in developed countries [1, 2]. In 1940, the first articles in the English literature on the topic of pregnancy were published and obesity, which established that obesity increases the level of danger at the birth of a child [3].

In the United States, obesity is the most common chronic disease and affects more than one out of four Americans, including children, in addition, for the last 20 years, the level of disease has been steadily increasing. In Europe, Australia and New Zealand, in the Middle East and in other countries of the American continent, cases of detection of obesity are becoming more frequent and today account for 10-20%.

The spread of obesity among women ranges in Europe from 11% in the Netherlands to 24% in Spain. In China, Japan and many other African countries, the spread of obesity is still rather low. In Japan, the average body mass index (BMI) in young women, especially those living in large cities, has decreased, although during the last 20 years, the prevalence of overweight body in Japanese aged men and women has increased.

An observation like this and even more promising, has been made involving pupils, as a rule the BMI and the waist circumference exceeded the norm in winter compared with summer. In studies that describe the prevalence of obesity

among the population, this fact should be taken into account [3]. The importance of heredity in obesity problem has been underlined by several scientists. In particular, children of two fat parents will be overweight with 50% probability [4].

Nevertheless, this can not explain to some extent the current epidemic. Obesity, genes and lifestyle abilities can better reflect the situation that has arisen [5]. Recent research has shown that fat women have more children than lean ones, which also points to the role of genetics [6]. The latter fact has the right to exist, despite the increase in reproductive system disorders in women with obesity.

Not only aged people suffer from obesity, but more and more young people. So, obstetricians and gynecologists will deal with pregnant patients who are overweight or obesity more often. In our time, obesity overweight is the most common high risk factor in pregnancy

#### THE AIM

The aim of the study is to find out the depth of the problem "Obesity and Pregnancy" by analyzing the range of obstetric, perinatal complications based on the processing of scientific relevant literature data.

#### MATERIALS AND METHODS

An analysis of international and national scientific literature on the problem of pregnancy has been made. Methods

used: bibliographic, scientific research, synthetic, analytical and generalizing.

## REVIEW AND DISCUSSION

After the treatment of a reproductive function failure, the risk of spontaneous abortion in women with obesity increases. The risk of spontaneous abortion in subfertility patients increases with the increase in BMI and more than two in women who have been diagnosed with obesity as a disease. Among the population of recipients of oocytes from donors of obesity, the probability of spontaneous abortion doubled.

The stimulation of endogenous endometrium estrogens before implantation serves as a possible explanation for a higher number of abortions, as it is the cause of adverse phenomena in the intramuscular site. The pathophysiological changes in obesity, which make conditions for obstetric and perinatal complications have been described.

The respiratory system is: reduced functional capacity left at the risk of hypoxia due to lower oxygen stores. Obstructive sleep apnea in 50-90% of patients with obesity is a risk of pulmonary hypertension and pulmonary heart, increased the risk of difficulty in ventilation and intubation of the trachea; increased metabolic need in breath due to increased diaphragmatic work; the risk of atelectasis and shunts, due to hypoventilation syndrome (Picquets syndrome) - 5-10% for pathological obesity; increased risk of regurgitation and aspiration [7]. Obesity makes an increased load on the cardiovascular system, causing an increase in blood volume; an increase in the heart rate is proportional to the degree of obesity, that is, fat requires 2-3 ml of blood / 100 g / min, and in particular, an additional 50 kg requires 1-1,5 l / min. extra cardiac output; increased hematocrit due to hypoxia; hypertension in 60% of people suffering from obesity and leading to increased post-loading and left ventricular hypertrophy. Right ventricular hypertrophy due to obstructive sleep apnea; systolic and diastolic dysfunction; the appearance of arrhythmias due to fatty deposition in the myocardium; increase of previous loading in accordance with increase in blood volume; the risk of myocardial ischemia due to increased oxygen consumption and a decrease in its supply; dilated cardiomyopathy, cardiomyopathy insufficiency; the risk of coronary heart disease; the risk of hypotension in the underlying position due to aorto-venous compression. Besides at obesity, pathophysiological changes affect the gastrointestinal tract, metabolic disorders, renal and endocrine systems, support musculoskeletal system, coagulation system [7]. At obesity, the burden on the cross-sectional system, in particular, the kidneys, increases significantly: the content of the angiotensin-converting enzyme and renin increases, leptin, which leads to an increase in sodium absorption and renal vasodilation.

High intra-abdominal pressure may reduce renal blood flow. From the endocrine system at obesity, there is an increase in the content of leptin, which leads to hypertension, retention of sodium and water. Insulin resistance leads to

a high level of insulin, which together with leptin and free fatty acids stimulate the sympathetic nervous system. The risk of diabetes mellitus increases as BMI grows.

According to the Royal College of Acupuncture and Gynecology, women with obesity during pregnancy increase the incidence of the following diseases [8]. Antagonists are: an onset of glycaemia and glucose intolerance, gestational diabetes mellitus (GDM), miscarriage, stillbirth, pre-eclampsia, thromboembolism, sleep apnea, maternal death, abnormalities in fetal growth and development. Among anaesthesiological risks, authors distinguish: difficulties with access, difficulties with the correct placement of the catheter in the epidural space, difficulties with spinal anesthesia and increased risk of displacement, the complexity of maintaining adequate respiration [9]. In the childbirth women with obesity, more often, there are postpartum complications, represented by delayed exposure, increased risk of wound infection, high probability of hypogalactia, post-partum depression, long-term effects on newborns (weight gain of the child, obesity). Joshua L. Weiss in the American Journal of Obstetrics and Gynecology, in the article "On Acute Surgery and Cesarean section", describes a study that was done to determine whether there is a relationship between obesity and obstetric complications and Cesarean case [10]. The study included 16,102 patients, of which 3752 - control, 1473 - with obesity, and 877 - with pathological obesity. Obesity and pathological obesity had a statistically significant association with gestational hypertension (ratio 2,5 and 3,2), preeclampsia (1,6 and 3,3), gestational diabetes (2,6 and 4,0), and fetal weight at birth more than 4000 g (1,7 and 1,9) and more than 4,500 g (2,0 and 2,4).

The incidence of Cesarean section was 20,7% for the control group, 33,8% for women with obesity and 47,4% for women with pathologic obesity. Other American scientists [10,11] investigated the effect of obesity and weight gain in young women for obstetric results. The results of a multi-factorial analysis showed that the increase in BMI during pregnancy, but not the weight, was a significant predictor of Cesarean section.

When large, infants were removed from the analysis for gestational age, an even greater effect of BMI on Cesarean section (OR 1,76, CI 1,17 to 2,66,  $p = 0,007$ ) was determined, but no increase in weight (OR 1,45, DI 0,94, 2,17,  $p = 0,093$ ). It was found that an increase in BMI during pregnancy is a more significant predictor of cesarean section than the increase in weight during pregnancy in young women. All women with BMI  $\geq 30$ , who were diagnosed with GDM, should have a tolerance test for glucose within 6 weeks of delivery. Women with BMI  $\geq 30$  and GDM who have normal postpartum glucose tolerance tests should regularly be screened for Type II diabetes mellitus (DM).

A systematic review and a meta-analysis has found out that women with gestational diabetes had an increased risk of developing type II diabetes as compared to those who had normoglicemia during pregnancy (OR 7,43, 95% CI 4,79-11,51) [12]. One of the previous systematic reviews revealed a sharp increase in the incidence of type II diabetes

during the first 5 years after pregnancy, which occurred with GDM 4,12. Women with BMI  $\geq 30$  after Cesarean section have an increased risk of developing an infection in the postpartum period. Therefore, OR for Cesarean delivery was 0,73 (95% CI 0,53-0,99), with a planned Cesarean section 0,36 (95% CI 0,26-0,51), and for of all Caesarean sections 0,41 (95% CI 0,29-0,43) [13].

The data suggest that children born to mothers with obesity are 1,5 times more likely to require intensive care than children born to mothers of normal weight [9]. In the postpartum period, women with obesity come across the problem of hypogalactia [12]. For women with obesity, the number of complications increases, as well as the risk of anesthesia. Pathologically overweight women have higher rates of unsuccessful cases of epidural anesthesia (EDA) and complicated intubation. The impossibility of identifying landmarks, the difficulty of finding points for a local blockade, and the uneven spread of the anesthetic solution contributed to an increase in the frequency of unsuccessful attempts at these manipulations. A high initial error rate requires the catheter to be installed as soon as possible, a critical evaluation of the blockade, and replacement of the catheter, when needed, and also an alternative rehabilitation of respiratory tract. Preventive testing and assessment of the patient's condition by anesthesiologist is recommended for optimum care [14]. For women with obesity, the use of local anesthetic techniques can be a rather complicated process and takes a lot of time. This fact should be taken into account when deciding on the implementation of an urgent Cesarean section during delivery.

During childbirth, patients with obesity feel pain at the same level as women without obesity, and pain relief measures give them more relief [14]. In general, obesity is considered to be a major risk factor for health problems and has a causal relationship with chronic diseases and all causes of death. Already more than 60 years ago, it was found that in pregnant women maternal mortality doubled. Maternal mortality studied in the UK came to the conclusion that depression and obesity are the main causes of maternal mortality [15].

About 35% of dead women suffered from obesity that is 50% more than the number of deaths in the general population [3]. Regional anesthesia has many benefits, although it is difficult to deal with obese patients, however, it can provide the most effective form of analgesia and reduce the burden on the respiratory and cardiovascular systems during labor. Women with obesity are at increased risk of Cesarean section, and epidural anesthesia can reduce the risk of general anesthesia. Regional anesthesia in obese patients is best carried out at the beginning of labor to optimize positioning and is easier to sit in position.

The regional type of anesthesia has been described in patients with BMI above 88, and more and more evidence is emerging that ultrasound may be useful in helping to form an epidural catheter. There are specific difficulties with regard to epidural (spinal) anesthesia in patients with obesity: great difficulty in staging; increased risk of moving an epidural catheter; increased risk of accidental stupid roll;

headache after puncture. This is probably due to elevated pressure in the epidural space, high venous pressure and increased epidural fat [7].

According to the relevant literature, pregnant women with obesity have a greater risk of complications during anesthesia than women with normal BMI [10, 17, 18]. So, obesity is an important risk factor for maternal mortality at anesthesia. Women of the obesity III degree will have the highest risk and need local anesthesia. The need of epidural anesthesia increases with the growth of BMI. The number of women with obesity who refused epidural anesthesia at labor was 42% at one hospital [12].

Pathological obesity is connected with a significant risk of developing thromboembolism during the pre- and postpartum periods. In a retrospective study conducted in Denmark, there were involved 129 women with deep vein thrombosis and pulmonary embolism who were diagnosed during pregnancy and post-partum period, as well as 258 healthy women.

The results showed a significant association between venous thromboembolism and BMI  $\geq 30$  (95%, CI 2,1-13,5) [11,17]. Recently in Britain a "case-control" study has shown that BMI  $\geq 30$  was associated with pulmonary artery thromboembolism (95% CI 1,09-6,45) [10]. To date, in many foreign clinics, overweight women in the prenatal period are given heparin due to an increase in the number of thromboembolic complications. Before delivery, the dose is reduced: 12 hours should pass after a prophylactic dosage of low molecular heparin and 24 hours after therapeutic dosage before spinal or epidural anesthesia [7].

Alternative anesthesia includes the following: entonox (50% nitrous oxide in oxygen) may be useful; intramuscular opiates and controlled intravenous analgesics [7]. Attempts to achieve full analgesic effect in the treatment of childbirth anesthesia with a minimal effect on the body of the mother and the newborn contributed to the appearance an interest to the use of epidural anesthesia, since its pronounced analgesic and antispasmodic effects combined with a lack of suppressive effects on the functions of the respiratory system, the heart, kidney.

The method of epidural anesthesia at labor has been studied sufficiently. There is a large amount of data of epidural anesthesia positive effect on labor, the absence of adverse effects on the fetus and the newborn. The beneficial effect of epidural anesthesia at labor in women with obesity, complicated by gestosis is important. The positive role of epidural anesthesia in relieving at labor in the breech presentation has been established in women with obesity. Epidural anesthesia has a beneficial effect on the course of preterm labor, extending the period of cervix opening and extending the period of expulsion, which contributes to a more smooth progression of the fetal head. At the same time, the relaxation of the perineal muscles and the pressure on the head decreases [7].

It has been established that at childbearing age, when analgesia was carried out by narcotic analgesics, children were born with neuro-reflex activity much worse than mothers who received it at labor with epidural analgesia

[10]. At the same time, epidural anesthesia can cause a decrease in uterine activity, as a consequence of reduced aortic-cava compression. The increase in labor duration and decrease in maternal activity in the second period of childbirth, which contributes to the increase in the number of operations have been also noted.

It is also known about the negative hemodynamic effect of epidural anesthesia at childbirth, which is associated with the development of peripheral vasodilatation, which in its turn leads to a decrease in venous reversal, the appearance of bradycardia.

In addition, in women with obesity hypotension of the bladder, hyperthermia have been described [11]. The primary mechanisms of hemodynamic reactions and disorders at regional anesthesia are as follows: arterial-dilatation and reduced total peripheral vascular resistance caused by it, venodilatation, accompanied by relative hypovolemia, decreased venous reversal and cardiac output; violation of the correct distribution (auto regulation) of the flow between the organs. A low arterial hypotension caused by spinal anesthesia acquires an independent pathogenetic significance only in patients with obesity and with atherosclerotic lesions of cerebral and coronary vessels, or in pregnant women with aortic compression. There are only two of all types of respiration disturbances at regional anesthesia: ventilator acute respiratory failure due to suppression of the respiratory center or the weakness of the respiratory muscles, and the partial separation of ventilation and flow in healthy lungs caused by lowering pressure in the small circle of the blood that results in hypoxemia [7].

## CONCLUSIONS

1. The result of literature sources analysis has shown that pregravidar overweight is the most common high risk factor in pregnancy.
2. Pathophysiological changes at obesity create conditions for obstetric, perinatal and anesthetic complications, the most important of which are gestational diabetes mellitus, preeclampsia, pathological labor, fetal distress, stillbirth, thromboembolism, hemodynamic and respiratory disturbances at anesthetic support.
3. Taking into account the high risk of maternal and perinatal complications associated with obesity, it is necessary to develop a complex of treatment and diagnostic measures and to carry out dynamic monitoring for pregnant women to minimize these risks.

## REFERENCES

1. Semenyna H.B., Piven O.O. Problema ozhyrinnia u vahitnykh: akusherski ta anesteziolohichni ryzyky. Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia. 2015.1-2:143-148.

