



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXX, 2017, Nr 1

Rok założenia 1928

Senat RP ustanowił rok 2017 rokiem Władysława Biegańskiego

Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2017

Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:

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

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

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

Cena prenumeraty sześciu kolejnych numerów: 180 zł/rok (w tym 5% vat vat)

Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.



Wiadomości Lekarskie

Redaktor naczelny

Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała
(SUM Katowice)

Zastępca redaktora naczelnego

Prof. zw. dr hab. med. Aleksander Sieroń
(SUM Katowice)

Redaktor statystyczny

dr n. med. Lesia Rudenko

Rada naukowa

Redaktorzy tematyczni:

Chirurgia

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bielecki
(CMKP Warszawa)

Prof. dr hab. med. Stanislav Czudek
(Onkologické Centrum J.G. Mendla Czechy)

Prof. dr hab. med. Marek Rudnicki
(University of Illinois USA)

Choroby wewnętrzne

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan, pneumonologia i alergologia
(UM Warszawa)

Prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, kardiologia
(CM UJ Kraków)

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior, kardiologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb, gastroenterologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki, kardiologia
(Instytut Kardiologii Warszawa)

Dr hab. med. Krzysztof Łabuzek, farmakologia kliniczna, diabetologia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, pneumonologia i alergologia
(WIM Warszawa)

Dr hab. med. Antoni Wystrychowski, nefrologia
(SUM Katowice)

Choroby zakaźne

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz
(UM Wrocław)

Epidemiologia

Prof. dr hab. med. Jan Zejda
(SUM Katowice)

Neurologia i neurochirurgia

Prof. dr hab. med. Henryk Majchrzak, neurochirurgia
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia
(SUM Katowice)

Pediatrya

Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera
(SUM Katowice)

Dr hab. med. Tomasz Szczepański
(SUM Katowice)

Położnictwo i ginekologia

Prof. dr hab. med. Jan Kotarski
(UM Lublin)

Prof. dr hab. med. Andrzej Witek
(SUM Katowice)

Stomatologia

Prof. dr hab. Maria Kleinrok
(UM Lublin)

Polskie Towarzystwo Lekarskie

Prof. dr hab. med. Waldemar Kostewicz
(Prezes ZG PTL)

Prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski
(Prezes Honorowy PTL)

Prof. emerytowany dr hab. med. Tadeusz Petelenz
(O. Katowicki PTL)

Koordynator projektu

Agnieszka Rosa
tel. 694 778 068
amarosa@wp.pl

Redakcja zagraniczna

dr n. med. Lesia Rudenko
l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

Wydawca

Wydawnictwo Aluna
ul. Przesmyckiego 29
05-510 Konstancin-Jeziorna
www.aluna.waw.pl

Prenumerata

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl
www.wiadomoscilekarskie.pl/prenumerata

Opracowanie graficzne

Grzegorz Sztank www.red-studio.eu
Nakład do 6 tys. egz

© Copyright by Aluna Publishing

Wydanie czasopisma Wiadomości Lekarskie w formie papierowej jest wersją pierwotną (referencyjną). Redakcja wdraża procedurę zabezpieczającą oryginalność prac naukowych oraz przestrzega zasad recenzowania zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Czasopismo indeksowane w:

PubMed/Medline, EBSCO, MNISW (11 pkt),
Index Copernicus, PBL, Scopus

Z przyjemnością informujemy,
że jest już dostępne nowe wydanie
długo oczekiwanej publikacji

**340
stron!**

nowoczesna medycyna uzdrowiskowa

Cena publikacji:

50 zł

(w tym 5% VAT)

autorstwa

prof. Ireny Ponikowskiej

Wydanie drugie, uzupełnione, poprawione i zaktualizowane!

W środku:

- Z dziejów lecznictwa uzdrowiskowego
- Znaczenie lecznictwa uzdrowiskowego we współczesnej medycynie
- Zasady działania zabiegów uzdrowiskowych
- Pierwsze kroki na drodze do uzdrowiska
- Uzdrowiskowe naturalne surowce lecznicze
- Uzdrowiskowe metody lecznicze
- Programy lecznicze oraz zasady łączenia zabiegów balneologicznych i fizykoterapeutycznych
- Wskazania i przeciwwskazania do leczenia uzdrowiskowego
- Wskazówki dla chorych przyjmujących zabiegi balneologiczne
- Wszystko, co należy wiedzieć po zakończonym leczeniu uzdrowiskowym
- Krótki przewodnik po uzdrowiskach polskich
- Spa i wellness w uzdrowisku
- Najważniejsze nazwy i definicje stosowane w medycynie uzdrowiskowej



REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

- Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz poglądowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
- Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 PLN plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z 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.
- Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
- Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac poglądowych – do 36 000 znaków (20 stron).
- Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
- Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
- Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200–250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
- Słowa kluczowe (3–6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
- Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
- Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
- W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w poglądowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwołanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6]. Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
- Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
- Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
- Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.
 Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednie lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
- Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zapora goshwriting).
- 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 Research. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określanymi przez Komisję Etyczną.
- Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
- Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
- Przyjęcie pracy do druku oznacza przejęcie praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
- Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
- Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
- Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

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

Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion¹ autorów [kropka], tytuł artykułu² [kropka], skrót tytułu czasopisma³ [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron⁴ [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.⁵ 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 numeru⁶, 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.**

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

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

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

⁴ Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

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

⁶ 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 dowodowe 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>

SPIS TREŚCI

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL PAPERS

- Marcin Nowak, Mateusz Jankowski, Grzegorz M Brożek, Szymon Skoczyński, Patrycja Rzepka-Wrona, Ewa Pierzchała, Jan E. Zejda, Władysław Pierzchała
PROFIL DOROSŁYCH CHORUJĄCYCH NA POCHP W POLSCE
PROFILE OF ADULTS SUFFERING FROM COPD IN POLAND 9
- Aleksandra Grzybek, Kamilla Bargiel-Matusiewicz
WYBÓR ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ W KONTEKŚCIE PSYCHOLOGICZNYM I SPOŁECZNYM
HORMONAL CONTRACEPTION USE IN SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL CONTEXT 16
- Beata Łabuz-Roszak, Magdalena Torbus, Katarzyna Kubicka-Bączyk, Agnieszka Machowska-Majchrzak, Agata Kierber, Katarzyna Borucka, Małgorzata Zellner, Anna Starostak-Tatar, Krystyna Pierzchała
MULTIMODALNE POTENCJAŁY WYWOŁANE U CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE W OCENIE PRZEBIEGU CHOROBY
MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN ASSESSMENT OF THE COURSE OF THE DISEASE 21
- Vladyslav A. Smiiianov, Olga I. Smiiianova, Tetiana S. Gruzieva, Liudmyła Vygivska, Lesia A. Rudenko
STUDY OF MOTIVATIONAL FACTORS IN DOCTORS IN RESPECT OF HEALTHCARE QUALITY IMPROVEMENT
BADANIE CZYNNIKÓW MOTYWACYJNYCH W KONTEKŚCIE POPRAWY JAKOŚCI OPIEKI MEDYCZNEJ ŚWIADCZONEJ PRZEZ LEKARZY 27
- Дмитро Є. Ніколенко, Дмитро М. Бойко
АНАЛІЗ КЛІТИННОГО СКЛАДУ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ ХВОРИХ САРКОЇДОЗОМ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ
ANALYSIS OF THE CELLULAR COMPOSITION AND OF THE INFLAMMATORY RESPONSE ACTIVITY IN THE LYMPH NODES OF PATIENTS WITH SARCOIDOSIS AT DIFFERENT STAGES OF THE CLINICAL COURSE AND TREATMENT WITH SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS 32
- Oryna Detsyk, Dmytro Solomchak
THE IMPACT OF CIGARETTE SMOKING, ALCOHOL DRINKING AND PHYSICAL INACTIVITY ON THE RISK OF UROLITHIASIS OCCURRENCE AND RECURRENCE
WPŁYW PALENIA PAPIEROSÓW, SPOŻYWANIA ALKOHOLU ORAZ BRAKU AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA RYZYKO WYSTĘPOWANIA ORAZ CZĘSTOŚĆ NAWROTÓW KAMICY NERKOWEJ 38
- Iryna I. Delva, Nataliya V. Lytvynenko, Mykhaylo Y. Delva
POST-STROKE FATIGUE AND ITS DIMENSIONS WITHIN FIRST 3 MONTHS AFTER STROKE
STOPIEŃ ZMĘCZENIA ORAZ JEGO WYMIARY U PACJENTÓW W CIĄGU PIERWSZYCH TRZECH MIESIĘCY PO WYSTĄPIENIU UDARU 43
- Vira P. Harshman, Tetyana O. Kryuchko, Iryna O. Kolenko, Tetyana V. Kushnereva, Olha Y. Tkachenko
ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS
ZNACZENIE MUTACJI GENETYCZNYCH W ROZWOJU ZABURZEŃ IMMUNOLOGICZNYCH I KLINICZNYCH U DZIECI Z PRZEWLEKŁYM ODMIEDNICZKOWYM ZAPALENIEM NEREK 47
- Vadim G. Krivoshapkin, Anna I. Sivtseva, Elena N. Sivtseva, Svetlana S. Maximova, Leonid F. Timofeev, Aytalina S. Golderova
LIPID METABOLISM AND FEEDING HABITS OF INDIGENOUS PEOPLES OF THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA) IN TODAY'S SOCIO-ECONOMIC DEVELOPMENT
METABOLIZM LIPIDÓW I NAWYKI ŻYWIENIOWE U RDZENNYCH MIESZKAŃCÓW REPUBLIKI SACHA (JAKUCJA) W KONTEKŚCIE OBECNEGO ROZWOJU SPOŁECZNO-EKONOMICZNEGO 52
- Ruslan V. Lutsenko, Andrei V. Vakhnenko, Elena V. Vlasova
RESEARCH OF THE PROTECTION ACTIONS OF DERIVED 2-OXOINDOLE IN ACUTE STRESS
BADANIE OCHRONNYCH WŁAŚCIWOŚCI POCHODNYCH 2-OKSOINDOLU W OSTRYM STRESIE 57
- Наталія Е. Водопьянова, Вера А. Чикер, Валерія В. Потявіна
НАДЕЖДА КАК ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ РЕСУРС СПЕЦИАЛИСТОВ ПОМОГАЮЩИХ ПРОФЕССИЙ (НА ПРИМЕРЕ ВРАЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ)
HOPE AS PSYCHOLOGICAL RESOURCE FOR NURTURANT PROFESSIONALS (MEDICINE CASE STUDY) 62
- PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES
- Anna Bieryło, Szymon Brzóska, Elżbieta Laudańska, Beata Naumnik
NOWOTWORY SKÓRY U OSÓB PO PRZESZCZEPIENIU NERKI
SKIN CANCERS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS 68

Iwona Wertel, Karolina Okła, Justyna Surówka, Monika Biłska, Grzegorz Polak, Wiesława Bednarek, Jan Kotarski DLACZEGO KOMÓRKI RAKA JAJNIKA WYMYKAJĄ SIĘ SPOD NADZORU UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO? WHY OVARIAN CANCER CELLS ESCAPE FROM IMMUNE SURVEILLANCE?	74
Marcin Radko, Tomasz Syryło, Henryk Zieliński HIPOGONADYZM U PACJENTÓW W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH JĄDER I PROSTATY HYPOGONADISM IN PATIENTS WITH TESTICULAR TUMORS AND PROSTATE CANCER	81
Andrzej Lorek, Agnieszka Boratyn-Nowicka, Ewa Szlachta-Świątkowska WĘZEŁ WARTOWNIK W RAKU PIERSI. PRZEGLĄD AKTUALNYCH METOD IDENTYFIKACJI SENTINEL LYMPH NODE (SLN) IN BREAST CANCER. REVIEW OF CURRENT IDENTIFICATION METHODS	85
Maciej Majcherek, Marzena Dworacka, Grzegorz Dworacki IBRUTYNIB – NOWE NARZĘDZIE W RĘKU HEMATOLOGA, NOWE WYZWANIA W PRAKTYCE INTERNISTY IBRUTINIB – NEW TOOL IN HEMATOLOGIST HAND, NEW CHALLENGES FOR INTERNIST	92
Vitalii Pashkov, Yevhen Hrekov, Maryna Hrekova EUROPEAN EXPERIENCE OF REGULATING DISTANCE SELLING OF MEDICINES FOR UKRAINE EUROPEJSKIE DOŚWIADCZENIA DOTYCZĄCE REGULOWANIA SPRZEDAŻY NA ODLEGŁOŚĆ PRODUKTÓW LECZNICZYCH DLA UKRAINY	96
Halyna Yu. Morokhovets, Yuliia V. Lysanets DEVELOPING THE PROFESSIONAL COMPETENCE OF FUTURE DOCTORS IN THE INSTRUCTIONAL SETTING OF HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS ROZWÓJ KOMPETENCJI ZAWODOWYCH PRZYSZŁYCH LEKARZY W KONTEKŚCIE TECHNIK KSZTAŁCENIA W AKADEMIACH ORAZ UNIWERSYTETACH MEDYCZYNYCH	101
Mateusz Sitek, Izabela Witczak, Dorota Kiedik ZARZĄDZANIE RYZYKIEM ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH JAKO PROCES WSPOMAGAJĄCY JAKOŚĆ W SZPITALU – WYBRANE PRZYKŁADY EUROPEJSKIE RISK MANAGEMENT OF HOSPITAL INFECTIONS AS A SUPPORTING TOOL FOR THE IMPROVEMENT OF HOSPITAL QUALITY – SOME EUROPEAN EXAMPLES	105
Ewa Orłowska, Piotr Czubkowski, Piotr Socha NIEDROŻNOŚĆ DRÓG ŻŁĆCIOWYCH – OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA, POSTĘPOWANIE BILIARY ATRESIA – SIGNS AND SYMPTOMS, DIAGNOSIS, CLINICAL MANAGEMENT	112
Tomasz Kirmes, Mateusz Wilk, Czesław Chowanec EUTANAZJA – PRÓBA UPORZĄDKOWANIA POJĘCIA EUTHANASIA – AN ATTEMPT TO ORGANIZE ISSUE	118
Anita Gałęska-Śliwka, Marcin Śliwka ODPOWIEDZIALNOŚĆ CYWILNA ZA SZKODY WYNIKAJĄCE Z UPADKÓW SZPITALNYCH LIABILITY FOR DAMAGES RESULTING FROM HOSPITAL FALLS	128
Vitalii M. Pashkov, Andrii A. Olefir, Oleksiy Y. Bytyak LEGAL FEATURES OF THE DRUG ADVERTISING KWESTIE PRAWNE DOTYCZĄCE REKLAMY PRODUKTÓW LECZNICZYCH	133
Olena M. Bieliaieva, Yuliia V. Lysanets, Ivanna V. Znamenska, Inesa V. Rozhenko, Nataliia M. Nikolaieva TERMINOLOGICAL COLLOCATIONS IN MEDICAL LATIN AND ENGLISH: A COMPARATIVE STUDY KOLOKACJE W TERMINOLOGII MEDYCZNEJ W JĘZYKU ŁACIŃSKIM ORAZ W JĘZYKU ANGIELSKIM: BADANIE PORÓWNAWCZE	139
OPISY PRZYPADKÓW / CASE REPORTS	
Vira B. Semianchuk PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS AND CERVICAL ADENITIS (PFAPA) SYNDROME IN CHILDREN ZESPÓŁ PFAPA U DZIECI: OKRESOWA GORĄCZKA, AFTOWE ZAPALENIE JAMY USTNEJ, ZAPALENIE GARDŁA, ZAPALENIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYI	144
Katarzyna Krawczak, Bożenna Karczmarek-Borowska, Ewa Maciąg, Wiesław Guz RZADKI PRZYPADK GRUCZOŁOWEGO RAKA PŁUCA O POWOLNYM PRZEBIEGU, Z PRZERZUTAMI DO JELITA GRUBEGO RARE CASE OF SLOWLY PROGRESSING LUNG CANCER WITH COLON METASTASES	148
Валентина В. Черняк, Александр Е. Девяткин, Галия М. Мустафина, Артём Г. Никифоров СЛУЧАЙ САМОУБИЙСТВА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ОСТРЫМИ ПРЕДМЕТАМИ SUICIDE CASE WITH MULTIPLE INJURIES WITH SHARP OBJECTS	152

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES

PROFIL DOROSŁYCH CHORUJĄCYCH NA POChP W POLSCE

PROFILE OF ADULTS SUFFERING FROM COPD IN POLAND

Marcin Nowak¹, Mateusz Jankowski², Grzegorz M Brożek², Szymon Skoczyński³, Patrycja Rzepka-Wrona³, Ewa Pierzchała⁴, Jan E. Zejda², Władysław Pierzchała³

¹KLINIKA PSYCHIATRII 2F3 ODDZIAŁU FIZJOTERAPII II WYDZIAŁU LEKARSKIEGO WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO, WARSZAWA, POLSKA

²KATEDRA I ZAKŁAD EPIDEMIOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI W KATOWICACH, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

³KATEDRA I KLINIKA PNEUMONOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI W KATOWICACH, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

⁴ZAKŁAD MEDYCYN ESTETYCZNEJ KATEDRA KOSMETOLOGII, WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ W SO-SNOWCU, KATOWICACH, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych u dorosłych. Istotnie wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych. Szacuje się, że w Polsce na POChP choruje około 2 miliony osób.

Cel pracy: Poznanie charakterystyki populacji chorych na POChP w Polsce.

Materiał i metody: Badanie zostało zaplanowane i przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, obejmując reprezentatywną grupę 500 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej z całego kraju. Każdy z lekarzy udzielił informacji na temat dziesięciu kolejnych pacjentów z POChP będących pod ich opieką. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące historii choroby, obecności objawów, stopnia zaawansowania choroby, podjętych działań diagnostycznych i terapeutycznych.

Wyniki: Grupa 298 lekarzy (59,6% zaproszonych) udzieliła informacji na temat 2756 chorych z POChP. Pacjenci byli w wieku $61,6 \pm 11,1$ roku, 36,3% grupy stanowiły kobiety. Stosując kryteria GOLD 16,6% chorych prezentowało łagodną, 50,7% umiarkowaną, 18,6% ciężką, a 2,1% bardzo ciężką postać POChP. Palenie tytoniu w wywiadzie zadeklarowało 97,8% badanych. Palenie kontynuowało 51,4% pacjentów. W ciągu ostatniego roku Pogotowie Ratunkowe interweniowało u 19,7% chorych, a leczenia szpitalnego z powodu POChP wymagało 29,1% badanych. U ponad 80% chorych lekarz stwierdził ograniczenie tolerancji wysiłku i duszność spoczynkową, a u około 60% badanych obecny był kaszel produktywny, osłabiony szmer pęcherzykowy oraz przedłużona faza wydechu.

Wnioski: Pomimo rozpoznania choroby, ponad połowa mężczyzn i kobiet kontynuuje palenie. Liczba hospitalizacji i interwencji pogotowia dodatnio koreluje ze stopniem ciężkości choroby. Wyniki badania wskazują na pilną potrzebę edukacji zdrowotnej pacjentów z POChP w zakresie przebiegu choroby oraz roli palenia tytoniu w jej etiopatogenezie.

SŁOWA KLUCZOWE: POChP, dorośli, epidemiologia

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic diseases in adults. It is estimated, that in Poland around two million people suffer from COPD.

The aim: The aim of this study, was to characterize population of patients with COPD in Poland.

Material and methods: The study, established and coordinated by the Polish Respiratory Society, included a representative sample of 500 GPs where were asked to fill questionnaires on diagnosis and treatment of their COPD patients. The questions dealt with disease history and clinical presentation, COPD severity stage, diagnostic and therapeutic procedures.

Results: Altogether 298 physicians (59.6% of invited) provided information about 2756 COPD patients aged 61.6 ± 11.1 years (36.3% were women). According to GOLD recommendations 16.6% of patients had mild, 57.0% moderate, 18.6% severe and 2.1% very severe COPD. Smoking history was declared by 97.8% of respondents. 51.4% of COPD patients had continued smoking. Over the last year Ambulance Service intervened in 19.7% of patients and 29.1% of respondents required hospital treatment of COPD. Among more than 80% of patients, doctor diagnosed limitation in exercise tolerance, and shortness of breath at rest, and in approximately 60% of the respondents were presented productive cough, weakened vesicular murmur and prolonged phase of exhalation.

Conclusions: Despite the diagnosis, more than half of men and women had continued smoking. The number of hospitalizations and emergency intervention positively correlated with the severity of the disease. The survey results emphasize the urgent need for health education in patients with COPD.

KEY WORDS: COPD, adults, epidemiology

Wiad Lek 2017, 70, 1, 9-15

WSTĘP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych u dorosłych. Istotnie wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia chorych.

Szacuje się, że w Polsce na POChP choruje około 5–10% dorosłej populacji, tj. około 2 mln osób [1]. Obserwacja historii naturalnej choroby wskazuje, że POChP występuje częściej u osób powyżej 40. roku życia niż u pacjentów

młodszych, a palenie tytoniu jest najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju tej choroby [2]. Ponadto, zaprzestanie palenia tytoniu jest istotnym czynnikiem mającym wpływ na zahamowanie rozwoju choroby [3–5]. W Polsce diagnostyka i leczenie POChP powinny przebiegać zgodnie z wytycznymi Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD – *Global Initiative for Obstructive Lung Diseases*) oraz aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) [2, 6, 7]. Zagadnienia te są także nadzorowane w ramach narodowego programu profilaktyki chorób odtytoniowych układu oddechowego. Ze względu na znaczne koszty związane z POChP i znaczącą rolę lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w jego rozpoznawaniu i leczeniu, przeprowadzono badanie, którego celem było poznanie charakterystyki populacji chorych na POChP w Polsce.

MATERIAŁ I METODA

Badanie zostało zaplanowane i zrealizowane w modelu epidemiologicznego badania przekrojowego. Do udziału w badaniu zaproszono 500 losowo wybranych lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), reprezentujących wszystkie województwa. Zgodnie z przyjętym protokołem badawczym lekarze mieli udzielić informacji na temat kolejnych 10 pacjentów leczonych z powodu rozpoznanej i potwierdzonej wcześniej POChP. Lekarze uczestniczący w badaniu wypełniali dla każdego pacjenta jednolity kwestionariusz pozwalający na wiarygodny opis dotychczasowej historii choroby oraz stanu pacjenta w trakcie wizyty. Szczegółowe pytania dotyczyły zarówno postępowania diagnostycznego, opieki specjalistycznej, stosowanego leczenia, niepożądanego działania leków, jak i stopnia kontroli choroby, aktualnych wartości badań sprawności wentylacyjnej płuc i obecności objawów ze strony układu oddechowego. Rozpoznanie POChP było oparte na wcześniej ustalonej diagnozie, która nie była weryfikowana w trakcie badania. Przypisanie stopnia ciężkości choroby, zgodnie z wytycznymi GOLD, było oparte na ocenie lekarzy oraz równolegle, wtórnie, przez wykonawców badania, na podstawie aktualnego stanu pacjenta opisanego w kwestionariuszu.

Dane z kwestionariuszy wprowadzono do komputerowej bazy danych i kodowano w sposób uniemożliwiający identyfikację chorego. Statystyczna analiza danych została przeprowadzona przy użyciu procedur dostępnych w programie Statistica 7.1. W zakresie statystyki opisowej przedstawiono rozkłady analizowanych zmiennych ilościowych (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, modalna) i jakościowych (częstość wartości analizowanych zmiennych). W przypadku zmiennych jakościowych obliczono także 95% przedziały ufności (95%PU). Normalność rozkładów badano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Różnice rozkładów zmiennych ilościowych oceniano na podstawie wyników testu t-Studenta lub testów nieparametrycznych (U Manna-Whitney'a). W przypadku porównań obejmujących więcej niż dwie grupy dla zmiennych ilościowych stosowano analizę wa-

riancji (ANOVA) i jej odpowiedniki nieparametryczne. Różnice częstości rozkładu dla zmiennych jakościowych oceniano na podstawie wyniku testu χ^2 . Za kryterium znaczącości statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Klasyfikacji chorych, uwzględniając stopień ciężkości choroby, dokonano zarówno według starej klasyfikacji przydatnej dla celów badania epidemiologicznego opartej na stopniu obturacji (GOLD 2006), jak i nowej (aktualnie obowiązującej), złożonej oceny ABCD (GOLD 2016) [6, 7]. Analizy różnic oparto na tradycyjnej, zależnej od stopnia obturacji, kwalifikacji POChP, co znajduje uzasadnienie w badaniach epidemiologicznych. Zgodnie z GOLD 2006 obturację oceniano w zależności od stopnia ograniczenia natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV₁).

Badanie zostało zaplanowane i przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i było finansowane z grantu naukowego firmy Adamed. Sponsor z definicji nie miał jakiegokolwiek wpływu na przebieg, wyniki, planowanie i prowadzenie badania, analizę danych, jak i na treść publikacji.

WYNIKI

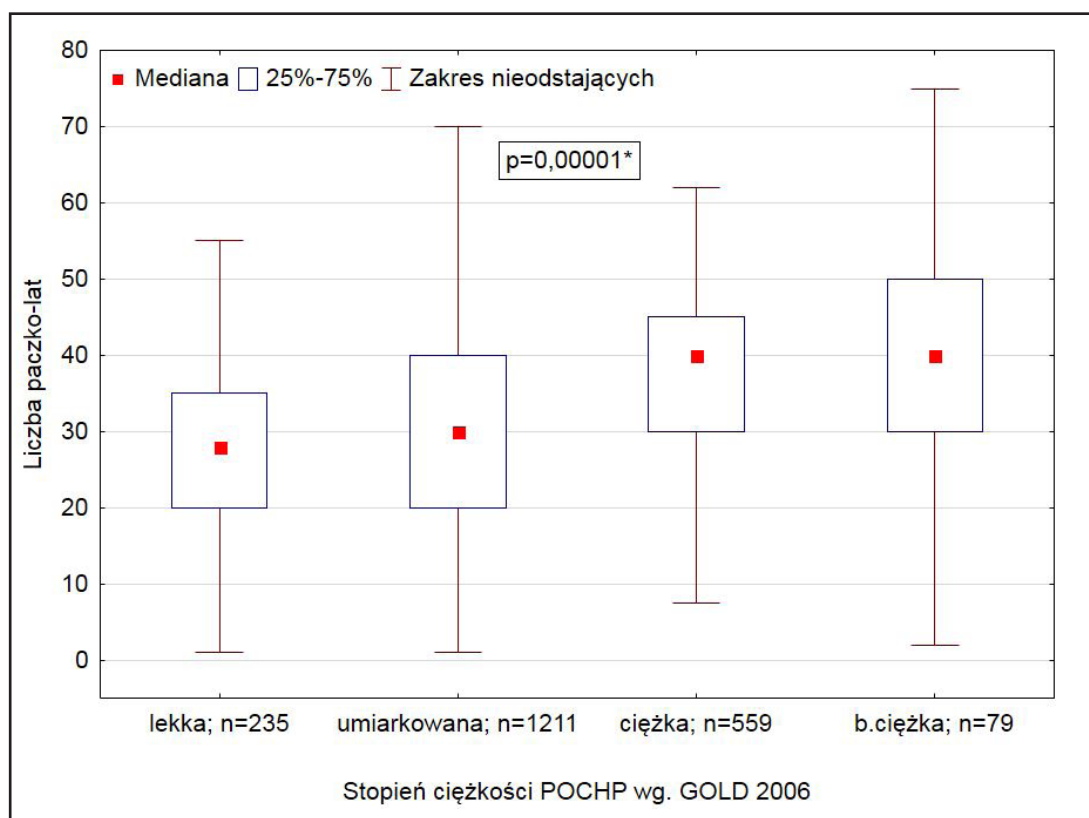
Grupa 298 lekarzy (59,6% zaproszonych) udzieliła informacji na temat 2756 chorych z POChP. Mężczyźni stanowili 63,7% (1755 osób), a kobiety 36,3% (1001 osób) grupy badanej. Pacjenci byli w wieku 29–96 lat (średnia $61,6 \pm 11,1$): średni wiek mężczyzn wynosił $62,6 \pm 10,8$ roku, natomiast kobiet $59,9 \pm 11,3$ roku, a różnica okazała się istotnie statystyczna ($p < 0,0001$). Wśród kobiet najliczniejszą grupę stanowiły chore w wieku w wieku 50–59 lat oraz 60–69 lat, odpowiednio 30,4% i 28,2% badanej populacji kobiet. Wśród mężczyzn 32,1% było w wieku 60–69 lat, 25,8% w wieku 50–59 lat, a chorzy w wieku 70–79 lat stanowili 25,7%.

Stopień ciężkości POChP, według starej klasyfikacji GOLD, udało się ustalić u 2719 chorych, 12,8% z nich miało I, 57,8% – II, 26,3% – III, a 3% – IV stopień ciężkości choroby. Grupy mężczyzn i kobiet różniły się pod tym względem w sposób znamieny statystycznie ($p \leq 0,00001$). Szczegóły prezentuje Tabela I.

Zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet najliczniejszą grupę stanowili chorzy z postacią umiarkowaną choroby: odpowiednio 57% i 59,3%. Z kolei w grupie mężczyzn postać ciężka i bardzo ciężka choroby występowała u 29,9 i 3,7% chorych, podczas gdy u kobiet było to 19,9% i 1,9% chorych.

Do oceny stanu pacjenta posłużono się również skalą nasilenia duszności *Medical Research Council* (MRC). W badanej grupie chorych 675 (25,6%) chorych prezentowało zerowy stopień nasilenia duszności, 769 (29,1%) – stopień pierwszy, 673 (25,5%) – stopień drugi, 381 (14,5%) – stopień trzeci, a u 140 (5,3%) występowała duszność w stopniu czwartym według skali MRC. Stopień nasilenia duszności według MRC u chorych na POChP, w zależności od stopnia ciężkości choroby, przedstawiono w Tabeli II.

Stopień ciężkości POChP, stosując kryteria według nowej



Rys. 1. Narażenie na dym tytoniowy w przeliczeniu na paczkolata w grupach chorych o różnym stopniu ciężkości POChP; wynik testu ANOVA Kruskala-Wallis.

klasyfikacji GOLD, uwzględniającej stan kliniczny pacjenta oraz częstość występowania zaostrzeń choroby, udało się ustalić u 2584 chorych. Pacjenci przyporządkowani do grupy A i B stanowili odpowiednio 14,8% i 10,4%, a pacjenci sklasyfikowani do grupy C i D – odpowiednio 34,4% i 40,4% chorych z POChP. Grupy mężczyzn i kobiet różniły się pod tym względem w sposób znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$). Szczegóły prezentuje Tabela III.

Palenie tytoniu kiedykolwiek (w życiu) zadeklarowało w wywiadzie 2696 (97,8%) badanych: 98,8% mężczyzn i 96,1% kobiet, a różnica była znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$). Informacje dotyczące intensywności narażenia na dym tytoniowy w przeliczeniu na paczkolata (liczba paczek po 20 papierosów dziennie x lata palenia), uzyskano od 2109 chorych. Deklarowane narażenie wynosiło od 1 do 120 paczko-lat. Ponad 15 paczko-lat narażenia deklarowało 90% badanych, u co dziesiątej osoby narażenie wynosiło ponad 50 paczko-lat. Grupy mężczyzn i kobiet różniły się ($p < 0,0001$) pod względem intensywności palenia: mężczyźni ($n=1391$) deklarowali średnio $36,0 \pm 6$ paczko-lat, natomiast kobiety ($n=718$) średnio $29 \pm 15,4$ paczko-lat narażenia. Deklarowana intensywność narażenia na dym tytoniowy wrosła ($p < 0,0001$) wraz ze stopniem ciężkości choroby (ryc. 1).

Kontynuację palenia w dniu badania deklarowało 1376 osób, co stanowi 51,4% badanych; odpowiednio 887 (51,6%) w grupie mężczyzn i 489 (51%) w grupie kobiet, bez istotnych różnic ze względu na płeć ($p=0,7$). Odsetek kontynuujących palenie zależał od stopnia ciężkości POChP ($p=0,006$). Aktywne palenie zadeklarowało 59,7%

chorych z lekkim, 50,9% z umiarkowanym, 50,1% z ciężkim i 42% z bardzo ciężkim stopniem ciężkości choroby.

Leczenia szpitalnego z powodu POChP wymagało kiedykolwiek 1316 (48%) chorych: 13,2% z lekką, 44,7% z umiarkowaną, 69,4% z ciężką i 76,5% z bardzo ciężką postacią choroby ($p=0,000001$). Mężczyźni (52,5%), częściej ($p=0,000001$) niż kobiety (40,2%) wymagali leczenia szpitalnego z powodu POChP.