2. Banegas J.K. F simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur. J. Clin Nutr.* 2013. Vol. 57:201-208.
3. Duverot J.J. Pregnancy and obesity: practical implications. *Eur. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 11, 22:74-88.
4. Mayer J. Correlation between metabolism and feeding behavior and multiple etiology of obesity. *Bull N°9 Acad. Med.* 2013. Vol. 133:744-761.
5. A. Marti, M.J. Moreno-Aliaga, J. Hebebrand, J.A. Martinez Genes, lifestyles and obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2013. Vol. 19:359-372.
6. Ellis L., Haman D. Population increases in obesity appear to be partly due to genetics. *J. Biosoc. Sci.* 2014. Vol. 36:547-559.
7. Sally A.N. Obstetric anaesthesia & obesity anaesthesia tutorial of the week 141. 2009:1-6.
8. Management of Obesity in Pregnancy. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. 2013:1-6.
9. A.L.G. Davies, C. Maxwell, L. McLeod et al. Obesity in Pregnancy. Clinical practice guideline. 2010. 239:168-172.
10. J.L. Weiss, F.D. Malone, D. Emig et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate – A population-based screening study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004. Vol. 190:1091-1096.
11. S.Y. Chu, S.Y. Kim, C.H. Schmid et al. Maternal obesity and the risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2007. 8:385-395.
12. Management of Women with Obesity in Pregnancy. CMACE/RCOG Joint Guideline. 2010:4-14.
13. H. Lashen, K. Fear, D.W. Sturdee et al. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human Reproduction.* 2004. Vol 19. 7:1644-1650.
14. Endler G.C. The risk of anesthesia in obese parturients. *J. Perinat.* 2010. Vol. 110: 1175-1179.
15. H. Lasheh, K. Fear, D.W. Sturdec. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case – control study. *Hum. Reprod.* – 2014. 319:2644-2646.
16. Brettingham M. Depression and obesity are major causes of maternal death in Britain. *BMJ* – 2001. Vol. 329.p.1205.
17. A.F. Jakobsen, F.E. Skjeldestad, P.M. Sandsed et al. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital based control study. *Jornal of Thrombosis and Haemostasis.* 2008. 6:611-619.
18. Cedergren M.I. Maternal morbid obesity and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology.* 2004. Vol. 103:219-233.

## Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Oksana V. Bakun**

Higher State Educational Institution of Ukraine  
 "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine  
 e-mail: dochmm@gmail.com

**Received:** 16.02.2018

**Accepted:** 19.05.2018

OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT

## EMPHYSEMATOUS PYELONEPHRITIS – A RARE COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS

### ZGORZELINOWE ODMIEDNICZKOWE ZAPALENIE NEREK – RZADKIE POWIKŁANIE CUKRZYCY

Igor Alexander Harsch<sup>1</sup>, Kai Langer<sup>2</sup>, Christiane Abramowski<sup>3</sup>, Peter Christopher Konturek<sup>4</sup>

<sup>1</sup>THURINGIA CLINIC SAALFELD “GEORGIUS AGRICOLA”, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE II, DIVISION OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, TEACHING HOSPITAL OF THE UNIVERSITY OF JENA, SAALFELD/SAALE, GERMANY

<sup>2</sup>THURINGIA CLINIC SAALFELD “GEORGIUS AGRICOLA”, DEPARTMENT OF UROLOGY, TEACHING HOSPITAL OF THE UNIVERSITY OF JENA SAALFELD/SAALE, GERMANY

<sup>3</sup>THURINGIA CLINIC SAALFELD “GEORGIUS AGRICOLA”, DEPARTMENT OF PATHOLOGY SAALFELD/SAALE, GERMANY

<sup>4</sup>THURINGIA CLINIC SAALFELD “GEORGIUS AGRICOLA”, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE II, DIVISION OF GASTROENTEROLOGY, TEACHING HOSPITAL OF THE UNIVERSITY OF JENA, SAALFELD/SAALE, GERMANY

#### ABSTRACT

Emphysematous pyelonephritis is a rare form of acute necrotizing pyelonephritis. It is a gas-producing, necrotizing infection involving the renal parenchyma and surrounding tissues. It is associated with high mortality and morbidity. In the majority of cases, patients with long-standing diabetes and poor glycemic control are affected. We report the case of a 67 yr old female who survived severe sepsis due to emphysematous pyelonephritis. Potential therapeutic strategies in the aftermath from a diabetologist's point of view are discussed.

**KEY WORDS:** emphysematous pyelonephritis, urosepsis, E.coli, diabetes mellitus, glycemic control

#### STRESZCZENIE

Zgorzelinowe odmiedniczkowe zapalenie nerek jest rzadką postacią ostrego martwiczego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Jest to zakażenie obejmujące miąższ nerki i otaczające tkanki, w trakcie którego dochodzi do produkcji gazu i rozwoju martwicy. Cechuje się ono wysoką śmiertelnością i chorobowością. W większości przypadków dotyczy to pacjentów z długotrwałą cukrzycą i złą kontrolą glikemii. W artykule przedstawiono przypadek 67-letniej kobiety, która przeżyła ciężką sepsę z powodu zgorzelinowego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Omówiono także potencjalne strategie terapeutyczne i ich następstwa z punktu widzenia lekarza diabetologa.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zgorzelinowe odmiedniczkowe zapalenie nerek, urosepsa, E. coli, cukrzyca, kontrola glikemii

Wiad Lek 2018, 71, 4, 917-921

#### INTRODUCTION

Renal inflammatory complications are not rare in patients with diabetes mellitus, since diabetes mellitus and hyperglycemia are associated with increased susceptibility to bacterial infections. In a recent community-based estimate, urinary tract infections were found among older diabetic patients with an incidence of 51.4 and 147.9/1000 years for men and women, respectively [1]. Emphysematous pyelonephritis (EPN) is a rare necrotizing infection of the renal system defined by gas production. It can be present in the renal parenchyma, the renal collecting system or the perirenal tissue [2]. The most frequent germ is E. coli, but infections with Proteus, Pseudomonas, Klebsiella and bacterial mixed flora are also described [3]. The patients affected are typically patients with long-standing and poorly controlled diabetes mellitus [4].

#### THE AIM

To highlight a rare renal complication of diabetes mellitus. The condition is typically associated with long-standing and poorly controlled diabetes mellitus.

#### CASE REPORT

A 67-year-old female patient had sudden unconsciousness in the morning. In the emergency department, she became unconscious again and was hypotonic. The duration of symptoms prior to hospitalization could not be elucidated. The body temperature was 38.5°C. She underwent short-term cardiopulmonary resuscitation and dual defibrillation (200 J). The laboratory findings showed a septic constellation with a serum blood glucose of 21,8 mmol/l, a pH



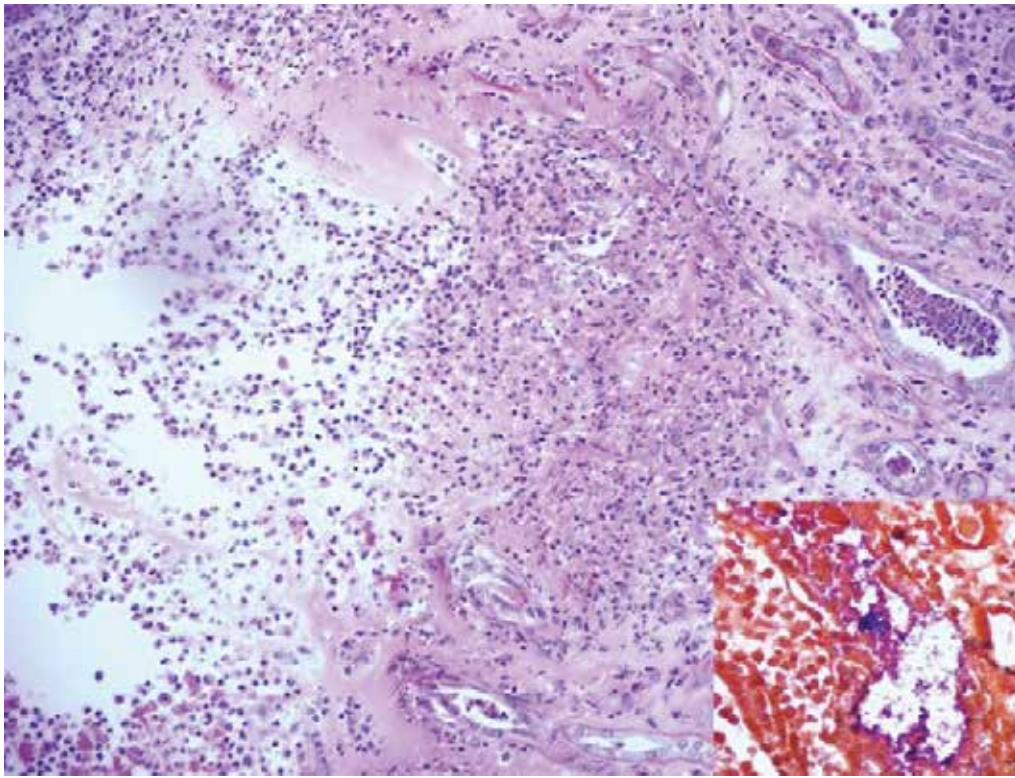
**Fig. 1.** Computerized axial tomography scan showing air permeations and destruction of parenchyma in the right kidney.



**Fig. 2.** Computerized coronal tomography scan showing air permeation and destruction of the upper pole of the right kidney.

of 7,18, and a leucocytosis of 15,7 Gpt/l with left shift. The thrombocytes were 84 Gpt/l (152-396). CRP was 720 mg/l (< 5), Procalcitonin 281,7 µg/l (< 0,5). Kreatinine was 315 µmol/l (44-80), GFR 13,62 ml/min/1,7q. The patient was transferred to the Intensive Care Unit and had fluid resuscitation, glucose control, antibiotic therapy with Imipenem and pressure support. A computed tomography of the abdomen identified the inflammatory focus as the

right kidney with an image of emphysematous necrotizing nephritis. The left kidney was in orthotopic position, of normal size and shape. In the right kidney only the upper and lower pole demarcated parenchyma. The remaining kidney segments were permeated with air and destroyed. The air reached into the renal pelvis. In its middle third was ventral filiform air reaching into the ventromedial space. Furthermore, a streaky induration of the perirenal adipose



**Fig. 3.** Hematoxylin and eosin staining microphotography (200-fold enlargement) of a widespread infiltration of neutrophil granulocytes in the renal parenchyma with pseudocystic cavity (emphysema in CT) due to inflammatory destruction. Insert: Gram staining (400-fold enlargement) with detection of gram-positive rod-shaped bacteria.

tissue was described. Due to the filiform distribution, it was not clearly differentiable, whether it was free air or air in a small vein (Fig. 1 and 2). According to a classification suggested by Huang and Tseng [5], this would be a Class 3 A or B situation. With the inflammatory focus identified, and due to the rapidly declining clinical status of the patient, she underwent nephrectomy of the right kidney.

In this very case, the pathologists described a nephrectomy preparation with a bacterial purulent, partly abscessing, partly phlegmonous pyelonephritis with questionable gas formation. The bacterial colonization was by Gram-positive and -negative cocci and by Gram-positive rod bacteria (Fig. 3). *E. coli* was detected in blood cultures upon admission.

The later workup of her medical history revealed a long-standing diabetes mellitus type 2 (about 20 years) to date treated with metformin, sitagliptin and about 110 IE of regular and basal insulin. The most recent Hemoglobin A1c level of 8,6 % (70 mmol/mol) proved a poor glycemic control. Apart from diabetes, the patient had several features of the metabolic syndrome such as hypertension (treated with Irbesartan and Amlodipin), dyslipidemia (therapy with Simvastatin), morbid obesity with a BMI of 46 kg/m<sup>2</sup> and obstructive sleep apnea syndrome (untreated).

The patient had to be treated on the intensive care unit for about one month. Her latest Kreatinine value was 47 µmol/l (44-80), GFR 122,37 ml/min/1,7q. She had developed critical illness neuropathy and was sent to neurologic rehabilitation in the later course.

## DISCUSSION

The exact pathogenesis of EPN is still not clear. Hyperglycemia, decreased perfusion of the renal tissue, impaired immune function and a gas-producing bacterial infection are factors contributing to the development of the condition [4], urinary tract obstruction may be a further predisposing factor. This calamitous combination is typical for patients with long-standing and poorly controlled diabetes mellitus. In a recent report by Kumar et al. [6] all 26 subjects with EPN included in their study had a HbA<sub>1c</sub> >7,5 %. The disorder was regarded rare in the last decades. Until 1993, only 100 cases were described in the medical literature [7, 8]. However, with a higher application of modern imaging techniques such as computed tomography, the diagnosis is established more frequently and analyses with larger case samples were reported [4, 6]. The computed tomography is generally regarded as the best method to establish the diagnosis [9] and the CT scan based classification of EPH has also prognostic significance [5]. In case series reported yet, the percentage of patients with diabetes affected by EPN is 80 %, the other 20 % consist of immunosuppressed patients with another etiology of immunosuppression [10]. The mortality of the disorder is still high. In the 90's a mortality between 30 – 40 % was reported in patients that underwent early nephrectomy and of 60-90 % under conservative antibiotic therapy alone [8]. Due to improved imaging, improved therapies on ICU's, better techniques in placement of

urethral stenting and percutaneous drainage the mortality rates have dropped to 21 % [4]. However, in cases of bilateral emphysematous pyelonephritis, that occur in about 10 % of the EPN cases, the mortality rate is still approximately 50 % [11]. Reasons for the remaining high level of mortality is, that the patients are often admitted under conditions of severe sepsis (with low thrombocytes reported as a negative prognostic factor) [6] and the likely high burden of cardiovascular comorbidity in long standing diabetes mellitus under insufficient glycemic control.

The optimal management of EPN is still a matter of debate [12]. The therapeutic approach includes medical management [13], percutaneous drainage [14] and surgical nephrectomy [15]. Medical management alone was reported successful in some reports [16] but is considered as an approach with high mortality [6]. However, this patient group may include several individuals with a high operative mortality risk related to sepsis, multi-organ failure, coagulopathy and other comorbidity. According to Kumar et al. [6], the surgical approach was regarded as a therapeutical gold standard until the early 1990s, whereas the percutaneous drainage in combination with antibiotic therapy is increasingly recognized over the last two decades.

Reports and studies about EPN are frequently published by nephrologists and urologists. The antidiabetic therapy in the aftermath is less in the focus. In the case reported here, from a diabetologist's point of view a maintenance of the insulin therapy is inevitable due to the long-standing diabetes, where beta-cell failure can be assumed [17]. Maintaining a therapy with metformin has its limits in the renal situation. A combination of insulin therapy and metformin may help to reduce insulin dose, but only to a low degree. In a study by Ponsen et al. [18], compared with placebo, metformin produced significant reductions from overall baseline in mean daily insulin dose requirement of ~ 8.69 units. However, and this would be extremely desirable in the very case, no treatment effects were observed on body weight, blood pressure, serum high-density lipoprotein cholesterol levels, or serum triglyceride levels.

Glucagon-like protein-1 (GLP-1) analogues are a new substance group with an interesting potential in improving glucose control and achieving significant weight reduction. Although extensively studied (e.g. in the AWARD programme), there are no large-scale studies on their effect as an "on top" medication in an already established intensified conventional insulin therapy (ICT) regimen [19] yet. The approach may make sense in this very case, since the possibility of a complete withdrawal of the regular insulin therapy seems no likely perspective. Effective therapy of the obstructive sleep apnea syndrome of the patient is desirable, too. Several studies have demonstrated, that continuous positive airway pressure (CPAP) therapy improves insulin resistance, as well as glycemic control, and helps to reduce weight, particularly in obese populations undergoing long-term CPAP [20].

## CONCLUSIONS

EPN is still a disorder associated with a high mortality. The mortality was reduced in the last years by medical management, percutaneous drainage and surgical nephrectomy and combinations between these approaches. After overcoming the life-threatening situation, long-term improvement of the glycemic situation and other metabolic factors is mandatory.

## REFERENCES

- McDonald HI, Nitsch D, Millett ER, Sinclair A, Thomas SL. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: A retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabet Med.* 2014;31:606-614.
- Sokhal AK, Kumar M, Purkait B, Jhanwar A, Singh K, Bansal A, Sankhwar S. Emphysematous pyelonephritis: Changing trend of clinical spectrum, pathogenesis, management and outcome. *Turk J Urol.* 2017;43:202-209. doi: 10.5152/tud.2016.14227.
- Akpek S, Turgut T, Ozdemir H, Ilgit ET, İşik S. Emphysematous pyelonephritis: fatal outcome during percutaneous drainage. *Eur J Radiol.* 1998;26:287-289.
- Misgar RA, Mubarik I, Wani AI, Bashir MI, Ramzan M, Laway BA. Emphysematous pyelonephritis: A 10-year experience with 26 cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20:475-480. doi: 10.4103/2230-8210.183475.
- Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000;160:797-805.
- Kumar S, Ramachandran R, Mete U, Mittal T, Dutta P, Kumar V, Rathi M, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V, Kohli HS. Acute pyelonephritis in diabetes mellitus: Single center experience. *Indian J Nephrol.* 2014;24:367-371. doi: 10.4103/0971-4065.135347
- Pappas S, Peppas ThA, Sotiropoulos A, Katsadoros D. Emphysematous pyelonephritis: a case report and review of the literature. *Diabet Med.* 1993;10:574-576.
- Loewenhardt B, Schlick RW. Frühe bildgebende Diagnostik der emphysematösen Pyelonephritis mit gangränisierender Destruktion und Sepsis. *J Urol Urogynaekol* 2003;19:31-34.
- Somani BK, Nabi G, Thorpe P, Hussey J, Cook J, N'Dow J; ABACUS Research Group. Is percutaneous drainage the new gold standard in the management of emphysematous pyelonephritis? Evidence from a systematic review. *J Urol.* 2008;179:1844-1849. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.019.
- Kuchay MS, Laway BA, Bhat MA, Mir SA. Medical therapy alone can be sufficient for bilateral emphysematous pyelonephritis: report of a new case and review of previous experiences. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:223-227. doi: 10.1007/s11255-013-0446-7.
- Zabbo A, Montie JE, Popowniak KL, Weinstein AJ. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Urology.* 1985;25:293-296.
- Aboumarzouk OM, Hughes O, Narahari K, Coulthard R, Kynaston H, Chlosta P, Somani B. Emphysematous pyelonephritis: Time for a management plan with an evidence-based approach. *Arab J Urol.* 2014; 12: 106-115. doi: 10.1016/j.aju.2013.09.005
- Kangjam SM, Irom KS, Khumallambam IS, Sinam RS. Role of Conservative Management in Emphysematous Pyelonephritis - A Retrospective Study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:PC09-11. doi: 10.7860/JCDR/2015/16763.6795.
- El Majdoub A, Khallouk A, Farih MH. Conservative treatment in diabetic patients with emphysematous pyelonephritis: about five cases *Pan Afr Med J.* 2016;25:151. doi: 10.11604/pamj.2016.25.151.6976. eCollection 2016.



15. Boakes E, Batura D. Deriving a management algorithm for emphysematous pyelonephritis: Can we rely on minimally invasive strategies or should we be opting for earlier nephrectomy? *Int Urol Nephrol.* 2017;49:2127-2136. doi: 10.1007/s11255-017-1706-8.
16. Davies SJ, Dargan J, Sved P. Literature review and case of medically managed bilateral emphysematous pyelonephritis. *Urol Case Rep.* 2018;17:73-75. doi: 10.1016/j.eurc.2018.01.018. eCollection 2018 Mar.
17. Giorda CB, Russo GT, Cercone S, De Cosmo S, Nicolucci A, Cucinotta D. Incidence and correlated factors of beta cell failure in a 4-year follow-up of patients with type 2 diabetes: a longitudinal analysis of the BETADECLINE study. *Acta Diabetol.* 2016;53:761-767. doi: 10.1007/s00592-016-0868-7.
18. Ponssen HH, Elte JW, Leher P, Schouten JP, Bets D. Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2000;22:709-718.
19. Scheen AJ. Dulaglutide (LY-2189265) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(3):385-99. doi: 10.1586/17512433.2016.1141046
20. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018 Feb 17. doi: 10.1111/jdi.12823. [Epub ahead of print]

## ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Igor Alexander Harsch

Thuringia Clinic Saalfeld "Georgius Agricola"

Department of Internal Medicine II, Division of Endocrinology and Metabolism, Teaching Hospital of the University of Jena  
Rainweg 68, D-07318 Saalfeld/Saale, Germany

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

e-mail: iharsch@thueringen-kliniken.de

Received: 04.05.2018

Accepted: 24.05.2018

XXIV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego  
„Problemy nefrologiczne w starzejącej się populacji”

### **Telemedycyna i nowe technologie w dializoterapii w znaczący sposób podnoszą skuteczność leczenia i jakość życia pacjentów**

**W dniach 21-23.06.2018 już po raz XXIV odbyła się w Warszawie Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Tegoroczna konferencja przebiegała pod hasłem „Problemy nefrologiczne w starzejącej się populacji”. Wybitni eksperci podnieśli problematykę chorób nerek u osób starszych oraz wskazali korzyści ze stosowania innowacyjnych rozwiązań w dializoterapii, które dostępne są już w Polsce dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.**

Przewlekła choroba nerek jest obecnie uznawana za chorobę cywilizacyjną i poważny problem społeczny w starzejącej się populacji. Chorujących na nerki jest więcej niż chorych na cukrzycę. Według specjalistów, przewlekła choroba nerek stwarza największe trudności w zdiagnozowaniu. Choroba rozpoznawana jest zwykle z dużym opóźnieniem, u pacjentów w podeszłym już wieku, często w okresie wymagającym już wdrożenia leczenia nerkozastępczego. W dobie starzejącej się populacji staje się to ogromnym wyzwaniem dla lekarzy. Dlatego też, właśnie tej problematyce oraz potrzebie wdrażania innowacyjnych rozwiązań w leczeniu pacjentów ze schyłkową chorobą nerek przyczyniających się do poprawy jakości i komfortu ich życia, PTN poświęcił tegoroczną XXIV konferencję Naukowo-Szkoleniową. *Zwiększenie świadomości problemu rosnącej liczby osób z chorobami nerek w starzejącej się populacji w Polsce i na świecie to jeden z celów XXIV Konferencji Naukowo-Szkoleniowej – wskazuje prof. Michał Nowicki, prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Przewlekła choroba nerek może rozwinąć się u każdego, jednak ryzyko zachorowania rośnie wraz z wiekiem. Głównie problem dotyczy osób po 60. roku życia. Im wcześniej wykryta jest choroba nerek i jej przyczyna, tym większa szansa na zahamowanie jej i uniknięcie nieodwracalnych zmian. Jeśli jednak tak się nie zdarzy, pacjenta można utrzymywać przy życiu tylko dzięki dializom – tłumaczy prof. Nowicki.*

#### **Innowacyjne rozwiązania w terapii nerkozastępczej**

Warto podkreślić, że pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek w Polsce mogą korzystać już z nowych możliwości w terapii nerkozastępczej. Innowacyjne rozwiązania w dializoterapii są szczególnie istotne w leczeniu osób starszych, ponieważ w znaczny sposób przyczynią się do poprawy ich jakości życia i komfortu.

*W przypadku dializy otrzewnowej, osoby ze schyłkową niewydolnością nerek mogą samodzielnie dializować się w domu oraz dodatkowo być pod stałą kontrolą lekarską on-line. A wszystko dzięki przełomowej technologii telemedycznej z użyciem cyklera Claria. Ta nowa metoda znacząco wpływa na bezpieczeństwo i wygodę pacjentów. Monitorowanie on-line pozwala lekarzowi na bieżąco śledzić proces dializy pacjenta: jej efekty i wykryć nawet niewielkie różnice w jej przebiegu. Pacjent natomiast ma komfort przebywania w domu, bez konieczności odwiedzania placówek ochrony zdrowia. Ta telemedyczna technologia zapewnia lepszą współpracę z pacjentem oraz dostosowanie rytmu dializ do jego codziennych obowiązków. Jest dobrym rozwiązaniem również dla osób starszych, dla których dojazdy do Ośrodków Stacji Dializ mogą być utrudnione ze względu na postępującą chorobę – tłumaczy prof. Beata Naumnik, kierownik I Kliniki Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ USK. Od niedawna pacjenci w Polsce mogą także korzystać z najnowszej technologii dotyczącej hemodializy - tzw. rozszerzonej hemodializy (HDx). Dzięki tej metodzie, krew filtrowana jest w stopniu zbliżonym do pracy ludzkiej nerki. Nowa technologia przy użyciu dializatora Theranova to rozwiązanie przeznaczone też dla seniorów ze schyłkową chorobą nerek. Jakość filtracji, którą zapewnia metoda HDx, a którą polega na podniesieniu parametrów oczyszczania krwi z tzw. dużych średnich cząstek, może przyczynić się do poprawy jakości ich życia i samopoczucia pacjentów w tej grupie wiekowej. Obecnie trwają liczne badania oceniające długoterminowe korzyści zastosowania tej metody, mamy też plany prowadzenia takich badań w Polsce w ramach działalności naukowo-badawczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego – wskazuje prof. Michał Nowicki, Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.*

Konferencja prasowa pt.: „Telemedycyna i nowe technologie w dializoterapii podnoszą skuteczność leczenia seniorów i jakość życia pacjentów” została zorganizowana podczas XXIV Konferencji Naukowo-Szkoleniowej PTN przy wsparciu firmy Baxter.

OPIS PRZYPADKU  
CASE REPORT

## TREATMENT ALGORITHMS OF PATIENTS WITH IMPACTION OF MAXILLARY CENTRAL INCISORS CAUSED BY SUPERNUMERARY TEETH

### ALGORYTMY POSTĘPOWANIA U CHORYCH Z ZATRZYMANYMİ PRZYŚRODKOWYMI ZĘBAMI SIECZNYMI SZCZĘKI Z POWODU OBECNOŚCI ZĘBÓW NADLICZBOWYCH

**Maryna I. Dmytrenko, Olena V. Gurzhiy**

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

#### ABSTRACT

**Introduction:** Supernumerary teeth, like etiological factor of impaction, occur in 7,05% of patients, are usually located in anterior maxillary region – 93,2%.

**The aim** of the study is to develop an algorithm of treatment of patients with impaction of permanent maxillary central incisors, caused by supernumerary teeth, during periods of mixed and permanent dentition by processing our own approaches to treatment.

**Materials and methods:** Treatment results of seven patients (6, 7 (2 patients), 8, 9, 10 and 15 years old) with delay in eruption of maxillary central incisors were analyzed. According to the results of clinical and additional examination methods (photometric examination of face, study of diagnostic models of jaws and orthopantomograms, 3D computed tomography), impacted central incisors, supernumerary teeth, blocking their eruption, were diagnosed.

**Results:** Clinical experience of treatment of patients with impacted teeth caused by presence of supernumerary teeth in the jaws, allowed us to propose algorithms of providing complex treatment in such cases, depending on physiological state of occlusion - mixed or permanent, and depth of supernumerary tooth location.

**Conclusions:** If there are no central incisors in the dental arch after the term of their physiological eruption, orthopantomogram must be taken to confirm or reject tooth impaction, and then 3D computed tomography should be done to show accurate localization of the tooth and only after these stages it is possible to choose the treatment plan. Patients with impacted maxillary central incisors caused by supernumerary teeth should undergo orthodontic treatment in several stages.

**KEY WORDS:** Impaction of permanent teeth, impaction of central incisors, supernumerary teeth, surgical-orthodontic treatment, treatment algorithms

Wiad Lek 2018, 71, 4, 922-932

#### INTRODUCTION

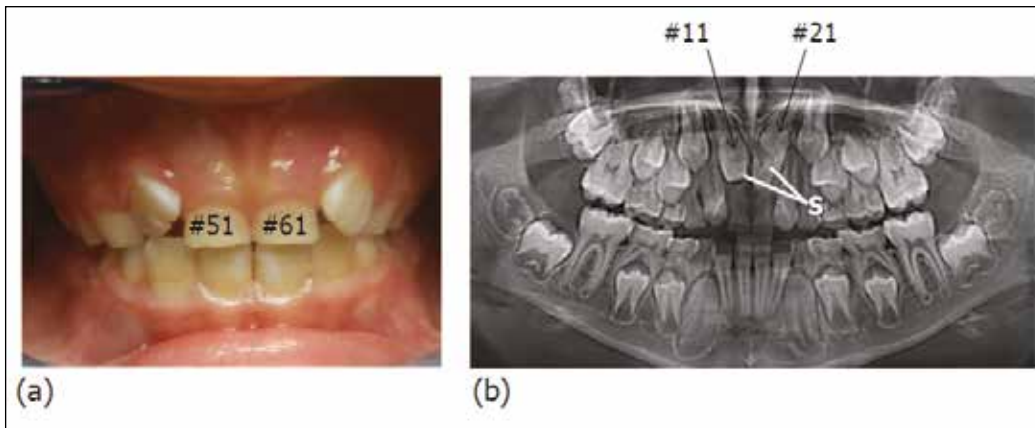
Prevalence of impaction of permanent maxillary central incisors among other orthodontic pathologies is low – 0,04% -2,20% [5, 9, 10]. Supernumerary teeth, like etiological factor of impaction, occur in 7,05% of patients, are usually located in anterior maxillary region – 93,2% [4]. In accordance with current studies this pathology is diagnosed more often in males than in females [1, 4]. Etiology of supernumerary teeth can be explained by phenomenon of atavism – since distant ancestors of a human had six incisors. Among other theories there is a morphological explanation of supernumerary teeth formation. It is due to splitting of dental lamina in embryonic period into a larger number of dental germs. V.P. Nespryadko (1985) suggests that supernumerary teeth are a manifestation of congenital pathology, the cause of which is difficult to reveal [3]. The theory of hyperactivity of dental lamina as a result of hereditary and unfavorable external factors action is considered as the most probable [11].