W ciągu ostatniego roku leczenia szpitalnego z powodu POChP wymagało 790 (29,1%) badanych, a odsetek ten wzrastał ($p=0,00001$) w zależności od stopnia ciężkości choroby – od 5,5% w przypadku lekkiej, przez 22,9% i 50,8% w przypadku postaci umiarkowanej i ciężkiej, do 59,7% w przypadku postaci bardzo ciężkiej POChP (tab. IV).

Liczba hospitalizacji w ciągu ostatniego roku z powodu POChP wahała się od 1 do 7 pobytyw szpitalnych rocznie. W tej grupie 63,3% stanowiły hospitalizacje jednorazowe, 23,3% chorych była hospitalizowana dwukrotnie, a co dziesiąty chory (9,3%) wymagał leczenia szpitalnego z powodu POChP trzy razy w roku.

W ciągu ostatniego roku Pogotowie Ratunkowe interweniowało u 535 pacjentów (19,7%). Odsetek ten zależał ($p < 0,0001$) głównie od stopnia ciężkości choroby: od 4,6% w grupie chorych z lekką, 13,9% – z umiarkowaną, 37,5% – z ciężką, do 40,2% chorych z bardzo ciężką postacią POChP. Liczba interwencji pogotowia w ciągu roku wahała się od 1 do 15 i wrosła ($p=0,006$) wraz ze stopniem ciężkości choroby (tab. IV).

Tabela I. Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2006.

Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2006	Razem n=2719 (100%)	Mężczyźni n=1734 (100%)	Kobiety n=985 (100%)	p*
Lekka (FEV ₁ ≥80% w.n.)	348 (12,8)	162 (9,3)	186 (18,9)	0,000001
Umiarkowana (FEV ₁ 50-80% w.n.)	1573 (57,8)	989 (57,0)	584 (59,3)	
Ciężka (FEV ₁ 30-50% w.n.)	715 (26,3)	519 (29,9)	196 (19,9)	
Bardzo ciężka (FEV ₁ <30% w.n.)	83 (3,0)	64 (3,7)	19 (1,9)	

Objaśnienia: * - wynik testu Chi²**Tabela II.** Stopień nasilenia duszności wg MRC u chorych na POChP.

Stopień nasilenia duszności wg MRC	Razem n=2638 (100%)	POChP wg GOLD 2006				p*
		lekka n=317 (100%)	umiarkowana n=1534 (100%)	ciężka n=705 (100%)	b. ciężka n=82 (100%)	
0	675 (25,6)	224 (70,7)	424 (27,6)	25 (3,5)	2 (2,4)	0,00001
1	769 (29,1)	60 (18,9)	570 (37,2)	133 (18,9)	6 (7,3)	
2	673 (25,5%)	24 (7,6)	416 (27,1)	218 (30,9)	15 (18,3)	
3	381 (14,5%)	6 (1,9)	103 (6,7)	244 (34,6)	28 (34,1)	
4	140 (5,3%)	3 (0,9)	21 (1,4)	85 (12,1)	31 (37,8)	

Objaśnienia: * - wynik testu Chi²**Tabela III.** Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2016.

Stopień ciężkości POChP wg GOLD 2016	Razem n=2584 (100%)	Mężczyźni n=1667 (100%)	Kobiety n=917 (100%)	p*
A	382 (14,8)	210 (12,6)	172 (18,8)	0,0001
B	269 (10,4)	183 (11,0)	86 (9,4)	
C	890 (34,4)	570 (34,2)	320 (34,9)	
D	1043 (40,4)	704 (42,2)	339 (36,9)	

Objaśnienia: * - wynik testu Chi²**Tabela IV.** Odsetek pacjentów wymagających leczenia szpitalnego lub interwencji pogotowia oraz średnia liczba interwencji w ostatnim roku z powodu POChP.

	POChP wg GOLD 2006				p
	lekka n=347 (100%)	umiarkowana n=1570 (100%)	ciężka n=714 (100%)	b. ciężka n=82 (100%)	
Leczenie szpitalne w ciągu ostatnich 12 miesięcy	5,5%	22,9%	50,8%	59,7%	0,00001*
średnia liczba hospitalizacji ± OS	1,0 ± 0,0	1,3 ± 0,7	1,7 ± 1,0	2,0 ± 1,1	0,00001**
Interwencje pogotowia ratunkowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy	4,6%	13,9%	37,5%	40,2%	0,00001*
średnia liczba interwencji ± OS	1,6 ± 0,7	2,1 ± 1,6	2,5 ± 1,7	2,9 ± 1,5	0,006**

Objaśnienia: OS – odchylenie standardowe; * - wynik testu Chi²; ** - wynik testu ANOVA Kruskala-Wallis

Tabela V. Częstość wizyt kontrolnych u pneumonologa wg deklaracji chorych na POChP w zależności od stopnia ciężkości choroby.

Wizyty kontrolne u pneumonologa	POChP wg. GOLD 2006				p*
	lekka n=347 (100%)	umiarkowana n=1551 (100%)	ciężka n=700 (100%)	b. ciężka n=83 (100%)	
Co pół roku	111 (32,0)	785 (50,6)	440 (62,9)	69 (83,1)	0,00001
Raz w roku	62 (17,9)	314 (20,2)	113 (16,1)	6 (7,2)	
Raz na dwa lata	48 (13,8)	117 (7,5)	58 (8,3)	3 (3,6)	
Rzadziej	126 (36,3)	335 (21,6)	89 (12,7)	5 (6,0)	

Objaśnienia: * wynik testu χ^2

Tabela VI. Wyniki badania przedmiotowego i podmiotowego w dniu pierwszej wizyty (aktualna ocena stanu chorego).

	Razem n=2718 (100%)	POChP wg. GOLD 2006				p*
		lekka n=348 (100%)	umiarkowana n=1572 (100%)	ciężka n=715 (100%)	b. ciężka n=83 (100%)	
Kaszel przewlekły - suchy	1005 (37,0)	155 (44,5)	580 (36,9)	235 (32,9)	35 (42,2)	0,002
Kaszel przewlekły produktywny	1684 (61,9)	149 (42,8)	958 (60,9)	511 (71,5)	66 (79,5)	0,000001
Duszność spoczynkowa	611 (22,5)	14 (4,0)	208 (13,2)	337 (47,1)	52 (62,6)	0,00001
Duszność wysiłkowa	2225 (81,8)	164 (47,1)	1319 (83,8)	665 (93,0)	77 (92,8)	0,00001
Ograniczenie tolerancji wysiłku	2232 (82,1)	163 (46,8)	1312 (83,5)	678 (94,8)	79 (95,2)	0,00001
Przedłużony wydech	1604 (59,0)	98 (28,2)	901 (57,3)	538 (75,2)	67 (80,7)	0,00001
Oslabiony szmer pęcherzykowy	1597 (59,8)	97 (28,3)	873 (56,6)	554 (78,8)	73 (89,0)	0,00001
Rzężenia suche lub wilgotne	1105 (41,6)	62 (18,1)	605 (39,5)	386 (55,1)	52 (65,0)	0,00001
Utrata masy ciała w ciągu pół roku	274 (10,4)	10 (3,0)	105 (6,9)	134 (19,2)	25 (30,1)	0,00001

Objaśnienia: * wynik testu χ^2

W badanej populacji 2681 (97,3%) chorych zgłasza się na wizyty kontrolne do pneumonologa. W tej grupie 52,4% deklaruje wizyty kontrolne u pneumonologa co pół roku, 18,4% – raz w roku, 8,4% – raz na dwa lata, a 20,7% – rzadziej. Częstość wizyt kontrolnych różniła się ($p < 0,0001$) w zależności o stopnia ciężkości choroby (tab. V).

Podczas rutynowej opieki pulmonologicznej 36,7% pacjentów miało wykonywaną spirometrię co pół roku, 29,1% – raz w roku, 10,6% – raz na dwa lata, u 23,6% badanie to wykonywano rzadziej niż raz na dwa lata.

W badaniu podmiotowym i przedmiotowym przeprowadzonym w dniu wizyty u ponad 80% chorych lekarz stwierdził ograniczenie tolerancji wysiłku i duszność spoczynkową, a u około 60% badanych obecny był kaszel produktywny, osłabiony szmer pęcherzykowy oraz przedłużona faza wydechu. Kaszel suchy przewlekły oraz rżenia suche lub wilgotne obecne były u około 40% badanych, duszność spoczynkowa – u 22,5% chorych. U co dziesiątego chorego nastąpiła utrata masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Częstość występowania wymienionych objawów wzrastała wraz ze stopniem ciężkości choroby, co przedstawiono w Tabeli VI.

DYSKUSJA

Starzenie się społeczeństwa i wysoki odsetek palaczy, sięgający w Polsce 26% [8] dorosłej populacji, sprawiają, że do 2020 roku POChP stanie się trzecią co do częstości przyczyną zgonów [9]. Szacuje się, że w Polsce na POChP choruje około 5–10% dorosłej populacji [1]. Najnowsze badania przeprowadzone według standardu GOLD, w reprezentatywnej grupie ponad 15 tysięcy pacjentów zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wykazały, że POChP może dotyczyć nawet 20% kobiet i mężczyzn po 60. roku życia [10]. Potwierdza to pogląd o znacznym niedodiagnozowaniu POChP, sięgającym nawet 80%, i podkreśla pilną potrzebę przeprowadzenia populacyjnych badań epidemiologicznych [11–13].

Wyniki uzyskane w naszym badaniu pozwalają scharakteryzować profil pacjenta z POChP w Polsce. Chory z POChP w gabinecie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, to najczęściej mężczyzna (63,7%) po 60. roku życia z paleniem tytoniu w wywiadzie, z umiarkowanym stopniem ciężkości choroby, u którego występuje duszność i ograniczona tolerancja wysiłku. Mimo że kobiety stano-

wią tylko jedną trzecią przypadków POChP, to chorują we wcześniejszym wieku i przy mniejszej liczbie paczkołat w wywiadzie. Prawie dwukrotnie większy odsetek kobiet (18,9%), niż mężczyzn (9,3%) prezentuje lekki stopień choroby. Zjawisko to można tłumaczyć tym, że kobiety wcześniej trafiają do lekarza i są diagnozowane w młodszym wieku, ze względu na większą dbałość o zdrowie lub ze zwiększonej percepcji objawów, które w przypadku mężczyzn częściej są ignorowane przez pacjenta. Ponadto, wykazano istotną zależność pomiędzy stopniem zaawansowania choroby a deklarowanym narażeniem na dym tytoniowy. Niepokojącym jest fakt, iż mimo zdiagnozowania POChP, 51,4% badanych zadeklarowało aktywne palenie papierosów. Uzyskany wynik jest znacznie wyższy niż wcześniej opisywane w piśmiennictwie (39% według Jahnz-Różyk i wsp. [14]; 32% w badaniach Mejzy i wsp. [15]). Tak wysoki odsetek aktualnych palaczy wskazuje na pilną potrzebę wprowadzenia działań profilaktycznych i poradnictwa antytytoniowego. Jest to niezwykle istotne, gdyż jedynie wczesne rozpoznanie połączone z zaprzestaniem palenia mogą zahamować lub znacznie ograniczyć postęp choroby [16]. Nawet najpoprawniej prowadzona terapia farmakologiczna, przy braku rzucenia palenia, nie przyniesie pożądanych efektów terapeutycznych.

W świetle aktualnie obowiązujących wytycznych GOLD edukacja pacjentów na temat choroby stanowi jeden z elementów terapii [7]. Konieczność wprowadzenia szerokich działań edukacyjnych sugerują również wyniki badania przeprowadzonego w grupie 28 tysięcy chorych na POChP z całej Polski. Autorzy wskazują, że jedynie 44,2% chorych jest w stanie poprawnie rozwinąć skrót POChP. Świadczy to o niskiej samoświadomości choroby i podkreśla pilną potrzebę edukacji pacjentów zarówno w zakresie przyczyn choroby, jak i roli palenia tytoniu, a także podkreślenie jej nieuleczalności i wskazanie ogólnoustrojowych następstw POChP. Co ciekawe, w badaniu Farnik i Trzaski-Sobczak chorzy w łagodniejszym stadium choroby (A – 53,8%; B – 44,6%) posiadali większą wiedzę na temat choroby, w porównaniu do chorych w bardziej zaawansowanych stadiach POChP (C – 49,7%; D – 36,7%) [17]. Istotną rolę, w przyswojeniu informacji o chorobie może odgrywać poziom odczuwanego lęku, który wydaje się być niższy u pacjentów prezentujących lżejsze stopnie ciężkości choroby. Ponadto autorzy podkreślają, że chorzy świadomi nieuleczalności choroby oraz wpływu palenia na jej rozwój i postępowanie, częściej decydowali się na rzucenie palenia [17], co istotnie wpływało na dalszy przebieg choroby.

Wyniki naszego badania wskazują na brak prostego przełożenia ograniczonej wartości FEV_1 na stopień nasilenia duszności. W grupie chorych z I stopniem ciężkości POChP według skali GOLD ($FEV_1 \geq 80\%$ wn) stopień nasilenia duszności według MRC oceniono na drugi u 7,6% chorych, na trzeci u 1,9%, a stopień czwarty u 1,0% badanych. Równolegle w grupie chorych z IV stopniem ciężkości POChP według GOLD ($FEV_1 < 30\%$ wn) stopień nasilenia duszności wg MRC oceniono na zero u 2,4% badanych, u 7,3% wynosił na stopień pierwszy, a u 18,3% badanych występował drugi stopień nasilenia duszności.

Analizując rozkład ciężkości choroby na podstawie nowych kryteriów według GOLD, zauważono znaczne przesunięcie w kierunku grup C (34,4%) i D (40,4%), charakteryzujących pacjentów o wyższym stopniu ciężkości choroby. Co ciekawe, bazując na starej klasyfikacji według GOLD, dominującą grupę pacjentów stanowiły osoby z grup I i II, odpowiednio 12,8% i 57,8%. Badacze z Warszawy i Zabrza obserwujący pacjentów z POChP w praktyce lekarza rodzinnego zauważyli, że około 70–90% chorych prezentuje I lub II stopień nasilenia choroby według starej klasyfikacji GOLD [18, 19].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc to nie tylko poważny problem zdrowotny. Przedstawione w niniejszej pracy dane, dotyczące liczby interwencji pogotowia i leczenia szpitalnego, jednoznacznie wskazują na jej aspekt społeczno-ekonomiczny. W ciągu roku co piąty chory z powodu POChP wymagał interwencji pogotowia, a prawie co trzeci – leczenia szpitalnego. Pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią choroby, średnio prawie dwa razy częściej wymagali pomocy pogotowia lub hospitalizacji. Szacuje się, że średni koszt hospitalizacji wynikającej z zaostrzenia POChP wynosi około 4 871,55 PLN, a wyjazd karetki pogotowia to koszty od 450 do 600 PLN [14, 20]. Jest to istotny aspekt z punktu widzenia ekonomiki zdrowia i podkreśla konieczność edukacji pacjentów i wprowadzenia skutecznej terapii antytytoniowej, celem ograniczenia rozwoju i uniknięcia zaostrzeń choroby.

Istotnym dla rozpoznania POChP jest wykonanie badania spirometrycznego, a szczególną rolę w rozpoznaniu nowych przypadków choroby może odgrywać lekarz podstawowej opieki zdrowotnej. Siatkowska i wsp., wykonując badanie spirometryczne w grupie 1026 pacjentów zgłaszających się do lekarza POZ wykazali, że w 62 przypadkach przeprowadzone badanie pozwoliło rozpoznać POChP [18]. Co ciekawe, wśród nowo zdiagnozowanych chorych z POChP, prawie połowa (48,4%) nigdy dotąd nie miała wykonanej spirometrii [18]. Mejza i wsp., dokonując charakterystyki pacjentów z POChP będących pod opieką pneumonologa, wykazali, że u około 15% chorych, w czasie pierwszych pięciu wizyt, nie wykonano badania spirometrycznego [15]. W naszym badaniu u prawie 1/3 pacjentów z POChP ostatnie badanie spirometryczne wykonywane jest raz na dwa lata lub rzadziej. Jest to o tyle zastanawiające, że ponad 97% pacjentów jest pod opieką poradni pulmonologicznej. Pacjenci z lekkim lub umiarkowanym stopniem ciężkości choroby (odpowiednio: 36,3% i 21,6%) w porównaniu z pacjentami w III i IV stopniu POChP (odpowiednio: 12,7% i 6%) zdecydowanie rzadziej zgłaszali się na wizyty kontrolne do pneumonologa. Można przypuszczać, że dopiero nasilenie objawów znacznie ograniczające aktywność życiową mobilizuje pacjentów do regularnych wizyt. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Krakowie, w którym pytano chorych o przyczyny zgłoszenia się do lekarza POZ [21]. Mimo że 70% nowo zdiagnozowanych chorych z POChP zgłaszało kaszel poranny i duszność, to objawy te prawie w żadnym przypadku nie przyczyniły się do wizyty u lekarza [21]. Jako przyczynę tego zjawiska sugeruje się niską świadomość chorych na temat POChP oraz przyzwyczajanie się do objawów [22].

WNIOSKI

Pacjent z POChP w praktyce lekarza rodzinnego, to najczęściej osoba po 50. roku życia z nałogiem tytoniowym w wywiadzie, a stopień ciężkości choroby jest ściśle uzależniony od deklarowanej liczby paczkołat w wywiadzie. Mimo że kobiety stanowią tylko jedną trzecią przypadków POChP, to chorują we wcześniejszym wieku i przy mniejszej liczbie paczkołat ujawnionej w wywiadzie. Pomimo rozpoznania choroby, ponad połowa mężczyzn i kobiet kontynuuje palenie. Liczba hospitalizacji i interwencji pogotowia dodatkowo koreluje ze stopniem ciężkości choroby. Wyniki badania wskazują na pilną potrzebę edukacji zdrowotnej pacjentów z POCHP w zakresie przebiegu choroby oraz roli palenia tytoniu w jej etiopatogenezie. Niezależnie od wdrożonej terapii farmakologicznej, tylko zaprzestanie palenia jest w stanie zahamować lub znacznie ograniczyć postęp choroby.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną składając serdeczne podziękowania firmie ADAMED, głównemu sponsorowi badania.

PIŚMIENNICTWO

- Domagała-Kulawik J. Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Choroby Płuc, PZWL Warszawa 2016, 6-9.
- Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Polish Respiratory Society Guidelines for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;82(3):227-263.
- Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85(1):141-147.
- Rozpoznawanie i leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wytyczne Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD 2006). *Medycyna Praktyczna* 2007;wyd. spec(2):13-16.
- Zieliński J, Bednarek M, Górecka D. Complete smoking cessation is beneficial in older and more advanced COPD patients. *Eur Respir J* 2010;36(1):216-217.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006. Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available from: <https://www.goldcopd.org>.
- Główny Urząd Statystyczny. Zdrowie i zachowanie zdrowotne mieszkańców Polski w świetle Europejskiego Ankietowego Badania Zdrowia (EHIS) 2014 r. Dostępne z: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie-i-zachowania-zdrowotne-mieszkanow-polski-w-swietle-badania-ehis-2014.10.1.html>.
- Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-1504.
- Bożek A, Rogala B, Bednarski P. Asthma, COPD and comorbidities in elderly people. *J Asthma* 2016;53(9):943-947.
- European Lung White Book. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease>; 10.09.2016.
- Zejda J, Brożek G. Chronic obstructive pulmonary disease in Poland — a need for population-based epidemiological studies. *Pneumonol Alergol Pol* 2016;84(4):203-204.
- Bednarek M, Maciejewski J, Woźniak M et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008;63:402-407.
- Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec Ł. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients receiving specialist outpatient care in Poland. *Pneumonol Alergol Pol* 2011;79(5):337-342.
- Mejza F, Nizankowska-Mogilnicka E, Kurzawa R, Górski P, Wirkijowski B., Jaeschke R.: Outpatients specialist care of chronic obstructive pulmonary disease patients in Poland - results of the KOMPAS study. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(6):507-516.
- Zieliński J, Bednarek M, Górecka D. Active detection of COPD in Poland in the second decade of XXI century. *Pneumonol Alergol Pol*. 2010;78(4):251-255.
- Farnik M, Trzaska-Sobczak M. Przewlekła obturacyjna choroba płuc - kim są nasi pacjenci i jaka jest ich wiedza na temat choroby? *Terapia* 2016;6(2):28-30.
- Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol Alergol Pol*. 2010;78(2):112-120.
- Bednarek M, Pływaczewski R, Górecka D, Puścińska E, Nowiński A, Zieliński J. Wczesne rozpoznawanie POChP badaniem spirometrycznym u palących papierosy mieszkańców Warszawy. *Pneumonol Alergol Pol*. 2002;70(3-4):139-147.
- Wojewódzkie Pogotowie Ratunkowe w Katowicach. Cennik na usługi świadczone przez Wojewódzkie Pogotowie Ratunkowe w Katowicach. Dostępne z: <http://bip.wpr.pl/?cid=2>.
- Krawczyk K, Skucha W. Częstość występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wśród przewlekłe palących tytońi mieszkańców Krakowa i Proszowic. *Przegl Lek*. 2001; 57(11):617-618.
- Menzin J, Brown JS, Guadagno L et al. Care-seeking behavior among subjects with early chronic obstructive lung disease identified through a community spirometry screening program: findings from the respiratory health promotion study (RHPS). *Chest* 2006;130(4): 170.

ADRES DO KORESPONDENCJI**Grzegorz Brożek**

Katedra i Zakład Epidemiologii
Wydział Lekarski w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, Polska
tel.: (32) 252 37 34
e-mail: brozekg@sum.edu.pl

Nadesłano: 03.11.2016

Zaakceptowano: 17.01.2017

WYBÓR ANTYKONCEPCJI HORMONALNEJ W KONTEKŚCIE PSYCHOLOGICZNYM I SPOŁECZNYM

HORMONAL CONTRACEPTION USE IN SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL CONTEXT

Aleksandra Grzybek, Kamilla Bargiel-Matusiewicz

WYDZIAŁ PSYCHOLOGII, UNIwersYTET WARSZAWSKI, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Przedmiotem niniejszego artykułu jest spojrzenie na antykoncepcję hormonalną oraz na jej wpływ na zdrowie i samopoczucie kobiet z perspektywy psychologicznej. Główną płaszczyzną analiz stanowią przekonania oraz decyzje młodych kobiet w tym zakresie. W opisywanym badaniu postanowiono poddać analizie ich motywację w zakresie wyboru lub rezygnacji z tej metody oraz ocenę jej wpływu na funkcjonowanie ich organizmu. Sprawdzone również, czy kobiety, które stosują antykoncepcję hormonalną różnią się w ocenie własnego ciała od kobiet niestosujących środków hormonalnych.

Materiał i metody: Badaniem zostało objętych 95 kobiet w wieku od 18 do 35 lat. W pracy wykorzystano Skalę Oceny Ciała (SOC) oraz ankietę, własnego autorstwa, dotyczącą stosowania antykoncepcji.

Wyniki: W przebadanej próbie z antykoncepcji hormonalnej korzysta tylko 1/3 kobiet. Głównym powodem jej stosowania jest chęć kontrolowania poczęć. Ponad połowa kobiet ocenia stosowanie tej metody jako nieuciążliwe. Kobiety nie decydują się na korzystanie z hormonalnych środków antykoncepcyjnych przede wszystkim z powodów ideologicznych oraz z lęku o własne zdrowie i późniejszą płodność. Kobiety korzystające z antykoncepcji hormonalnej lepiej oceniają swój wygląd w aspektach, które można kontrolować za pomocą ćwiczeń fizycznych i diety.

Wnioski: Wysoka skuteczność, dodatkowe korzyści zdrowotne i brak uciążliwości w stosowaniu środków hormonalnych, jako metody antykoncepcyjnej, wydają się sprzyjać jej wyborowi przez kobiety. Zastanawiające jest zestawienie wiedzy oraz przekonań kobiet dotyczących wysokiej skuteczności tej metody ze stosunkowo małą jej popularnością w grupie młodych kobiet. Ważnym wydaje się sprawdzenie, jakie jest źródło obaw o własne zdrowie i płodność kobiet oraz jaką rolę w zakresie kontrolowania poczęć pełni ich partner.

SŁOWA KLUCZOWE: antykoncepcja hormonalna, ocena własnego ciała kobiet, kontekst społeczno-psychologiczny

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this article is to consider, from psychological point of view, hormonal contraception and its effects on women's body and health. Beliefs and decisions of young women in this area are the main plane of these analyzes. This study reflects on their motivations to use or not to use hormonal contraception and rate its influence on their body. It was also verified, if there is any difference in self-esteem between women who use and who do not use hormonal contraception.

Material and methods: The study was conducted amongst 95 women aged from 18 to 35. Two instruments were used in this study: Body Esteem Scale (BES) and questionnaire on hormonal contraception.

Results: The results show, that hormonal contraception is used only by 1/3 of the women. The main reason, why women use this method is contraception. Women regard, this method is inoffensive for them. Women do not use hormonal contraception mainly, because of their ideological views, religious beliefs and fears for their own health. Women, who use hormonal contraception acquire higher self-esteem in this aspects of their body, which can be control with diet or physical exercises.

Conclusions: Women choose hormonal contraception because of its: high efficiency, extra health benefits and no difficulties in use. This contrasts with low popularity of this method amongst young women in the study. Verification, why women are anxious about their health and fertility, is believed to be an important issue. Moreover, it seems valuable to check, how important for women is a partner's role in terms of contraception.

KEY WORDS: hormonal contraception, self-esteem amongst women, social and psychological context

Wiad Lek 2017, 70, 1, 16-20

WSTĘP

Celem badań prezentowanych w niniejszym artykule jest zwrócenie uwagi na problematykę wyboru i stosowania antykoncepcji hormonalnej w kontekście psychologiczno-społecznym oraz percepcję jej wpływu na zdrowie i ocenę własnego ciała u kobiet.

Jak piszą Sobstyl, Robak-Chołubek i Jakiel [1]: „*Idealna metoda antykoncepcyjna powinna być całkowicie*

bezpieczna i skuteczna, łatwa i wygodna w stosowaniu oraz dawać możliwość szybkiego powrotu płodności po jej odstawieniu” (s.180). Antykoncepcja hormonalna jest współcześnie najczęściej wybieraną metodą kontroli poczęć. Jej zbadana, średnia skuteczność wynosi około 92% [2]. Uznaje się ją za bezpieczną dla zdrowia większości kobiet, jednak przy jej doborze należy zwrócić uwagę na

specyficzne przeciwwskazania, czynniki ryzyka i możliwe skutki uboczne jej stosowania [3].

Decyzja o wyborze tej metody oraz konsekwencja w jej stosowaniu mogą być analizowane między innymi z perspektywy psychologicznej. Zadowolenie z własnego ciała i zdrowia oraz dobre samopoczucie mogą wpływać na inne sfery życia kobiety, między innymi na zadowolenie ze związku i innych bliskich relacji, osiągnięcia w życiu zawodowym, ogólną samoocenę czy poczucie własnej wartości [4]. Istotnym w odniesieniu do zagadnień podejmowanych w niniejszy artykule wydaje się być również kontekst kulturowy. Współcześnie ciało przypisywana jest coraz większa wartość, a temu jak ono wygląda poświęca się znacznie więcej uwagi niż kiedyś [5, 6]. Coraz częściej obserwuje się również zaburzenia psychiczne, które mają bezpośredni związek z ciałem i jego postrzeganiem, jak np. anoreksja czy bulimia, a także uzależnienia behawioralne związane z modą na zdrowe odżywianie lub ćwiczenia sportowe, tj. ortoreksja i bigoreksja [7].

Z kolei same kobiety, które chcą zacząć korzystać z hormonalnych środków antykoncepcyjnych, najczęściej obawiają się ryzyka zachorowania na nowotwór, negatywnych zmian w cerze oraz przyrostu masy ciała. Zwiększenie się masy ciała jest jedną z najczęstszych przyczyn rezygnacji kobiet ze stosowania tego rodzaju antykoncepcji [8]. Jednocześnie coraz więcej kobiet oczekuje od antykoncepcji hormonalnej nie tylko wysokiej skuteczności w kontrolowaniu płodności, lecz także pozytywnego wpływu na inne aspekty ich wyglądu czy zdrowia, m.in. na bóle związane z cyklem menstruacyjnym czy problemy z trądzikiem [1]. Korzyści te stają się często dodatkową, silną motywacją do wyboru tej właśnie metody [2].

Zaburzenia w gospodarce hormonalnej organizmu mają wpływ nie tylko na jego ogólny stan zdrowia, lecz także można dostrzec wyraźne skutki tych zaburzeń w wyglądzie zewnętrznym. Dlatego autorki postanowiły sprawdzić, czy w ocenie stosunku do własnego ciała kobiety, które stosują antykoncepcję hormonalną różnią się w jakiś sposób od kobiet niestosujących takich środków. Jednocześnie kobiety stosujące antykoncepcyjne środki hormonalne zostały poproszone o ocenę ich wpływu na funkcjonowanie swojego organizmu. Ważne wydaje się zwrócenie uwagi na społeczny kontekst stosowania takich środków. Osoby badane poproszono o wskazanie powodów ewentualnego stosowania bądź niestosowania środków antykoncepcyjnych.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu wzięło udział 95 kobiet, mieszkających w zarówno w miastach jak i na wsi w równych proporcjach, w wieku od 18 do 35 lat. Średnia i odchylenie standardowe wieku wynosiły odpowiednio $M = 25,89$; $SD = 4,17$. Zdecydowana większość badanych kobiet posiadała wykształcenie wyższe 63% ($N = 60$). Wykształcenie średnie posiadało 36%, a podstawowe 1% badanych. Warunkiem uczestnictwa w badaniu było również, pozostawanie w aktualnym związku romantycznym (formalnym lub nie) przez okres przynajmniej 6 miesięcy.

W badaniu wykorzystano Skalę Oceny Ciała oraz ankietę, własnego autorstwa, dotyczącą antykoncepcji hormonalnej, pt. „Ocena Antykoncepcji Hormonalnej”.

Skala Oceny Ciała (*Body Esteem Scale*) autorstwa S.L. Franzoi i S.A. Shields w adaptacji M. Lipowskiej i M. Lipowskiego (2013) składa się z 35 itemów, które dotyczą różnych kwestii związanych z ciałem. Przykładowe itemy to: *Zapach ciała, Usta, Stopień Energii, Biodra, Pobudliwość*. Osoba badana ocenia każdy item na skali od jednego do pięciu gdzie: 1 oznacza *mam silne negatywne odczucia*; 2 – *mam umiarkowanie negatywne odczucia*; 3 – *nie posiadam żadnych odczuć*; 4 – *mam umiarkowanie pozytywne odczucia*, 5 – *mam mocno pozytywne odczucia*. SOC składa się z trzech podskal odmiennych dla kobiet i dla mężczyzn. Podskale dla kobiet to: *Atrakcyjność Seksualna*, związana z tymi elementami ciała, których nie można zmienić poprzez ćwiczenia fizyczne i które łączą się również z seksualnością kobiet, *Kontrola Wagi*, gdzie istotne są te części ciała, które można zmienić dzięki aktywności fizycznej lub stosowaniu odpowiedniej diety, oraz *Kondycja Fizyczna*, która łączy się z oceną siły i wytrzymałości ciała [9].

W ankiecie pt. „Ocena Antykoncepcji Hormonalnej”, wzięto pod uwagę różne formy antykoncepcji hormonalnej m.in. tabletki, plastry i spirale. Ankieta składała się z 6 pytań. W pierwszym pytaniu kobiety odpowiadały na pytanie, czy stosują antykoncepcyjne środki hormonalne. Jeśli je stosują, to proszone były o podanie powodu korzystania oraz wskazania na skali od 1 do 5, jak oceniają uciążliwość przyjmowania antykoncepcji hormonalnej. W skali tej 1 oznacza *uciążliwe*, a 5 – *zupełnie mi nie przeszkadza*. Następnie, w pytaniu otwartym, proszone były o podanie pozytywnego oraz negatywnego wpływu antykoncepcji hormonalnej na ich zdrowie i samopoczucie. Kobiety, które w pierwszym pytaniu odpowiedziały, że nie stosują hormonalnych środków antykoncepcyjnych, proszone były o przejście do pytania szóstego i udzielenie odpowiedzi w pytaniu otwartym o przyczynę niestosowania antykoncepcji hormonalnej [10].

WYNIKI

Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną stanowiły 33% badanej próby ($N = 31$). Zdecydowana większość z nich, bo aż 83% badanych stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne jako metodę kontrolowania płodności. 10% badanych osób przyznaje, że stosuje antykoncepcję hormonalną ze względów zdrowotnych, a 6% z innych powodów. Ponad połowa (52%) kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną ocenia jej stosowanie jako zupełnie nieuciążliwe. 22% badanych odpowiada, że raczej im to nie przeszkadza, a 12% uważa, że stosowanie antykoncepcji hormonalnej jest dla nich raczej uciążliwe. Poniżej podano listę podawanych przez badane kobiety pozytywnych i negatywnych skutków korzystania z antykoncepcji hormonalnej.