Clinical and radiological examinations [4, 13] give grounds to reveal impacted permanent incisors. Missing tooth in den-

tion, presence of a temporary tooth, which has not exfoliated (Fig. 1), lack of mobility of deciduous tooth, over height of the alveolar process above the missing tooth can indicate impaction of central incisors during clinical examination.

Sometimes impacted teeth, being in depth of jaw bones, can cause neuralgic pains, they can become the factors of inflammation of the maxillary sinuses, periostitis, complications of blastomatous nature [2, 7].

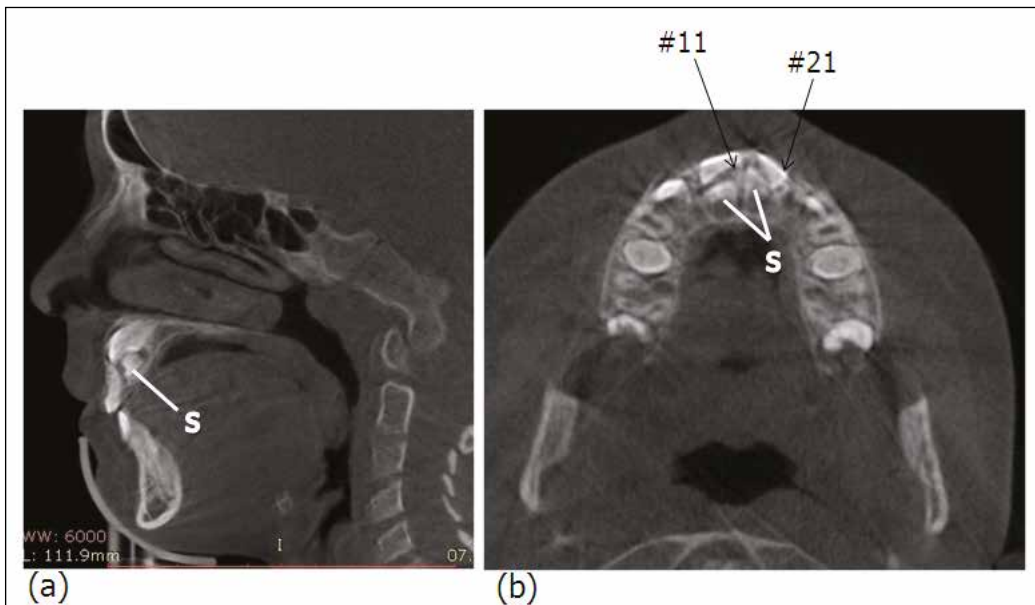
Orthodontic treatment of patients with impacted teeth caused by presence of supernumerary teeth, is complex and lengthy one (average duration of treatment is 21,6 ± 8,7 months) [6]. Choice of treatment plan depends on the patient's age, number of impacted teeth, their angulation and depth of tooth location, as well as an adequate space for them in dentition and degree of root formation. Provision of complex orthodontic management involves individual comprehensive multidisciplinary approach with combination of surgical, instrumental, functional and prosthetic methods [1, 8]. That is why a search of ways to reduce timing of orthodontic treatment to eliminate this pathology is an urgent problem of orthodontics.



**Figure 1.** Clinical appearance of patient C., 8 years.

(a) Intraoral photograph (temporary 51, 61 teeth).

(b) Pretreatment orthopantomogram showing 11 and 21 impacted teeth, supernumerary (S) teeth, 51,61 persistent teeth.



**Figure 2.** CBCT of patient C. (8 years).

(a, b) Showing impacted 11, 21 and supernumerary (S) teeth.

## THE AIM

The aim of the study is to develop an algorithm of treatment of patients with impaction of permanent maxillary central incisors, caused by supernumerary teeth, during periods of mixed and permanent dentition by processing our own approaches to treatment.

## MATERIALS AND METHODS

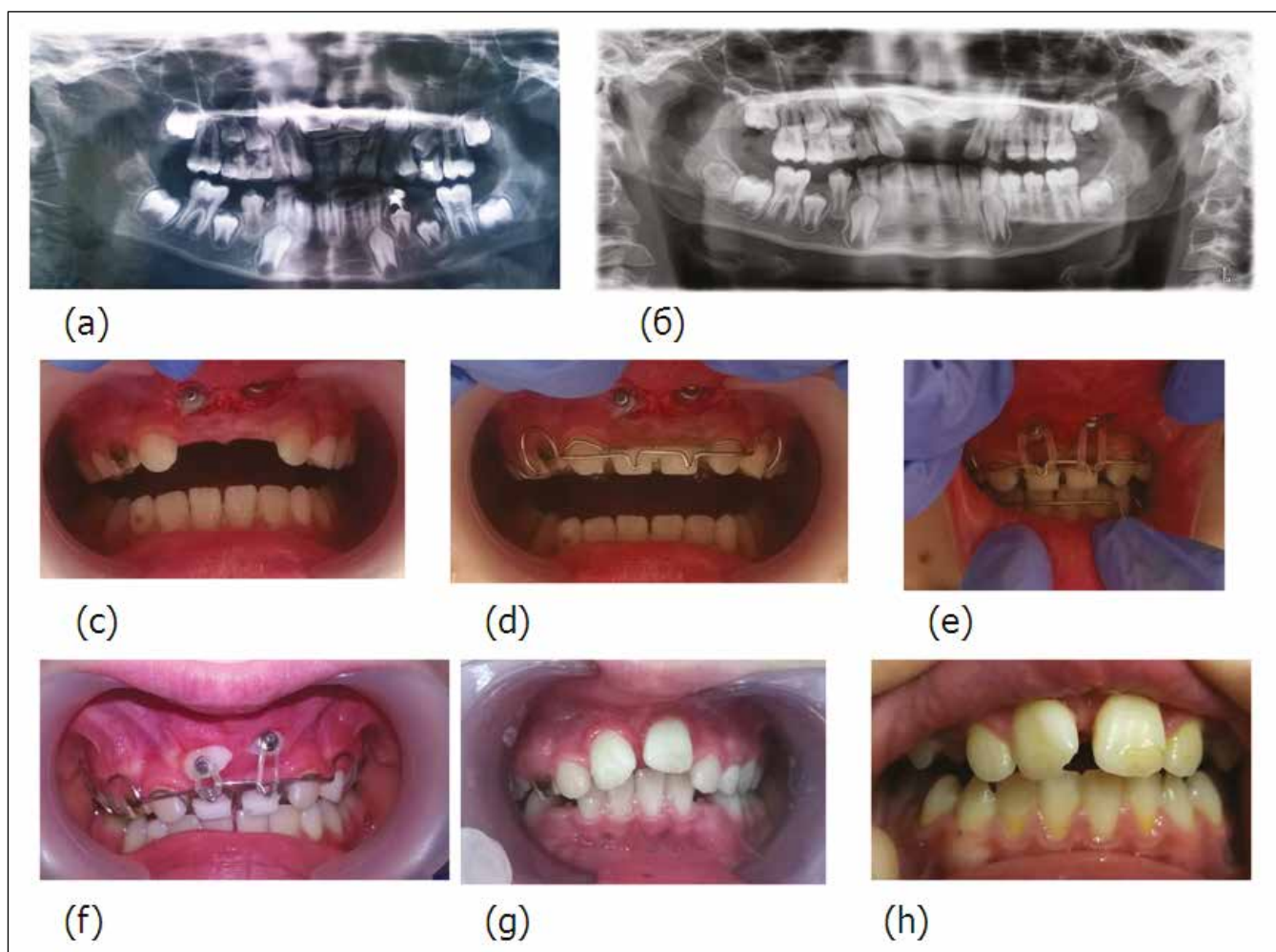
Treatment results of seven patients (6, 7 (2 patients), 8, 9, 10 and 15 years old) with delay in eruption of maxillary central incisors were analyzed. According to the results of clinical and additional examination methods (photometric examination of face, study of diagnostic models of jaws and orthopantomograms, 3D computed tomography), impacted central incisors, supernumerary teeth, blocking their eruption, were diagnosed.

Angulation of impacted incisors and level of supernumerary teeth location: superficial (I,II) and deep (III, IV) were marked by method on orthopantomogram image [1].

Cone-beam computed tomography (CBCT) made it possible to determine reliably the state of the crown and roots of impacted and adjacent teeth, presence, size and location of supernumerary teeth, cysts, neoplasms, and to plan a proper method of treatment (Fig. 2).

Tomography findings has shown that a clinician could confidently perform surgical and orthodontic measures in a complex treatment of patients with impacted teeth and achieve positive results.

Orthodontic treatment was carried out with various designs of orthodontic appliances - prosthetic appliances with screws, vestibular arches with hooks, clasps, artificial central incisors. Additionally, in four patients (8, 9, 10 and



**Figure 3.** Orthopantomogram and intraoral photographs of Patient T.

(a) Pretreatment orthopantomogram showing 11 and 21 impacted teeth, supernumerary teeth; 51,61 persistent.

(b) Orthopantomogram after extraction of 51,61 and supernumerary teeth.

(c, d, e, f, g, h) Intraoral photographs after surgical treatment (bonding of orthodontic attachments, fixing of elastic ligaments to hooks of vestibular arch of orthodontic appliance and clinical appearance after alignment of impacted teeth).

15 years) surgical exposure of impacted teeth crowns was performed, attachments were bonded on their surface and process of orthodontic traction with elastic threads was initiated. In all cases, access to the central incisors was fulfilled from vestibular side of the alveolar process.

At the second stage of treatment, removable orthodontic appliances were used in mixed dentition to align central incisors in the dental arch and bracket- system was used in permanent dentition.

## RESULTS AND DISCUSSION

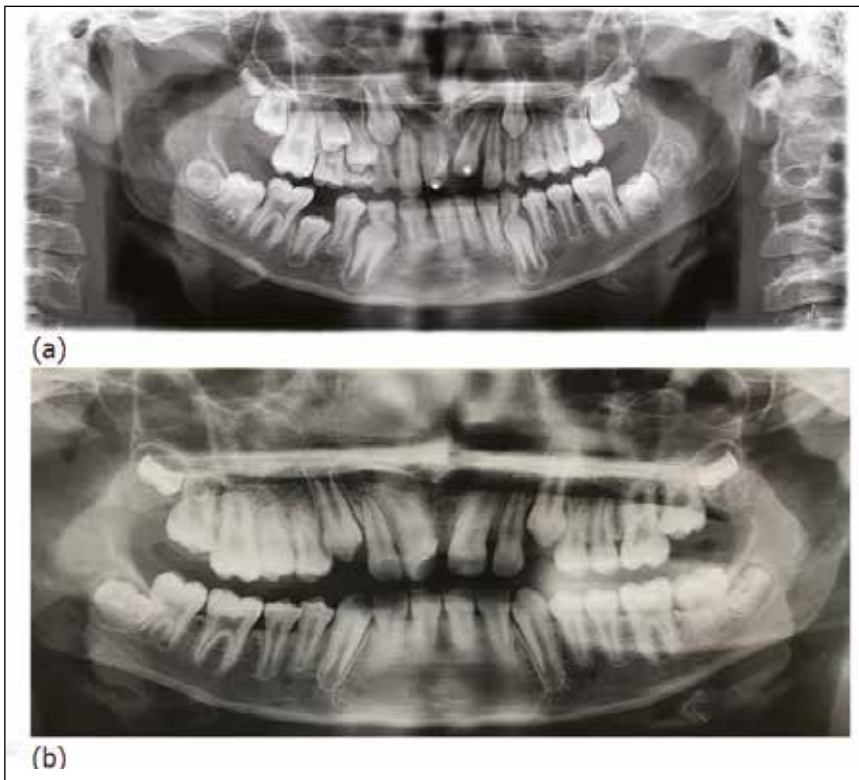
Clinical studies showed that the results of surgical-orthodontic treatment were positive in six patients. Impacted teeth spontaneously erupted in two 7-year-old patients – the girl's 11 tooth erupted after 1 month of using removable orthodontic appliance; the boy's 21 tooth erupted after 8 months. The period of orthodontic traction to the dental arch of central incisors was as follows: in a 7-year-old boy

– 4 months (21 teeth); in 8-year-old girl – 3 months (21 tooth); in boys: 9 years – 3 months (21 tooth), 10 years – 9 months (11, 21 teeth) and 15 years – 14 months (11 tooth).

12 months after the removal of impacted supernumerary teeth, a 6-year-old patient continues active orthodontic treatment with prosthetic appliance with screw that stimulates eruption of 21 tooth

## CASE 1

Patient T., a 10-year-old child, referred with complain about missing of maxillary central incisors. Diagnostic models were made, X-ray images were analyzed. Impacted 11, 21 teeth, supernumerary teeth on the path of 11, 21 teeth eruption, persistent 51, 61 teeth were revealed. 51, 61 teeth and supernumerary 1<sup>1</sup>, 2<sup>1</sup> teeth were surgically removed and orthodontic treatment with removable orthodontic prosthetic appliance with screw, vestibular arch with hooks, clasps, artificial central incisors was planned. Six months later the crowns of impacted



**Figure 4.** Case 1. Patient T.  
(a, b) Orthopantomogram during orthodontic treatment. 11, 21 teeth are aligned.



**Figure 5.** Patient G. pretreatment orthopantomogram showing impacted 11 and supernumerary 111.

11, 21 were exposed, with subsequent fixing of orthodontic attachments to tract them into dentition (Fig. 3).

After 9 months of treatment, impacted 11, 21 has been placed into dental arch, but they were rotated and in a state of vestibular supra occlusion. At the second stage of treatment, a new removable orthodontic appliance with a screw and vestibular arch with horizontal bending and clasps was used to provide correct positioning of incisors (Fig. 4).