Skutki pozytywne:

- kontrola regularności cyklu miesięczkowego i zmniejszenie bólów menstruacyjnych- 38%,
- poprawa wyglądu cery – 19%,
- mniejsze wahania nastrojów, lepsze samopoczucie,
- większa pewność, że nie pojawi się niechciana ciąża,

Skutki negatywne:

- ogólna odpowiedź: zły wpływ pojawia się u 19% badanych,
- wzrost apetytu,
- przyrost masy ciała,
- ospałość, brak energii,
- bóle mięśni,
- ból piersi,
- suchość pochwy,
- pojawienie się niechcianego owłosienia (np. na brodzie),
- wzrost podatności na infekcje,
- wzrost wahań nastroju,
- spadek libido.

W tabeli I oraz w tabeli II przedstawiono wyniki analiz statystycznych dotyczących różnic w ocenie własnego ciała pomiędzy kobietami korzystającymi i nie korzystającymi z antykoncepcji hormonalnej.

Tabela I. Średnie rangi oraz suma rang dla poszczególnych skal kwestionariusza SOC- Skala Oceny Ciała. Zmienna grupująca: stosowanie antykoncepcji hormonalnej.

		N	Średnia ranga	Suma rang
AS	GSA	31	50,06	1552,00
	GNSA	64	47,00	3008,00
	Ogółem	95		
KW	GSA	31	57,32	1777,00
	GNSA	64	43,48	2783,00
	Ogółem	95		
KF	GSA	31	50,92	1578,50
	GNSA	64	46,59	2981,50
	Ogółem	95		

AS – Atrakcyjność Seksualna; KW – Kontrola Wagi;
KF – Kondycja Fizyczna; GSA – grupa stosująca antykoncepcję;
GNSA – grupa niestosująca antykoncepcji

Powyższa tabela prezentuje różnice w zakresie wyników na poszczególnych skalach kwestionariusza SOC pomiędzy grupą kobiet stosującą antykoncepcję, a grupą która nie korzysta z tej metody. Poziomy istotności statystycznej tych różnic zostały przedstawione w Tabeli II.

Tabela II. Wyniki testu U Manna- Withney'a dla poszczególnych skal kwestionariusza SOC- Skala Oceny Ciała. Zmienna grupująca: stosowanie antykoncepcji hormonalnej.

	AS	KW	KF
U Mann-Whitney'a	928,00	703,00	901,50
W Wilcoxon	3008,00	2783,00	2981,50
Z	-,509	-,2,296	-,719
Asymp. Ist. (dwustr.)	,611	,022*	,472

AS – Atrakcyjność Seksualna; KW – Kontrola Wagi; KF – Kondycja Fizyczna; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Wykazano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do zmiennej Kontrola Wagi. Kobiety, które stosują antykoncepcyjne środki hormonalne uzyskują istotnie wyższy wynik na tej skali $U=703,00$; $p < 0,05$. Nie wykazano różnic w zakresie oceny własnej Atrakcyjności Seksualnej oraz Kondycji Fizycznej pomiędzy kobietami stosującymi i niestosującymi antykoncepcji hormonalnej. Można zatem stwierdzić, że kobiety stosujące i niestosujące antykoncepcji hormonalnej różnią się w zakresie obrazu ciała oceną tych elementów ciała, które można zmienić dzięki aktywności fizycznej lub stosowaniu odpowiedniej diety. Są to: budowa ciała, talia, uda, pośladki, biodra, nogi, brzuch, waga, figura, apetyt. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną oceniają bardziej korzystnie wymienione powyżej konkretne części własnego ciała oraz jego ogólne cechy niż kobiety niestosujące tej metody antykoncepcji.

W opisywanej próbie badawczej 67% ($N=64$) kobiet nie stosuje hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W skierowanym do nich pytaniu otwartym zostały zapytane o przyczynę nie korzystania z takich środków. Najczęściej pojawiającą się przyczyną jest lęk o **własne zdrowie i płodność** wskazuje na to 23% badanych. Kobiety wskazują, że boją się m.in.: ogólnie negatywnych skutków ubocznych, późniejszych problemów z zajściem w ciążę, przytycia i innych zmian w wyglądzie ich ciała. Ponadto nie chcą dodatkowymi hormonami obciążać organizmu lub nie mogą brać takich środków, ponieważ mają ku temu przeciwwskazania zdrowotne, między innymi ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej. Niektóre badane podkreślają, że kiedyś stosowały antykoncepcję hormonalną, jednak przestały stosować tego typu środki z powodu uciążliwych dla nich skutków ubocznych. Pojawiają też takie odpowiedzi, w których zaznaczają, że nie stosują środków hormonalnych, ponieważ ich partner odradza im stosowania takiego rodzaju antykoncepcji z obawy o ich zdrowie. Jedna z kobiet podkreśliła, że przestała stosować środki antykoncepcyjne z powodu negatywnego wpływu na jej zdrowie i jednocześnie uważa, że jej partner również powinien wziąć odpowiedzialność za antykoncepcję w ich związku. Często występującą odpowiedzią w tym pytaniu była informacja o *braku potrzeby stosowania takich środków* lub informacja o stosowaniu innych metod, np. antykoncepcji mechanicznej, metod naturalnych lub wymienienie wad środków hormonalnych.

Wśród kobiet, które nie stosują antykoncepcji hormonalnej 19% nie korzysta z niej z powodów **ideologicznych i religijnych**. Badane kobiety w swoich odpowiedziach odwołują się przede wszystkim do wiary katolickiej. Kobiety te często dodają, że stosują NPR, czyli metody Naturalnego Planowania Rodziny.

DYSKUSJA

W opisywanej próbie badawczej, z antykoncepcji hormonalnej korzysta jedna trzecia kobiet. Jako główną motywację do stosowania tego typu środków podają chęć kontrolowania swojej płodności. Jednak nie jest to jedyna przyczyna. Często jako motywację kobiety wymieniają także względy zdrowotne. Ponad połowa tych kobiet uważa stosowanie

metod antykoncepcji hormonalnej za nieuciążliwe. Jest to z pewnością, obok ich wysokiej skuteczności, ważny argument przemawiający za ich wyborem spośród innych dostępnych metod. W odpowiedziach badanych kobiet pojawiają się nieliczne uwagi na temat wysokiej ceny antykoncepcji hormonalnej i konieczności pamiętania o regularnym zażywaniu tabletek czy wymianie plastra, jako argumenty zniechęcające do wyboru tych metod. Brak regularności w dostarczaniu hormonów do organizmu kobiety znacznie obniża skuteczność w zakresie kontroli poczęć.

Analizy statystyczne wykonane pod kątem różnic w stosunku do własnego ciała między kobietami stosującymi i niestosującymi antykoncepcji hormonalnej wykazały istotne różnice tylko w wypadku zmiennej Kontrola Wagi. Wyższy wynik uzyskały kobiety stosujące antykoncepcję. Oznacza to, że lepiej oceniają wygląd tych części własnego ciała oraz jego aspektów, na które można wpływać w większym lub mniejszym stopniu poprzez ćwiczenia fizyczne lub dietę, mianowicie: budowę ciała, talię, uda, pośladki, biodra, nogi, brzuch, wagę, figurę i apetyt.

Można zatem stwierdzić, że kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną są bardziej zadowolone z niektórych aspektów własnego ciała. Oceniają bardziej korzystnie wymienione powyżej konkretne części własnego ciała oraz jego ogólne cechy niż kobiety niestosujące tej metody antykoncepcji. Kobiety, które stosują antykoncepcję hormonalną mają na celu przede wszystkim kontrolę własnej płodności. Z analizowanych odpowiedzi wynika, że spośród wszystkich dostępnych metod antykoncepcji, stosowanie środków hormonalnych daje im najwyższą pewność, że nie zajdą w nieplanowaną ciążę. Taka pewność może być bardzo ważna dla kobiet ze względu na wysokie poczucie bezpieczeństwa i kontroli jakie daje.

Wyższy wynik kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną w skali Kontrola Wagi można interpretować poprzez wykazanie podobnych mechanizmów leżących u podłoża obu tych form działania. Regularne zażywanie tabletek czy stosowanie plastrów antykoncepcyjnych jest konkretnym działaniem, które pomaga kontrolować poczęcia. W wypadku kontrolowania wagi jest podobnie. Aby uzyskać pożądaną przez siebie sylwetkę, kobiety zwracają uwagę na swoją dietę. Mogą upewnić się, czy dostarcza im ona odpowiedniej ilości energii, poprzez sprawdzanie zawartości tłuszczu i cukrów w spożywanych przez siebie pokarmach. Mogą również wykonywać odpowiednią liczbę i rodzaj ćwiczeń fizycznych, aby osiągnąć pożądaną sylwetkę. Zarówno w wypadku kontroli płodności, jak i wagi, kobiety mogą podejmować konkretne działania. Może to mieć zatem związek z ogólnym dążeniem do sprawowania kontroli nad własnym życiem. Większe zadowolenie kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną z aspektów ciała podlegających przynajmniej częściowej kontroli może również świadczyć o tym, że mają poczucie efektywności swoich zachowań w tym zakresie. Wymaga to jednak dalszych badań, w których warto by sprawdzić, czy stosowanie antykoncepcji hormonalnej jest powiązane z takim zmiennymi psychologicznymi jak umiejscowienie kontroli czy poczucie własnej skuteczności.

Natomiast jako najczęstszą przyczynę niestosowania tego typu środków badane kobiety wymieniały lęk o własne zdrowie i płodność. Istotnym wydaje się sprawdzenie, jakie są przyczyny tych obaw. Czy są one pochodną wiedzy naukowej lub może efektem jedynie zasłyszanych opinii innych osób lub mediów. Należy zaznaczyć, że według badań Szyper i Gotlib [11] większość młodych kobiet czerpie wiedzę na temat antykoncepcji z Internetu.

Jeśli spojrzeć na to zagadnienie z perspektywy oceny i zadowolenia z własnego ciała, należy zauważyć, że dla kobiet ważny jest ich własny wzorzec piękna i ciała idealnego oraz wzorzec reprezentowany przez ich partnera. Wyniki badań dowodzą, że u kobiet zadowolenie z życia seksualnego w największym stopniu zależy od tego, jak ich ciało i atrakcyjność seksualna postrzegane są przez partnera oraz od tego, jak ich zdaniem partner ocenia ich wygląd [12].

Zastanawiające jest zestawienie wiedzy oraz przekonań kobiet dotyczących wysokiej skuteczności antykoncepcji hormonalnej ze stosunkowo małą jej popularnością w zbadanej grupie młodych kobiet. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych w 2013 r. przez Wasilewicz i wsp. [13] na grupie 1200 młodych kobiet. Wśród nich tylko 13,6% wybrało tę metodę kontroli poczęć. Być może kluczowe dla niewybrania tej metody są względy psychologiczne. Lęk kobiet o własne zdrowie, obawa negatywnego wpływu na ich codzienne funkcjonowanie, zarówno fizyczne jak i psychiczne oraz być może chęć kobiet do zwiększenia odpowiedzialności za sprawy dotyczące antykoncepcji przez ich partnerów. Poczucie, że odpowiedzialność za kontrolę poczęć nie spoczywa tylko na jednej stronie, ale jest rozdzielona na oboje partnerów może być ważnym czynnikiem sprzyjającym większej satysfakcji ze związku.

W kontekście dostarczania kobietom wiedzy na temat antykoncepcji, seksualności oraz macierzyństwa, nie można zapomnieć o roli edukacji i kampanii społecznych. Warto zadbać, aby dostęp do rzetelnych i najnowszych informacji miały wszystkie kobiety. Szczególną uwagę należy zwrócić na osoby z grup podwyższonego ryzyka, jak np. nastolatki zagrożone możliwością przedwczesnego macierzyństwa. Przykładem takiego działania profilaktycznego, skierowanego właśnie do tej grupy, może być program oparty na dostarczaniu wiedzy i wsparciu terapeutycznym opracowany przez Cowley, Farley i Beamis [14]. Nie powinno się również zapominać o kobietach, które już stosują antykoncepcyjne środki hormonalne. Należy informować je o najnowszych wynikach badań z tego zakresu, przeciwwskazaniach oraz zaletach antykoncepcji hormonalnej, a także warto zachęcać je do samoobserwacji swojego organizmu, regularnych wizyt lekarskich i wykonywania badań [15].

WNIOSKI

Młode kobiety korzystają z antykoncepcji hormonalnej głównie jako metody kontrolowania płodności. W opisywanym badaniu korzysta z niej około 1/3 badanych. Dodatkowe korzyści zdrowotne wynikające z antykoncepcji

cji hormonalnej oraz brak uciążliwości w stosowaniu tej metody wydają się sprzyjać jej wyborowi.

Kobiety nie decydują się na korzystanie z hormonalnych środków antykoncepcyjnych głównie z powodów ideologicznych oraz z lęku o własne zdrowie i późniejszą płodność. Należałoby sprawdzić, skąd pochodzą takie obawy kobiet i jakie jest ich główne źródło wiedzy na temat antykoncepcji.

Analizy statystyczne wykonane pod kątem różnic w stosunku do własnego ciała między kobietami stosującymi i niestosującymi antykoncepcji hormonalnej, wykazały istotne różnice w odniesieniu do zmiennej Kontrola Wagi. Kobiety korzystające z hormonalnych środków antykoncepcyjnych osiągają wyższe wyniki na tej skali. Wydaje się, że można ten wynik interpretować jako chęć tych kobiet do posiadania kontroli zarówno w wypadku płodności, jak i własnej masy ciała. Zadowolenie czerpane z możliwości aktywnego działania na tych polach w celu osiągnięcia pożądanego efektu, może dawać ważne dla funkcjonowania psychicznego poczucie własnej sprawczości.

Interesujące wydaje się spojrzenie na stosowanie antykoncepcji hormonalnej jako na aspekt życia intymnego w związku oraz kwestię odpowiedzialności za poczęcia. Istotnym wydaje się także, sprawdzenie na ile ważne jest dla kobiet, aby ich partner również uczestniczył w kontrolowaniu płodności.

PIŚMIENNICTWO

1. Sobstyl M, Robak-Chołubek D, Jakiel G. Poza-antykoncepcyjne korzyści doustnej antykoncepcji. *Przegl Menopauz* 2007;3:180–184.
2. Trussel J, Guthrie K. Choosing a contraceptive: efficacy, safety and personal considerations. *Contraceptive Technology* 2007, 19–47.
3. Rutkowska A, Rolińska A, Milanowska J. et al. Metody zapobiegania ciąży w ocenie kobiet w wieku rozrodczym a deklarowana istotność wiary katolickiej – badania pilotażowe. *Med Og Nauk Zdr* 2012;18(2):113–117.
4. Mirucka B, Sakson-Obada O. Ja cielesne. Od normy do zaburzeń. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Sopot 2013.
5. Bauman Z. Ponowoczesne przygody ciała. In: Szpakowska M (ed.) *Antropologia ciała. Zagadnienia i wybór tekstów*. Wydawnictwo UW, Warszawa 2008, 95–102.
6. Buczkowski A. Społeczne tworzenie ciała. Płeć kulturowa i płeć biologiczna. Universitas, Kraków 2005.
7. Gubiec E, StetkiewiczLewandowicz A, Rasmus P, Sobów T. Problem ortoreksji w grupie studentów kierunku dietetyka. 2015;21(1):95–100.
8. Lech MM. Czy antykoncepcja hormonalna może być czynnikiem sprzyjającym zwiększeniu masy ciała u kobiet? *For Zab Metabol* 2011;2(1):27–33.
9. Lipowska M, Lipowski M. Polish normalization of the Body Esteem Scale. *Health Psychol Report* 2013; 1:72–81.
10. Grzybek A. Styl przywiązania a stosunek do własnego ciała i satysfakcja ze związku u kobiet. Wydział Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego (niepublikowana praca magisterska), Warszawa 2015.
11. Szyper A, Gotlib J. Próba porównania wiedzy postaw studentów dwóch wybranych uczelni wyższych na temat doustnej antykoncepcji hormonalnej. *Probl Pielęg*, 2011;19(1): 99–109.
12. Weaver AD, Byers ES. Eye of the beholder? Sociocultural factors in the body image and sexual well-being of heterosexual women. *Int J Sex Health* 2013;25(2):128–147.
13. Wasilewicz E, Barcika M, Chmiel-Perzyńska I, Derkacz M, Michałojć-Derkacz M, Nowakowski A. Stosowanie tabletek antykoncepcyjnych w grupie młodych kobiet. *Fam Med Prima Care Rev* 2013;2:200–201.
14. Cowley CB, Farley T, Beamis K. Brief Motivational and Narrative-based Interventions to Encourage Contraceptive Use Among Adolescents at High Risk for Early Childbearing. *Fam Syst Health* 2002;2:183–204.
15. Bińkowska M, Dębski R, Bednarowska-Flisiak A. Wiedza i opinie o antykoncepcji wśród kobiet polskich w wieku 45–54 lat. *Prz Menopauz* 2004;6:18–26.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Aleksandra Grzybek

Wydział Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego

ul. Stawki 5/7, 00-183 Warszawa

e-mail: aleksandrgrzybek12@gmail.com

Nadesłano: 25.05.2016

Zaakceptowano: 03.11.2016

MULTIMODALNE POTENCJAŁY WYWOŁANE U CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE W OCENIE PRZEBIEGU CHOROBY

MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN ASSESSMENT OF THE COURSE OF THE DISEASE

Beata Łabuz-Roszak¹, Magdalena Torbus², Katarzyna Kubicka-Bączyk², Agnieszka Machowska-Majchrzak², Agata Kierber³, Katarzyna Borucka³, Małgorzata Zellner³, Anna Starostak-Tatar², Krystyna Pierzchała²

¹Katedra I ZAKŁAD PODSTAWOWYCH NAUK MEDYCZNYCH, WYDZIAŁ ZDROWIA PUBLICZNEGO W BYTOMIU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

²KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII W ZABRZU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

³KOŁO STN PRZY KATEDRZE I KLINICE NEUROLOGII W ZABRZU, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Stwardnienie rozsiane (SM) to przewlekła zapalna, demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego, w której dochodzi do wieloogniskowego uszkodzenia tkanki nerwowej.

Cel pracy: Ocena przebiegu SM przy pomocy multimodalnych potencjałów wywołanych (PW).

Materiał i metody: Ocenie poddano 95 chorych (63 kobiet, 32 mężczyzn) na SM z nawracająco-zwalnającą postacią choroby w średnim wieku $36,4 \pm 10,4$ roku. Średni czas trwania choroby wynosił $4,6 \pm 7,4$ roku. Stopień niesprawności określony na podstawie skali EDSS wynosił $1,6 \pm 0,7$. W badanej grupie 48 chorych (50,5%) poddanych było leczeniu immunomodulacyjnemu. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie neurologiczne oraz badanie PW: VEP (wzrokowe potencjały wywołane), SEP (somatosensoryczne potencjały wywołane), endogenny potencjał P300. Dokonano oceny latencji załamków P100 (VEP), N9, N13, N20, P22 (SEP) oraz P300. Wyniki odniesiono do wartości referencyjnych dla Pracowni Badań Neurofizjologicznych Kliniki Neurologii w Zabrze. Badania kontrolne PW (II) przeprowadzono u 28 chorych (po 6–24 miesiącach).

Wyniki: Nieprawidłowy wynik VEP(I) stwierdzono u 80 chorych (84,2%), SEP(I) u 9 chorych (9,5%), P300(I) u 15 chorych (15,8%). Nieprawidłowy wynik badania kontrolnego VEP(II) – u 23 (82,1%) chorych, SEP(II) – u 1 chorego (3,6%), P300(II) – u 4 chorych (14,3%). Średnie wartości latencji badanych załamków w badaniu kontrolnym były wyższe, nie stwierdzono natomiast istotności statystycznej. Zaobserwowano korelację pomiędzy wartością EDSS a latencją N20 i P22. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy PW a wiekiem, czasem trwania choroby, liczbą rzutów oraz stosowanym leczeniem.

Wnioski: W dobie badań neuroobrazowych zastosowanie potencjałów wywołanych w diagnostyce i ocenie przebiegu stwardnienia rozsianego ma ograniczone znaczenie. Badania elektrofizjologiczne mogą być natomiast wykorzystane jako uzupełnienie badania klinicznego w celu potwierdzenia wieloogniskowości.

SŁOWA KLUCZOWE: multimodalne potencjały wywołane, stwardnienie rozsiane

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system with a multifocal damage.

The aim: The assessment of the MS course by multimodal evoked potentials (EP).

Material and methods: We evaluated 95 patients (63 female, 32 male) with relapsing-remitting MS in the average age of 36.4 ± 10.4 . The average disease duration was 4.6 ± 7.4 year. Among them, 48 patients (50.5%) were treated with immunomodulatory drugs. All patients underwent neurological examination and EP testing: VEP (visual evoked potentials), SEP (somatosensory evoked potentials), endogenous potential P300. The latencies of following waves were evaluated: P100 (VEP), N4, N9, N13, N20, P22 (SEP) and P300, with the reference values of the Neurophysiological Research Laboratory of the Department of Neurology in Zabrze.

Results: Abnormal VEP(I) was found in 80 patients (84.2%), SEP(I) in 9 patients (9.5%), P300(I) in 15 patients (15.8%). Abnormal result of the control research VEP (II) was found in 23 patients (82.1%), SEP(II) in 1 patient (3.6%), P300(II) in 4 patients (14.3%). The average values of the waves latencies in the control study were higher, however the statistical significance was not found. The correlation was observed between EDSS, and N20 and P22. No relationship was found between EP and age, disease duration, number of relapses and treatment.

Conclusions: In the era of neuroimaging, usage of EP in the diagnosis and assessment of MS is limited. Electrophysiological studies may be used in addition to the clinical examination to confirm the multifocal damage.

KEY WORDS: multimodal evoked potentials, multiple sclerosis

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SM – *sclerosis multiplex*) to przewlekła zapalna, demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego, na którą zapadają głównie ludzie młodzi. Za objawy choroby odpowiedzialny jest autoimmunologiczny proces demielinizacyjny, który obejmuje różne rejony ośrodkowego układu nerwowego. W zależności od umiejscowienia i mnogości ognisk uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) istnieje bardzo zróżnicowany obraz kliniczny i dynamika przebiegu SM. Do postawienia diagnozy konieczne jest uzyskanie obiektywnych dowodów rozsiania w czasie i przestrzeni. Badania diagnostyczne w postaci rezonansu magnetycznego (RM), badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) i potencjałów wywołanych (PW) mają wspomagać diagnozę SM. Jeśli zaś obraz kliniczny jest niewystarczający, stanowią kryterium niezbędne do rozpoznania [1, 2].

Badanie PW sprowadza się do rejestracji zmian bioelektrycznych układu nerwowego, jakie powstają w wyniku wywołania, tj. sprowokowania jego aktywności pod wpływem dokładnie określonych bodźców. Jest to praktycznie jedyny sposób umożliwiający przesledzenie drogi przepływu bodźca od receptora do właściwego obszaru kory mózgowej. Rejestracji zmian bioelektrycznych można dokonywać w różnych obszarach układu nerwowego (jego częściach obwodowych lub ośrodkowych). Nieprawidłowa odpowiedź wywołana umożliwia lokalizację uszkodzenia i może wykazać istnienie podklinicznych ognisk demielinizacyjnych. Stanowi to wówczas argument do przeklasyfikowania przypadków prawdopodobnego SM do klinicznie pewnego. Zalety PW to nieinwazyjność, czułość, powtarzalność oraz prosty sposób wykonania. Ich wadą jest mała swoistość [3]. Obecnie stosuje się rejestrację następujących PW: wzrokowych (VEP – *Visual Evoked Potentials*), somatosensorycznych (SEP – *Somatosensory Evoked Potentials*), słuchowych (BAEP – *Brain Auditory Evoked Potentials*) i ruchowych potencjałów wywołanych po stymulacji magnetycznej (MEP – *Motor Evoked Potential*).

Największe praktyczne znaczenie w diagnostyce stwardnienia rozsianego ma badanie VEP, co wynika z faktu, że nerwy wzrokowe (n. II) należą do struktur zajętych najwcześniej i najczęściej. W ocenie VEP u pacjentów z SM zwraca się przede wszystkim uwagę na wydłużenie latencji P100. Można również obserwować obniżenie amplitudy poniżej 5 μ V, zmieniony kształt odpowiedzi, różnicę latencji międzyocznej lub brak odpowiedzi [4]. Wydłużenie latencji P100 jako następstwo pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego utrzymuje się długo, mimo ustąpienia objawów klinicznych [5]. Świadczy to o stacjonarnym okresie procesu demielinizacji i może dotyczyć 70–80% chorych z niemymi klinicznie zmianami w nerwie wzrokowym [3]. Normalizacja w okresie remisji występuje jedynie u nie więcej niż 5% pacjentów. Częstość zmian VEP u pacjentów z SM jest różna (sięga nawet 96%) i wzrasta wraz z czasem trwania choroby. Badanie VEP może potwierdzić wielogniskowy charakter schorzenia, szczególnie w odniesieniu do innych objawów klinicznych [3, 6].

SEP rejestruje się znad kory czuciowej, po drażnieniu

nerwu obwodowego bodźcem elektrycznym, przy czym pobudzenie rozchodzi się wzdłuż sznurów tylnych do zakrętu zaśrodkowego kory czuciowej [3]. Kliniczna użyteczność SEP u pacjentów z SM sprowadza się do wykrywania uszkodzeń drogi czuciowej, szczególnie w tych przypadkach, w których wywiad i badanie neurologiczne na to nie wskazują [7]. Stymulując nerw pośrodkowy w nadgarstku, rejestrujemy odpowiedź składającą się z kilku załamek: załamek N20 i P22 pochodzą z pierwotnej kory czuciowej (rejestrujemy je nad dolną częścią zakrętu zaśrodkowego), N13 - z rogu tylnego odcinka C rdzenia kręgowego, N9 – rejestrujemy znad splotu barkowego [8]. Bardziej czułym parametrem niż określanie poszczególnych latencji jest ośrodkowy czas przewodzenia (CCT – *Central Conduction Time*). Jest to różnica między odpowiedzią korową a rdzeniową (różnica między załamekami N20 i N13). Dla nerwu pośrodkowego wynosi on około 5,5 ms [7].

Częstość nieprawidłowych SEP sięga 84% u chorych na SM z objawami czuciowymi i u ponad 50% u pacjentów bez takich zaburzeń [3]. W badaniu Chiappy nieprawidłowe SEP przy stymulacji nerwu pośrodkowego wykazano u 69% chorych na SM z zaburzeniami czucia oraz u 51% chorych bez zaburzeń czucia [9]. SEP pozwalają na wykrywanie umiejscowionych ognisk demielinizacyjnych w rdzeniu szyjnym, zarówno w przypadku rzutów objawiających się zaburzeniami czucia, w okresach remisji, jak i w przypadkach bez towarzyszących objawów klinicznych [10].

Charakterystycznym elementem obrazu klinicznego SM są zaburzenia poznawcze. Jedną z przyczyn upatruje się w zaburzeniach przewodzenia neuronalnego spowodowanego procesem demielinizacyjnym. Podkreśla się, że spowolnienie psychoruchowe może być również efektem zarówno strukturalnego, jak i funkcjonalnego przerwania połączeń korowo-podkorowych mózgu. Najlepiej poznany i najczęściej wykorzystywany w praktyce klinicznej do oceny wysiłku intelektualnego, obejmującego funkcje procesów pamięci, podejmowania decyzji i uwagi jest endogenne potencjał P300 [11].

Dla wywołania potencjału P300 stosowana jest najczęściej stymulacja dźwiękowa- zadaniem pacjenta jest zwracanie uwagi na bodźce odróżniające się od tła. Wynik zliczania tych bodźców świadczy o stopniu skupienia uwagi pacjenta. Załamek P300 rejestrujemy z okolicy centralno-ciemieniowej; w jego wytworzeniu bierze udział wiele korowych i podkorowych struktur neuronalnych [12]. Pomimo tego że potencjały P300 charakteryzują się dużą zmiennością i wrażliwością na występowanie artefaktów, liczne badania z wykorzystaniem potencjałów wywołanych wykazały korelację między patologią w zakresie potencjału P300 a obniżeniem możliwości intelektualnych widocznych w testach psychologicznych [13].

Celem pracy była ocena przebiegu SM przy pomocy wybranych multimodalnych potencjałów wywołanych (PW).

MATERIAŁ I METODY

Badani rekrutowani byli spośród chorych leczonych na SM w Przyklinicznej Poradni Neurologicznej przy Katedrze i Klinice Neurologii w Zabrze. Badania przeprowadzono w latach 2012–2014.

Tabela I. Średnie wartości latencji PW w badanej grupie chorych na SM

Latencja	Badanie I (N=98) X±SD	Badanie II (N=28) X±SD	P*
P300 [ms]	345,3±42,2	353,2±33,2	NS (0,659)
P100 PO1[ms]	125,4±23,9	135,2±32,8	NS (0,066)
P100 PO2 [ms]	124,4±23,7	135,4±32,7	NS (0,066)
P100 LO1 [ms]	126,9±23,7	138,8±27	0,048
P100 LO2 [ms]	127,1±22,8	135,8±25,2	NS (0,085)
SEP N4 [ms]	5,7 ±1,5	5,7±1,4	NS (0,330)
SEP N9 [ms]	9,5 ±0,9	9,4±1,0	NS (0,300)
SEP N13 [ms]	14,3 ±1,4	13,5±0,6	NS (0,201)
SEP N20 [ms]	19,7 ±2,1	20±0,99	NS (0,383)
SEP P22 [ms]	24,2±1,9	24±1,9	NS (0,724)
Interlatencja N13-N20 [ms]	5,4±5	6,5±5	NS (0,654)

*Test t-Studenta

P300 – endogenny potencjał wywołany; P100 – potencjał P100 (VEP); PO1, PO2 - stymulacja oka prawego, rejestracja w punktach potylicznych O1 i O2; LO1, LO2 - stymulacja oka lewego, rejestracja w punktach potylicznych O1 i O2; SEP – somatosensoryczne potencjały wywołane

Kryteria włączenia były następujące: wiek powyżej 18 rż, SM rozpoznane na podstawie kryteriów Mc Donalda (2010), zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia obejmowały: współtowarzyszącą inną chorobę OUN, umiarkowaną i znaczną niesprawność (EDSS>5 pkt), inna niż nawracająco-zwalniająca postać SM.

U każdego chorego przeprowadzono dokładny wywiad przy pomocy autorskiego kwestionariusza. Pytania dotyczyły wieku, przebiegu choroby (czas trwania, liczba rzutów, prowadzone leczenie, choroby towarzyszące). Następnie przeprowadzono badanie neurologiczne połączone z oceną niesprawności przy pomocy skali EDSS (*Expanded Disability Status State*).

Badanie PW przeprowadzono w Przyklinicznej Pracowni Badań Neurofizjologicznych (przy Katedrze i Klinice Neurologii w Zabrze) przy pomocy aparatu Neuro-MEP-4 firmy Neurosoft® stosując elektrody powierzchniowe płytkowe. Każdy z pacjentów włączonych do projektu miał wykonane badanie potencjałów wywołanych: wzrokowych (VEP), somatosensorycznych (SEP) i związanych ze zdarzeniem poznawczym (P300) zgodnie z obowiązującym w pracowni protokołem. Dokonano oceny latencji załamek P100 (VEP), N9, N13, N20, P22 (SEP) oraz P300. Oceniono również ośrodkowy czas przewodzenia (CCT; interlatencja N13-N20)

W badaniu endogennego potencjału wywołanego P300 wykorzystano bodziec słuchowy – badany miał za zadanie liczyć bodźce znaczące, wyróżnione (65 dB nHL, 2000 Hz), przypadkowo rozmieszczone wśród bodźców obojętnych o odmiennych parametrach (65 dB nHL, 1000 Hz).

Badanie PW wykonano w temperaturze otoczenia 21–24° C, po odpoczynku, około 3–4 h po posiłku [13].

Wyniki odniesiono do wartości referencyjnych dla Pracowni Badań Neurofizjologicznych Kliniki Neurologii w Zabrze. Badania kontrolne PW (II) przeprowadzono u 28 chorych (po 6–24 miesiącach).