#### CASE 2

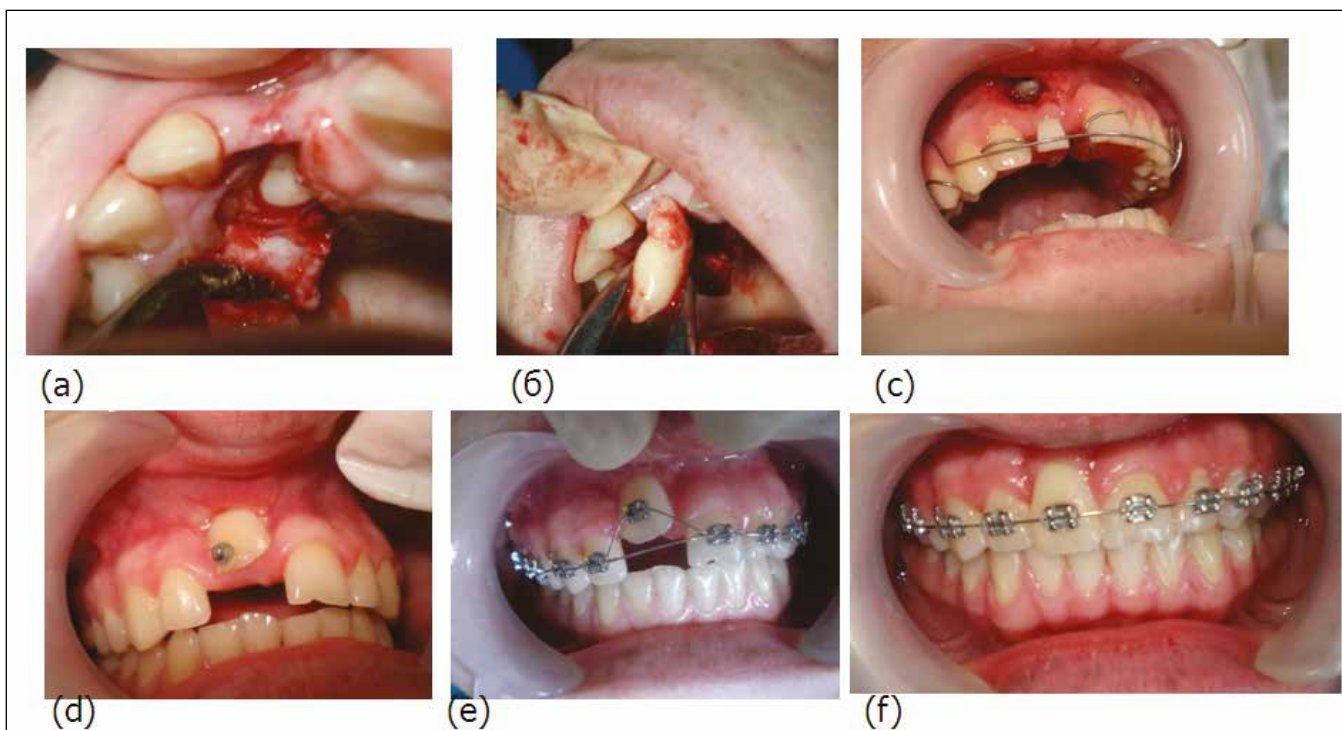
Patient G., A 7-year-old girl presented with complain of eruption delay of right maxillary central incisor, which had resulted in an unaesthetic appearance. Orthopantomogram showed presence of impacted 11 and supernumerary 1<sup>1</sup>. Two weeks after removal of supernumerary tooth, orthodontic treatment was initiated. A month later tooth 11 spontaneously erupted and in 3 months was aligned into dental arch (Fig. 5).

#### CASE 3

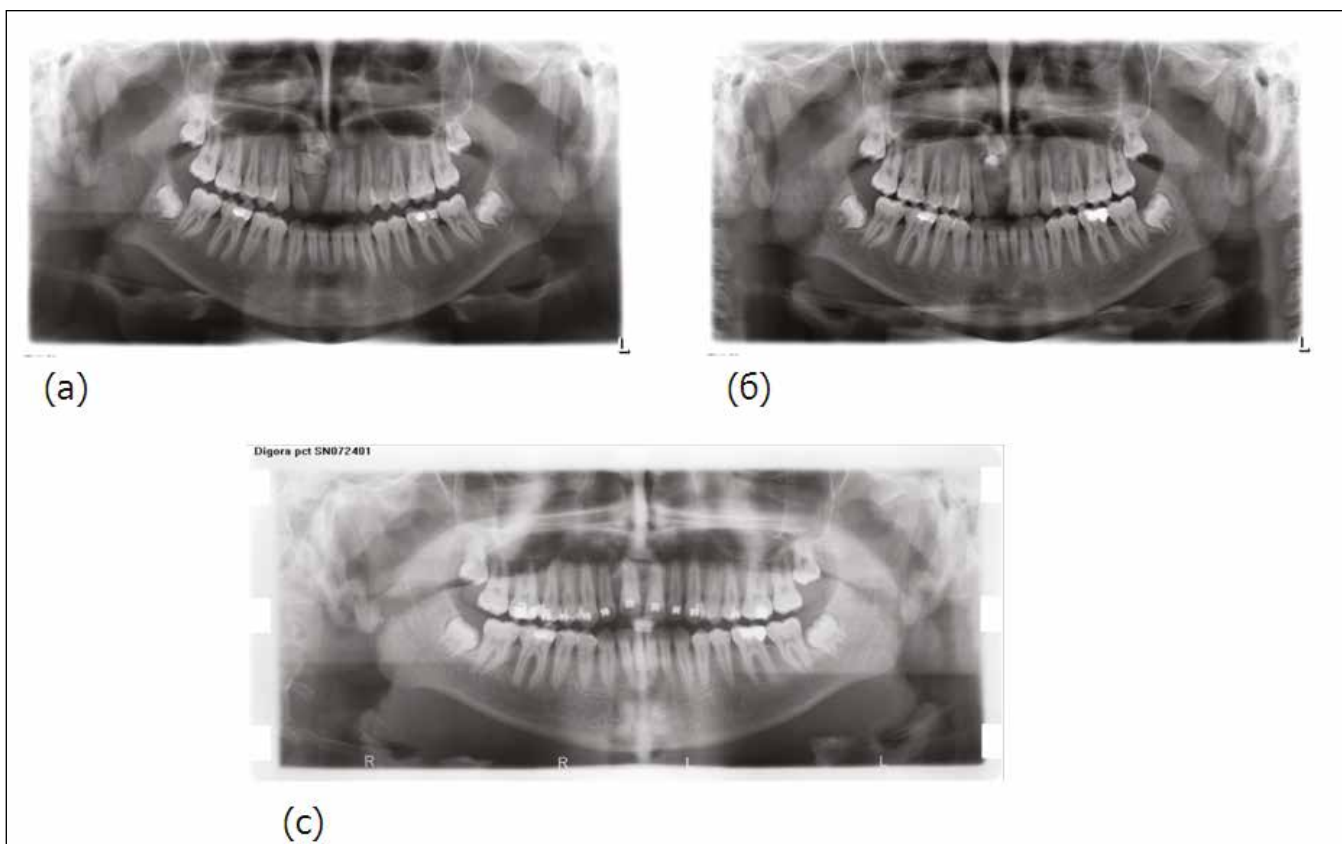
Patient K, a 15-year-old boy expressed concern about unaesthetic appearance due to missing of the right central incisor. After examination of orthopantomogram, impacted 11 and supernumerary 1<sup>1</sup> were revealed. Supernumerary tooth was surgically removed and at the same time crown of impacted 11 was exposed, followed by bonding of orthodontic attachment to tract tooth into dentition. At the first stage of orthodontic treatment, a removable orthodontic prosthetic appliance was used, and at the second - bracket-technique. Duration of impacted 11 tooth traction was 14 months (Fig. 6, 7).

#### CASE 4

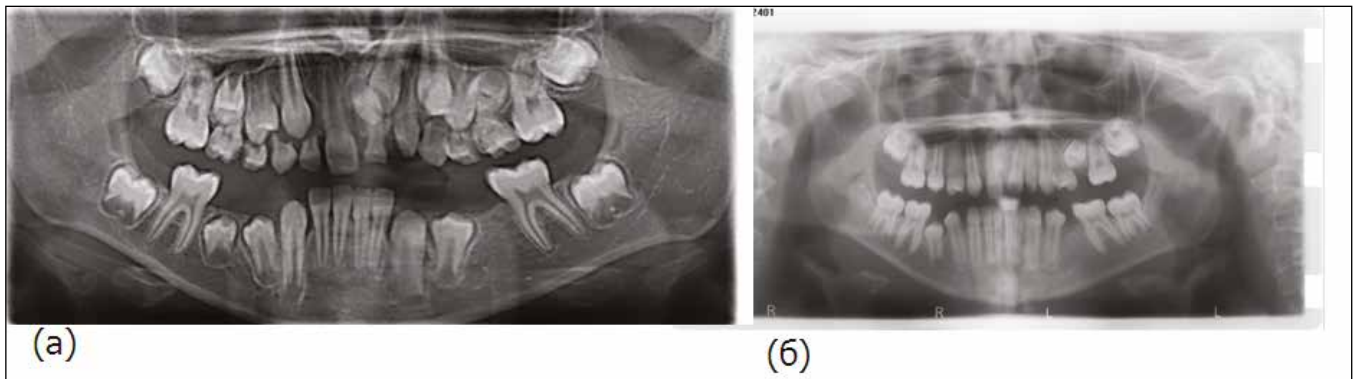
Patient A. A 9-year-old male, complained of unaesthetic appearance, presence of "atypical" tooth in the left maxillary anterior area. After clinical and radiological examination there were revealed tuberculate-shaped supernumerary 1<sup>1</sup>,



**Figure 6.** Patient K., 15 years.  
(a, b, c, d, e, f) Clinical appearance. Phases of surgical and orthodontic treatment.



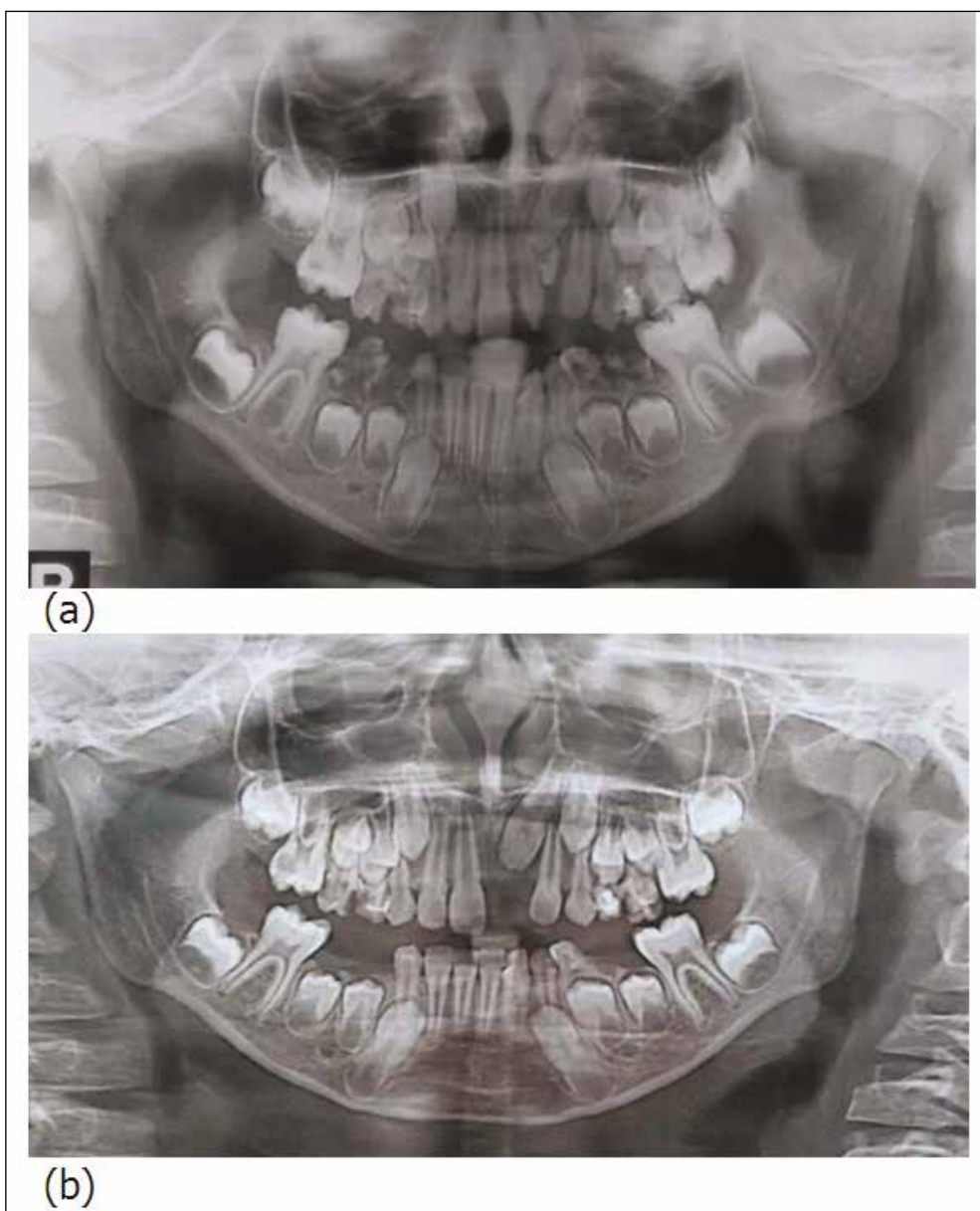
**Figure 7.** Patient K., orthopantomograms.  
(a) Pretreatment orthopantomogram showing impacted 11, supernumerary 111.  
(b) After extraction of supernumerary 111.  
(c) Final phase of orthodontic treatment.



**Figure 8.** Patient A. orthopantomogram.

(a) Pretreatment orthopantomogram showing erupted supernumerary 111, impacted 11, impacted supernumerary 111.

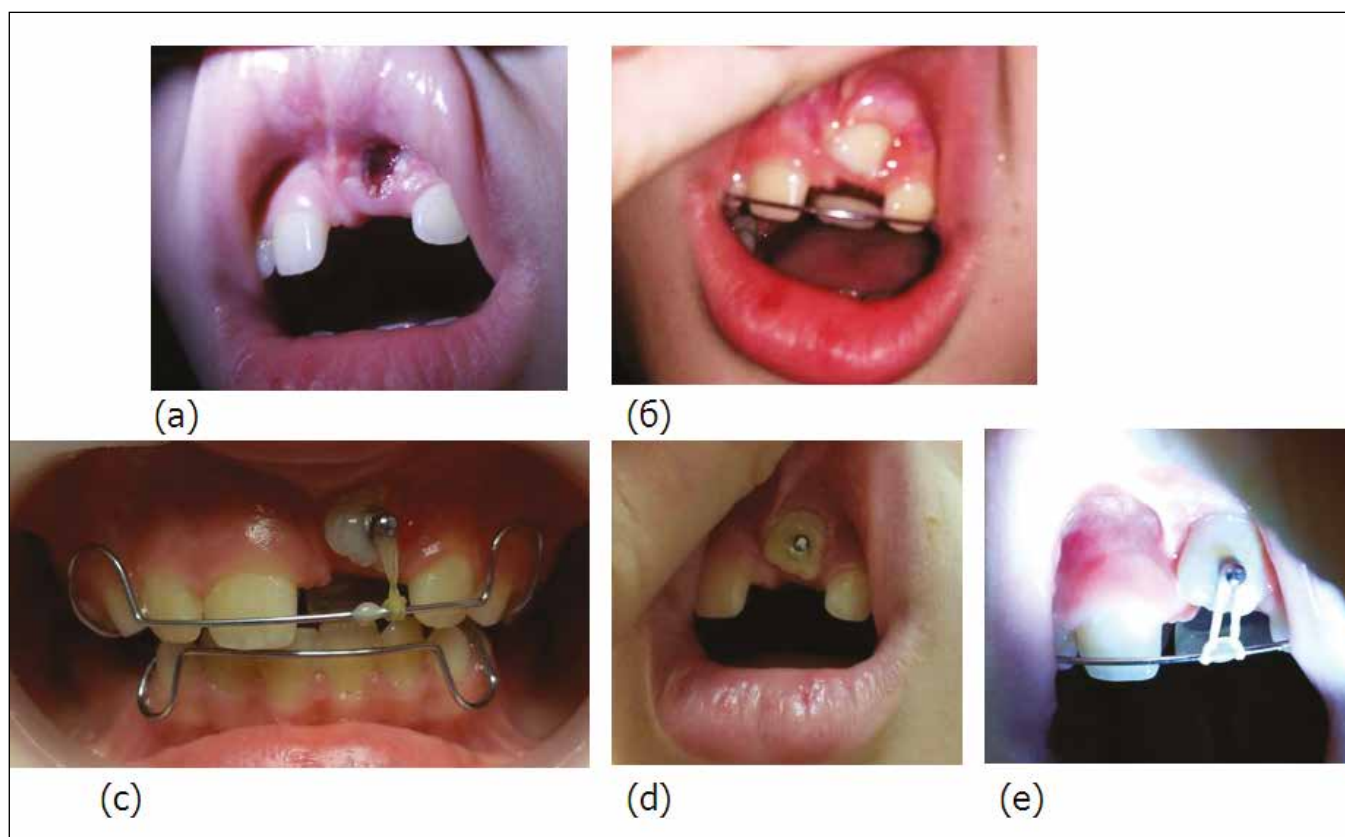
(b) Orthodontic treatment after extraction of two supernumerary teeth. Stages of orthodontic treatment.



**Figure 9.** Patient A., 9-years (a, b, c, d, e) Clinical appearance during surgical-orthodontic treatment.

impacted 21 and impacted supernumerary 1<sup>1</sup>1. After surgical removal of supernumerary teeth, orthodontic treatment with a removable orthodontic prosthetic appliance was

started. Six months later, crown of the impacted 21 was exposed with further bonding of attachment. In this case, the term of alignment of impacted 21 was 3 months (Fig. 8, 9).



**Figure 10.** Patient O. orthopantomograms.

(a) Pretreatment orthopantomogram showing impacted 21, supernumerary 211, persistant 61.

(b) After extraction of 61 tooth and supernumerary 211.

### CASE 5

Patient O, an 8- year- old female, complained of delay in the eruption of left maxillary central incisor and unaesthetic appearance. Tooth 61 is determined in maxillary anterior area. Analysis of orthopantomogram showed the presence of impacted 21 and supernumerary 2<sup>1</sup>1. In this case, the surgical procedure was carried out in stages. After 61 tooth extraction orthodontic treatment was started using removable orthodontic prosthetic appliance with acrylic resin baseplate, retaining clasps, vestibular arch and artificial tooth 21. A month later, the crown of impacted tooth 21 was exposed, followed by bonding of orthodontic eyelet. In the process of orthodontic treatment, supernumerary tooth moved closer to the edge of alveolar process and erupted palatally after a month and was removed, what resulted in less trauma of bone. In this case, term of impacted 21 traction into dental arch was 3 months (Fig. 10, 11).

### CASE 6

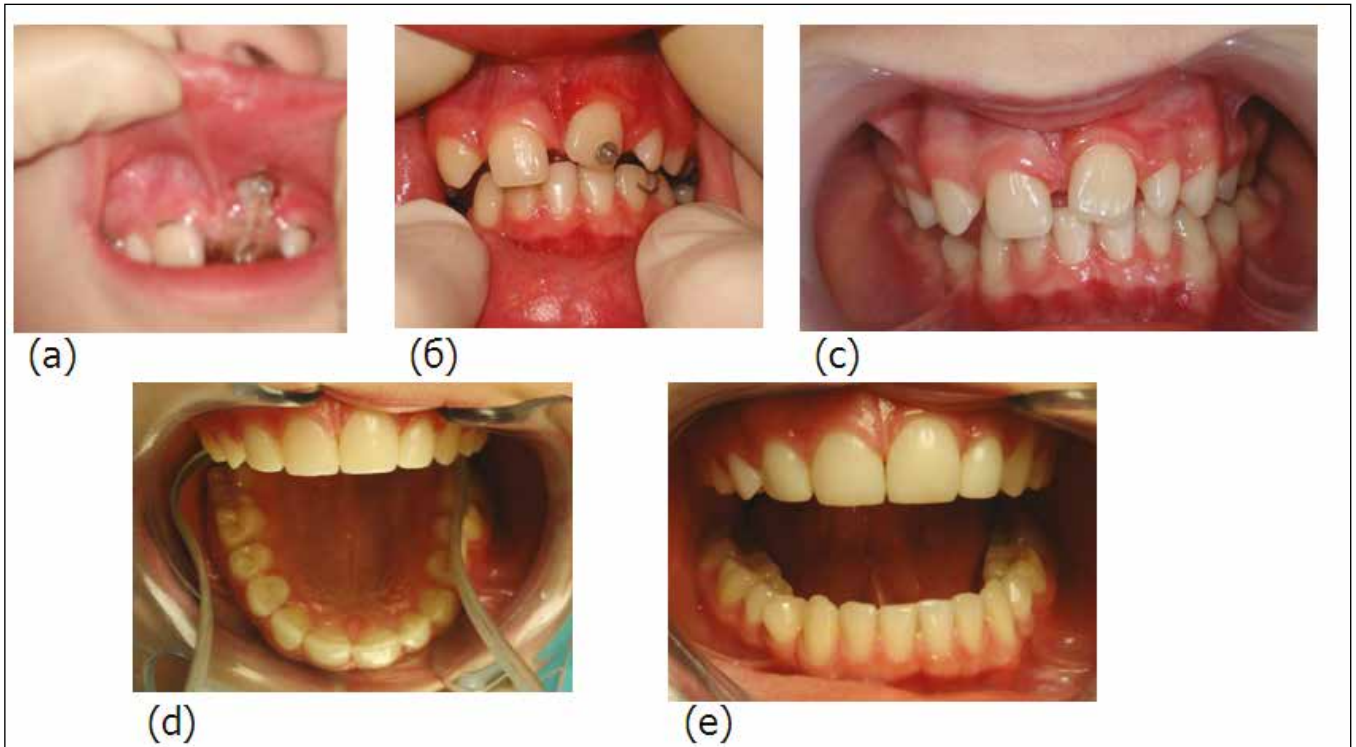
Patient B, a 6-year-old male, complained of unaesthetic appearance, presence of “atypical” tooth in the left maxillary anterior region. Tuberculate-shaped supernumerary tooth 1<sup>1</sup>1, impacted 21, impacted supernumerary 1<sup>1</sup>1 were revealed after clinical and x-ray examination. After extraction of supernumerary teeth, orthodontic treatment by a removable orthodontic prosthetic appliance was initiated (Fig. 12).

### CASE 7

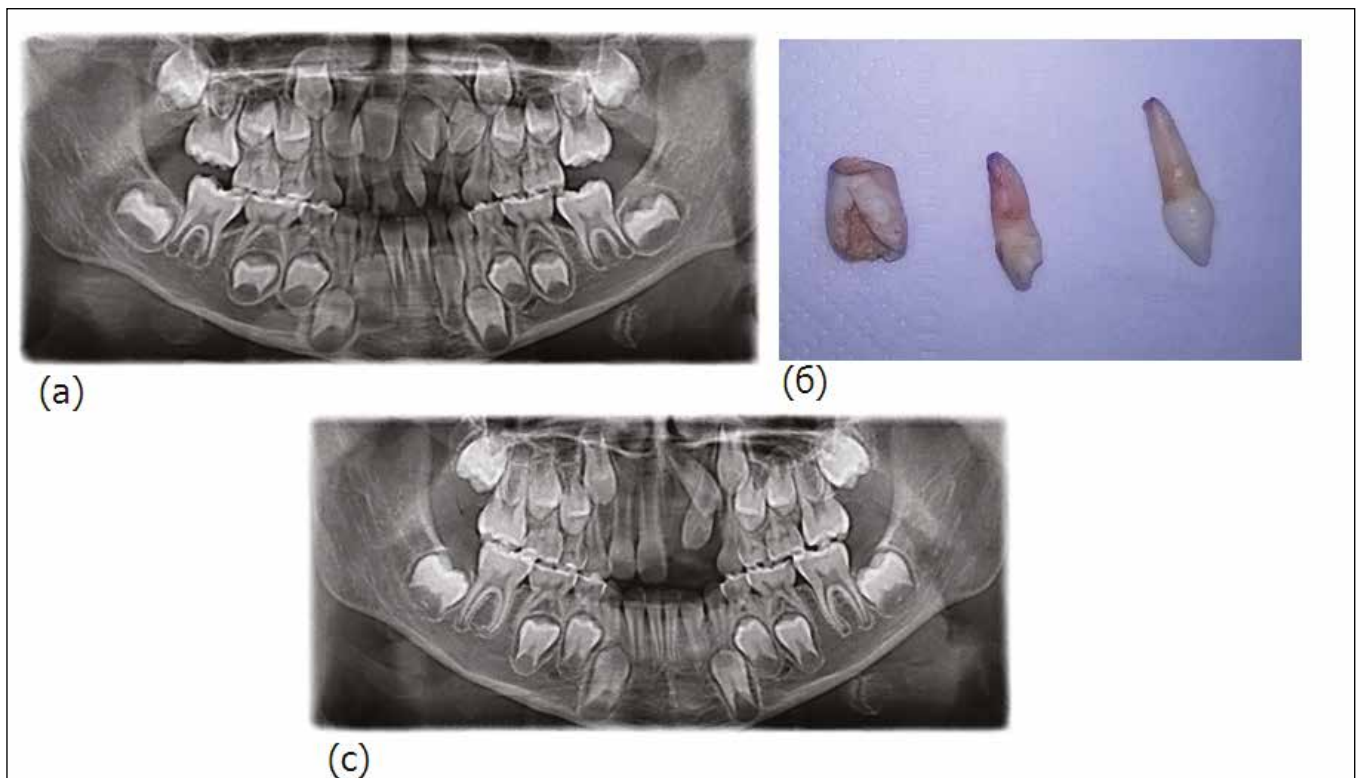
Patient P, a 7- year- old child referred with complain of unaesthetic appearance, presence of “atypical” tooth in the left maxillary anterior area on. According clinical and radiological findings, tuberculate-shaped supernumerary 1<sup>1</sup>1 and impacted 21 were diagnosed. After removal of supernumerary tooth, orthodontic treatment with a removable orthodontic prosthetic appliance was started. Tooth 21 erupted after 8 months of treatment by the removable orthodontic appliance (Fig. 13).

The approach to treatment of patients with abnormalities of teeth eruption should be complex and combine orthodontic treatment and surgical procedure to eliminate the cause of pathology, namely supernumerary tooth [9,12]. Tkachenko Yu.V. [4] based on examination and treatment of patients with abnormalities of teeth position caused by supernumerary teeth, has found the following pattern: the degree of abnormality severity and difficulty of treatment increases with an age. The most favorable period for correction of these abnormalities is the age of 7-8 years. At the age group older than 13 years, metabolic processes in bone tissue lose their intensity, thus special attention is payed to stimulation therapy (helium-neon laser therapy, lidazum laserphoresis, dosed vacuum, etc.) at this group. In permanent dentition to accelerate orthodontic of impacted teeth

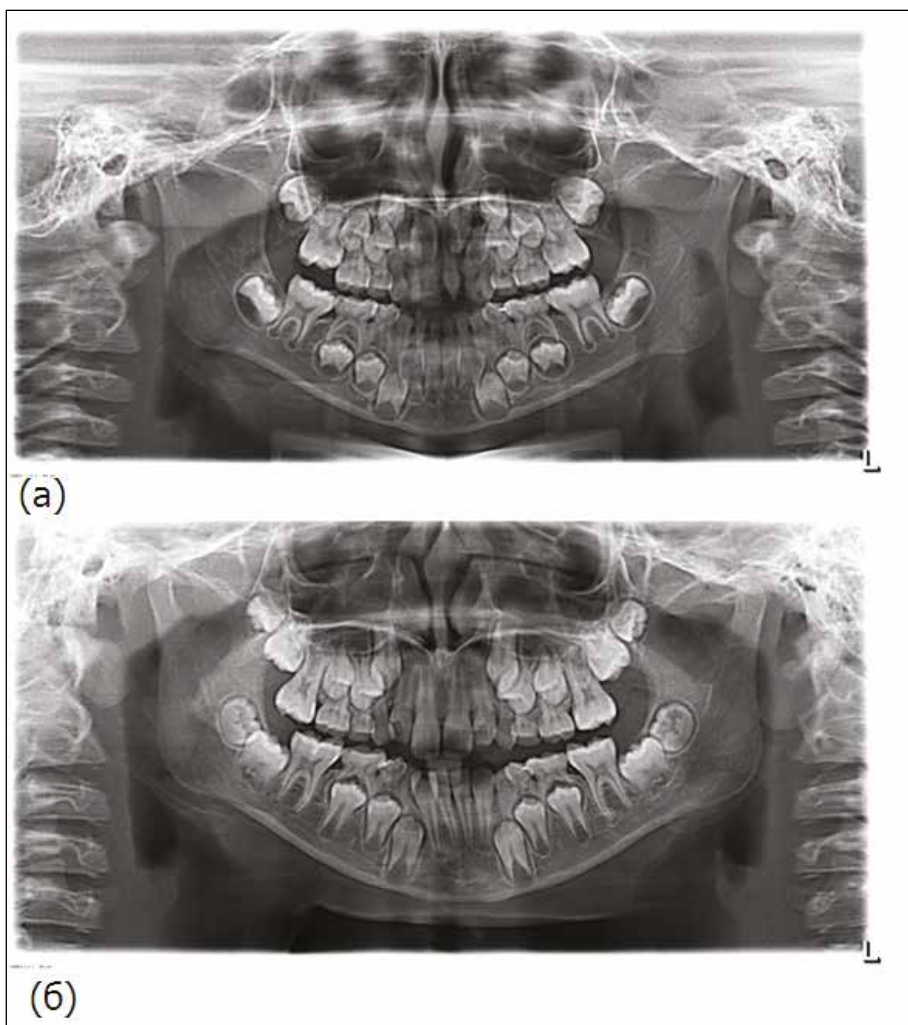




**Figure 11.** Case 5 .Photographs of patient 0 oral cavity  
 (a, b, c) 11 tooth during orthodontic traction.  
 (d, e) Occlusion after five years of treatment.