Badanie miało charakter nieinwazyjny, nie wymagało zgody komisji bioetycznej.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy pomocy programu komputerowego Excel 2007 oraz STATISTICA 9.0, Stat Soft Polska. Wynik uznano za istotny statystycznie, jeżeli uzyskany poziom istotności *p* był mniejszy lub równy 0,05. W opisie danych podano standardowe parametry statystyczne: liczebność, średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe. Wykorzystano następujące testy: test Kołomogorova-Smirnova, test t-Studenta, test U Manna-Whitney'a oraz test Spearmana.

WYNIKI

Ocenie poddano 95 chorych (63 kobiet, 32 mężczyzn) na SM z nawracająco-zwalniająca postacią choroby w średnim wieku 36,4±10,4 roku. Średni czas trwania choroby wynosił 4,6±7,4 roku (czas od pierwszych objawów klinicznych). Stopień niesprawności określony na podstawie skali EDSS wynosił 1,6±0,7. W badanej grupie 48 chorych (50,5%) poddanych było leczeniu immunomodulacyjnemu (40 osób otrzymywało interferon beta 1b, zaś 8 osób octan glatirameru). Wskaźnik liczby rzutów (liczba rzutów na rok) wynosił 1,1±0,5.

Nieprawidłowy wynik VEP (I) stwierdzono u 80 chorych (84,2%), SEP (I) u 9 chorych (9,5%), P300 (I) u 15 chorych (15,8%).

Nieprawidłowy wynik badania kontrolnego VEP (II) wykazano u 23 (82,1%) chorych, SEP (II) – u 1 chorego (3,6%), P300 (II) – u 4 chorych (14,3%).

Średnie wartości latencji większości badanych załamek w badaniu kontrolnym były wyższe, natomiast jedynie dla wartości latencji załamek P100 O1 oka lewego zaobserwowano istotną statystycznie różnicę (tab. I).

Analiza zależności pomiędzy stopniem niesprawności a wynikiem PW wykazała istotną statystycznie korelację jedynie pomiędzy wartością EDSS a latencją N20 i P22.

Tabela II. Wartości referencyjne dla ocenianych PW Pracowni Badań Neurofizjologicznych Kliniki Neurologii w Zabrze.

Latencja	X ± SD
P300 [ms]	320 ± 40
P100 PO1 [ms]	98,75 ± 5,1
P100 PO2 [ms]	98,75 ± 5,5
P100 LO1 [ms]	100,2 ± 6,35
P100 LO2 [ms]	99,25 ± 5,2
SEP N4 [s]	4,5 ± 1,5
SEP N9 [s]	7,44 ± 12,24
SEP N13 [s]	10,27 ± 18,31
SEP N20 [s]	14,88 ± 23,64
SEP P22 [s]	19,98 ± 27,18

P300 – endogenny potencjał wywołany; P100 – potencjał P100 (VEP); PO1, PO2 - stymulacja oka prawego, rejestracja w punktach potylicznych O1 i O2; LO1, LO2 - stymulacja oka lewego, rejestracja w punktach potylicznych O1 i O2; SEP – somatosensoryczne potencjały wywołane

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wartościami latencji analizowanych załamków PW a wiekiem, czasem trwania choroby, liczbą rzutów oraz stosowanym leczeniem.

DYSKUSJA

Potencjały wywołane mają ważne znaczenie rokownicze w przypadku konwersji pierwszego incydentu izolowanych objawów (CIS) do klinicznie pewnego SM [14]. Wtedy badanie PW jest przydatne w wykrywaniu niemych klinicznie ognisk demielinizacyjnych. Wykazano, że nieprawidłowy wynik PW we wczesnej fazie choroby wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju klinicznie pewnego SM [15].

Wzrokowe potencjały wywołane (VEP) oceniają przewodzenie w drogach wzrokowych – od siatkówki do I-rzędowej i kojarzeniowej kory wzrokowej. W kryteriach Mc Donalda z 2001 roku poza rezonansem magnetycznym i badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego były narzędziem służącym do pewnego rozpoznania SM. Obecnie dalej są uważane za badanie kluczowe dla rozpoznania. Najbardziej interesujący komponent – P100 poza schorzeniami demielinizacyjnymi – ulega wydłużeniu również w wielu innych schorzeniach, np. w zaciemieniu, niedokrwieniu siatkówki, niedokrwieniu nerwu wzrokowego, leukodystrofii, cukrzycy i innych, stąd ważny jest odpowiedni dobór pacjentów do projektu.

Stwierdzenie demielinizacji w nerwach wzrokowych jest istotną informacją umożliwiającą rozpoznanie SM. Chociaż VEP nie dają nam jednoznacznej informacji co do etiologii uszkodzenia, to czułość tej metody w wykrywaniu uszkodzeń drogi wzrokowej jest wysoka. W niniejszej pracy odnotowano wydłużenie latencji załamka P100 w pierwszym badaniu oraz wzrost w badaniu kontrolnym. Jest to zgodne z badaniami dynamicznymi dostępnymi w piśmiennictwie, gdzie również obserwuje się stały, powolny wzrost latencji

P100 już po rocznej obserwacji [15, 16]. W badaniu Kuczko-Piekarskiej i wsp. [16], w którym pacjenci, podobnie jak w niniejszej pracy, byli leczeni interferonem b oraz octanem glatirameru, stwierdzono, że u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem VEP w większym odsetku niż u pozostałych występowały rzuty w trakcie kuracji immunomodulującej oraz progresja niepełnosprawności ruchowej. Ponadto w w/w badaniu chorzy z prawidłowym wynikiem VEP odnieśli największą korzyść z zastosowanej terapii. Natomiast u chorych z nieprawidłowym wyjściowym P100 występowały częstsze rzuty w trakcie terapii immunomodulującej oraz progresja niepełnosprawności ruchowej. W niniejszej pracy nie stwierdzono korelacji między stopniem niesprawności a wynikiem PW (może to wiązać się z faktem, iż kontrolne badanie wykonano u zbyt małej grupy chorych). Ponadto nie stwierdzono zależności pomiędzy liczbą rzutów a wartościami latencji ocenianych potencjałów.

Z kolei somatosensoryczne potencjały wywołane (SEP) rejestrują odpowiedź czuciową generowaną na poziomie nerwów obwodowych, spłotów, rdzenia kręgowego, struktur podkorowych i kory po stymulacji włókien ruchowo – czuciowych nerwów obwodowych. SEP służą do oceny dynamiki SM oraz są przydatne w wątpliwych przypadkach SM, szczególnie przy podejrzeniu ogniska w rdzeniu. Parametrem ocenianym w pracy był głównie ośrodkowy czuciowy czas przewodzenia – różnica między komponentami N13 a N20 (czas między odpowiedzią z poziomu C7 rdzenia a korą mózgu).

W piśmiennictwie wykazano, że chorzy z CIS i nieprawidłowym wynikiem SEP są 3-krotnie bardziej narażeni na rozwój klinicznie pewnego SM [17–19]. W badaniu Kuczko-Piekarskiej i wsp. [20] wykazano, że nieprawidłowy wyjściowy wynik SEP wiąże się z szybszym postępem niepełnosprawności, pojawieniem się nowych ognisk demielinizacji i dwukrotnie częstszym wystąpieniem rzutu choroby w trakcie leczenia. W niniejszym badaniu wykazano istotną statystycznie korelację między stopniem niepełnosprawności (EDSS) a latencją załamków korowych N20 i P22. U nielicznych chorych w niniejszym badaniu parametr ten był nieprawidłowy (badanie I – 9,5%, badanie II – 3,6% chorych). Jednak na uwagę zasługuje fakt, że tak jak w pierwszym badaniu średni ośrodkowy czas przewodzenia mieścił się w granicy normy (5,4 ms), tak w badaniu kontrolnym wykazywał tendencję do wydłużania się (6,5 ms).

Metodą neurofizjologiczną służącą ocenie funkcji poznawczych jest badanie endogennych potencjałów wywołanych (ERP – *Event Related Potentials*). Metoda ta polega na rejestracji potencjałów bioelektrycznych z powierzchni czaszki po uprzedniej stymulacji badanego bodźcami zewnętrznymi (słuchowymi, wzrokowymi lub somatosensorycznymi). Najlepiej poznanym i najczęściej wykorzystywanym w praktyce klinicznej jest potencjał P300 będący miarą wysiłku intelektualnego, obejmującego funkcje procesów pamięci, podejmowania decyzji i uwagi. Wydłużenie latencji P300 opisywano w chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona, bólach głowy, chorobach psychicznych, padaczce, a także w SM.

W niniejszym badaniu nieprawidłowy wynik P300 wykazano u około 15% chorych zarówno w pierwszym, jak i kontrolnym badaniu. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa. W ostatnio przeprowadzonych badaniach Pokryszko-Dragan i wsp. stwierdzili wydłużenie średniej latencji P300 i obniżenie amplitudy P300 u badanych chorych z CIS oraz z rozpoznany klinicznie pewnym SM w odniesieniu do grupy kontrolnej [21–23]. Podobne wyniki uzyskali również inni autorzy [24, 25].

W niniejszym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnią latencją P300 w pierwszym badaniu i badaniu kontrolnym. Może wynikać to z faktu, iż czas obserwacji był stosunkowo krótki (do 2 lat). Natomiast niektórzy autorzy wykazali zależność pomiędzy wartością latencji załamka P300 a czasem trwania choroby u chorych na SM [26, 27].

PODSUMOWANIE

W dobie badań neuroobrazowych zastosowanie potencjałów wywołanych w diagnostyce i ocenie przebiegu stwardnienia rozsianego ma ograniczone znaczenie. Badania elektrofizjologiczne mogą być natomiast wykorzystane jako uzupełnienie badania klinicznego w celu potwierdzenia wieloogniskowości. Ocena potencjałów wywołanych może być kluczowa przy właściwym doborze odpowiedniego modelu leczenia. Cykliczne monitorowanie PW jest również ważne w ocenie postępu choroby oraz w prognozowaniu skuteczności zastosowanej terapii [28–32].

PIŚMIENNICTWO

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Ziółkiewicz J, Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. *Neuroskop* 2011;13:112-119.
- Zielińska M. Potencjały wywołane w diagnostyce stwardnienia rozsianego. *Pol Prz Neurol*. 2005;3:106-113.
- Davidson AW, Scott RF, Mitchell KW. The effect of contrast reduction on pattern-reversal VEPs in suspected multiple sclerosis and optic neuritis. *Doc Ophthalmol*. 2004;109(2):157-161.
- Martinelli V, Comi G, Filippi M. et al. Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up. *Acta Neurol Scand*. 1991;84:231–236.
- Diem R, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci*. 2003;10(1):67–70.
- Misco G, Guastamacchia G, Priamo L, Bando S, Mauro A. Are the neurophysiological techniques useful for the diagnosis of diaphragmatic impairment in multiple sclerosis (MS)? *Clin Neurophysiol*. 2003;114(1):147–153.
- Gobbele R, Waberski TD, Dieckhofer A et al. Patterns of disturbed impulse propagation in multiple sclerosis identified by low and high frequency somatosensory evoked potential components. *J Clin Neurophysiol*. 2003; 20 (4): 283-290.
- Chiappa KH Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1988;6:861-879.
- O'Connor PW, Tansey CM, Detsky AS, Mushlin AI, Kucharczyk W. The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:140-144.
- Chudzik W, Przybyła M, Kaczorowska B, Chmielewski H. Potencjał P300 w diagnostyce zaburzeń poznawczych. *Wiad Lek*. 2004;7-8:356-359.
- Szabela D.A. Potencjały wywołane w praktyce lekarskiej. *Łódzkie Towarzystwo naukowe, Łódź* 1999, 203-221.
- Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-related potential P-300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol* 1992;49:44-50.
- Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV et al. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:58-65.
- Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1720-1725.
- Kuczko-Piekarska E, Niezgodzińska-Maciejek A, Maciejek Z, Wawrzyniak S. Znaczenie prognostyczne wzrokowego potencjału wywołanego w terapii immunomodulującej stwardnienia rozsianego. *Aktualn Neurol* 2012;12(1):26-29.
- Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 1987;37:1754-1761.
- Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci*. 1988;83:191-210
- Matthews WB, Wattam-Bell JRB, Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:303-307.
- Kuczko-Piekarska E, Niezgodzińska-Maciejek A, Maciejek Z, Wawrzyniak S. Czy somatosensoryczne potencjały wywołane mogą być wskaźnikiem rokowniczym u chorych na stwardnienie rozsiane poddanych kuracji immunomodulującej? *Aktualn Neurol* 2012;12(1):22-25.
- Pokryszko-Dragan A, Dziadkowiak E, Zagrajek M, Slotwinski K, Gruszka E, Bilinska M, Podemski R. Cognitive performance, fatigue and event-related potentials in patients with clinically isolated syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;149:68-74
- Pokryszko-Dragan A, Zagrajek M, Slotwinski K, Bilinska M, Gruszka E, Podemski R. Event-related potentials and cognitive performance in multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurol Sci* 2016;37(9):1545-1556.
- Pokryszko-Dragan A, Zagrajek M, Slotwinski K, Gruszka E, Bilinska M, Podemski R. Neuropsychological testing and event-related potentials in the assessment of cognitive performance in the patients with multiple sclerosis - a pilot study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111:503–506.
- Ivica N, Titlic M, Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. *Acta Inform Med*. 2013;21(3):205-207.
- Sundgren M, Nikulin VV, Maurex L, Wahlin L, Piehl F, Brismar T. P300 amplitude and response speed relate to preserved cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:689-697.
- Elger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB, Evers S. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis—a cross-sectional study. *J Neurol Sci*. 2002;205:35-40.
- Piras MR, Magnano I, Canu ED et al.. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:878-885.

28. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard JM, Dive D. Do evoked potentials contribute to the functional follow-up and clinical prognosis of multiple sclerosis? *Acta Neurol Belg.* 2016 May 19. [Epub ahead of print]
29. Magnano I, Pes GM, Cabboi MP et al. Comparison of brainstem reflex recordings and evoked potentials with clinical and MRI data to assess brainstem dysfunction in multiple sclerosis: a short-term follow-up. *Neurol Sci.* 2016;37(9):1457-1465.
30. Ohnari K, Okada K, Takahashi T, Mafune K, Adachi H. Evoked potentials are useful for diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2016;364:97-101.
31. Leocani L, Rocca MA, Comi G. MRI and neurophysiological measures to predict course, disability and treatment response in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):243-253.
32. Schlaeger R, Hardmeier M, D'Souza M, Grize L, Schindler C, Kappos L, Fuhr P. Monitoring multiple sclerosis by multimodal evoked potentials: Numerically versus ordinaly scaled scoring systems. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1864-1871.

ADRES KORESPONDENCYJNY:

Beata Łabuz-Roszak

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych,

Wydział Zdrowia Publicznego SUM

ul. Piekarska 18 Bytom

tel. 605097110

e-mail: broszak@sum.edu.pl

Nadesłano: 23.09.2016

Zaakceptowano: 18.01.2017

STUDY OF MOTIVATIONAL FACTORS IN DOCTORS IN RESPECT OF HEALTHCARE QUALITY IMPROVEMENT

BADANIE CZYNNIKÓW MOTYWACYJNYCH W KONTEKŚCIE POPRAWY JAKOŚCI OPIEKI MEDYCZNEJ ŚWIADCZONEJ PRZEZ LEKARZY

Vladyslav A. Smiiianov¹, Olga I. Smiiianova¹, Tetiana S. Gruzieva², Liudmyla Vygivska³, Lesia A. Rudenko⁴

¹SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

²BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KIEV, UKRAINE

³KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, KHARKIV, UKRAINE

⁴PUBLISHING SCIENTIFIC MEDICAL JOURNALS ALUNA, KONSTANCIN-JEZIORNA, POLAND

ABSTRACT

Introduction: The article presents the results of a survey among doctors with different certification categories and experience who work at inpatient and outpatient departments of Sumy healthcare institutions, in respect of the main factors that motivate them to provide quality healthcare.

The aim of the study is to identify the factors that may be used as motivators to improve healthcare quality in terms of medical staff in order to ensure system construction of motivational component of healthcare quality management ("incentive picture").

Materials and methods: We conducted a survey among physicians working at inpatient and outpatient departments. A total of 167 respondents were interviewed. The obtained results were processed using OCA-program.

Conclusions: We have found an association between the salary level and certification category of a physician. Despite heavy workload, most doctors were willing to work harder and better for some additional payment. Even though financial satisfaction was low, most doctors did not agree to change their profession for a more payable one. The study revealed that, in doctors' opinion, the introduction of incentive system in healthcare institutions was necessary to provide quality healthcare. Regardless of length of service and workplace, two of the main motivational factors for doctors were moral satisfaction from work and respect of people.

KEY WORDS: medical care quality, healthcare institution, factors of motivation.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 27-31

INTRODUCTION

After having analyzed its own health management policy, WHO established the priority of quality for healthcare policy in member countries. Targets have been formulated in the global strategy of WHO Regional Office for Europe "Health21: Health for all in the 21st century" concerning development and implementing of national mechanisms for providing continuous monitoring of healthcare quality improvement in all countries. The Charter on Reforming Health Care, adopted at Ljubljana Health Ministers Conference in 1996, defined continuous improvement of healthcare quality and efficiency as one of the main principles of healthcare reforming. Nowadays, the goal of innovative transformations in the healthcare system may be primarily represented by creating effective mechanisms of government regulation of healthcare quality by means of healthcare system reconstruction and formation of methodological and informational doctrine of healthcare quality development. The basis of improvement of healthcare quality, in addition to standardization, licensing, and accreditation, is constituted by motivation of healthcare workers to provide high-quality healthcare service [1, 2].

Motivation means stimulation to action by means of a certain motive or several motives, which is a procedure of choosing among different possible actions that define the purposefulness of subjects' behavior. The concept of motivation characterizes content and strength of the motives [3].

Involving staff in the management of healthcare quality and, consequently, phasing out the inspection control in favor of self-control are achieved by means of formation of adequate level of staff motivation. The motivation is set through teaching the staff to manage healthcare quality and through moral and financial incentives.

The issues of medical staff motivation were addressed by B. Lemishko, I. Martyniuk [4], T. A. Lievens [5], D. Gzirishvili [6], W. Van Lerberghe [7], O. Adams, V. Hicks [8], Sh. Ritchie, P. Martin [9].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study is to identify the factors that may be used as motivators to improve healthcare quality in terms

of medical staff in order to ensure system construction of motivational component of healthcare quality management (“incentive picture”).

MATERIALS AND METHODS

We conducted a study among physicians working at inpatient and outpatient departments of Sumy healthcare institutions in April 2016. The study aimed at identifying the main motivational factors of healthcare quality improvement among physicians of HCIs in Sumy. A total of 167 respondents were interviewed. The obtained results were processed using OCA-program.

RESULTS AND DISCUSSION

According to occupational groups and workplace, the physicians who participated in the study were distributed as follows: narrow field experts working at polyclinics – 83 (49.7%), physicians at surgical inpatient departments – 37 (22.15%), general practitioners of family medicine and primary care physicians – 27 (16.18%), physicians at therapeutic inpatient departments – 12 (7.18%) and primary care pediatricians – 8 (4.79%).

According to the total length of service, the group of doctors participating in the study was distributed as follows:

- among physicians with 5 years' experience, 15.38% were general practitioners of family medicine; 7.69% were primary care pediatricians; 46.16% – narrow field experts at polyclinics; 30.77% – doctors at surgical inpatient departments;
- among physicians with 6 to 10 years' experience, 18.75% worked as general practitioners of family medicine; 56.25% were narrow field experts at polyclinics; 12.47% – doctors at therapeutic inpatient departments; 12.53% – doctors at surgical inpatient departments;
- among physicians with 11 to 15 years' experience, 40.00% were narrow field experts at polyclinics; 60.00% – doctors at surgical inpatient departments;
- among physicians with more than 15 years' experience, 21.27% worked as general practitioners of family medicine; 6.06% were primary care pediatricians; 42.45% – narrow field experts at polyclinics; 12.09% – doctors at therapeutic inpatient departments; 18.13% – doctors at surgical inpatient departments.

The distribution of doctors by qualification categories and workplace was as follows:

- without certification category: general practitioners of family medicine – 15.79%; primary care pediatricians – 5.26%; narrow field experts at polyclinics – 52.63%; physicians at therapeutic inpatient departments – 5.26%; physicians at surgery inpatient departments – 21.06%;
- with certification category II: general practitioners of family medicine – 16.67%; narrow field experts at polyclinics – 50.00%; physicians at therapeutic inpatient departments – 8.33%; physicians at surgery inpatient departments – 25.00%;
- with certification category I: general practitioners of family medicine – 10.11%; primary care pediatricians

- 9.09%; narrow field experts at polyclinics – 63.64%; physicians at surgery inpatient departments – 17.16%;
- with the highest certification category: general practitioners of family medicine – 22.00%; primary care pediatricians – 4.00%; narrow field experts at polyclinics – 32.00%; physicians at therapeutic inpatient departments – 16.00%; physicians at surgery inpatient departments – 26.00%;

Among all the interviewed physicians, 107 subjects (64.07%) worked for a regular rate of pay, 35 (20.96%) – for more than the rate and 25 physicians (14.97%) – for less than the rate.

The survey results demonstrated that the doctors, who did not have a certification category, more often worked for more than one time regular rate (53 subjects or 31.73%); those, who had the highest certification category, worked for one time regular rate more often (127 subjects or 76.04%).

The majority of respondents (55.09%) were contented with their living conditions and material support at the workplace, but 44.91% were not satisfied with their existing conditions. At the same time, doctors who did not have a certification category (42.11%) or had certification category II (33.33%) were less contented with the workplace conditions than those having certification category I (54.55%) or the highest certification category (76.05%).

The study showed that 11.94% of doctors had salary of 1,000 to 1,500 UAH; 47.76% earned 1,501 to 2,000 UAH; 31.34% of doctors had salary of 2,001 to 3,000 UAH; 8.96% of physicians who participated in the study had more than 3,001 UAH for salary. The average salary of health workers in 2012 in Ukraine amounted to 2,201 UAH, which was 37% less than the average salary in the industry sector, 63% less than that in the financial sector, and 13% less than that of educators.

The analysis demonstrated an association between the salary level and certification category of a physician: 94.74% of physicians having no certification category, 83.33% having certification category II and 54.55% having certification category I had their salaries up to 2,000 UAH. Only 24% of physicians with the highest certification category earned more than 3,000 UAH. The analysis showed:

- among physicians with 5 years' experience, 23.08% earned up to 1,500 UAH; 69.23% – 1,501–2,000 UAH; 7.69% – 2,001–3,000 UAH;
- among physicians with 6 to 10 years' experience, 25.00% had salaries of 1,000 to 1,500 UAH; 62.5% – 1,501 to 2,000 UAH; 12.50% – 2,001 to 3,000 UAH;
- among physicians with 11 to 15 years' experience, 60.00% had salaries of 1,501 to 2,000 UAH; 40.00% – 2,001 to 3,000 UAH;
- among physicians with more than 15 years' experience, 3.03% earned 1,000 to 1,500 UAH; 30.30% – 1,501–2,000 UAH; 48.48% – 2,001–3,000 UAH; 18.18% – had more than 3,001 UAH.

92.22% of the physicians surveyed indicated that the actual rate of their pay did not correspond to their workload, and only 7.46% of subjects were contented with their wages.

Being asked “What salary do you consider fair for you?”, 82 respondents (49.10%) replied that pays of above 5,000

UAH were to be fair; 73 (43.72%) of physicians believed that 5,000 UAH was enough; 12 (7.18%) answered that they considered 3,000 UAH a fair salary.

There was a difference in the assessment of fair wages depending on the doctors' length of service. Most of the doctors (61.54%) with up to 5 years' experience, 43.75% of doctors with 6 to 10 years' experience, 37.70% of doctors with 11 to 15 years' experience and 48.47% of doctors with more than 15 years' experience considered 5,001 UAH to be a fair salary. A salary of 3,000 UAH was acceptable for: 15.38% of doctors with up to 5 years' experience, 6.25% of doctors with 6 to 10 years' experience, 20.01% of doctors with 11 to 15 years' experience and 4.02% of doctors with more than 15 years' experience.

Being certificated also determined doctors' approach to defining the amount of a fair salary (Table I).

Analyzing the data presented in Table I, we can establish that altogether with increasing medical experience and

Table I. Desired salary depending on certification category (%).

Category /Salary level (UAH)	3,000 UAH	5,000 UAH	More than 5,000 UAH	Other
No (n = 42)	15.79	21.05	57.89	5.26
II (n = 50)	8.33	54.55	45.45	8.33
I (n = 45)	0.00	50.00	33.33	0.00
Highest (n = 30)	4.29	48.00	32.00	5.71

getting regular categories, the demands for pay rates get reduced and doctors get accustomed to low salaries

Being asked "Do you get additional payment for high-quality performance?"; 146 (87.42%) of subjects responded negatively; 21 (12.58%) said that they had additional payment for quality.

Physicians with up to 5 years' experience did not get any additional payments at all for their high-quality performance. At the same time, the portion of doctors with considerable length of service, who got additional payments, made up only 16.95%. These data show that HCIs virtually lack a system of material incentives for quality of healthcare.

Despite heavy workload, the vast majority of doctors – 144 (86.23%) – were willing to work harder for additional payments; only 23 (13.77%) of respondents did not want to work more.

The study results make it possible to determine the motivational factors for choosing medical profession (Figure 1).

59.70% of physicians indicated that they worked as doctors because they had a desire to help people; 40.30% of subjects worked for professional interest; 37.31% – for making themselves useful and needed; 31.34% said that they gained the opportunity to help in treating relatives and loved ones; 29.85% – to obtain material benefits. Other answers amounted up to 25%: these were social status; job stability; public recognition and respect for the profession; opportunities for self-fulfillment and creativity.

Even though the financial support was at the low level, the majority of surveyed (122 subjects – 73.05%) did not agree to change their profession for a more payable one. 45 doctors (26.95%) agreed to change their profession for a more payable one.

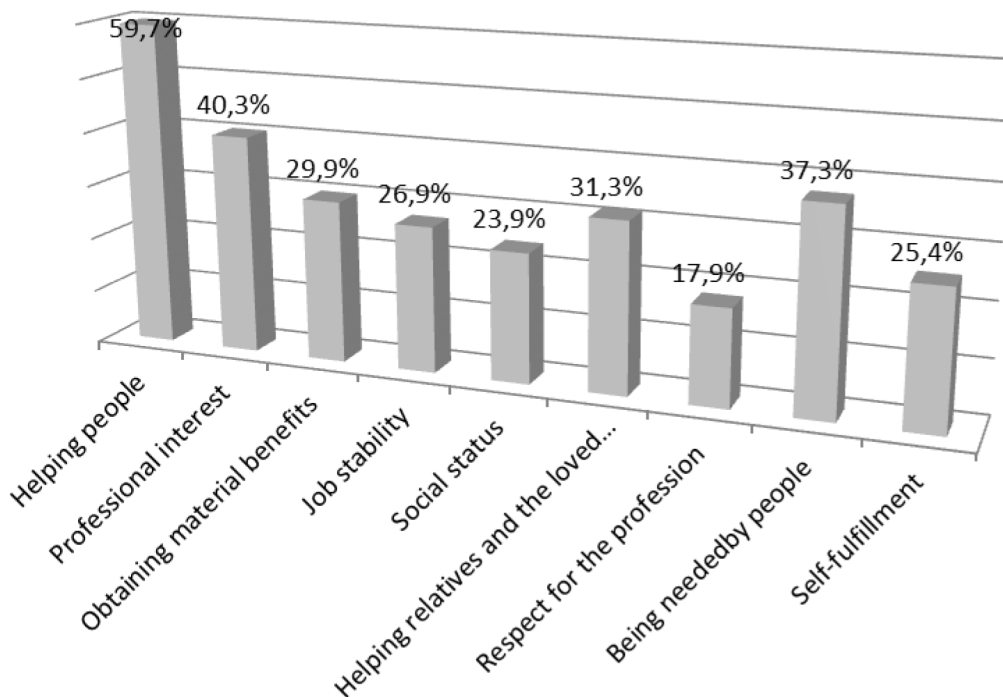


Fig. 1. Motivational factors for choosing medical profession (%)

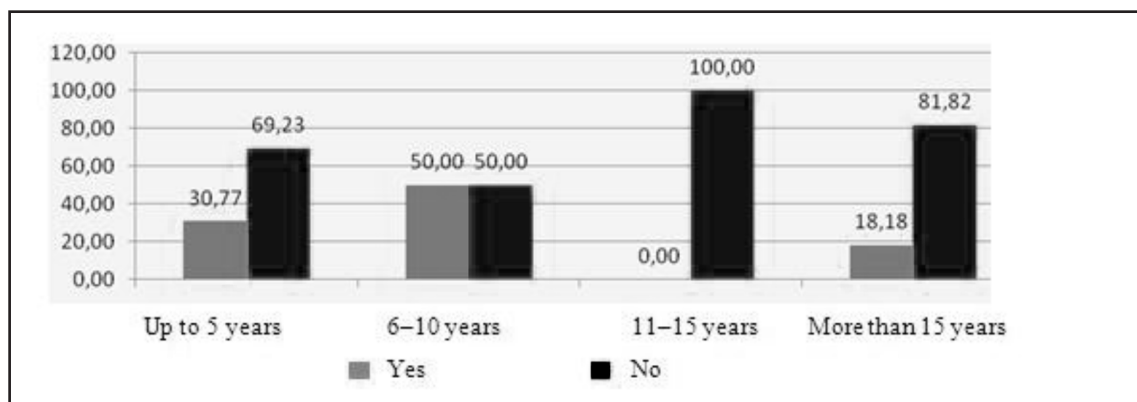


Fig. 2. Willing to change profession for a more payable one depending on the length of service (%).

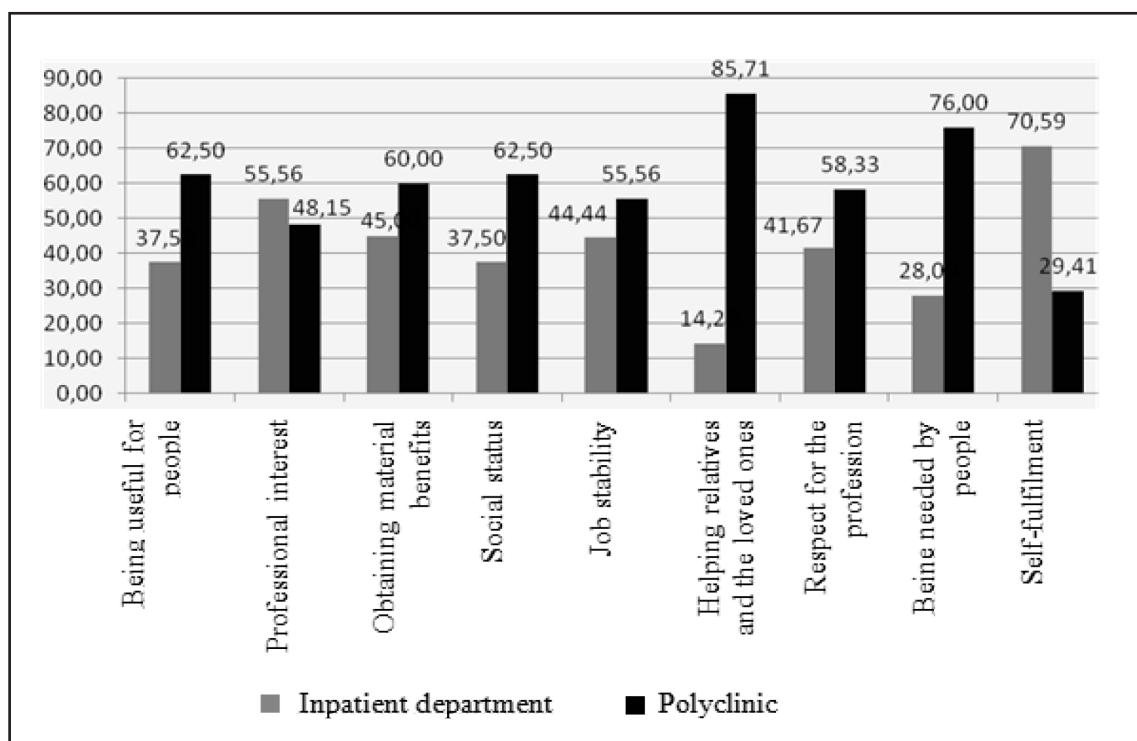


Fig. 3. The reasons for working as a doctor depending on the workplace (%).

The doctors who had longer period of service were not willing to change their profession, as compared to those who worked less (Figure 2).

Figure 2 shows that up to 50% of doctors with up to 10 years' experience were willing to change medical profession for a more payable one; but only 18.18% of those with more than 11 years' experience agreed for that.

The majority of doctors (74.85%) did not have any additional paid job. Only 25.15% of physicians had such job. 7.69% of doctors with up to 5 years' experience, 31.25% of doctors with 6 to 10 years' experience, 40.00% of doctors with 11 to 15 years' experience and 27.27% of doctors with more than 15 years' experience had additional paid job.

Of the physicians surveyed, 138 subjects (82.63%) said that their healthcare institution had no incentive system for medical staff, while 14 respondents (8.38%) confirmed existence of such system, and 15 doctors (8.99%) admitted only partial existence of incentive system.

Being asked "Why do you work as a doctor?", respondents of inpatient and outpatient departments answered as follows (Figure 3).

For the physicians working at polyclinics the main motivating factors were: opportunity to help relatives and the loved ones – 85.71%, being needed by people – 76%, being useful for people – 62.50%, social status – 62.50%, obtaining material benefits – 60.00%, job stability – 55.56%. For the physicians working at inpatient departments the main motivating factors for working as doctors were: self-fulfillment – 70.59%, professional interest – 55.56%, obtaining material benefits – 45.00%, job stability – 44.44%.

Doctors chose the following major incentives to improve quality of healthcare: 121 subjects (72.46%) – financial incentives; 87 (52.09%) – respect of surrounding persons and patients; 77 (46.11%) – moral satisfaction; 47 (28.14%) – career prospects; 30 (17.96%) – professional advancement; 10 (5.99%) – honors from chiefs.

Table II. Incentives to improve healthcare quality depending on the length of doctors' service (%).

Length of service/Incentives	Moral satisfaction	Financial incentives	Career prospects	Professional advancement	Respect of people	Honors from chiefs
Up to 5 years (n = 30)	46.15	46.15	53.85	15.38	30.77	15.38
6–10 yea (n = 45)	37.5	93.75	31.25	6.25	56.25	6.25
11–15 years (n = 55)	60	60	20	20	20	0
More than 15 years (n = 37)	48.48	78.79	18.18	24.24	63.64	3.03

The study showed that the choice of incentives to improve healthcare quality depended on the length of doctors' service (Table II).

Data of Table 2 shows that the importance of honors from chiefs for doctors gradually leveled down from 15.38% to 3.03% as the length of service increased. Furthermore, analyzing the data of Table II and Figure 3, one can conclude that regardless of length of service and workplace, two of the main motivational factors for doctors were moral satisfaction from work and respect of people. This proves that the medicine of Ukraine, despite low salaries, establishes the principles of humanism as the main priority.

166 respondents (97.60%) believed that the introduction of incentive system was necessary to provide quality healthcare.

CONCLUSIONS

1. We have found an association between the salary level and certification category of a physician: 94.74% of physicians having no certification category, 83.33% having certification category II and 54.55% having certification category I had their salaries up to 2,000 UAH. Only 24% of physicians with the highest certification category earned more than 3,000 UAH. 155 physicians surveyed (92.81%) believed that the actual amount of their salary did not correspond with the workload, and they considered 5,000 UAH or more as a fair salary for them.
2. The study found out that most doctors – 145 subjects (87.42%) – did not receive additional payment for high-quality work, and 70.05% of respondents indicated that there were no effective systems of staff motivation for high-quality work in their hospitals.
3. Despite heavy workload, most doctors (144 subjects – 86.23%) were willing to work harder and better for some additional payment.
4. Even though financial satisfaction was low, most doctors (122 subjects – 73.05%) did not agree to change profession for a more payable one.
5. In addition to financial incentives, in doctors' opinion, a group of moral factors was supposed to be motivational factors for increasing the quality of healthcare: respect of others (52.24%); moral satisfaction from the quality of care (46.27%); career prospects (28.36%); professional advancement (17.91%); honors from chiefs (5.97%). The study showed that the priority of incentives depended on the length of doctors' service.
6. The study revealed that 163 respondents (97.60%) believed that the introduction of incentive system in

HCI was necessary to provide quality healthcare.

Research perspectives in this direction consist in the development of motivational component in the system of healthcare quality management in healthcare institutions of Ukraine based on the defined major factors.

REFERENCES

1. HEALTH 21: the health for all policy framework for the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1999.
2. The Ljubljana Charter on Reforming Health Care, 1996. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1996.
3. Khekhauzen H. Motivatsiya i deyatel'nost' (Motivation and activity). – 2-nd edit. Saint-Petersburg, Smysl, 2003.
4. Lemishko B., Martynyuk I. Motivational Management in Family Medicine. The efficiency of public administration. 2009, 21, 231–238.
5. Lievens T., Lindelow M., Serneels P. Understanding health workforce issues: a selective guide to the use of qualitative methods. Handbook on monitoring and evaluation of human resources for health with special applications for low- and middle-income countries. WHO, 2012.
6. Gzirishvili D., Kanfer R., Bennett S. Determinants of Health Worker Motivation in Tbilisi, Georgia: A 360 Degree Assessment in Two Hospitals. Major Applied Research 5 Working Paper 6. Bethesda, MD: Partnerships for Health Reform Project, Abt Associates Inc. 2000, 1–80.
7. Van Lerberghe W., Conceicao C., Van Damme W., Ferrinho P. When staff is underpaid: dealing with the individual coping strategies of health personnel. Bulletin of the World Health Organization. 2002, 80, 581–584.
8. Adams O., Hicks V. Pay and non-pay incentives, performance and motivation. Paper prepared for the WHO's workshop on a Global Health Workforce Strategy, Annecy, France, 2000. Retrieved from: <http://www.who.int/health-services-delivery/human/workforce/index.htm>.
9. Ritchie Sh., Martin P. Motivation Management: coursebook for universities. Transl. from Engl, ed. by Prof. E.A. Klimov. Moscow, UNITY-DANA, 2004.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vladyslav A. Smiyanov

Sumy State University
2 Rymsky-Korsakov,
Sumy, Ukraine, 40007
tel. +38 (0542) 648-342
e-mail: vladlor@mail.ru

Nadestano: 20.06.2016

Zaakceptowano: 14.10.2016

АНАЛІЗ КЛІТИННОГО СКЛАДУ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ В ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛАХ ХВОРИХ САРКОЇДОЗОМ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНИМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

ANALYSIS OF THE CELLULAR COMPOSITION AND OF THE INFLAMMATORY RESPONSE ACTIVITY IN THE LYMPH NODES OF PATIENTS WITH SARCOIDOSIS AT DIFFERENT STAGES OF THE CLINICAL COURSE AND TREATMENT WITH SYSTEMIC GLUCOCORTICOSTEROIDS

Дмитро Є. Ніколенко, Дмитро М. Бойко

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ», ПОЛТАВА, УКРАЇНА

РЕЗЮМЕ

Вступ: Вивченню динаміки запальних змін в лімфатичних вузлах хворих саркоїдозом на фоні лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) та без них приділяється недостатня увага, що і обумовлює актуальність наукових пошуків у даному напрямку.

Мета: Дослідити особливості клітинного складу та активності запальної реакції у лімфатичних вузлах хворих саркоїдозом на різних етапах перебігу та лікування ГКС з урахуванням часу встановлення діагнозу і ступеня активності патології.

Матеріали та методи: До аналізу було залучено результати морфологічного дослідження біопсійного матеріалу, отриманого із уражених лімфатичних вузлів хворих на саркоїдоз. З метою встановлення клітинного складу та оцінки активності запальної реакції нами були додатково застосовані специфічні імуногістохімічні (ІГХ) маркери CD68, CD20, CD3 та Collagen IV.

Результати: Призначення терапії системними ГКС у хворих з активним саркоїдозом сприяє зменшенню інтенсивності експресії ІГХ маркерів CD68, CD20, CD3, Collagen IV в осередках продуктивного запалення. За відсутності лікування ГКС в осередках продуктивного запалення у хворих на саркоїдоз зростає кількість судин, що експресують Collagen IV з підтримкою імунного запалення в центральній та периферичній частині гранульоми, що складається переважно з активних форм макрофагів (CD68) та Т-лімфоцитів (CD3).

Висновки: Застосування ГКС для лікування активного саркоїдозу дозволяє знизити інтенсивність запальної реакції та попередити поширення процесів фіброзування в ушкоджених лімфатичних вузлах пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: саркоїдоз, імунні маркери, глюкокортикостероїди, судини

ABSTRACT

Introduction: The study of the inflammatory changes dynamics in the lymph nodes of patients with sarcoidosis treated by glucocorticosteroids (GCS) and without them is underestimated, which just stipulates the relevance of scientific research in this field.

Aim: To study the particularities of the cellular composition of the inflammatory response activity in the lymph nodes of patients with sarcoidosis at different stages of the clinical course and treatment with GCS taking into account the time of diagnosis establishing and the degree of the pathology activity.

Materials and methods: The results of the morphological study of biopsy material obtained from the affected lymph nodes of patients with sarcoidosis were analyzed. To establish the cellular composition and to evaluate the overall reaction activity we have additionally used specific immunohistochemical (IHC) markers CD 68, CD20, CD3 and Collagen IV.

Results: Administration of systemic GCS therapy to patients with active sarcoidosis contributes to reducing the intensity of CD68, CD20, CD3, Collagen IV IHC markers expression in the foci of productive inflammation. In the absence of GCS treatment, in the foci of productive inflammation, in the patients with sarcoidosis, the number of vessels expressing Collagen IV increases with the support of immune inflammation in the central and peripheral part of the granuloma predominately consisting of activated macrophages (CD68) and T-lymphocytes (CD3).

Conclusions: The use of GCS for treatment of active sarcoidosis allows to reduce the intensity of the inflammatory reaction and to prevent the spread of the fibrosing processes in the affected lymph nodes of patients.

KEY WORDS: sarcoidosis, immune markers, glucocorticosteroids, vessels.

ВСТУП

Саркоїдоз – найбільш розповсюджене інтерстиціальне захворювання легень невстановленої етіології, що характеризується ураженням як органів дихання, так і інших внутрішніх органів [1, 2]. Саркоїдоз є захворюванням, при якому, поряд із мультисистемним ураженням тканин внутрішніх органів, відбувається активація елементів імунної системи: Т- та В-клітин, макрофагів у місці гранулематозного запалення з вивільненням різних хемокинів і цитокінів [2, 3]. Існує обмежена кількість досліджень, що описують характеристики перебігу запалення та процесів фіброзування у судинах лімфатичних вузлів хворих на саркоїдоз [4]. Ще менше робіт присвячено саме змінам в ушкоджених гранулематозним запаленням тканинах на фоні лікування стероїдними протизапальними засобами та без нього [5], що і обумовлює актуальність наукових пошуків у даному напрямку.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити особливості клітинного складу та активності запальної реакції у лімфатичних вузлах хворих саркоїдозом на різних етапах перебігу та лікування ГКС з урахуванням часу встановлення діагнозу і ступеня активності патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи № 0110U008151 та № 0114U006405 на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Використання біологічних зразків було схвалено етичною комісією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Усі пацієнти підписали інформовану згоду для участі у дослідженні. До аналізу залучено результати морфологічного дослідження 5 пацієнтів (двоє жінок та 3 чоловіків; вікові межі: 42–59 років) хворих на саркоїдоз. Ступінь активності захворювання визначали за сукупністю характерних клініко-інструментальних даних [2]. Пацієнти були включені у дослідження за наявності в анамнезі результатів біопсії лімфатичних вузлів в активній фазі до лікування ГКС (1 хворий), під час загострення саркоїдозу на фоні лікування ГКС (2 пацієнта) та під час спостереження за спонтанною ремісією саркоїдозу без лікування (2 пацієнта). З метою встановлення клітинного складу та оцінки активності запальної реакції у біопсійному матеріалі отриманого із уражених лімфатичних вузлів хворих на саркоїдоз, нами були застосовані специфічні імуногістохімічні (ІГХ) маркери: до Т-лімфоцитів, асоційованих з передачею міжклітинних сигналів (CD3); до антигену специфічного для активованих форм В-лімфоцитів (CD20); до сіалмуцину, що експресується клітинами моноцитарно-макрофагальної системи (CD68); та

колагену IV типу (Collagen IV) – фібрилярного протеїну, компоненту базальних мембран [6]. У якості первинних антитіл використовували CD3 (моноклон sp7, фірма Thermo), CD20 Ab-1 (моноклон L26, фірма Thermo), CD68 Ab-3 (моноклон KP1, фірма Thermo), колаген (Collagen) IV Ab-4 (моноклон PHM-12, фірма Thermo). Титр антитіл підбирався індивідуально з використанням у якості розчинника, спеціального розчину antibody diluent (Thermo). Наступний етап ІГХ дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління Quanto (Thermo). Ідентифікація реакції проводилась завдяки нанесенню хромогену (DAB (Thermo)). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра. Кількісні та якісні показники експресії маркерів вивчали як мінімум на 8-10 випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів при збільшенні $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, та $\times 1000$ (коли це було необхідно). Оцінка експресії маркера проводилась індивідуально у відповідності з рекомендаціями інших дослідників [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

При оглядовому мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів тканини лімфатичного вузла пацієнта із загостренням саркоїдозу виявлені осередки продуктивного запалення з порушенням гістологічної будови тканини вузла. Центральна частина гранульоми містить переважно клітини макрофагального ряду із домішкою клітин лімфоцитарного походження. Навколо скупчень макрофагів розташовані судини капілярного типу, устелені сплосченим ендотелієм, далі - визначається виражена запальна круглоклітинна інфільтрація. Серед клітин даного інфільтрату розташовані фібробласти в активованому стані, що утворюють ледь помітні волокна сполучної тканини (рис. 1 (а))

У хворого на саркоїдоз, який отримував призначене лікування ГКС при оглядовому мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів тканини лімфатичних вузлів, виявлені осередки продуктивного запалення, що мають менш поширений характер. Так, у центральній частині гранульоми макрофагальні клітини менш чисельні, зустрічаються поодинокі лімфоцити. У периферійній частині скупчення макрофагів запальна кругло-клітинна інфільтрація пригнічена, що проявляється менш щільним, переважно навколосудинним розташуванням клітин імунної системи. Сполучна тканина має вигляд ледь помітних волокнистих структур навколо вогнищ макрофагальних інфільтратів, що демонструє зниження активуючого впливу на синтетичну функцію, з боку останніх, на фібробласти, як наслідок імуносупресуючої дії стероїдної терапії (рис. 1 (b)).

При дослідженні осередків продуктивного запалення у тканині реактивного лімфатичного

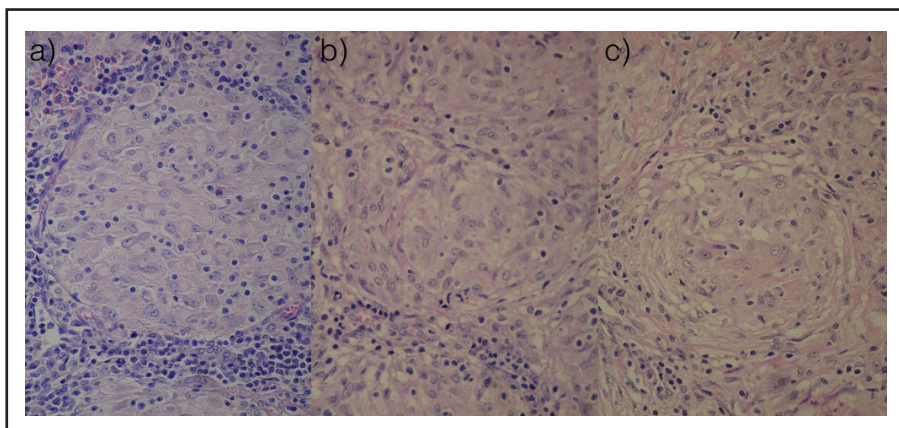


Рис. 1. Осередки продуктивного запалення у лімфатичному вузлі хворого на саркоїдоз під час загострення захворювання до призначення лікування (а)), на фоні терапії ГКС (b)), спонтанної ремісії хвороби без лікування кортикостероїдами (с)). Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. х400.

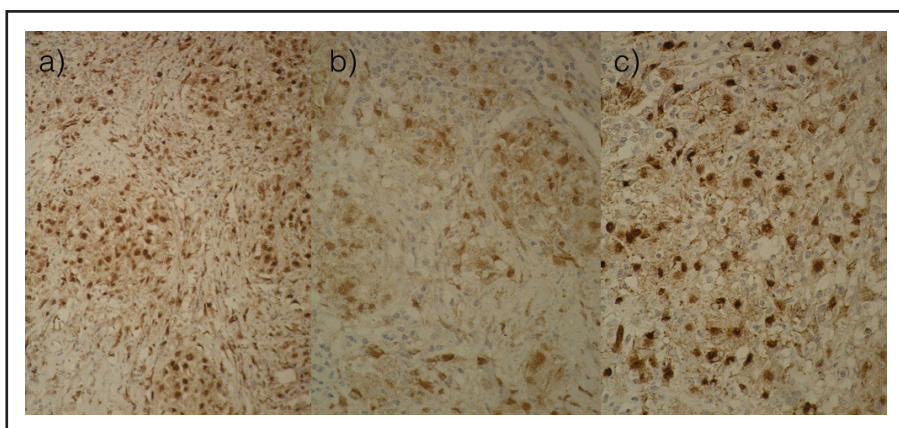


Рис. 2. Експресія маркеру CD68 в осередках продуктивного запалення в лімфатичному вузлі хворого на саркоїдоз під час загострення до призначення лікування (а)), на фоні терапії ГКС (b)), без лікування кортикостероїдами (с)). Забарвлення ІГХ методом, додаткове забарвлення гематоксилином Маєра. Зб. х400.

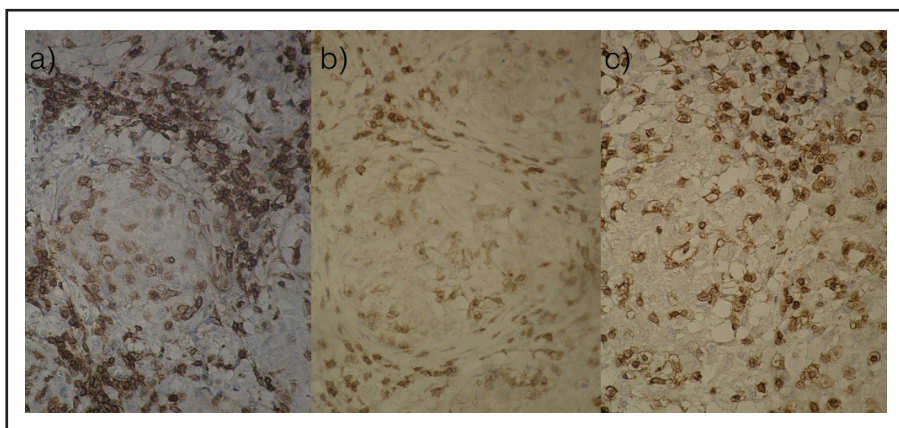


Рис. 3. Експресія маркеру CD3 в осередках продуктивного запалення в лімфатичному вузлі хворого на саркоїдоз під час загострення до призначення лікування (а)), на фоні терапії ГКС (b)), без лікування кортикостероїдами (с)). Забарвлення ІГХ методом, додаткове забарвлення гематоксилином Маєра. Зб. х400.

вузла шиї хворого на саркоїдоз, який тривалий час не отримував лікування, встановлені виражені зміни фіброзного характеру. Так, у гістологічних препаратах, забарвлених гематоксилином та еозином, встановлені осередки макрофагів з фібробластами, що утворюють колагенові волокна. Периферійні відділи даних клітинних скупчень оточені клітинним інфільтратом, де активовані форми фібробластів утворюють пухкі волокна сполучної тканини, а також зустрічаються більш зрілі колагенові волокна рожевого кольору. Лімфоцитарна інфільтрація даних ділянок незначна, здебільшого периваскулярна. Серед клітин центральної частини гранульоми більше до периферії, виявлені контури клітин, що мають оптично порожню цитоплазму і, подекуди, сплюснене

бліде ядро в периферійних відділах (рис. 1 (с)).

ІГХ аналіз гістологічних препаратів лімфатичних вузлів пацієнтів на саркоїдоз до отримання лікування, з використанням маркеру CD68, виявило його виражену (+++) внутрішньо-ядерну експресію клітинами, розташованими у центральному відділі осередку гранульоматозного запалення при саркоїдозі. Останнє підтверджує їх моноцитарно-макрофагальне походження, як антиген-презентуючих клітин з фагоцитарною активністю. Крім того, встановлено, що експресію даного маркеру виявили клітини, розташовані здебільш навколо мікросудин (рис. 2 (а)).

Маркер CD68, в тканинах лімфатичних вузлів пацієнтів із саркоїдозом на фоні лікування ГКС мав помірну (++) і слабку (+) експресію у ядрах клітин

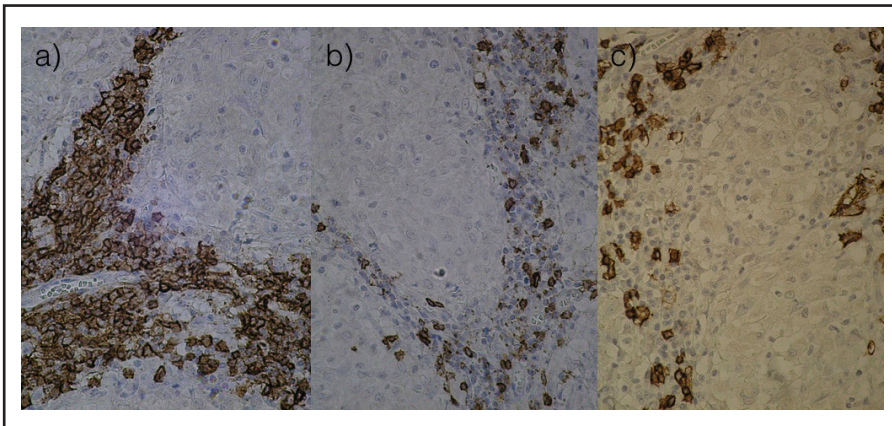


Рис. 4. Експресія маркеру CD20 в осередках продуктивного запалення в лімфатичному вузлі хворого на саркоїдоз під час загострення до призначення лікування (a)), на фоні терапії ГКС (b)), без лікування кортикостероїдами (c)). Забарвлення ІГХ методом, додаткове забарвлення гематоксилином Маєра. 3б. х400.

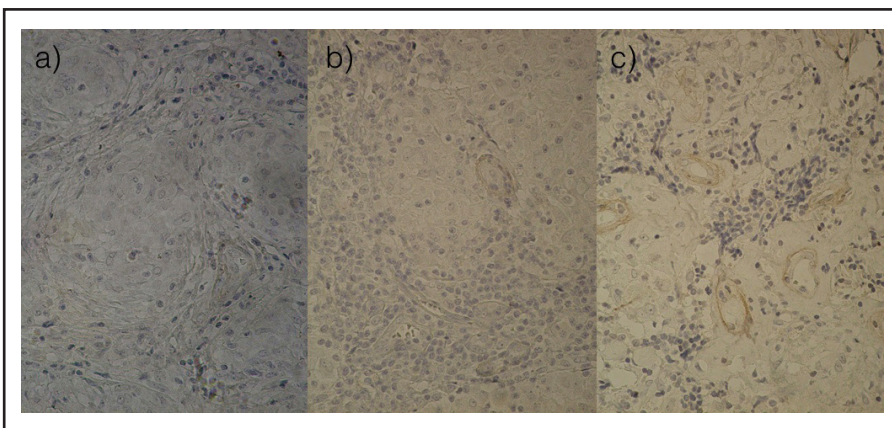


Рис. 5. Експресія маркеру Collagen IV в осередках продуктивного запалення у лімфатичному вузлі хворого на саркоїдоз під час загострення до призначення лікування (a)), на фоні терапії ГКС (b)), без лікування кортикостероїдами (c)). Забарвлення ІГХ методом, додаткове забарвлення гематоксилином Маєра. 3б. х400.

центральної частини гранульоми у вигляді світло-коричневого забарвлення вищепозначених структур. Останнє демонструє зниження інтенсивності моноцитарно-макрофагальної активності у даному осередку запалення на фоні отриманої терапії. Також виявлено зниження кількості клітин периферійного відділу осередку продуктивного запалення навколо мікросудин, що експресують даний маркер (рис.2(b)).

У хворих з саркоїдозом, що не отримували ГКС, виявлено виражену (+++) і помірну (++) експресію CD68 у ядрах клітин центральної і периферичної частини гранульоми у вигляді темно і світло-коричневого забарвлення вищенаведених структур. На нашу думку, це демонструє персистування інтенсивної моноцитарно-макрофагальної активності у даному осередку запалення пацієнта без лікування ГКС (рис. 2 (c)).

Застосування маркеру CD3 до Т-лімфоцитів при ІГХ дослідженні гранульом у лімфатичних вузлах пацієнтів під час загострення захворювання до призначення лікування, виявило його внутрішньо-цитоплазматичну експресію високого ступеня інтенсивності (+++). Клітини з вираженою експресією маркеру CD3 переважно оточують макрофагальний інфільтрат центральної частини гранульоми. Це дозволило верифікувати серед кругло-клітинного інфільтрату, скупчення Т-лімфоцитів високої щільності. Також спостерігалася помірною (++) та слабкою (+) експресія даного маркеру у цитоплазмі та цитоплазматичній

мембрані клітин, що розташовані у центральній частині гранульоми (рис. 3(a)). Дана лімфоцитарна реакція навколо вогнища продуктивного запалення демонструє наявність відповіді з боку клітинного імунітету, котру, як характерну для саркоїдозу, підтверджують і інші дослідники [2, 5].

У пацієнтів із саркоїдозом на фоні терапії ГКС у центральній частині гранульоми виявлено слабку (+) внутрішньо-цитоплазматичну експресію маркеру CD3. Це, на нашу думку, вказує на зниження комунікативної активності Т-лімфоцитів у центральній частині осередку продуктивного запалення. Також спостерігається помірною (++) та слабкою (+) внутрішньо-цитоплазматична експресія даного маркеру у цитоплазмі клітин, які розташовані у периферійній частині гранульоми та у навколосудинних ділянках. Зміна кількісного складу Т-лімфоцитарного інфільтрату гранульоми демонструє зниження активності клітинної ланки системи імунітету у даному вогнищі запалення та не супроводжується появою деструктивних змін цього осередку (рис. 3(b)).

У зразках тканин пацієнтів без лікування ГКС, помірною (++) і слабкою (+) ступінь експресії маркеру Т-лімфоцитів - CD3 вказує на наявність нечисленних клітин даного типу серед скупчень макрофагів центральної частини гранульоми. Це виявилось темно- та світло-коричневим забарвленням, переважно цитоплазматичної та ядерної мембрани даних

клітин. Крім того, виявлені скупчення Т-лімфоцитів, що мають високу ступінь експресії (++++) маркеру розташовані ближче до фіброзної тканини гранульоми навколо судин мікроциркуляторного русла (рис. 3(с)).

Під час загострення саркоїдозу, до застосування ГКС, у морфологічних зразках лімфовузлів пацієнту із саркоїдозом виявлено велику кількість експресуючих маркер CD20 клітин в осередках клітинного інфільтрату периферійних відділів гранульоми, особливо навколо кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Даний маркер має високу ступінь експресії (++++) у цитоплазмі та цитоплазматичній мембрані даних клітин, забарвлюючи їх у темно-коричневий колір. ІГХ реакція також продемонструвала відсутність даних форм лімфоцитів у центральній частині вогнища продуктивного запалення (рис. 4 (а)).

У дослідженому матеріалі, отриманому від пацієнтів на фоні терапії ГКС виявлено значне зниження кількості клітин, що експресують маркер CD20 у периферичних відділах гранульоми. Варто звернути увагу на наявність розрізаних, поодиноких клітини В-лімфоцитів з помірним (++) ступенем експресії даного маркеру в ділянках пригніченого круглоклітинного інфільтрату оточеного сполучною тканиною. У центральній частині даного вогнища запалення В-лімфоцитів не зафіксовано. Таким чином, кількісне зниження активованих форм В-лімфоцитів свідчить про зменшення активності гуморальної ланки імунітету в осередках гранулематозного запалення на фоні терапії ГКС (рис. 4 (б)).

Застосування маркеру CD20 у випадках без лікування ГКС, виявило наявність експресуючих даний маркер клітин серед запального інфільтрату у сполучній тканині периферійних відділів гранульоми та поблизу кровоносних судин. Даний маркер має високу ступінь експресії (++++) у цитоплазмі та цитоплазматичній мембрані CD20 клітин. ІГХ реакція не виявила В-лімфоцитів у центральній частині гранульоми (рис. 4 (с)).

Оцінюючи експресію маркеру Collagen IV в лімфатичних вузлах хворого, що отримував протизапальну терапію у вигляді системних ГКС (рис.5 (б)) та під час «дебюту» хвороби без лікування (рис.5 (а)), було відмічено його слабкий (+) ступінь експресії в стінках кровоносних судин навколо вогнищ продуктивного запалення.

У хворого на саркоїдоз легень, що тривалий час не отримував лікування протизапальними препаратами спостерігалось зростання інтенсивності експресії маркера Collagen IV (++) , а також збільшення числа Collagen IV-вмісних судин в периферійних відділах гранульом і тканині лімфатичного вузла (рис. 5с). Отже, за відсутності лікування ГКС осередки продуктивного запалення у хворих на саркоїдоз набувають ознак вираженого фіброзу особливо навколо судин з підтримкою імунного запалення в центральній частині гранульоми, що складається переважно з активних форм макрофагів та Т-лімфоцитів.

ВИСНОВКИ

Для осередків продуктивного запалення (гранульом) в лімфатичному вузлі при саркоїдозі під час загострення захворювання притаманне переважання макрофагальної інфільтрації з вираженим ступенем синтезу сіалміцину CD 68 (+++), нечисельними Т-лімфоцитами CD 3 (+), відсутністю В-лімфоцитів CD 20 (-) у центральному відділі гранульоми та вираженою запальною інфільтрацією з переважанням Т – лімфоцитів CD 3 (+++) навколо кровоносних мікросудин, з помірною присутністю клітин моноцитарно-макрофагального ряду CD 68 (++) , а також великою кількістю активованих форм В-лімфоцитів CD 20 (+++) у периферичних відділах.

На фоні терапії ГКС виявлено зменшення площі продуктивного запалення у центральних відділах гранульоми у вигляді макрофагальної інфільтрації з помірним ступенем синтезу сіалміцину CD 68 (++) , поодиноких Т-лімфоцитів CD 3 (+), відсутності В-лімфоцитів CD 20 (-) та слабо вираженої периваскулярної запальної інфільтрації з переважанням Т – лімфоцитів CD 3 (++) , з нечисельними клітинами моноцитарно-макрофагального ряду CD 68 (+) і активними формами В-лімфоцитів CD 20 (+) в периферичних відділах.

Без лікування ГКС в осередках продуктивного запалення хворих на саркоїдоз зафіксована макрофагальна інфільтрація з вираженим (+++) і помірним (++) ступенем синтезу сіалміцину CD68, нечисленні CD3 Т-лімфоцити в центральній частині гранульоми та зростання кількості кровоносних мікросудин, що експресують Collagen IV (++) , виражена (+++) навколосудинна запальна інфільтрація з переважанням CD3 Т – лімфоцитів, помірна (++) присутність клітин моноцитарно-макрофагального ряду CD 68 та активованих форм В-лімфоцитів CD20 (+++) на її периферії.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому планується удосконалити тактику протизапальної терапії хворих на саркоїдоз з урахуванням ступеня активності та стадії захворювання.

Дослідження виконано в рамках ініціативної науково-дослідної роботи «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», номер держреєстрації 0110U008151, роки виконання 2011-2015 р.р., науковий керівник Микола Г. Бойко та «Комплексна реабілітація хворих на кардіологічну, легеневу, неврологічну патологію та довгострокова оцінка її ефективності з урахуванням ступеня фізичної активності, кардіореспіраторних і метаболічних критеріїв здоров'я», номер держреєстрації 0114U006405, роки виконання 2014-2018 р.р., науковий керівник Дмитро М. Бойко.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grutters J.C., Drent M. van den Bosch J.M.M. Sarcoidosis. Eur. Respir. Mon. 2009. 46: 126–154.
2. Бойко М.Г., Бойко Д.М. Вплив глюкокортикостероїдів на динаміку клінічної симптоматики та системні значення про- та протизапальних цитокінів у хворих на саркоїдоз. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2012. 4 (11): 52–56.
3. Yamashita M., Mouri T., Niisato M. et al. Heterogeneous characteristics of lymphatic microvasculatures associated with pulmonary sarcoid granulomas. Ann. Am. Thorac. Soc. 2013. 10(2): 90-97.
4. Govender P., Berman J.S. The Diagnosis of Sarcoidosis. Clin. Chest Med. 2015. 36(4): 585-602.
5. Costabel U., Hunninghake G. W. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Eur. Respir. J. 1999. 14: 735-737.
6. Петров С.В., Райхлин Н. Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Титул: Казань, 2008.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Дмитро М. Бойко

пров. Дніпровський, 9,

36008 Полтава, Україна

tel.: +380664464003

e-mail: dim.xata@gmail.com

Nadesłano: 20. 10. 2016

Zaakceptowano: 26. 01. 2017

THE IMPACT OF CIGARETTE SMOKING, ALCOHOL DRINKING AND PHYSICAL INACTIVITY ON THE RISK OF UROLITHIASIS OCCURRENCE AND RECURRENCE

WPŁYW PALENIA PAPIEROSÓW, SPOŻYWANIA ALKOHOLU ORAZ BRAKU AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA RYZYKO WYSTĘPOWANIA ORAZ CZĘSTOŚĆ NAWROTÓW KAMICY NERKOWEJ

Oryna Detsyk, Dmytro Solomchak

IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, IVANO-FRANKIVSK, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Prevention of urolithiasis occurrence and recurrence is important issue, due to one affects mainly people of the working age and often leads to disability.