**Figure 12.** Case 6.  
 (a) Pretreatment orthopantomogram showing erupted supernumerary 111, impacted 11, impacted supernumerary 111.  
 (b) After extraction of deciduous 62 tooth and supernumeraries.  
 (c) Orthopantomogram after 10 months of treatment with removable orthodontic prosthetic appliance.



**Figure 13.** Case 7.  
 (a) Pretreatment orthopantomogram showing erupted supernumerary 111 and impacted 11 .  
 (b) Orthopantomogram after 4 years of orthodontic treatment. 11 tooth is aligned into dental arch.

mini-implants, mini- plates, gold and steel chains are used together with bracket- system [12].

Clinical experience of treatment of patients with impacted teeth caused by presence of supernumerary teeth in the jaws, allowed us to propose algorithms of providing complex treatment in such cases, depending on physiological state of occlusion - mixed or permanent, and depth of supernumerary tooth location (Figure 12).

If in mixed dentition the impacted tooth and supernumerary one were superficial, supernumerary tooth was removed and spontaneous eruption of impacted tooth with adequate space for it in the dental arch has been expected. In case of eruption delay , a stimulating plate was used. In deep location of impacted tooth and supernumerary tooth in patients with mixed dentition, the supernumerary tooth was removed and surgical exposure of the impacted tooth crown was postponed until movement of impacted tooth closer to the edge of alveolar process.

In a permanent dentition with superficial and deep location of impacted tooth and supernumerary tooth, the supernumerary tooth was removed, crown of the impacted tooth was exposed and orthodontic treatment was initiated, the plan of which depended on adequate space for impacted tooth in dentition. If there was a large

socket in a jaw bone after extraction of supernumerary tooth, a dental sponge “Stimul-Oss” was applied.

## CONCLUSIONS

If there are no central incisors in the dental arch after the term of their physiological eruption, orthopantomogram must be taken to confirm or reject tooth impaction, and then 3D computed tomography should be done to show accurate localization of the tooth and only after these stages it is possible to choose the treatment plan. Early detection and removal of supernumerary teeth, causing impaction of maxillary central incisors, allows to avoid many complications and significantly shorten duration of surgical-orthodontic treatment. An important factor in success of this treatment is the determination of location of impacted tooth with the aim of better method of its surgical exposure and orthodontic traction and alignment. Patients with impacted maxillary central incisors caused by supernumerary teeth should undergo orthodontic treatment in several stages. And the term of orthodontic traction is much less in patients treated in early period of mixed dentition. The analysis of the results of the carried out researches made it possible to recommend the developed pattern of treatment algorithms to clinical application (Fig. 14).

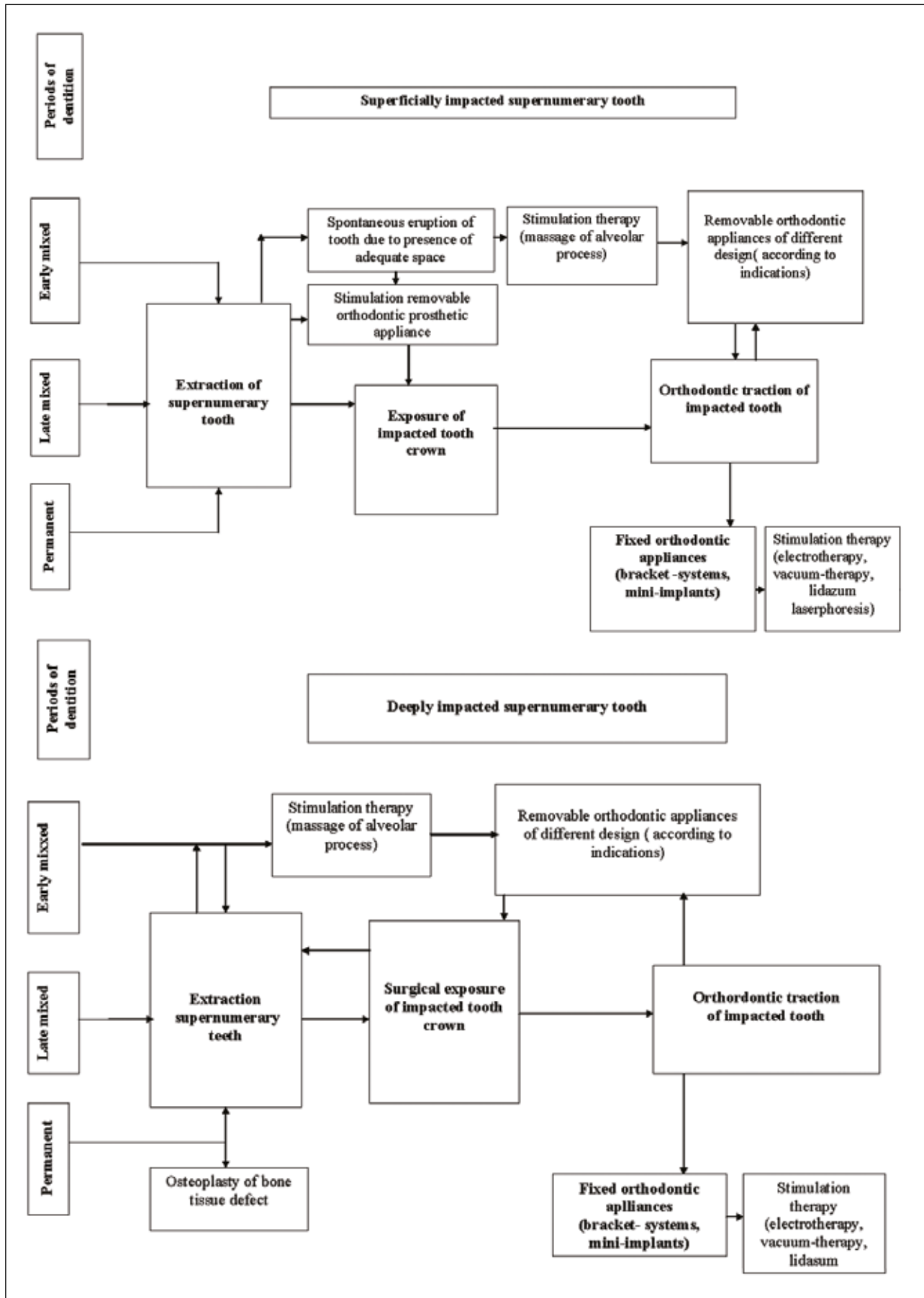


Figure 14. Treatment algorithm of patients with impacted maxillary central incisors caused by supernumerary teeth.

## REFERENCES

1. Makeev V. F., Bezvushko E. V., Pylypiv N. V. [Diagnostic and treatment of impacted teeth]. Lviv: Kvart; 2013: 126p. (Monograph). Ukrainian.
2. Tkachenko P., Gurzhiy O., Bilokon S., Dmytrenko M., Novikov V. [Improving the effectiveness of treatment tooth containing cysts of the mandible in children]. World of Medicine and Biology; 2012; 1(32): 96–99. Ukrainian. <http://womab.com.ua/smb-2012-01/1320>
3. Tkachenko P. I., Starchenko I. I., Bilokon S. O., Gurzhiy O. V. [Clinico-morphological aspects of teeth development abnormalities]. – Poltava. TOV “ACMI”. 2014: 79 p. (Monograph). Ukrainian.
4. Tkachenko Yu.V. [Accelerated complex treatment method of patients with malocclusion caused by supernumerary teeth. (clinico-experimental study)]. Thesis for candidate of sciences degree. Charkiv; 2001: 167p. Russian.
5. Sheveleva Yu.P., Fadev R.A. [Frequency of teeth impaction in patients with neutral, distal and mesial relation of dentition ]. J Orthodontia (Rus); 2013; 2(62): 72.
6. Chaushu S., Becker T., Becker A.. Impacted central incisors: factors affecting prognosis and treatment duration. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2015; 147(3): 355–362.
7. Crescini A., Nieri M., Buti J., Baccetti T., Pini G.P. Prato Orthodontic and periodontal outcomes of treated impacted maxillary canines. Angle Orthod 2007; 77(4): 571–577.
8. Ferrazzano G.F, Cantile T., Roberto L., Baldares S., Manzo P., Martina R. An impacted central incisor due to supernumerary teeth: a multidisciplinary approach. Eur J Paediatr Dent 2014; 15(2): 187–190.
9. Ibricevic H., Al-Mesad S., Mustagrudic D., Al-Zohejry N. Supernumerary teeth causing impaction of permanent maxillary incisors: consideration of treatment. J Clin Pediatr Dent 2003; 27(4): 327–332.
10. Kv S, C PR., Yadav SR., Kumar N., C D MK., Kumar SP Multiple talon cusps on maxillary central incisor: A case report. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects 2017; 11(2): 127–130.
11. Meighani G., Pakdaman A. Diagnosis and management of supernumerary (mesiodens): a review of the literature. J Dent (Tehran) 2010; 7(1): 41–49.
12. Wang J., Cui N.H., Guo Y.J., Zhang W. Navigation-Guided Extraction of Impacted Supernumerary Teeth: A Case Report. J Oral Maxillofac Surg 2017; 75(6): 1136.e1-1136.e5.
13. Zingler S., Erber R., Lux C.J., Seeberger R., Bister D., Ludwig B. Biocompatibility of gold and stainless steel chains used for forced eruption of impacted teeth – an in vitro investigation. Oral Surg Oral Med Ora Pathol Oral Radiol 2013; 116(2): 159–168.

*The work was carried out within framework of research at the department of postgraduate education of dentists “Restoration of dental health in patients with major dental diseases and their rehabilitation”, state registration number 0116 U004191*

### Conflict of interest:

*The Authors declare no conflict of interest*

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

### Maryna I. Dmytrenko

Higher State Educational Establishment of Ukraine,  
Ukrainian Medical Stomatological Academy,  
23 Shevchenko str, 36000 Poltava, Ukraine  
tel: +380506324055  
e-mail: dmitrenko25@ukr.net

**Received:** 16.01.2018

**Accepted:** 29.05.2018

VARIA

## PODSUMOWANIE WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS OSTEOARTHRITIS AND MUSCOSCELETAL DISEASES, IOF-ESCEO

KRAKOW, 19-22 APRIL 2018

Wiad Lek 2018, 71, 4, 933-935

W dniach 19-22.04.2018 w Krakowie odbył się World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO Krakow 2018). Kongres organizowany był przez International Osteoporosis Foundation (IOF), która zrzesza 155 towarzystw naukowych z całego świata. Szacuje się, że IOF obejmuje swoim zasięgiem aż 85% światowej populacji. Kongresy WCO są najważniejszym wydarzeniem naukowym w Europie, a drugim po ASBMR wydarzeniem na świecie. Po raz pierwszy WCO odbyło się na terenie Europy Środkowo-wschodniej (w zeszłym roku we Florencji, Włochy). Polskie Towarzystwo Osteoartrologii (przewodniczący Prof. E.Czerwiński) przed 3 laty przedłożyło właściwą aplikację i dzięki wsparciu m.in Urzędu Miasta Krakowa udało się pokonać konkurencyjne miasta takie jak: Barcelona, Bolonia, Bruksela, Genewa, Lizbona, Londyn oraz Nicea.

W tegorocznym Kongresie WCO -2018 pod przewodnictwem Prezydenta ESCEO Jean-Yves Reginster oraz Honorowego Prezydenta IOF John A. Kanis uczestniczyło 4000 osób z całego świata, ze wszystkich kontynentów. Dzięki lokalizacji Kongresu w naszym kraju uczestniczyło w nim aż 369 osób z Polski, w porównaniu do 30 które brały udział w Kongresie w ubiegłym roku we Florencji. Wiodącymi tematami Kongresu były wszelkie aspekty osteoporozy, choroby zwyrodnieniowej stawów, sarkopenii oraz zespołu zespół kruchości.

Na Kongres zgłoszono rekordową liczbę 1513 abstraktów. Program obejmował 37 sympozjów, 5 sesji naukowych, 10 wykładów plenarnych, 13 spotkań z Ekspertem oraz ponad 1000 posterów. Sesje plenarne prowadzone były przez czołowych ekspertów w dziedzinie chorób kości m.in.:



Ryc.1. Otwarcie Kongresu w Teatrze im. J.Słowackiego (fot. J.Sawicz).



**Ryc.2.** Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Prof. J.Y. Reginster oraz Honorowy Prezydent IOF Prof. J.A. Kanis (fot. E.Czerwiński)



**Ryc. 3.** Wykładowcy Sesji „Management of osteoporosis in Poland”. Od lewej Profesorzy: P. Głuszko, W. Pluskiewicz, E. Czerwiński, E. Marcinowska-Suchowierska, P. Płudowski



**Ryc. 4.** Sala obrad ICE (fot. J Sawicz).

P. Conaghan, C. Cooper, P. Ebeling, S. Ferrari, P. Hadji, F. Landi, E. McCloskey, M. McClung, R. Rizzoli oraz T. Thomas. Ponad 10 z wystąpień ustnych było przedstawionych przez naukowców z Polski. Wykłady plenarne dotyczyły najważniejszych osiągnięć naukowych w zakresie: leczenia osteoporozy, metody FRAX i oceny ryzyka złamania, globalnego spożycie wapnia, kruchości kości w cukrzycy i raku piersi, mikrostrukturze kości, mikrobiocie jelitowej oraz chorobach kości, otyłości. Wszystkie abstrakty zaprezentowane na tegorocznym Kongresie są dostępne na stronie internetowej Kongresu (<http://www.wco-iof-esceo.org/sites/all/files/wco18/WCO18-AbstractBook.pdf>) i będą opublikowane w *Osteoporosis International* (Vol.29, Supl.1).

W ramach WCO-2018 udało się wprowadzić do programu sesje poświęcone osiągnięciom naukowym Polski i regionu Europy Środkowowschodniej. W sesji "Management of osteoporosis- closing the gap in CEE countries" przedstawiono problemy epidemiologii złamań osteoprotycznych, roli biomarkerów, oceny ryzyka złamania, definicji niepowodzenia leczenia oraz podsumowano funkcjonowanie systemu FLS (Fracture Liaison System) w Polsce (mgr J.Amarowicz). W sesji „Management of Osteoporosis in Poland” przedstawiono referaty dotyczące polskich standardów 2017r. (Prof. P. Głuszko), zasad suplementacji Ca i Wit. D (Prof. M. Marcinowska-Suchowierska, Prof. P. Płudowski), oceny ryzyka złamania w populacji polskiej (Prof.W. Pluskiewicz), znaczenia T i Z-scorów (dr med. P.Borowy) oraz znaczenia TBS (Trabecular Bone Score) w ocenie ryzyka załamania (Prof. E. Czerwiński). Komitet Naukowy nominował Prof. E. Czerwińskiego do

wystąpienia jako eksperta w sesji „Pharmacological management of osteoporosis in Poland”.