Aim: To study the impact of harmful habits like smoking, alcohol drinking, and hypodynamics on the risk of urolithiasis occurrence and recurrence.

Materials and methods: It was conducted a retrospective epidemiological study of a representative sample of 443 patients with urolithiasis (basic group, 403 – of them without recurrences and 40 – with recurrences) and 203 patients without urolithiasis – control group, at discharge them from urologic in-patient departments of health care facilities of Ivano-Frankivsk region.

Results: It was established widespread of smoking and alcohol consumption among male respondents (31.8% smoke and 42.1% smoked, 43.4% used alcohol weekly or more) and generally low physical activity (53.6% among both sexes). The Odds Ratio was at: smoking – 0.90 (95% CI = 0.64-1.26; $p > 0.05$) for occurrence and 1.43 (0.74-2.74; $p > 0.05$) for recurrence; alcohol drinking – 0.81 (0.56-1.16; $p > 0.05$) and 0.92 (0.43-1.94; $p > 0.05$) respectively; low physical activity – 1.44 (0.81-2.56; $p > 0.05$) and 3.52 (0.47-26.44; $p > 0.05$).

Conclusion: It was received no credible evidence that cigarette smoking, alcohol drinking and hypodynamics influence the occurrence and recurrence of urolithiasis. The research in this approach should continue.

KEY WORDS: urolithiasis, cigarette smoking, alcohol drinking, physical activity.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 38-42

INTRODUCTION

The problem of urolithiasis is still actual one all over the world due to its widespread, long course, a high frequency of recurrence of and severity of complications. Urolithiasis affects mainly people of the working age and often leads to disability [1].

That's why prevention of disease occurrence and recurrence is important issue [2]. In turn, the development of adequate preventive measures requires evidence-based scientific framework for risk factors of disease.

The results of numerous studies show that urolithiasis is the multifactor disease, based on upsetting of water-salt balance [3]. However, most scientists believe that modern lifestyle, dietary habits and overweight (problems of the affluent societies) emerge to be the important promoters of the "stone-boom" in the new millennium [4].

At the same time, the researches devoted to studying the possible impact on urolithiasis of such behavioral risk factors as cigarette smoking [5, 6, 7], alcohol drinking [5, 8, 9] and physical inactivity [6, 10, 11, 12] not enough and their results are rather contradictory.

AIM OF THE STUDY

The aim of this research is to study the impact of harmful habits like smoking, alcohol drinking, and hypodynamics on the risk of urolithiasis occurrence and recurrence.

MATERIALS AND METHODS

The study is fragment of Ivano-Frankivsk National Medical University's planned comprehensive research "Substantiation the areas of improving the health and quality of medical care in Precarpathian region in conditions of health care reform» (№ 0112U001535, deadline 2012-2016, supervisor – prof. O. Detsyk).

It was carried out a survey at the inpatient departments of health facilities Ivano-Frankivsk region. The survey was conducted by specially trained interviewers at discharge of urological patients. This made it possible to use a clinical examination of patients for referring i the study group. The basic group includes a representative sample of 443 patients with urolithiasis. As a control group interviewed 203 patients who were discharged with recovery after treatment for other predominantly acute urological pathology, namely: acute

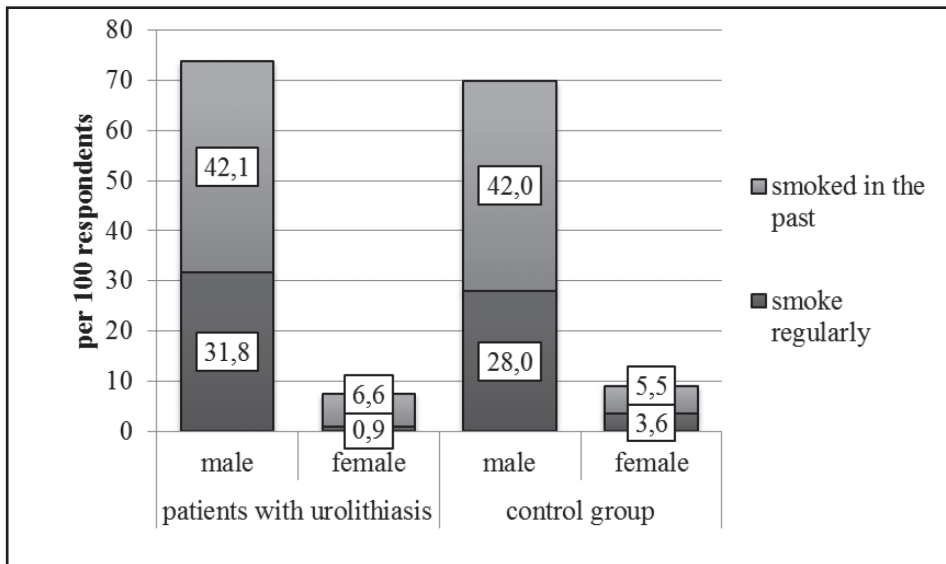


Fig. 1. The prevalence of smoking among men and women in the compared groups

pyelonephritis (63.1%), acute prostatitis (11.3%), and hyperplasia of the prostate (8.9%), acute cystitis (5.9%) and other (water shell testis, phimosis, acute orhoepidydmid, urethral stricture – in all 10.8%). The two groups did not differ by sex and place of residence and evenly (about 50%) were represented by male and female and residents of urban and rural areas. However, the age structure patients with urolithiasis, apparently due to the fact that this chronic patients, differed from those in the control group. The age distribution of the comparison group was: among patients with urolithiasis persons under 30 years was 16.0% and in the control group - 26.1%; 30-39 years -15.8% vs. 21.2% respectively; 40-49 years - 17.4% vs. 20.7%; 50-59 years - 25.3% vs. 17.2%; 60 and over - 25.55 vs. 14.8% ($p < 0.001$).

In order to identify risk factors of urolithiasis recurrence, the basic group was divided into two subgroups: without recurrences (403 patients) and with recurrences (40 patients).

Research program was approved by the Bioethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol # 79/14 of 01.10.2014).

Each respondent originally signed informed consent to participate in research.

In order to identify risk factors of urolithiasis recurrence, the basic group was divided into two subgroups: without recurrences (403 patients) and with recurrences (40 patients).

Outcomes of research have been received mainly as qualitative data. That's why there were used ways of calculation: the each factor prevalence per 100 respondents and the standard error for relative values [13]. The estimation of the reliability of the data difference in the comparison groups was performed by using χ^2 test [13]. The uneven age structure compared groups eliminated using the direct method of standardization. Thus, a standard population was identified the age distribution of the total number of the comparing two groups respondents [13]. Taking into account that our research has retrospective epidemiological design, method of calculation of the Odds Ratio and its 95% Confidential Interval were used to identify risk factors occurrence and recurrence of urolithiasis [13].

RESULTS

It was established that in total 39.6% of the respondents with urolithiasis, regardless of their residence (urban or rural area, $p > 0.05$) had smoked, including almost one in six ($15.8 \pm 1.7\%$) continued to smoke during the research, and $23.8 \pm 2.0\%$ smoked regularly in the past, but were able to get rid of this bad habit.

It should be mentioned that received indicators were mainly formed by male smokers ($31.8 \pm 3.2\%$ smoke and $42.1 \pm 3.4\%$ smoked, $p < 0.001$) because among women there are only few such cases ($0.9 \pm 0.6\%$ and $6.6 \pm 1.6\%$ respectively). Almost equal were levels of examined indexes among men and women in the control group (Fig. 1). Obviously that's why, there were not received evidences that the smoking can be a risk factor of urolithiasis occurrence (OR = 0.90; 95% CI = 0.64-1.26; $p > 0.05$).

There were also not received proofs that smoking may be a risk factor for recurrence of urolithiasis, whereas in groups of patients with and without recurrences there were observed almost identical proportions of its prevalence (OR = 1.43; 95% CI = 0.74-2.74; $p > 0.05$).

The number of active smokers among male patients with urolithiasis significantly ($p < 0.01$) decreased with the age: from $48.3 \pm 9.3\%$ under the age of 30 years to $13.2 \pm 4.7\%$ over the age of 60, which in its turn was accompanied by increase of the proportion of those who could get rid of this bad habit - from $13.8 \pm 6.4\%$ to $62.3 \pm 6.7\%$, respectively (Fig. 2).

It should be mentioned that this harmful habit among female patients with urolithiasis mainly was spread among persons under the age of 50 years: 5.7-14.3% of them indicated that smoked and only 2 of the 228 women confessed that they constantly smoke.

The established peculiarities of smoking prevalence in different age groups did not depend on the presence of urolithiasis, because using the method of indexes standardization by age, did not lead to significant changes in their proportions in the basic and control groups.

Besides the presence of this harmful habit, the experience and intensity of smoking is also very important. It

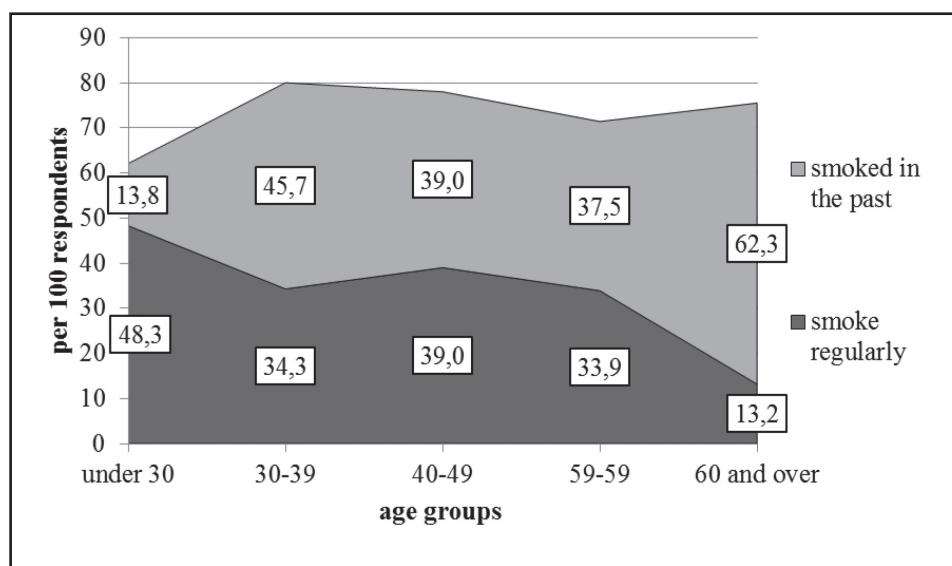


Fig. 2. Age peculiarities of smoking prevalence among male patients with urolithiasis

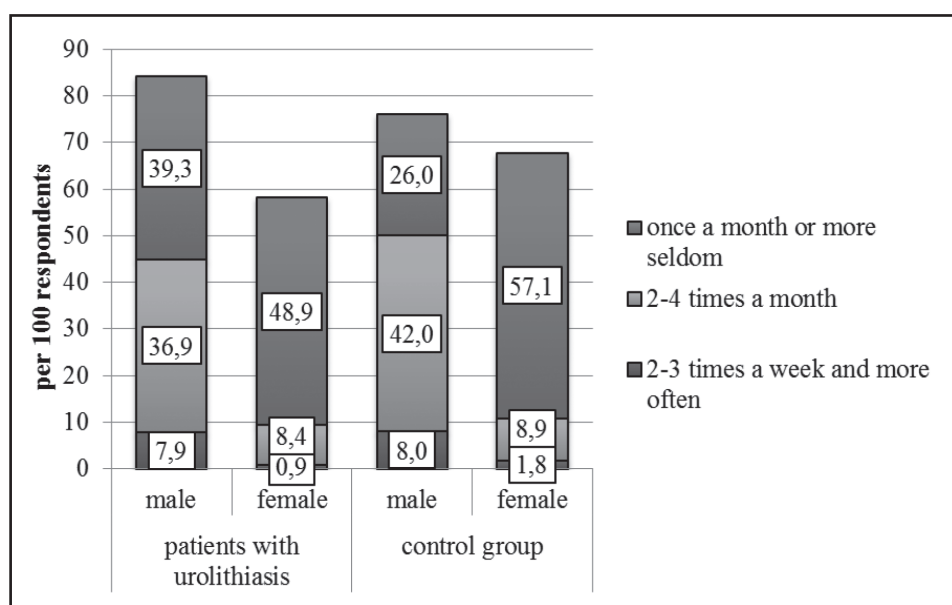


Fig. 3. The prevalence and frequency of alcohol drinking among men and women in the compared groups

was established that more than half (53.8%) patients with urolithiasis, who smoke or smoked, had considerable smoking experience, including 5-9 years – $19.1 \pm 3.0\%$, 10-19 years – $24.9 \pm 3.3\%$ and 20 years and more – $28.9 \pm 3.4\%$ of them. Smoking experience as its presence itself was either significantly higher among men – 58.0% of the habits lasting more than 10 years vs 12.5% among women ($p < 0.001$). Certainly, the experience of smoking increased with the age of respondents. In particular, the proportion of men with smoking experience more than 20 years increased from $7.1 \pm 4.9\%$ in the age of 30-39 years to $47.5 \pm 7.9\%$ in the age of 50 and older ($p < 0.001$).

It was also established no significant differences concerning smoking experience between groups of comparison: the basic and control ($p > 0.05$), with and without recurrences ($p > 0.05$).

However, the use of standardization method showed that if only age structure in basic and control groups were equal, the last would have more people with significant, more than 20 years, experience of smoking – 28.9% vs

27.6% before and 27.2% vs 36.1% after standardization by age. In our opinion, this indicates that the occurrence of chronic disease motivate some patients to be more attentive to their own lifestyle and to get rid of bad habits.

The intensity of smoking was similar among all respondents with this habit, regardless of age, gender, place of residence, diagnosis and presence of recurrence ($p > 0.05$). Approximately the same proportion of respondents said that they smoke from several (less than 10) cigarettes a day ($42.8 \pm 3.8\%$) to pack of cigarette ($45.1 \pm 3.8\%$). However, about one in ten ($11.6 \pm 2.4\%$) respondent smokes or smoked more than a pack of cigarettes a day.

The study of prevalence peculiarities of other harmful habit – alcohol consumption, showed that most respondents do not consume alcohol at all ($29.3 \pm 2.2\%$), or do it at least once a month ($44.2 \pm 2.4\%$). However, almost a quarter of patients with urolithiasis confessed that they drink alcohol a 2-4 times a month ($22.2 \pm 2.0\%$), or several times a week or daily ($4.3 \pm 2.0\%$).

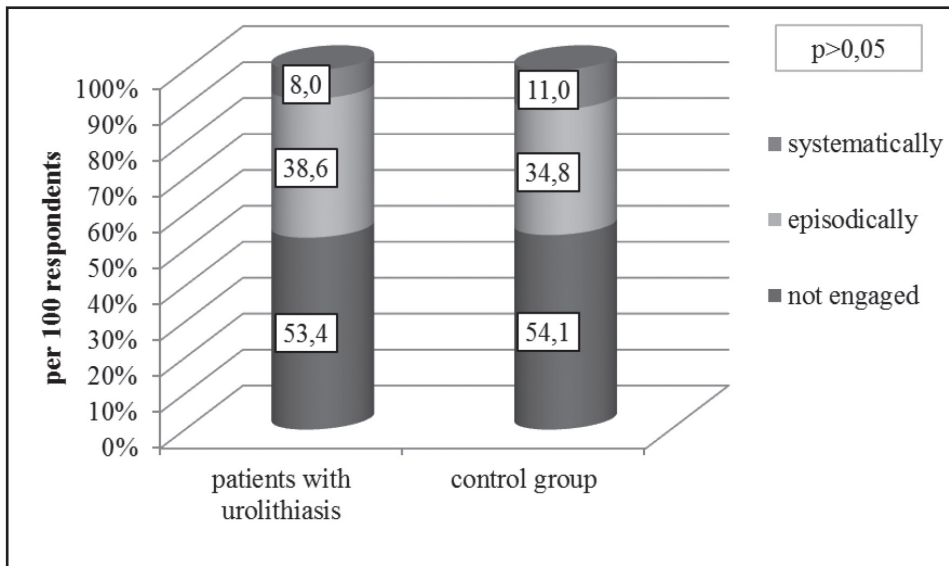


Fig. 4. The periodicity of doing physical exercises by respondents in compared groups

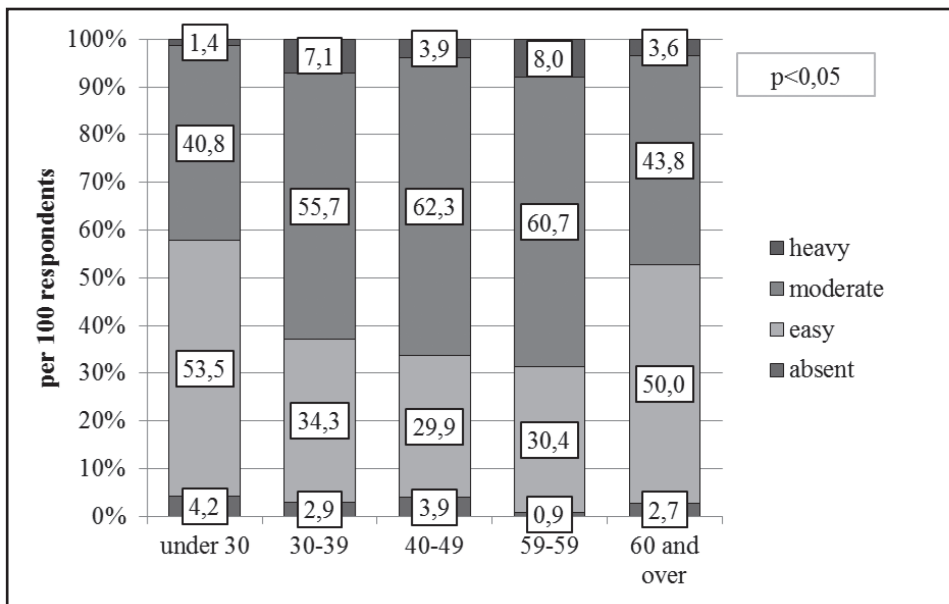


Fig. 5. Housework intensity of patients with urolithiasis according to their age

Alcohol drinking is also more typical for men ($p < 0.001$).

As shown in Fig. 3, the percentage of those who use it 2-4 times a month among male patients with urolithiasis was $36.9 \pm 3.3\%$ vs $8.4 \pm 1.8\%$ among women and several times a week – $6.5 \pm 1.7\%$ vs the single cases ($0.9 \pm 0.6\%$) among women.

With age, the prevalence of this habit reduced ($p < 0.05$), obviously due to natural selection of those who abuse alcohol. Absence of changes in the distribution of indexes before and after standardization by age in the basic and control groups indicates that the established peculiarities reflect common regularities of prevalence of alcohol consumption among the population of Precarpathian region.

As an illustration, the lack of sufficient evidences concerning the possible impact of this habit on the risk of urolithiasis occurrence or progression, because significant differences were not found between the basic and control groups (Fig. 3; OR = 0.81; 95% CI = 0.56-1.16; $p > 0.05$) and groups of patients with and without recurrences (OR = 0.92; 95% CI = 0.43-1.94; $p > 0.05$).

Practicing of physical exercises also belongs to important factors of individual lifestyle. It should be noted that almost half of the respondents with urolithiasis ($53.4 \pm 2.4\%$), as well as respondents in the control group ($p > 0.05$), admitted that they don't practice physical exercises and sport (Fig. 4). Only $8.0 \pm 1.3\%$ of respondents of basic group do sport regularly, and $38.6 \pm 2.3\%$, occasionally do physical exercises. Accordingly, there are no evidences that physical inactivity may be a risk factor for urolithiasis occurrence (OR = 1.44; 95% CI = 0.81-2.56; $p > 0.05$).

Established ratio were typical for patients of both sexes and did not depend on place of residence and presence of recurrence ($p > 0.05$). In our opinion, the received data generally confirm unhealthy life of all strata of the population.

The rate of hypodynamics quite naturally increased with the age ($p < 0.001$), from $33.8 \pm 5.6\%$ of patients with urolithiasis under 30 years who are not engaged in physical exercises at all to $69.9 \pm 4.3\%$ among over 60 years. However, the use of standardization method by age did not change the proportions of the examined indexes in the

comparison groups. That is, if age structure of patients with urolithiasis and those in the control group were the same the prevalence of hypodynamics would remain unchanged.

To estimate hypodynamics it is necessary to take into account not only doing physical exercises, but also the intensity of daily homework, which can compensate lack of physical exercises. It should be mentioned that $39.6 \pm 2.3\%$ of patients with urolithiasis characterized their homework as easy, and only $2.7 \pm 0.8\%$ indicated that they did not do it at all. Almost half ($52.7 \pm 2.4\%$) of respondents estimated their daily household duties as moderate and $5.0 \pm 1.0\%$ - as heavy. As shown in Fig. 5 intensity of housework increased to 60 years of patient suffering from urolithiasis, and after the retirement age – decreased ($p < 0.05$).

It was established some differences of this factor by gender ($p < 0.001$). If the rate of those who estimated housework as easy and moderate almost did not differ between men and women, in the same time among men there were more those who never occupied with housework ($5.2 \pm 1.5\%$ vs the single case of women). And vice versa – the rate of those who estimated their household duties as heavy among women was higher than among men ($7.0 \pm 1.7\%$ vs $2.8 \pm 1.1\%$).

It is quite natural that patients with urolithiasis from rural areas are occupied with domestic work much more intensively ($p < 0.001$). Among them there was much more those who estimated it as moderate ($62.6 \pm 3.3\%$ to $43.0 \pm 3.3\%$ in the cities) or as hard ($7.8 \pm 1.8\%$ to $2.2 \pm 1.0\%$ respectively).

However, there were not received sufficient evidences of the impact of housework intensity on the occurrence and development of urolithiasis ($p > 0.05$).

DISCUSSION

Most other similar scientific studies have rather ambiguous answers to the question whether the smoking, alcohol consumption and hypodynamics have the impact on urolithiasis. Thus, Liu C.C. and coauthors (2009) [5], Tamadon M.R. and others (2013) [7], Soueidan M. and coauthors (2015) [6] according to their own studies made a conclusion that smoking may be an independent risk factor of urolithiasis. Perhaps, a general widespread prevalence of smoking among the population of Ukraine, especially among men, did not allow us to get similar results.

However, scientists' points of view do not coincide concerning the impact of alcohol on the stone formation. If Liu C. C. and coauthors (2009) [5] did not receive evidences of this, the Wang X. and others (2015) [9] according to data of systematic review and meta-analysis enounce that alcohol intake can reduce the risk of urolithiasis. It should be noted that according to the results of our study it was received that odds ratio at alcohol drinking amounts to 0.81, that indicates the reduction of risk, but the confidence interval included 1 that is not reliable to affirm it.

Most researchers also did not receive proofs of the impact of hypodynamics on urolithiasis [6, 14]. However, studies within the project Women's Health Initiative (2014) [12] indicate that physical activity during menopause reduces the risk of stone formation. Sholohon R.P. (2004) [11] and Bismak O. (2014) [10] also believe that physical exercises should be an important element of the rehabilitation and metaphylaxis of urolithiasis.

CONCLUSION

In study there were received no credible evidence that cigarette smoking, alcohol drinking and hypodynamics influence the occurrence and recurrence of urolithiasis.

Prospects for further research in this area: given the lack of a consensus view of the scientific community about the impact of considered lifestyle factors on risk of urolithiasis, research in this direction should continue.

REFERENCES

1. Vozianov A.F., Pasychnikov S.P., Saydakova N.O., Dmytryshyn S.P.: Dynamics of morbidity and prevalence of urolithiasis in the adult population of Ukraine. *Zdorovye muzhchyny* 2010, 2, 17-24.
2. Ermolenko T.I., Zupanets I.A., Lisovyy V.M.: The use of combined drugs in metaphylaxis of urolithiasis. *Modern drugs and technologies* 2013, 1, 42-45.
3. Borzhiyevskyy A.T.S., Vozianov S.O.: Urolithiasis: (urological aspects). Lviv 2007, 263.
4. Straub M, Strohmaier WL, Berg W. et. al: Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol.* 2005, 23, 309-323.
5. Liu C.C., Huang S.P., Wu W.J. et al.: The impact of cigarette smoking, alcohol drinking and betel quid chewing on the risk of calcium urolithiasis. *Ann Epidemiol.* 2009, 19, 539-545.
6. Soueidan M., Bartlett S.J., Noureldin Y.A., Andersen R.E., Andonian S.: Leisure time physical activity, smoking and risk of recent symptomatic urolithiasis: Survey of stone clinic patients. *Can Urol Assoc J.* 2015, 9, 257-262.
7. Tamadon M.R., Nassaji M., Ghorbani R.: Cigarette Smoking and Nephrolithiasis in Adult Individuals. *Nephrourol Mon.* 2013, 5, 702-705.
8. Shamraev S.N., Krivobok A.G., Sokhin S.O., Kovach A.B., Sagalevich A.I.: Prediction of kidney stones types in patients with urolithiasis. *Ukrains'kiy biofarmatsevtichnyi zhurnal* 2014, 5, 4-7.
9. Wang X., Xu X., Wu J., Zhu Y., Lin Y., Zheng X., Xie L.: Systematic review and meta-analysis of the effect of alcohol intake on the risk of urolithiasis including dose-response relationship. *Urol Int.* 2015, 94, 194-204.
10. Bismak O.V.: Modern aspects of physical rehabilitation of patients with urolithiasis. *Physical culture and sport in modern society: experience, problems and solutions (cycle of Anohinsky` readings): materials of international scientific-practical conference.* 2014, 88-93.
11. Sholohon R.P. Therapeutic exercises at urolithiasis. Monograph. Drohobych: 2004, 146.
12. Sorensen M.D., Chi T., Shara N.M. et al.: Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative. *J Am Soc Nephrol.* 2014, 25, 362-369.
13. Forthofer R.N., Lee E.S., Hernandez M.: *Biostatistics: A Guide to Design, Analysis, and Discovery*, Amsterdam 2007, 502.
14. Ferraro P.M., Curhan G.C., Sorensen M.D., Gambaro G., Taylor E.N.: Physical activity, energy intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol.* 2015, 193, 864-868.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Detsyk Oryna

Halytska str., 2,
76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine
e-mail: oryna_detsyk@ukr.net

Nadeslano: 15. 09. 2016

Zaakceptowano: 20. 01. 2017

POST-STROKE FATIGUE AND ITS DIMENSIONS WITHIN FIRST 3 MONTHS AFTER STROKE

STOPIEŃ ZMĘCZENIA ORAZ JEGO WYMIARY U PACJENTÓW W CIĄGU PIERWSZYCH TRZECH MIESIĘCY PO WYSTĄPIENIU UDARU

Iryna I. Delva, Nataliya V. Lytvynenko, Mykhaylo Y. Delva

HIGH STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Post-stroke fatigue (PSF) is a common stroke complication with long-term negative consequences.

Aim: Assess the qualitative and quantitative PSF characteristics during 3 month post-stroke period.

Materials and methods: There were examined 141 patients with acute ischemic or hemorrhagic strokes at hospital stay, in 1, 2 and 3 months after stroke. PSF was measured by fatigue assessment scale (FAS), multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20) and fatigue severity scale (FSS).

Results: 116 (82.3%) patients had ischemic strokes, 25 (17.7%) had hemorrhagic strokes. According to FAS and MFI-20 "global fatigue" sub-scale, PSF was present, respectively, in 22.0% and 25.5% cases at hospital stay, in 38.3% and 35.5% cases in 3 month after stroke. The growing prevalence of PSF was based on significantly increasing the rates of PSD physical domain (from 28.4% to 41.1%) and the rates of PSF mental domain (from 19.1% to 31.9%). On the other hand, the rates of PSF activity-related component had been significantly reduced from 36.2% to 17.0% within observation period. Moreover, according to MFI-20, it had been revealed significant increasing of PSF intensities in global, physical and mental domains during first 3 post-stroke months. According to FSS value ranks, proportions of patients with "no PSF" had been decreased in 1.5 times due to simultaneously rising rates of "moderate" as well as "severe" PSF impacts on daily life.

Conclusion: The PSF spreading is significantly increased during the first 3 post-stroke months due to increasing of rates and intensities of physical and mental PSF domains.

KEY WORDS: stroke, fatigue, dimensions, measurements.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 43-46

INTRODUCTION

Generally, fatigue is a multidimensional, mostly subjective phenomenon that can be described in different terms – difficulties to start and (or) maintain a conscious activity, feeling a lack of energy, so on. In some cases stroke is accompanied by post-stroke fatigue (PSF). PSF is a complex, multifactorial pathological condition with peculiar etiopathogenetic and clinical characteristics, specific diagnostic and therapeutic approaches [1]. It is believed that PSF has multifactorial origin due to complex interaction of biological, psychological, behavioral, social and others factors [2]. PSF is independent predictor of post-stroke disability and long-term mortality, moreover, it has lasting negative impact on patients' life quality [3-5]. So, management and prevention of PSF are ranked by stroke survivors and health professionals among the top 10 research priorities relating to life after stroke [6]. PSF is multidomain entity which consist of different components such as physical, mental, psychological, so on. From prospective point of view, PSF is a dynamic, evolutionary process that may occur in different post-stroke terms with variable subsequent clinical course [7]. However, up to now little is known about the severity and time course of PSF different dimensions during early post-stroke terms.

AIM OF THE STUDY

The objectives of this study were to assess the qualitative and quantitative PSF characteristics during three month post-stroke period.

MATERIALS AND METHODS

Initially we enrolled in the study 186 patients. Patients were included in the study if they had an acute stroke (ischemic or hemorrhagic), agreed to participate in the study and were able to provide informed consent. Exclusion criteria were major medical illness that could cause fatigue (oncological, hematological diseases, cardiac, liver, kidney and respiratory insufficiency, progressive angina pectoris, acute myocardial infarction), alcohol abuse, consciousness impairments, insufficient cognitive ability (Mini-Mental State Examination scores less than 24), depressive and anxious disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale scores more than 10 for both pathologies), impaired speech function to participate (severe dysphasia or dysarthria), impaired language or written ability to complete the study questionnaires, severe functional disabilities (modified Rankin scale scores ≥ 4). During three months observation 45 patients were excluded due to different reasons, so finally 141 patients had been examined.

PSF characteristics had been evaluated in definite time points: at hospital stay, in 1, 2 and 3 months after stroke. Given the wide range of mechanisms probably underlying fatigue, differing manifestations and confounding effects of disease symptoms, PSF was measured by three self-report questionnaires: fatigue assessment scale (FAS), multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20), fatigue severity scale (FSS).

FAS, as uni-dimensional scale, designed to derive a single score that captures heterogeneous symptoms. FAS consist of 10 questions: 5 questions about mental components and 5 of the physical part of fatigue. For each question proposed 5 options. The value of the survey ranged from 10 to 50 points. The score ≥ 22 indicates fatigue presence [8].

MFI-20 is multidimensional scale, it provides a detailed qualitative and quantitative assessment of fatigue. MFI-20 is a 20-item questionnaire which covers the following fatigue dimensions: global, physical, mental, activity-related and motivational. The sub-scale termed "global fatigue" deals with overall feelings of being tired; physical fatigue relates to physical sensations of fatigue; mental fatigue is associated with questions about concentration and other cognitive symptoms; reduced motivation and reduced activity consider issues such as lack of motivation to start activity and reduction of activity continuation [9]. A cut-off of 12 out of 20 for every sub-scale has been suggested for use with people with stroke. A higher scores for each of the five sub-scales above 12 indicate a greater level of fatigue [10].

The impact of PSF on patients' functioning and daily life was assessed with FSS, which consists of 9 statements scored on a 7-point scale. Total score is the mean of the 9

item scores. The FSS scores was conditionally categorized into one of the three groups: "no PSF" (FSS < 4), "PSF moderate influences on life's quality" (FSS 4–4,9), "PSF severe influences on life's quality" (FSS ≥ 5) [11].

The difference between the patients' proportions with PSF at definite time points after stroke onset was assessed using Cochran's Q-test. Parameters of scores for the MFI-20 sub-scales had non-parametric distribution (according to Shapiro-Wilk test) and were described using mediana (Me) and interquartile (25%-75%) range (Q1-Q3). The non-parametric Friedman F-test for repeated measurements was used to compare MFI-20 sub-scales scores assessments and FSS value of the ranks. When the Friedman F-test for MFI-20 sub-scales' scores yielded a significant effect ($p < 0,05$), it was followed by Dunnett's test for determination the differences between initial and subsequent measurements. A p -value $< 0,05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of patients was 63.3 ± 0.8 years. There were 65 (46.1%) males and 76 (53.9%) females. 116 (82.3%) patients suffered of ischemic strokes, 25 (17,7%) had hemorrhagic strokes.

According to FAS score (critical value ≥ 22), proportions of patients with PSF had been significantly increased during observation period (Cochran $Q = 17,9$; $p < 0,05$). PSF was present in 31 (22,0%) patients at hospital stay, in 29 (20,6%) patients in one month, in 45 (31,9%) patients in two months and in 54 (38,3%) patients in three month after

Table I. Frequencies of PSF dimensional characteristics according to MFI-20 sub-scales during first 3 post-stroke months

PSF dimension	Time point after stroke onset			
	stay in hospital	1 month	2 month	3 month
global (≥ 12)	36 (25,5%)	27 (19,1%)	49 (34,8%)	50 (35,5%)
physical (≥ 12)	40 (28,4%)	38 (27,0%)	46 (32,6%)	58 (41,1%)
mental (≥ 12)	27 (19,1%)	48 (34,0%)	41 (29,1%)	45 (31,9%)
activity-related (≥ 12)	51 (36,2%)	32 (22,7%)	23 (16,3%)	24 (17,0%)
motivational (≥ 12)	21 (14,9%)	24 (17,0%)	22 (15,6%)	27 (19,1%)

Table II. MFI-20 sub-scales scores during first 3 post-stroke months (Me (Q1-Q3))

PSF dimension	Time points after stroke onset			
	stay in hospital	1 month	2 month	3 month
global	14 (13-16)	14 (13-18)	14 (13-17)	15 (14-19)*
physical	14 (14-15)	14 (14-15)	15 (14-16)	15 (14-15)*
mental	14 (13-14)	14 (13-15)	15 (14-15)*	14 (13-16)*
activity-related	14 (13-15)	13 (12-14)	14 (13-14)	13 (12-14)
motivational	13 (12-14)	13 (12-13)	13 (12-14)	13 (12-14)

* - significant differences ($p < 0,05$), according to Dunnett's test, in comparison with initial sub-scale score.

Table III. Rates of FSS value ranks during first 3 post-stroke months

Value ranks	Time points after stroke	stay in hospital	1 month	2 months	3 months
	< 4		102 (72,3%)	89 (63,1%)	90 (63,8%)
4,0-4,9		22 (15,6%)	43 (30,5%)	30 (21,3%)	40 (28,4%)
≥ 5		17 (12,1%)	9 (6,4%)	21 (14,9%)	30 (21,3%)

stroke. Thus, the frequencies of PSF due to FAS evaluation were doubled within first three post-stroke months.

As can be seen from the table I, rate of general PSF had been increased during observation period (Cochran $Q=12,7$; $p<0,05$) and in three months after stroke PSF affected more than a third of patients. Most likely, this phenomenon was based on significantly increasing the rates of PSF physical (Cochran $Q=8,4$; $p<0,05$) and PSF mental (Cochran $Q=9,8$; $p<0,05$) domains. On the other hand, the rates of PSF activity-related component had been drastically reduced during first post-stroke month and frequency of this PSF aspect was only 17,0% at the latest observation (Cochran $Q=20,3$; $p<0,05$). Finally, the incidence rates of motivational PSF were statistically stable during whole three months period.

Table II shows that severity of general PSF as well as physical and mental PSF components, according to MFI-20, had been evolved and changed significantly during early post-stroke period. Compared with baseline indicator, global PSF intensity was statistically increased in three months after stroke. Apparently, the basis of the last phenomenon was significant intensification of physical and mental PSF dimensions in the same time point. It is important that mental component of PSF was significantly intensified in even more early time (at two months after stroke). In addition, scores for activity-related and motivational components of PSF have been not significantly changed at any time point after stroke.

Generally, FSS value ranks (“no PSF”, “PSF moderate influences on life’s quality”, “PSF severe influences on life’s quality”) had been changed in significant manner within three post-stroke months (Friedman $F=131,6$; $p<0,05$). As we see from table III, proportions of patients with “no PSF” had been decreased in 1.5 times due to simultaneously rising rates of “moderate PSF impact on daily life” as well as rates of “severe PSF impact on daily life” (roughly, both value ranks were in 2 times higher in comparison with the initial levels). These data substantially correspond to dynamics of PSF qualitative and quantitative characteristics according to FAS as well as to MFI-20 sub-scales for general, physical and mental fatigue. It’s logically, that increasing the rates and intensities of PSF should follow with growing the PSF impact on patients’ quality of life.

DISCUSSION

In general, the literature data about PSF frequencies have huge variation. According to various studies, at any time point after stroke the PSF incidences have broad range. PSF rates, according to literature review, range from 23% [12] to 59% [13] in the first days after stroke onset and range from 25% [14] to 45% [15] in three months after the stroke. Such huge variations of PSF prevalence can be explained by the numbers of different reasons, such as differences in outcome measures, patients’ characteristics, administration of the measurements, so on. In our study incidences of PSF, according to different scales, were within above mentioned literature data. It’s important, rates of global PSF, according to MFI-20, and rates of PSF, according to FAS, were more or less similar in certain time points.

Only few studies had reported PSF measured in multidimensional way just within early post-stroke period. Vuletic V. et al. showed that higher values of general PSF, according to MFI-20, in three months after stroke were determined by physical and reduced activity domains [15]. Christensen D. et al. also measured PSF by MFI-20 and found that presence of global PSF in ten days after stroke is based on physical and reduced activity dimension but global PSF in three months after stroke is based only on physical component [13]. We can’t be directly compare our results with above mentioned studies due to different designs and methodologies. Nevertheless, the cardinal peculiarity of our study is that mental PSF domain is characterized by significant increasing of rates and intensities during first three months after stroke, so mental PSF component very likely plays significant role in development of general PSF. It is obvious that we need to explore mental PSF aspect more thoroughly and to increase our knowledge of factors which are exactly relevant to mental PSF.

To our knowledge, this is among the first study describing PSF characteristics at each single month during first post-stroke three months. Generally, according to all three applied scales (FAS, MFI-20 global fatigue sub-scale, FSS) the spreading and intensity of PSF had been significantly increased from the hospital staying to the final observation. This phenomenon may be explained by that fact that typically patients pay little attention to the PSF within first days or even first weeks after stroke due to other accompanying disorders and functional limitations. Patients’ perception of PSF becomes more or less noticeable when they try to restore home, social and professional activity. On the other hand, PSF, as pathological entity, maybe has its inherent regularities of development which need to be investigated in future.

Up to now, there is only single longitudinal study that examined the evolution of PSF during first post-stroke months. It had been showed that the frequency of global PSF aspect is 59% in ten days after stroke and this value decreased up to 44% in three months after stroke [13]. In our study we did obtain a quite opposite result – the spreading of PSF had been raised during observation period. Most likely, this distinction is the consequence of different inclusion criteria between the studies (we applied strict exclusion criteria about co-morbidities, functional disabilities, cognitive impairments, so it had been selected quite specific patients contingent).

Further, our data clearly indicate that PSF is a heterogeneous entity with quite different dynamics of its components within early post-stroke period. In using the MFI-20, we measured different aspects of PSF (global, physical, mental, motivational and activity-related). As it had been revealed in our study, three months after stroke patients have higher rates as well as higher scores of global, physical and mental domains of the MFI-20. Most likely, gradual increasing of physical and mental patients’ activity after hospital discharge can’t be satisfied by diminished functional, psychological, mental and others capacities. As a result, sooner or later post-stroke patients begin to feel PSF in physical and (or) mental manifestations. So, it is important for more precise clinical decision-making in rehabilitation to define what aspects

of PSF are most commonly present as well as more pronounced in definite time point after stroke.

On the other hand, PSF is multifactorial, multipathogenetic pathological condition. Wu S. et al. proposed conceptual model of PSF as an evolving process. According to this model, in different time points after stroke PSF may be triggered predominantly by some specific factors [2]. It's plausible, definite PSF domain may be more or less attributable to certain pathogenic factors (biological, psychological, social, so on) with different time onset and time trajectories. For example, Hubacher M et al., by applying fatigue scale for motor and cognitive functions, revealed differences between lesion localization and domains of PSF during the first months after stroke: patients with cortical lesions scored higher on the cognitive sub-scale, while patients with subcortical lesions showed higher physical sub-scale scores [16]. Anyway, future studies should therefore explore the temporal relationships and causal directions between each PSF component and the most significant PSF risk factors.

CONCLUSIONS

1. PSF rates, according to FAS and MFI-20, is significantly increased during the first three post-stroke months.
2. The raising of PSF spreading is due to increasing of rates and intensities of physical and mental PSF domains.
3. PSF has significantly growing impact the patients' life during first three post-stroke months.

Future investigations in this field should be directed toward identification of socio-demographic, personal, neurological and other factors associated with general PSF as well as with certain PSF domains during early post-stroke period. Management of modifiable risk factors for PSF probably may be helpful for PSF prevention and management.

The research described in this paper was performed within the framework of scientific plan of neurological department with neurosurgery and medical genetics at Ukrainian medical stomatological academy "Clinical and pathogenetic optimization of diagnosis, prognosis, treatment and prevention of complicated central nervous system's disorders and neurological impairments due to therapeutic pathologies" (state registration number 0116U004190).

REFERENCES

1. Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol*. 2014; 72(5-6): 255-61.

2. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015; 46 (3):893–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647.
3. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Fatigue among stroke patients on long-term follow-up. The Bergen Stroke Study. *J Neurol Sci*. 2012; 312(1): 138-41.
4. Mead GE, Graham C, Dorman P, Bruins SK, Lewis SC, Dennis MS. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. *PLoS One*. 2011; 6(3): E 16988. dx.doi.org/10.1371/journal.pone0016988.
5. Chen YK, Qu JF, Xiao WM, Li WY, Weng HY, Li W, et al. Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life. *Int J Stroke*. 2015; 10(4): 506-12.
6. Pollock A, St George B, Fenton M, Firkins L. Top ten research priorities relating to life after stroke. *Lancet Neurol* 2012; 11(3): 209.
7. Maaijwee NA, Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, et al. Post-stroke fatigue and its association with poor functional outcome after stroke in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(10): 1120-7.
8. Michielsen H, De Vries J, van Heck G. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003; 54(4): 345-52.
9. Stokes EK, O'Connell C, Murphy B. An investigation into fatigue post-stroke and its multidimensional nature. *Adv Physiother*. 2011; 13(1): 2-10.
10. Smets EM, Garssen B, Bonke B, Dehaes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995; 39: 315–25.
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1121-3.
12. Wei C, Zhang F, Chen L, Ma X, Zhang N, Hao J. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles. *J Neurol*. 2016; 263(3): 269-76.
13. Christensen D, Johnsen SP, Watt T, Harder I, Kirkevold M, Andersen G. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 26(2): 134-41.
14. Tang WK, Liang HJ, Chen YK, Chu WC, Abrigo J, Mok VC, et al. Poststroke fatigue is associated with caudate infarcts. *J Neurol Sci*. 2013; 324(1-2): 131–5.
15. Vuletić V, Ležaić Ž, Morović S. Post-stroke fatigue. *Acta Clin Croat*; 50(3): 341-4.
16. Hubacher M, Calabrese P, Bassetti C, Carota A, Stöcklin M, Penner IK. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions. *Eur Neurol*. 2012; 67(6): 77-384.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Delva Mykhaylo

Chornovil str. 2b, apt. 229,
36003, Poltava, Ukraine
tel. +38 (0532) 606-637
e-mail: delwa@mail.ru

Nadesłano: 05.10.2016

Zaakceptowano: 25.01.2017

ROLE OF GENETIC MUTATIONS IN DEVELOPMENT OF IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

ZNACZENIE MUTACJI GENETYCZNYCH W ROZWOJU ZABURZEŃ IMMUNOLOGICZNYCH I KLINICZNYCH U DZIECI Z PRZEWLEKŁYM ODMIEDNICZKOWYM ZAPALENIEM NEREK

Vira P. Harshman, Tetyana O. Kryuchko, Iryna O. Kolenko, Tetyana V. Kushnereva, Olha Y. Tkachenko

HIGH STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: At the present time, the study of mechanisms of recognition of foreign agents, which is realized by means of Toll-like receptors (TLR) of the innate immune system, has become one of the main tasks of clinical immunology.

The aim of our study was to investigate the prevalence of polymorphism of Toll-like receptor 4 (Asp299Gly, Gly299Gly) among children with chronic pyelonephritis (CP) and determine the association of this TLR4 polymorphism with phenotypic features of chronic pyelonephritis and level of interleukin-6 (IL-6).

Materials and methods: The clinical and laboratory examination of 60 children with chronic pyelonephritis during the stage of exacerbation, who were under inpatient treatment at the pediatric department of Children's Regional Clinical Hospital in Poltava, was performed. The group of healthy patients included 95 people, living in the Poltava region.

Results: Significantly higher frequency of the mutant allele 299Gly among children with CP was revealed. Significant correlation between the presence of 299Gly TLR4, association of *U. urealyticum* and *M. hominis* in lower sections of urinary tract and highest levels of IL-6 concentration was reflected. Sick children with polymorphous locus of TLR4 gene had higher risk of CP early manifestation and formation of its recurrent course with protracted urinary syndrome and unstable remission in comparison with the carriers of "wild" genotype.

Conclusions: Obtained results prove the important role of TLR4 in the realization of innate immune response in children with CP and allow considering the TLR4 polymorphism as an additional prognostic indicator in this category of patients.

KEY WORDS: innate immunity, polymorphism, Toll-like receptors, interleukin-6, intracellular pathogens.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 47-51

INTRODUCTION

The issues connected with the studies of risk factors, features of clinics and early diagnostics of infectious inflammatory diseases of urinary systems (IUS) in children have particular significance for pediatricians due to high level of their prevalence and not always favorable prognosis. Pyelonephritis (PN) refers to the most common IUS, which stipulates high levels of acute disease incidence and stable prolonged kidney damage [1, 2, 15]. Therefore, it requires timely diagnostics and adequate treatment, because in case of involvement of kidney interstitium into inflammatory process there is high risk of nephrosclerosis. And the risk of scar formation in kidneys depends on the number of events of urinary tract infections. The process of scar formation is accompanied by irreversible injury of kidney parenchyma, which causes the reduced partial kidney function and early disablement of young people [3, 4, 6, 7, 17].

It should be noted that besides the pathogen characteristic the development and progress of PN is determined by the individual properties of master macroorganism (firstly,

adequate immune response), which are the reflection of its genetic structure. Therefore, one of modern approaches in the prevention of development of any pathology includes the genetic prognosis of its formation risk. It has become possible only in recent years, when the biomedical investigations aimed at the development of the methods of detection of molecular peculiarities of multifactor diseases started. Currently, more and more factors, which indicate the genetic susceptibility to the development of many kidney diseases, are being revealed [6, 7, 8, 9, 21, 22].

Immune system response in case of PN starts from the moment of contact with infectious agent-antigen (in case of acute inflammation) or from the moment of increase of the number of microbial bodies above the "breakthrough level" (microbial number of urine is higher than 100 000). The ability to recognize the microorganisms, with which the human organism is in constant contact, is the key start mechanism, which implements the deployment of adaptive and adjustment responses of macroorganism [8, 9, 12]. The relevant system of microorganism detection is essential for human being because

it provides the initiation of “danger reaction” in case of ingress of antigenic structures in organism internal environment. Lipopolysaccharide (LPS), which is detected in gram-negative bacteria, has become one of the first structural components of microorganisms, which is capable to activate the cascade of defensive and adjustment responses of macroorganism. And therapeutic effect of pyrogenal and prodigiosan, which were used in clinical practice for the treatment of sick people with lingering and chronic course of infectious diseases for a long period of time, was based on such mechanism. LPS is capable to activate the innate and acquired systems of organism defense. Using the method of positional cloning of the gene, which is responsible for the recognition of bacterial lipopolysaccharide, the role of Toll-like receptors (TLR) in immune organism defense was confirmed. Then, it was given the number 4 (TLR4) [18, 19, 21, 22].

Taking into account the significant role of TLR4 in the implementation of defense mechanism of innate immune system, the scientists concentrated their attention in the search of causes of function impairment. Our attention was drawn to the polymorphism of TLR4 Asp299Gly, because there is a number of studies, which indicate that the presence of these gene allele causes the growth of risk of urinogenital infections such as Chlamydia, mycoplasmosis, ureaplasmosis, gardnerellosis, trichomoniasis [10, 11]. Gene polymorphism suggests that several structurally diverse copies of the same protein can be made from the same gene, and at the same time, part of copied variants does not have activity or might have opposite function. Since the differences in genes, which control the defensive reactions of organism, can provide different character of the course of inflammatory response and specific immunological responses in case of introduction of foreign agents, the study of prevalence of single nucleotide replacements in children with chronic PN is of special interest [15, 16, 21].

AIM OF THE STUDY

To study the prevalence of polymorphism of Toll-like receptor 4 (Asp299Gly, Gly299Gly) among the sick children who have chronic pyelonephritis using the population genetic research and to determine the association of this polymorphism of TLR4 with phenotypic features of chronic pyelonephritis and level of interleukin-6.

MATERIALS AND METHODS

The clinical and laboratory examination of 60 children with chronic pyelonephritis during the stage of exacerbation, who were under inpatient treatment at the pediatric department No. 2 (nephrological beds) of Children’s Regional Clinical Hospital in Poltava, was performed. The group of healthy patients included 95 people, living in the Poltava region. This study was a planned piece of complex scientific research “Defining the role of polymorphisms of Toll-like receptors in the mechanisms of immune-mediated disease Ukraine” (state registration number 0109U001629).

Selection of biological samples from sick children who were observed was performed under the condition of absence of in-

fectious diseases. Peripheral venous blood, sampling of which was performed from cubital vein into sterile vacutainer with stabilizer (DTA) with the further introduction into eppendorf with the reagent “Dna-express”, was used as the study material. Genetic typing of polymorphous section of Asp299Gly was performed by the method of polymerase chain reaction (PCR) using oligonucleotide primers. Amplification was performed using the amplifier “Tertsyk” (“DNA-Technology”, Moscow).

Polymorphous section Asp299Gly of the gene of Toll-like receptor 4 was amplified using PCR; 25 µl of reaction mixture contained: 2.5 µl of 10 x Buf for amplification; 2 mM of magnesium chloride; 0.2 mM of every dNTP; 2.5 units of DNA polymerase Tag; 20-50 ng of genomic DNA; 66 ng of primers for Asp299Gly.

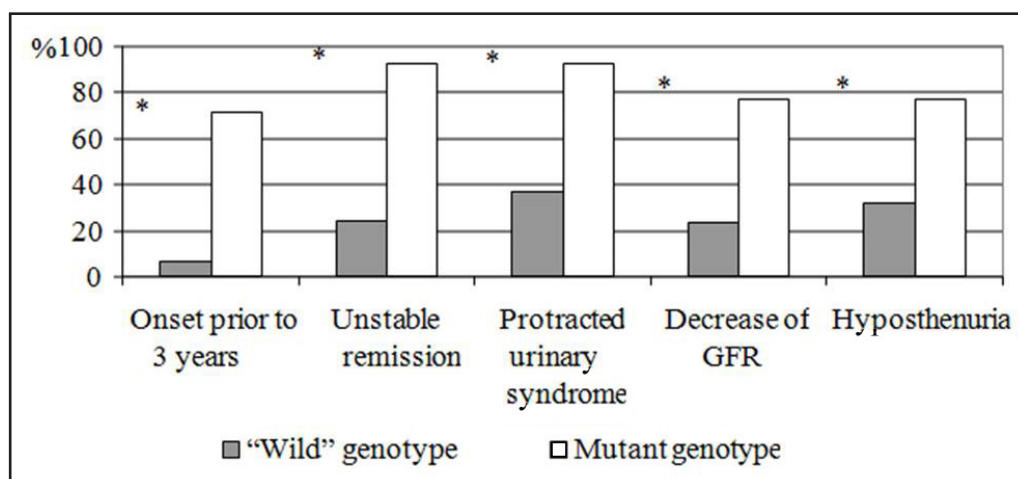
Determination of IL-6 content in blood serum of children with CP was performed using enzyme immunoassay (ELISA) with the set of reagents “Interleukin-6-ELISA-BEST” (CJSC “Vector-Best”, Russian Federation). Peripheral venous blood, sampling of which was performed from cubital vein into sterile vacutainers, was used as the study material. IL-6 concentration was analyzed twice – before treatment and at the end of treatment. Children with CP exacerbation were under inpatient treatment. They received the diet No. 5, antibacterial therapy and other types of pharmacological therapy according with the treatment protocol for this disease [13, 14].

General clinical, instrumental, clinical and laboratory and biochemical studies in sick children were performed using the conventional methods. Glomerular filtration rate (GFR) was determined on the basis of creatinine using the formula of G.J. Schwartz: $GFR = 48.4 \times \text{height (cm)} / \text{content of creatinine in blood } (\mu\text{mol/l})$ with the correction for age and sex coefficients [5].

Bacteriological study of urine with the detection of microbial agent and its susceptibility to antibacterial and chemotherapeutic agents and molecular-biological study (polymerase chain reaction for detection of Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, study material – scrape of epithelial cells from urethra) in 86.7% of sick children were performed prior to the prescription of antibacterial therapy.

Control group consisted of 95 healthy children. Written consent for participation in the scientific study was obtained from all patients; the studies were carried out on the basis of approval of bioethics commission of the High State Educational Establishment “Ukrainian Medical Stomatological Academy”.

Mathematical processing of obtained data was performed using the program “STATISTICA for Windows 7.0” (StatSoft Inc) and spreadsheets MS Excel. The distribution of genotypes by studied polymorphous locuses was checked with regard to the compliance with Hardy-Weinberg balance using the criterion χ^2 . In order to compare the frequencies of alleles among the studied groups, Pearson criterion χ^2 with Yates correction for continuity was used for the number of degrees of freedom equal to 1. Comparison of genotype frequencies among the studied groups was performed on the basis of analysis of contingency tables using Fischer’s exact test. In order to compare the frequencies of variants in unconnected groups the odds ratio (OR) was calculated with the determination of 95% confidence interval (CI). For all types of analysis, the differences with $p < 0.05$ were considered to be statistically significant; in case if $p \leq 0.1$ the tendency to difference was observed.



Notes: * – significant difference compared to “wild” genotype

Fig. 1. Associations of genotypes of polymorphous locuses of TLR4 gene with clinical and laboratory features of chronic pyelonephritis in examined children.

RESULTS AND DISCUSSION

At the first stage of our study, the fraction of mutant genotype TLR4 in examined children was determined. In majority of practically healthy children (96.8%), the normal distribution of alleles AA of TLR4 gene was detected (“wild type” of genotype). Frequency of heterozygous genotype AG was insignificant (3.2%), and mutant genotype GG was not detected at all. The frequency of heterozygous and mutant genotypes AG and GG in children with CP was 86.7% and 11.7% respectively, and it reliably exceeded the parameters of control group ($\chi^2=5.78$; OR=4.72; CI=1.2-8.56; $p=0.023$). Reliably higher frequency of mutant allele 299Gly was detected among children with CP, which was observed more frequently by 4.4 times in the group of sick children with CP compared to healthy children ($\chi^2=5.78$; $p=0.015$). Sick children with CP were characterized by the average level of actual heterozygosity by Asp299Gly (AG). The lowest number (1.6%) of sick children was homozygotes Gly299Gly (GG), and this fact was reflected during the calculation of relative risk.

The special attention was drawn to the analysis of mutation Asp299Gly of TLR4 with the basic disease manifestations. Therefore, at the second stage of our study, the differential analysis of peculiarities of clinical and laboratory manifestations of CP in children who have polymorphism of Asp-299Gly, Gly299Gly types and children with normal distribution of alleles of TLR4 gene was performed. First of all, it was detected that sick children with Gly/Gly or Asp/Gly genotype of polymorphous locus of TLR4 gene had higher risk of early manifestation of CP ($\chi^2=15.2$; $p<0.001$) and formation of its recurrent course with protracted urinary syndrome ($\chi^2=4.0$; $p<0.001$) and unstable remission ($\chi^2=8.0$; $p<0.001$) in comparison with the carriers of “wild” genotype (Fig. 1).

Analysis of the frequency of CP exacerbation depending on TLR4 genotype showed that the average frequency of recurrences in the carriers of mutant gene 299Gly was 3.8 ± 0.2 times per year as opposed to the children with “wild genotype” who had the number of recurrences by 3 times lower and equal to 1.1 ± 0.2 times per year. Clinical manifestations during the exacerbation in children with different distribution of alleles

of this gene also differed; thus, sick children-carriers of mutant genotypes were characterized by lower pronouncement of general inflammatory reaction of organism during CP exacerbation, and the parameters of erythrocyte sedimentation rate and banded neutrophils in blood (by 1.6 and 2 times ($p<0.05$) respectively) indicated this fact in comparison with these parameters in children with normal distribution of gene alleles. In case of the presence of mutant genes TLR4 in children, more pronounced leukocyturia ($\chi^2=14.9$; $p<0.001$) and hyposthenuria ($\chi^2=14.7$; $p<0.001$) were observed (Fig. 1).

In children with Gly/Gly or Asp/Gly genotype of polymorphous locus of TLR5 gene, the number of leukocytes in urine (by Nechiporenko) exceeded the parameters in children without polymorphism of these genes by almost 30 times and was higher than the norm at the moment of discharge from the hospital ($p<0.05$). This category of patients also had more pronounced impairments of concentration and excretion functions of kidneys during CP exacerbation, in particular, reduction of diurnal diuresis ($\chi^2=14.7$; $p<0.001$), decrease of relative urine density ($\chi^2=3.5$; $p<0.001$) and glomerular filtration rate (GFR) ($\chi^2=15.1$; $p<0.001$).

It was established that there are associations of genotypes of TLR4 polymorphous locuses not only with clinical and laboratory parameters of children with CP but with microflora character. In particular, the significant correlations between the presence of 299Gly TLR4 and association of *U. urealyticum* and *M. hominis* ($\tau=0.58$) were revealed; the frequency of *U. urealyticum* and *M. Hominis* detection is reliably higher by 11.7 and 5.9 times among the patients-homozygotes Gly/Gly and heterozygotes Asp/Gly of polymorphous locus of TLR4 gene as compared to children with “wild” genotype ($p<0.005$).

Within the framework of our paper, we studied the influence of mutant alleles of TLR4 gene on the synthesis of pro-inflammatory cytokine IL-6 in children with chronic pyelonephritis. It should be noted that in sick children the initial level of IL-6 had wide range of values, from 2.49 ± 0.11 to 33.35 ± 7.7 pg/ml at the average, and it depended on the activity extent of PN. It was shown that the average values of IL-6 in sick children with CP were 10.58 ± 2.40 pg/ml as opposed to 3.43 ± 0.21 pg/ml in

Table I. Content of interleukin-6 in serum of sick children with chronic pyelonephritis depending on etiological factor of microbial origin (M + m)

Etiological factor	Interleukin-6, pg/ml
E. coli	12.21 ± 1.38*
U. urealyticum	11.11 ± 1.54*
M. hominis	12.75 ± 1.49*
Coccal flora	2.78 ± 0.11
Enterococcus	6.12 ± 0.73*
Proteus	5.69 ± 0.54*
P. aeruginosa	4.49 ± 0.27*
Klebsiella	4.1 ± 0.21
Association of U. urealyticum and M. hominis	21.1 ± 6.01*
Bacterial concurrent infection	14.21 ± 4.69*
Association of E. coli, U. urealyticum and M. hominis	15.64 ± 5.76*
Flora is not discharged	3.92 ± 0.44
Control (absence of infection in healthy children)	3.43 ± 0.21

* – significant difference compared with the control.

practically healthy children, which exceeded the control by more than 3.1 times ($p < 0.005$). However, among the groups of sick children with different variants of genotypes of TLR4 receptor the level of IL-6 by genotype AG, GG TLR4 was lower by 2.2 times in comparison with the same parameter in patients with normal distribution of alleles of TLR4 gene but it remained high even during the remission period ($p < 0.01$). Direct correlative relationship with the higher level of IL-6 in patients during the remission period with mutant distribution of TLR4 alleles ($\tau = 0.74$; $p < 0.05$), frequent disease recurrences ($\tau = 0.86$; $p < 0.05$) and protracted urinary syndrome ($\tau = 0.76$; $p < 0.05$) was revealed.

At the same time, more significant differences in the reaction of IL-6 were detected depending on the type of pathogen (Table I). Results visually demonstrate that the simultaneous detection of U. urealyticum and M. hominis in lower sections of urinary system of sick child were accompanied by the highest concentration of pro-inflammatory cytokine, which exceeded the control parameters by 6.3 times ($p < 0.05$). Bacterial concurrent infection and association of colon bacillus with U. urealyticum and M. hominis were characterized by the increase of parameters of IL-6 content by 4.1 and 4.6 times in comparison with control group ($p < 0.05$).

Discharge of monocultures E. coli, U. urealyticum, M. hominis from sick children was characterized by slightly lower increase of the level of studied cytokine but the value of IL-6 concentration also reliably differed from control ($p < 0.05$). When analyzing the level of IL-6 in children with CP caused by other pathogens, there was no reliable difference found in comparison with IL-6 concentration in children from control group.

Therefore, the study results demonstrate some inadequacy of immune responses in sick children with CP with the detected associations of microlites in lower sections of urinary system – in case of the absence of pronounced clinical activity, presence of the highest parameters of IL-6 products, on the contrary. In our opinion, this fact indicates that the defensive system of master organism does not always perceive the micoplasmas as foreign agents, since the capability of some

micoplasmas to synthesize the factor, which is identical to IL-6, is proved fact, and the researchers explain it on the basis of exchange of genetic material as a result of prolonged evolutionary coexistence with the master [20].

CONCLUSIONS

It was shown that the frequency of heterozygous and homozygous mutant genotypes AG and GG of polymorphous locus of TLR4 in children with CP exceeded this parameter in healthy children ($\chi^2 = 5.78$; $p = 0.023$). The frequency, with which the polymorphous alleles of genes of Toll-like receptors are observed in sick children with chronic pyelonephritis, was determined: mutant alleles 299Gly of TLR4 gene were more frequent among children with chronic pyelonephritis by 4.4 times in comparison with population control.

The presence of mutant alleles 299Gly of TLR4 gene in children with pyelonephritis increases the risk of manifestation of this pathology up to 3-years age, and it is associated with recurrent course of disease, unstable remission, lower expression of general inflammatory reaction of organism, protracted urinary syndrome and more pronounced impairments of concentration and excretion functions of kidneys during CP exacerbation in comparison with the carriers of “wild” genotype ($p < 0.001$). Polymorphism of genes Asp299Gly, Gly299Gly TLR4 in sick children with chronic pyelonephritis is associated with certain microbial agents; in particular, the frequency of U. urealyticum and M. Hominis detection is reliably higher by 11.7 and 5.9 times among the patients-homozygotes Gly/Gly and heterozygotes Asp/Gly of polymorphous locus of TLR4 gene as compared to children with “wild” genotype ($p < 0.005$). Protracted hyperproduction of inteleukin-6 in sick children with chronic pyelonephritis reflects the stable activity of inflammatory process in case of the presence of certain genetic prerequisites, which is proved by direct correlative

relationship between the presence of mutant alleles 299Gly of TLR4 in genome and increased level of interleukin-6 in sick children during the period of exacerbation and remission ($p < 0.01$). At the same time, the detection of *U. urealyticum* and *M. Hominis* in lower sections of urinary system of sick child was accompanied by the highest concentration of pro-inflammatory cytokine, which exceeded the parameters of control by 6.2 times ($p < 0.05$).