Uroczyste otwarcie Kongresu odbyło się w Teatrze Słowackiego, gdzie Prezydent IOF, Przewodniczący Komitetu Naukowego Kongresu, Prof. Cyrus Cooper złożył oficjalne podziękowania za pomoc w organizacji WCO-2018 dla Urzędu Miasta Krakowa reprezentowanego przez Pana Pawła Stańczyka, dla władz Uczelni UJCM na ręce Prof. Tomasza Brzostka oraz dla Lokalnego Komitetu Organizacyjnego na ręce Prof. Edwarda Czerwińskiego. Po uroczystym otwarciu, wykładzie zaprezentowanym przez drugiego Przewodniczącego Komitetu Naukowego Kongresu - Rene Rizzoli nt. najnowszych doniesień naukowych poprzedniego roku na deskach sceny Teatru Słowackiego wszyscy goście zostali zaproszeni na poczęstunek.

Pomimo wspaniałej pogody sale wykładowe były przepełnione od godz. 8.00 do 18.00. Uczestnicy tegorocznego Kongresu gremialnie bardzo wysoko ocenili poziom naukowy i organizację Kongresu. Większość uczestników była pierwszy raz w Polsce i była zaskoczona wspaniałym Centrum Kongresowym ICE, jak i walorami turystycznymi Krakowa, który pozostawił na nich niepowtarzalne wrażenie. Wielu z tegorocznych uczestników Kongresu planuje ponowny przyjazd do naszego miasta. Wybrane fotografie Kongresu dostępne są na stronie [www.osteoporoza.pl](http://www.osteoporoza.pl), a komplet wraz z materiałem wideo na <http://ec.kcm.pl/photo>.

Kolejna edycja World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases odbędzie się 4-7 kwiecień 2019r w Paryżu.

**Przewodniczący Lokalnego Komitetu Organizacyjnego**  
*Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński*  
**Kraków, 28.05.2018 r.**

STRESZCZENIA WYSTĄPIEŃ NA KONFERENCJI  
CONFERENCE ABSTRACTSALL-UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION  
"POLTAVA DAYS OF PUBLIC HEALTH" MAY 25, 2018, POLTAVA, UKRAINA**ОСОБЛИВОСТІ ПІДГОТОВКИ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ДО АВТОНОМІЗАЦІЇ В УМОВАХ ВПРОВАДЖЕННЯ НОВОЇ  
СИСТЕМИ ЇХ ФІНАНСУВАННЯ****В. В. Скрип, І. С. Миронюк, Г. О. Слабкий**

УЖГОРДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

**ВСТУП**

В умовах впровадження Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» від 19 жовтня 2017 року N 2168-VIII змінюється система фінансування закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), а відповідно і організація їх діяльності, що суттєво позначається і на процесі їх підготовки до автономізації. Особливу занепокоєність викликає пункт 11 статті 10 Закону в якому вказано, що «У закладах охорони здоров'я державної та комунальної форми власності, які є надавачами медичних послуг за програмою медичних гарантій, обсяг платних медичних послуг, які не входять до програми медичних гарантій, може складати не більше 20% від обсягу усіх наданих послуг». При умові, що на сьогодні не визначено перелік і обсяг медичних послуг які входять до програми медичних гарантій, а також тариф за яким будуть фінансуватися ЗОЗ за надану медичну допомогу заклади охорони здоров'я вторинного та третинного рівнів надання медичної допомоги, які готуються до зміни свого правового статусу, не в змозі провести прогноз майбутньої структури, потужності, потреби в медичних працівниках та розробити фінансовий план. Дані розрахунки є надзвичайно важливими для організації діяльності автономізованого закладу охорони здоров'я.

**МЕТА**

Окреслення комплексу дій при підготовці закладів охорони здоров'я до автономізації в умовах впровадження нової системи фінансування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Для досягнення поставленої мети дослідження використано аналітичний метод та метод контент-аналізу.

**ОБГОВОРЕННЯ**

Необхідно відмітити, що в умовах впровадження Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», коли гроші підуть за пацієнтом, почнеться жорстка конкуренція між ЗОЗ як державної (комунальної) і приватної форми власності так між ЗОЗ державної (комунальної) форми власності. Дане має призвести до підвищення якості медичної допомоги, культури обслуговування пацієнтів та забезпечення безпечних умов перебування пацієнтів в ЗОЗ і безпечних умов праці для медичних працівників. Крім того даний процес призведе також і до конкуренції між медичними працівниками в закладі охорони здоров'я і навіть конкретного структурного підрозділу, адже їх заробітна плата буде залежати від кількості і якості наданих медичних послуг за визначеними індикаторами. Така ситуація уже на підготовчому етапі до зміни правового статусу та підготовки в нових умовах фінансування вимагає від керівників закладів охорони здоров'я наступних дій.

По-перше: самим особисто бути готовими до роботи в нових умовах та добре знати нормативно-правову базу в тому числі організацію роботи підприємства.

По-друге: знати методологію вивчення конкурентоспроможності та провести організаційну роботу по забезпеченню конкурентоздатності закладу охорони здоров'я при його діяльності в нових умовах.

По-третє: проводити постійну комунікацію з медичним персоналом і забезпечити його повною та достовірною інформацією про особливості організації роботи автономізованого закладу охорони здоров'я в умовах впровадження Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення».

Четверте: проводити комунікацію з населенням і забезпечити його повною та достовірною інформацією про особливості отримання населенням медичної допомоги в умовах діяльності автономізованого закладу охорони здоров'я при впровадженні Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення».

**ВИСНОВКИ**

Ефективна, цілеспрямована підготовча робота дасть можливість закладу охорони здоров'я бути конкурентоздатним на ринку медичних послуг, забезпечити надання пацієнтам якісної медичної допомоги і тим самим їх зберегти, що дасть змогу не тільки зберегти медичний заклад – підприємство, а і активно його розвивати.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** автономізація, фінансування, заклад охорони здоров'я.



## ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я КУРЦІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ТЮТЮНОПАЛІННЯ

Олена Р. Дмитроца<sup>1</sup>, Ігор Я. Коцан<sup>1</sup>, Алевтина Г. Моренко<sup>1</sup>, Світлана Є. Швайко<sup>1</sup>, Наталія В. Янко<sup>2</sup>, Андрій І. Поручинський<sup>1</sup>, Наталія В. Шевчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup> СХІДНОЄВРОПЕЙСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УРАЇНКИ, ЛУЦЬК, УКРАЇНА

<sup>2</sup> ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ВОЛИНСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ», ЛУЦЬК, УКРАЇНА

<sup>3</sup> ФОП «КОВАЛЬЧУК С.О. СТОМАТОЛОГІЧНИЙ КАБІНЕТ», ЛУЦЬК, УКРАЇНА

### ВСТУП

Незважаючи на те, що основні шкідливі впливи складових компонентів тютюнового диму на здоров'я добре відомі, куріння є однією з найбільш важливих проблем громадського здоров'я (Возняк, 2006; Щерба, Лаврін, 2016). У зв'язку з високою поширеністю куріння, частка курців на стоматологічному прийомі досягає 25-30% (Посудін, 2010; Пікас, 2015). При цьому обсяг наданої стоматологічної допомоги очевидно більший у зв'язку з високими показниками стоматологічної захворюваності. Особливо актуальним є уточнення особливостей впливу тривалості куріння на стоматологічну патологію, з приводу чого в літературі періодично виникають дискусії.

### МЕТА

Вивчити особливості показників стоматологічного здоров'я курців, залежно від стажу тютюнопаління.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 100 обстежуваних чоловічої статі віком 22-35 років, здорових. Усіх обстежуваних розділяли на групи (по 20 осіб), враховуючи стаж тютюнопаління (некурці, до 5 років, 5-10 років, 10-15 років, більше 15 років). Дослідження проводилось упродовж 2015-2017 рр. на базі стоматологічного кабінету. Участь у дослідженні була добровільною з дотримання норм біоетики.

Спеціальні стоматологічні методи дослідження включали комплекс об'єктивних показників, що характеризують стан зубів і навколозубних тканин, а саме: індекс карієсу (КПВ, КПВз, КПВм, ум. од.), індекс гігієни (ІГ, бали) порожнини рота (по Грину-Вермільйону), пародонтальний індекс Russel (ПІ, ум. од.). При обробці отриманих даних використовувались методи варіаційної статистики з оцінкою t-критерія Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз показників, за якими визначали стан захворюваності порожнини рота обстежуваних, дозволив виявити наступні особливості. Обстежувані-некурці за основними визначеними показниками характеризувались задовільним рівнем стоматологічного здоров'я. В обстежуваних з різним стажем тютюнопаління показники КПВз та КПВп достовірно підвищувались вже після 10-річного стажу, становивши  $13,9 \pm 0,38$  та  $26,6 \pm 0,72$  ум. од. відповідно. Рівень гігієни рота за показником ПІ підвищувався з тривалістю куріння від  $1,81 \pm 0,02$  (поганий) до  $2,76 \pm 0,03$  балів (дуже поганий). Динаміка показників ПІ вказує на розвиток хронічному пародонтиту переважно середнього ступеня тяжкості уже після 10-річного стажу курців (понад  $1,27 \pm 0,02$  ум. од.).

### ВИСНОВКИ

Основні показники, за якими визначали рівень стоматологічного здоров'я обстежуваних, достовірно підвищувались з подовженням тривалості стажу тютюнопаління, що вказує на погіршення стану ротової порожнини. Поширеність некаріозних уражень у курців є достовірно вищою, ніж у некурців (патологічне стирання зубів і велика кількість тріщин емалі - в 1,5 і 1,6 рази), що визначаються вже при стажі куріння до 5 років та посилюється залежно від стажу тютюнопаління.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стоматологічне здоров'я, тютюнопаління, стаж тютюнопаління.

## ЩОДО ПРОБЛЕМ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ, ЯКІ ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ВЖИВАННЯМ НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН

**В. В. Кручанниця, І. С. Миронюк, Г. О. Слабкий**

УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УЖГОРОД, УКРАЇНА

### ВСТУП

Актуальність наркологічних проблем зумовлена тим, що наркотики є фактором, який негативно впливає на здоров'я населення. Наслідки вживання наркотиків є не тільки медичною, а і соціально - економічною проблемою. Аналіз даних галузевої статистичної звітності вказує на те, що за період 2005-2016 років захворюваність населення України на розлади психіки та поведінки як результат вживання психоактивних речовин скоротилася більше ніж на 35%. При цьому, як вказує Грузєва Т.С. із співавторами (2016р.), показники захворюваності населення на наркологічні розлади достовірно відрізнялися в розрізі регіонів. Так, найбільш несприятливу ситуацію щодо рівнів наркологічної захворюваності у 2015 р. було зареєстровано у Київській (172,5 на 100 тис.), Хмельницькій (126,4 на 100 тис.), Миколаївській (117,1 на 100 тис.), Луганській (113,6 на 100 тис.), Вінницькій (109,6 на 100 тис.) областях, де показники перевищували середні по країні (83,7 на 100 тис.) у 1,3-2,1 разу. Нижчими за національний показник були зареєстровані рівні наркологічної захворюваності у м. Київ (27,4 на 100 тис.), Харківській (36,9 на 100 тис.), Донецькій (52,2 на 100 тис.) областях.

### МЕТА

Вивчити та проаналізувати показники захворюваності населення Закарпатської області на наркоманію та токсикоманію.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ході виконання роботи було використано статистичний та біблосемантичний методи. Матеріалами дослідження стали дані галузевої статистичної звітності Закарпатської області за період 2015-2017 рр.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Нами проведений аналіз захворюваності населення Закарпатської області на наркоманію та токсикоманію, який вказує на зниження за період дослідження (2015-2017 рр) показника захворюваності населення області на вказаний недуг на 33,33% з рівнем в 2017 році 0,2. В 2016 році випадки захворюваності населення на наркоманію та токсикоманію зареєстровані в 7 (50,0%), в 2016 році в 8 (57,15%), а 2017 році в 6 (43,86%) адміністративних територіях. Найвищий рівень вказаного показника зареєстровано в 2015 році в м. Ужгород – 2,1. Зареєстровано зниження показника захворюваності населення Закарпатської області на алкоголізм на 16,39% з рівнем 10,2 в 2017 році. За період дослідження найвищий рівень захворюваності населення на алкоголізм зареєстровано в Берегівському районі (21,9) в 2017 році, а найнижчий – 2,5 в Воловецькому районі в 2015 та 2016 роках. В 2017 році гранична різниця вказаного показника в розрізі адміністративних територій коливається в 3,5 разу: від 6,3 в Свалявському до 21,9 в Берегівському районі. Також зменшення за період дослідження, показника захворюваності населення області на алкогольні психози на 42,29% з його рівнем 2017 році 0,6.

Аналіз статистичних даних вказує, що в Україні також скоротилася, хоча значно меншими темпами поширеність наркологічних розладів серед населення. Поширеність наркологічних захворювань у 2015 р. становила 1379,9 випадку на 100 тис.

У Закарпатській області зареєстровано зниження показника поширеності алкоголізму серед населення області на 21,38% з його рівнем в 2017 році 134,9 на 10 тис населення. Показник поширеності алкоголізму серед населення за роки дослідження зменшився в усіх адміністративних територіях. Найвищі показники поширеності алкоголізму за всі роки дослідження щорічно зареєстровані в Міжгірському районі: 2015 рік - 295,8; 2016 рік - 234,0; 2017 рік - 229,4. В 2017 році гранична різниця показника поширеності алкоголізму серед населення в розрізі адміністративних територій коливається в 2,2 разу: від 104,4 в Хустському до 229,4 в Міжгірському районі. В області встановлено збільшення показника поширеності алкогольних психозів на 27,28% з його рівнем в 2017 році 1,4 на 10 тис населення, що є негативним показником диспансеризації населення яке має алкогольну залежність та профілактичної роботи. Збільшення даного показника зареєстровано в 5 (35,72%) адміністративних територіях. В Печерському районі даний показник збільшився в 5,5 разу, в Берегівському – в 5 разів, в Великоберезнянському – в 3,7 разу, в Тячівському – в 3 рази. В 2017 році гранична різниця показника поширеності алкогольних психозів в розрізі адміністративних територій відрізняється в 27,5 разів: від 0,2 в Ужгородському до 5,5 в Великоберезнянському районі.

### ВИСНОВКИ

Аналіз статистичних даних вказує на тенденцію до зменшення показників поширеності наркоманії та токсикоманії серед населення Закарпатської області. За роки дослідження наркоманії та токсикоманії не були зареєстровані в Міжгірському та Печерському районах. Гранична різниця вказаного показника в розрізі адміністративних територій відрізняється в 187 разів: від 0,1 в Іршавському районі до 18,7 в м. Ужгород. На даному етапі розвитку держави та реформування системи охорони здоров'я проблеми боротьби із вживанням населенням наркотиків мають стати однією із пріоритетних задач системи громадського здоров'я і носити комплексний між секторальний характер.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** наркоманія, токсикоманія, захворюваність, поширеність захворюваності.