Given facts allow considering the gene polymorphism Asp299Gly, Gly299Gly of TLR4 as the cause of dysfunction of this receptor, which disturbs the process of recognition of certain pathogens and in such manner assists in the formation of chronic inflammatory process in kidneys with the inclination to recurrent disease course; this statement allows viewing this mutation as the additional prognostic parameter in children with chronic pyelonephritis.

Active research innate immunity during the past 10 years has had an important impact not only in terms of fundamental ideas about the organization of anti-infectious immunity, but also in terms of practical medicine. PAMP (pathogen-associated molecular patterns) bacteria, viruses and fungi are strong activators of the innate immune response. Therefore immune-mediated diseases highly effective remedies are created on their basis. These medicines are only at the stage of clinical trials. Therefore, further research in this area requires comprehensive study and is a quite promising direction of further research.

REFERENCES

1. V.V. Bezrukov, Yu.M. Nechitailo, T.O. Bezruk [et al.], Health care for sick children Nephrology profile. *Sovremennaya pediatriya*, 2011. T.40, №6. 171-173.
2. I.V. Bagdasarova, O.V. Lavrenchuk, L.A. Migal, Diagnosis and prognosis of urinary tract infections in children. *Clinical Nephrology*, 2012. №4. 68-70.
3. D.D. Ivanov, S.V. Kushnirenko, N.P. Mehatishvili, T.K. Reznik, Urinary tract and kidney infections in the practice of family doctor [methodical recommendation]. K., 2006. 20.
4. V.G. Maidannyk, A.V. Butylina, Clinical diagnosis in pediatrics. K.: «Dorado-druk», 2012. 286.
5. V.V. Velkov, O.I. Reznikova, Contemporary laboratory diagnosis of renal pathologies, from the early stages to acute renal failure. *Laboratory diagnosis*. 2010. №4(54). 59-65.
6. E. Loimann, A.N. Tsygin, A.A. Sarkisyan, *Pediatric Nephrology: [a guide for physicians]*. M.: Literra, 2010. 416.
7. P.N. Martalog, M.P. Balanutsa, A.M. Guragata [et al.], Features of pyelonephritis in infants. *Perinatology and pediatrics*. 2011. T.46, №2. 107-109.
8. A.E. Abaturvov, A.P. Volosovets, E.I. Yulish, The initiation of the inflammatory process in viral diseases, opportunities and prospects for drug control. Kh.: 000 «S.A.M.», 2011. 392.
9. A.E. Abaturvov, Molecular shield of the respiratory tract by Gram-negative bacterial agents. *Child Health*. 2009. №6. 124-129.
10. I.V. Izmailova, A.A. Shlikova, I.P. Kaidashev, Investigation of polymorphisms of genes TLR2 ARG753GLN and TLR4 ASP299GLY, THR399ILE at urogenital infections. *Journal of Medical Sciences of Ukraine*. 2010. T.16 (Annex). 72-73.
11. I.V. Izmailova, O.A. Shlikova, N.O. Bobrova [et al.], The role of polymorphisms of Toll-like receptor 4 Asp299Gly the development of bacterial infections, sexually transmitted infections. *Problems of Ecology and Medicine*. 2009. T.13, №5-6. 3-6.
12. K.A. Lebedev, I.D. Ponyakina, *Immunology Toll-like receptors*. M.: LIBROKOM, 2008. 253.
13. K. Takahashi, T. Shibata, S. Akashi-Takamura [et al.], A protein associated with Toll-like receptor (TLR) 4 (PRAT4A) is required for TLR-dependent immune responses. *J. Exp. Med*. 2007. Vol. 204, № 12. 2963-2976.
14. H. Seki, S. Ta-saka, K. Fukunaga [et al.], Effect of Toll-like receptor 4 inhibitor on LPS-induced lung injury, *Inflamm Res*. 2010. Vol. 59, № 10. 837-845.
15. The Kelalis-King-Belman. *Textbook of Clinical Pediatric Urology* [ed.-in-chief S.G. Docimo]. [5th ed.]. London: Informa Healthcare UK Ltd, 2007. 1396-1401.
16. X. Yin, T. Hou, Y. Liu [et al.], Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. *PLoS One*. 2010. Vol.5, №12. 14223.
17. J. Simon, M. Amde, E.D. Poggio, Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls. *Clev. Clin. J. Med*. 2011. Vol.78, №3. 189-195.
18. T.O. Kryuchko, V.P. Ostapenko, I.P. Kajdashev, New look at the etiology of chronic pyelonephritis among children with polymorphism of TLR2 gene. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2013. №3(03). 82-88.
19. T.O. Kryuchko, V.P. Ostapenko, T.V. Kushnereva, Genetic polymorphism of Toll-like receptor 4 – predictor of susceptibility to recurrent course pyelonephritis among children. *Child Health*. 2013. №7(50). 13-19.
20. A. Hasebe, K. Shibata, L. Dong [et al.], Partial purification of the active entities in the cultural supernatant of *Mycoplasma fermentans* that induce interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *Abst. 13th Int. Cong. of 10 M Fukuoka, Japan*. 2000. 169-174.
21. A. Blasius, B. Beutler, *Intracellular Toll-like Receptors*. *Immunity*. 2010. Vol. 32, №3. 305-310.
22. Fukata M., Vamadevan A. S., Abreu M. T., Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin. Immunol*. 2009. Vol. 21, № 4. 242-253.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Kolenko Iryna Oleksiyivna

tel. (38095) 1050532

e-mail: kolen74@mail.ru

Nadestano: 20.09.2016

Zaakceptowano: 14.01.2017

LIPID METABOLISM AND FEEDING HABITS OF INDIGENOUS PEOPLES OF THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA) IN TODAY'S SOCIO-ECONOMIC DEVELOPMENT

METABOLIZM LIPIDÓW I NAWYKI ŻYWIENIOWE U RDZENNYCH MIESZKAŃCÓW REPUBLIKI SACHA (JAKUCJA) W KONTEKŚCIE OBECNEGO ROZWOJU SPOŁECZNO-EKONOMICZNEGO

Vadim G. Krivoshapkin¹, Anna I. Sivtseva¹, Elena N. Sivtseva¹, Svetlana S. Maximova¹, Leonid F. Timofeev¹, Aytalina S. Golderova²

¹ M.K. AMMOISOV NORTH-EASTERN FEDERAL UNIVERSITY, YAKUTSK, RUSSIA

² YAKUT SCIENTIFIC CENTER OF COMPLEX MEDICAL PROBLEMS, YAKUTSK, RUSSIA

ABSTRACT

Introduction: By results of a single-step epidemiological research indicators of a lipid range at 355 Evenks of the Olenyoksky District of the Republic of Sakha (Yakutia) are estimated.

The aim of this research was assessment of lipid exchange and character of a delivery of Evenks of the item of Zhilinda.

Material and methods: 355 evenks aged over 20 years (170 men, women-185). Total cholesterol (OCHS), cholesterol (low-density lipoproteins (LDL-CHOLESTEROL), high-density lipoprotein cholesterol (XC-LVNP), triglycerides (TG), the calculated coefficient of haemoglobin (Ka). The measurement is taken at biochemical autoanalyzer Architect 80000 model Systems, firm Abbot (United States) generally accepted method. Food has been studied using questionnaire CYNDI.

Results of the Lipid profile compared to the Evenks of Yakut and Russian population of the Republic's population has a high concentration of CS LPHD, low content of TG and haemoglobin index. Food Evenks is characterized by significant disbalance-¼ surveyed every day consume meat and fish every day consumes but 1/5 surveyed. the shortage of basic products is replaced with bread, pasta and sweets.

Conclusion: The identified indicators of lipid range Evenks have more healthy than the Yakut. Nutrition Evenks departs from the traditional protein-lipid in carbohydrate-protein

KEY WORDS: triglycerides, lipids, lipoproteins, Evenks, Indigenous People, cold

Wiad Lek 2017, 70, 1, 52-56

INTRODUCTION

According to the literature, due to the intense industrial development in the North, in particular, mining companies, gradually leveled traditional lifestyles and life, in particular, the nature of power of the small-numbered indigenous peoples of the North (IMPN). In the process of evolution they have to develop specific mechanisms to adapt to environmental factors, such as high density, well-developed bone - muscular body component, the large size of the chest, a relatively large space occupied by the bone marrow, increased bone mineralization. All this is aimed at reducing the heat transfer and can be regarded as an adaptation to the leading factors of the environment - cold stress [1, 2, 3, 4, 5, 6]. In northern conditions the activation of the process of lipid peroxidation, which is one of adaptation mechanisms aimed at strengthening the process of energy supply [7,8,9,10].

Changes undergoing major exchange and makronutrientov food-change the nature of power and the associated transformation of the usual "Northern" type of food in the "European" contributed to the restructuring of the Northern protein-lipid metabolism in type European protein-carbohydrate exchange

type. It is, in some cases, leads to "Hollow" mechanisms of metabolic adaptation and incidence of diseases such as coronary heart disease and brain, arterial hypertension, diabetes, etc. Apparently this is the steady decline in the number of small indigenous minorities of the North. According to [Nadtochiy L.A., 2014], of 45 ethnic groups from among the indigenous peoples of the North for 8 years between 2002 and 2010 Censuses Gg 25 ethnic groups have experienced significant reductions in their number, 2 ethnic group does have disappeared in 3 's cases, their number decreased by 2.5 times and more. the case is complicated by the fact that the documents of the Federal State statistics service of Sakha (Yakutia) and the RUSSIAN Federal State statistics service data on the health status of indigenous small population North non-existent, these indicators are published in administrative education, together with other ethnic groups.

AIM OF THE STUDY

The purpose of this study was to estimate lipid metabolism and nutrition Evenks p. Zhilinda Olenyoksky District of the Republic of Sakha (Yakutia).

Table I. Lipid profile among INDIGENOUS PEOPLES, indigenous and non-indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) (mg/dl)

Ethnic groups	Indicators	IMP ^N ¹	Root ²	Non-indigenous ³	R ₁₋₂	R ₂₋₃	R ₁₋₃
Men	(n)	168	241	257			
	OCHS (N < 190 mg/dl)	186 (135.5-197)	180 (137-224)	224 * (183-281)	0.49	<0.0001	0.02
	CS LPHD (> 40 and 46mg/DL)	66 (46.5-70)	49 (34-85)	48 (32-78)	<0.0001	0.65	<0.0001
	CHOLESTEROL LDL (< 115 mg/dl)	101 (97-108)	117 (87-156)	144* (97-194)	0.003	<0.0001	<0.0001
	KA	1.82 (-2.8 1.0)	2.5 (1.4-4.7)	3.5 (1.8 -6.4)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	TG (N < 150 mg/dl)	80 (71-97)	72 (50-163)	142 (69-323)	0.04	<0.0001	<0.0001
Women	(n)	187	378	325			
	OCHS (N < 190 mg/dl)	186 (139-201)	192 (148-255)	224 * (168-292)	0.47	<0.0001	0.0001
	CS LPHD (> 40 and 46mg/DL)	62 (42.5-70)	59 (39-94)	55 * (38-84)	0.27	0.07	0.008
	CHOLESTEROL LDL (< 115 mg/dl)	108 (97-120)	122 (183-85)	143 * (90-210)	0.008	<0.0001	<0.0001
	KA	2.0 (1.2-2.9)	2.3 (1.4-4.4)	3.0 (1.5 -5.5)	0.002	<0.0001	<0.0001
	TG (N < 150 mg/dl)	80 (71-106)	73 (50-165)	128 (62-262)	0.002	<0.0001	<0.0001

Note: * the above reference values

MATERIALS AND METHODS

The work was conducted in the framework of the research project "Health status and quality of life of the population living in the area of man-made pollution risk in the territory Olenyoksky of the Evenks National District of the Republic of Sakha (Yakutia)" Conducted an in-depth medical screening GP. Inspection coverage was 80% of the adult population, only examined 355 people (men - 170, women - 185). The following methods were used in the survey: a survey, the definition of anthropometric indicators of laboratory parameters were determined: total cholesterol (OCHS), cholesterol (low-density lipoproteins (LDL-CHOLESTEROL), high-density lipoprotein cholesterol ((XC-LVNP), triglycerides (TG), calculated atherogenic ratio (AR).

The measurement is taken at biochemical autoanalyzer Architect 80000 model Systems, firm Abbot (United States) generally accepted method. Food has been studied using questionnaire CYNDI.

Lipid standards adopted for the following values: OCHS- \geq 198.5 mg/dl, LDL CHOLESTEROL \geq 116.1 mg/dl, HDL-XC \leq 38.7 mg/dl, TG- \geq 150.5 mg/dl (Russian recommendation III of the Review Committee of experts GFCF 2007). atherogenic ratio (AR) was calculated according to the formula

(Klimov A.N., Nikulcheva N.G, 1999): $AR = (OCHS - CS LPHD) / CS LPHD$. For reference values taken RA in the range 3.0 -3.5.

Statistical processing carried out using the SPSS software package 22. The data are presented as mean values (M + SD) median, upper and lower quartiles and frequency deviations from the norm (%). comparative analysis of quantitative traits conducted by using the U Mann-Whitney criterion; the differences felt authentic at $p < 0.05$. To compare the proportions used the Fisher criterion Correlation analysis was conducted using the Spearman rank correlation Spearman, at $p < 0.05$ differences considered reliable.

RESULTS AND DISCUSSION

Study of lipid profile of the small-numbered indigenous peoples of the North have been carried out, etc. researchers-A.M. Olferov et al., 1987 among the Chukchi, V. P. Puzyrev et al., 1987, among the Khanty, E. A. Oteva et al., 1993 among the Selkup, K.G. Nozdrachev et al., 1999 among the Evenks of Siberia, Yakutian researchers-O.V. Shadrina et al., 2002 E. K. Popov et al., 2003 etc. But these studies lipid spectrum was examined among one population, comparisons with other ethnic groups had not been [11.12.13.14]. In this study, lipid exchange among indigenous peoples of the North have been studied in comparison with other ethnic groups living in the Republic of Sakha (Yakutia)-Yakuts and Russians.

Table I presents the lipid spectrum IMPN have p. Zhilinda Olenyoksky District in comparison with indicators of

Table II. Distribution of blood lipoprotein levels (according to the criteria of the NCEP ATP III, 2001 (ABS (%))

Indicators, mol/l	Men		r	Women		r	
	Evenks n = 169	Yakut n = 186		Evenkijki n = 239	Yakutki n = 373		
OCHS	desired < 5.20	136 (80.5)	156 (65.3)	0.001	143 (76.9)	241 (64.6)	0.003
	border-high ≥ 5.20 < 6.20	14 (8.3)	63 (26,4)	<0.0001	20 (10.8)	86 (23.1)	0.0005
	high ≥ 6.20	0 *	20 (8.4)	< 0.0001	7 * (3.8)	46 (12.3)	0.001
CS LPHD	very low <1.03	16 * (9.5)	43* (18.0)	0.017	31 * (16.7)	20 * (5.4)	< 0.0001
	low ≥ 1.03 < 1.55	28 (16.6)	103 (43.1)	< 0.0001	32 (17.2)	149 (40.1)	< 0.0001
	high ≥ 1.55	99 (58.6)	93* (38.9)	0.0001	95 (51.1)	203 * (54.6)	0.43
CHOLESTEROL LDL	optimal <2.58	67 (39.6)	99 (44.8)	0.29	64 (34.4)	159 (42.9)	0.051
	above optimal ≥ 2.58 < 3.36	60 (35.5)	73 (30.8)	0.32	66 (35.5)	121 (32.6)	0.49
	frontier high ≥ 3.36 < 4.13	7 * (4.1)	49 (20.7)	< 0.0001	18 * (9.7)	65 (17.5)	0.015
	high ≥ 4.13 < 4.91	2 (1.2)	13 (5.5)	0.023	3 (1.6)	18 (4.9)	0.055
	very high ≥ 4.91	0	3 (1.3)	0.14	1 (0.5)	8 (2.2)	0.13
TG	normal <1.69	133 (78.7)	202 (84.5)	0.13	132 (71.0)	324 (86.9)	< 0.0001
	border-high ≥ 1.69 < 2.26	5 (3.0)	23 (9.6)	0.009	14 (7.5)	25 (6.7)	0.7
	high ≥ 2.26 < 5.64	4 (2.4)	14 (5.9)	0.09	6 (3.2)	24 (6.4)	0.11
	very high ≥ 5.64	0	0	-	0	0	-

Note: * – there are gender differences
n – the total number of surveyed.

indigenous (Yakuts, Klimova T. M. et al., 2012, Mountain district) and non-Aboriginal residents (Russian) of the Republic of Sakha (Yakutia) (Klimova T. M. et al., 2012, Neryungri) [15].

As can be seen from table 1, in a high degree of reliability ($p < 0.0001$) differences identified indicators OCHS Yakuts and Russians, rather high differences ($p < 0.02$) revealed in a performance OCHS Evenks and Russians.

High reliability of differences ($p < 0.0001$) identified in terms of CS LPHD among Evenks and Yakuts and Evenks and Russians. Of these three populations of the greatest values of CS LPHD in Evenks.

Same about the patterns identified in terms of LDL CHOLESTEROL. The highest rates of LDL CHOLESTEROL found in persons of Russian nationality, the smallest-Evenks have. The average between the two populations identified indicators Yakuts LDL cholesterol levels were higher than those of the Evenks and lower than that of the Russians.

Naturally, the pronounced difference was revealed in terms of the coefficient of haemoglobin-the lowest in Evenks peoples, the greatest Russian. This difference was in a high degree of statistical reliability ($p < 0.0001$).

Table II presents the distribution of lipoprotein levels based on criteria NCEP ATP III, 2001 among Evenks in comparison with Yakut population [15].

As can be seen from table 2, the men of the desirable level of OCHS (< 5.20) met in 80.5% of cases against 65.3% Yakut men's ($p = 0.001$), and among women, the figure was even lower than that of Yakut women's, but the difference was less trustworthy ($p = 0.003$). Most significantly ($p < 0.0001$) revealed a difference in levels high OCHS at OCHS high Evenks men does not initially and Yakut men's high OCHS were 8.4% of cases. Evenks women's high OCHS met in 3.8% of cases against 12.3% for Yakut women's ($p < 0.001$).

High CS LPHD (≥ 1.55) with the highest degree of certainty ($p < 0.0001$) met in men than men the Evenks, Yakut (58.6%

Table III. Frequency of consumption of food of the inhabitants of Zhilinda (n= 150)

	Men n = 69				Women n = 81				r
	daily	several times a week.	1-2 times a week.	rarely/ never	daily	several times a week.	1-2 times a week.	rarely/ never	
Bread	67 (97.1%)	0	0	2 (2.9%)	79 (97.5%)	0	0	2 (2.5%)	0.7
Grits	12 (21.1%)	19 (33.3%)	13 (22.8%)	13 (22.8%)	12 (18.5%)	25 (38.5%)	13 (20%)	15 (23.1%)	0.9
Pasta	61 (88.4%)	7 (10.1%)	1 (1.5%)	0	60 (75%)	16 (20%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0.2
Potatoes	3 (4.4%)	2 (2.9%)	4 (5.9%)	59 (86.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	76 (93.8%)	0.5
Meat	53 (76.8%)	12 (17.4%)	1 (1.5%)	3 (4.4%)	59 (72.8%)	14 (17.3%)	2 (2.5%)	6 (7.4%)	0.8
Fish	15 (21.7%)	24 (34.8%)	20 (29%)	10 (14.5%)	11 (13.6%)	15 (18.5%)	30 (37%)	25 (30.9%)	0.8
Eggs	1 (1.6%)	5 (7.8%)	3 (4.7%)	55 (85.9%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	75 (96.2%)	0.2
Sugar	59 (86.8%)	5 (7.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	68 (84%)	4 (4.9%)	0	9 (11.1%)	0.1
Cookies	7 (11.3%)	21 (33.9%)	7 (11.3%)	27 (43.6%)	11 (14.1%)	17 (21.8%)	13 (16.7%)	37 (47.4%)	0.4
Candy	2 (3.1%)	25 (38.5%)	12 (18.5%)	26 (40%)	12 (15.2%)	17 (21.5%)	14 (17.7%)	36 (45.6%)	0.03

Note: where (p) -the statistical significance of differences on the basis of the Pearson χ^2 .

vs. 38.9%) and for females the difference of occurrence of this indicator was unreliable ($P= 0.43$). Very low HDL CHOLESTEROL (< 1.03) often met among the Evenks of both sexes than Yakut. But the difference in the occurrence of this indicator was in the greatest degree of reliability ($p0.0001$) $<$ more frequently in Evenks women than men (Evenks $p< 0.017$).

With respect to the content of CHOLESTEROL LDL credible difference ($p< 0.0001$) was observed in levels of border and high LDL CHOLESTEROL-the figure met 5 times less common in men and Evenks 3.5 times less common in women versus Evenks Yakut. Rarely met at the Evenks of both sexes high LDL cholesterol levels ($\geq 4.13 < 4.91$; (p) = 0.023 and (p) = 0.055 respectively) The remaining indicators (optimum, above optimal, very high) statistically significant differences not revealed ($p> 0.05$).

The normal level of TG statistically ($p< 0.0001$) rarely met in women than women of Evenki Yakut. In other cases (border high- ≥ 1 , $69 < 2.26$; high $\geq 2.26 < 5.64$) reliable differences in the content of this indicator is not being diagnosed cases identify very high TG (≥ 5.64) as the Evenki and Yakut people of both sexes were observed.

Therefore, the study of lipid spectrum from the small indigenous minorities of the North, in particular, the Evenks, Yakut and Russians versus shows that most of the Evenks healthy range of lipids in relation to atherosclerosis and associated ischemic heart disease, brain, arterial hypertension, diabetes, obesity, etc. pathologies of the Exchange. This is particularly clear with regard to the content of the OCHS, CS LPHD, TG and KA-OCHS at Evenks lower CS LPHD above TG below and lower than that of the Yakut and Russians-inhabiting the territory of the Republic of Sakha (Yakutia).

The past few decades is characterized by the fact that, in the context of modern socio-economic changes in the country has significantly changed the way of life and the nature of power associated with the indigenous peoples of the North. Basic products of the diet of the indigenous peoples of the North for centuries are meat, fish and dairy products. For Yakut it is, first and foremost, horse meat, beef, game and a wide range of products from fish, and for the small indigenous minorities of the North is venison and fish.

Significant reduction in livestock breeding, cattle herding and reindeer herding, the depletion of fish stocks and wildlife and other socio-economic factors led to the actual meat and fish consumption per capita has fallen by 2-3 times and more, and of course, the lack of basic foods is replaced by cheap pasta, bakery products and sweets keep up with. This resulted in habitual for indigenous peoples at the site "Northern" protein-lipid exchange type gradually transforms into a "European" protein-carbohydrate exchange type. In the course of metabolic adaptation inevitable cases "breaking" its mechanisms, resulting in increased levels of metabolic diseases, so-called disadaptative, which include coronary heart disease, and brain, arterial hypertension, diabetes, obesity, etc. the broken metabolism disease. This, apparently, is the reason for the downsizing of the small numbered indigenous peoples of the North, as we mentioned at the beginning of this article.

Table III presents data on the nature of the power of p. Zhilinda.

As can be seen from the table, only 76.8% of the surveyed takes meat products daily, 9.9% consumes meat is extremely rare, or 1-2 times a week. Therefore, only $\frac{3}{4}$ cases one could argue that the meat (venison) is the base product of the present-day Evenks.

Even worse from the consumption of fish. Only 1/5 of the population (21.7%) daily consume fish. More than half the population (67.9%) consume fish and fish products is extremely rare, or 1-2 times a week.

The deficit day ration of basic products (meat and fish) population replaces or pasta (88.4% consumes daily) or flour products or sweets (sugar, candies, biscuits).

Dairy products, vegetables and fruits, the population does not consume, and we had these products are excluded from the questionnaire.

These data suggest that the small indigenous minorities of the North, in particular, the Evenks p. Zhilinda, currently, there is a pronounced imbalance of power, which translates into significant restrictions on the consumption of basic foods like meat and fish, which they have identified "Northern" protein-lipid exchange type.

CONCLUSIONS

From the small indigenous minorities of the North of the Republic of Sakha (Yakutia), in this case the Evenks Olenyoksky District has the most healthy compared to the Yakut and Russians lipid profile in relation to atherosclerosis and related diseases, such as coronary heart disease. Brain, arterial hypertension, diabetes, obesity, etc. They have a lower level of OCHS, TG, and higher HDL CHOLESTEROL.

Food of indigenous small-numbered peoples of the North of the Republic of Sakha (Yakutia) is characterized by significant imbalance, ¼ surveyed every day consume meat and fish, an entry-level products diet of indigenous peoples of the North. Deficiency of these products is replaced by the consumption of bread, cheap pasta and sweets.

These data indicate that the indigenous small peoples of the North are experiencing profound adaptation processes in metabolism that does not exclude breaking mechanisms this adaptation and increased incidence of diseases associated with metabolic disadaptation and serious destabilization of the health status and quality of life. How much will stand revealed us most healthy compared with other ethnic groups of the Republic of Sakha (Yakutia) lipid profile Exchange is a matter of time.

Address for correspondence: Anna Sivtseva, Russia, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, ul. Vinokourova 21 kv. 24. Tel. 89141036523, E-mail: sannai@inbox.ru,

This research was carried out in the framework of integrated scientific expeditions households. contractual work with Olenyoksky District. The authors express their gratitude to the district Olenyok A.S. Ivanov, deputy of the Il Tumen E.H. Golomareva.

REFERENCE

1. N.A. Aghajanian, A.V. Skalny, V.Y. Ditkov. Elemental human portrait: incidence, demographics and health management issue of the nation. *Human Ecology*. 2013.11. 3-12.
2. P.E. Vloschinsky, L.E. Panin. The power structure, the State power exchange and endocrine status in organized team in the far North. *Gazette Ural Medical Academy of science*. 2014.2 (48). 11-15.

3. V.T. Romanchuk, L.A. Nadtochy. Status and trends shaping the health of indigenous populations north and Siberia. *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of medical sciences*. 2010.3. 24-32.
4. L. Panin. Adaptation and human nutrition in extreme Arctic conditions. -*Innovation and food security*. 2013.1 (1). 131-135.
5. Leonard William R. The global diversity of eating patterns: human nutritional health in comparative perspective. *Physiology & Behavior*. 2014.134, 5-14.
6. J. J. Snodgrass. M.V. Sorensen, L.A. Tarskaja, W.R. Leonard. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians. *American Journal Of Human Biology*. 2007.19 (2), 165-80.
7. M. I. Kamboh; M.H. Crawford, C.E. Aston, W.R. Leonard. Population distributions of APOE, APOH, and APOA4 polymorphisms and their relationships with the quantitative plasma lipid levels among the Evenki herders of Siberia. *Human Biology*. 2 (68). 231-43.
8. Sedov, K.R. Tsukanov Was/Gallbladder function and the bile lipid composition in Evens, Evenki and/ therapeutic archives[*Ter Arch*] 1992; Vol. 64 (1), pp. 90-3.
9. V.V. Tsukanov, I. L. Tonkikh. Seasonal changes in the lipid composition of the bile in Evens and Evenki. *therapeutic archives*. 1994; Vol. 66 (2), pp. 40-2.
10. A.M. Olferov, N.V., Petrova E.A. Sazonov, V.A. Poleski, O.I. Volozh, M.K. Sharafutdinova, R.G. Oganov, Comparative characteristics dislipoproteinemia in different geographic zones of the USSR. *Cardiology*, 1 (27): 22-27.
11. V.P. Puzyrev, T.A. Abanina, L.P. Nazarenko, 1987. Comprehensive medical and genetic study of the population of Western Siberia. I. Formulation of the problem. The aims and objectives of the study. Population genetic characteristics of the northern Khanty. *Genetics*, 2 (27): 355.
12. E.A. Oteva, A.B. Maslennikov, A.A., Nikolaeva 1993. Features of the lipid composition of blood serum in the Northern Selkup. *Therapeutic Archives*, 1:21-24.
13. K.G. Nozdrathev, I.P. Smirnova Was Tsukanov, M.I. Gankin, 2001. Lipid and lipoprotein metabolism among Siberian Evenki: an active reverse cholesterol transport? *Atherosclerosis supplements*, 2 (2): 73.
14. E.K. Popova, K.I. Ivanov, D.M. Aronov. FEATURES AND LIPID PROFILES apoprotein blood plasma in patients with coronary heart disease in the Far North. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2003.6:52.
15. T. M. Klimova, I.A. Fedorova, M.E. Baltahinova, I.G. Krivoschapkin. Lipid profile and dislipoproteinemia from the indigenous rural population of Yakutia. *Siberian medical journal ...* 2012.3 (27). 142-147.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Anna I. Sivtseva

tel: 89141036523

e-mail: sannai@inbox.ru

Nadesłano: 20. 08. 2016

Zaakceptowano: 25. 01. 2017

RESEARCH OF THE PROTECTION ACTIONS OF DERIVED 2-OXOINDOLE IN ACUTE STRESS

BADANIE OCHRONNYCH WŁAŚCIWOŚCI POCHODNYCH 2-OKSOINDOLU W OSTRYM STRESIE

Ruslan V. Lutsenko, Andrei V. Vakhnenko, Elena V. Vlasova

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

ABSTRACT

Introduction: Correction of pathological anxiety and stress level of frustration leads to the development of new anxiolytics, notably including derivatives of 2-oksoindolyn-3-hlyoksylic acid.

The aim of work – to study the effect of 2-oksoindolyn-3-hlyoksylic acid on emotional and behavioral reactions of rats subjected to behavioral stress tests of different averiability.

Materials and methods: In experiments on 150 white mature male rats Wistar investigated the effects of 2-oksoindolin (2-hydroxy-N-naphthalene-1-yl-2-(2-hydroxy-1,2-dihydro-indole-3-ylidene)-acetamide) with laboratory codes 18 when intraperitoneally administered to acute immobilization stress on Sel'ye on emotional and behavioral responses of animals to test «open field», «a raised cross maze» and test «conflict behavior» (option Vogel).

Results: Established that the prophylactic use of the compound 18 in a test of "open field" warned the stress changes in the latent period of the first movement, likely increased the number of exits to the center installation, warned breach vertical and horizontal motor activity and significantly increased the number of acts of grooming and reduced the number of boluses compared with stress without correction.

Revealed changes suggest that the substance 18 prevents anxiety disorders conduct stress genesis. In the test «a raised cross maze» of 2-oksoindolin significantly increased the number of outputs rats in open arms maze and reduced the number of fecal balls compared with those in the control disorders. In the study antyconflict action found that the compound increased the number of approaches to the drinkers, but the activity in this test yielded diazepam.

Conclusion: Installed conservation action anksyolityc 2-hydroxy-N-naphthalene-1-yl-2-(2-hydroxy-1,2-dihydro-indole-3-ylidene)-atsetamidu acute stress may be associated with indirect stimulation of GABA – benzodiazepin receptor complex, by strengthening endogenous GABA affinity to the receptors and/or indirect stimulation of GABA receptors by other neurotransmitter systems, including serotonergic, which makes compounds for further study the possibility of post stress with anxiety disorders.

KEY WORDS: 2-oksoindolin, acute stress, anxiety, anxiolytic effect.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 57-61

INTRODUCTION

Among the various mental disorders anxiety disorders are the most common [15]. In modern conditions of social instability and socio-economic reconstruction of society anxiety becomes a chronic phenomenon. Many stressful situations can cause anxiety and it remains even after the disappearance of the traumatic situation. Throughout life, they develop in approximately 25% of the population. When referring to doctors in General medical practice the symptoms of pathological anxiety are detected in 30-40% of patients [7]. Anxiety disorders, in addition to the General (generalized) anxiety include panic, social anxiety (phobia), agoraphobia, stress, post-traumatic and obsessive-compulsive disorder. Stress response, dissoziation (conversion), somatoform and other neurotic disorders, also belong to the group of anxiety disorders. They have a complex pathogenesis and are the result of acute anxiety. The high frequency of anxiety disorders, accession depressive component, an unfavorable course and prognosis of somatic diseases, explains the significant need for anxiolytic therapy in this group of patients [8; 17]. The proportion of patients

remains resistant to the therapy or refuse that requires the development of new treatments for anxiety [13].

Psychopharmacology has been given priority of the security of treatment, focuses on the importance of matching the clinical efficacy and adverse reactions and tolerability of the drugs.

Anxiolytics in the system of prevention of stress disorders takes a well-deserved place, so neuropharmacology should be directed to the normalization of stress-realizing and stress-limiting systems of the organism, and effectively adjust streammovies of conduct disorder [1]. The derived 2-oxoindole in previous studies effectively warned somatic, metabolic disturbances, and corrected excessive lipid peroxidation in acute immobilization stress and modified the emotionally-behavioral reactions of rats in the intact animals in behavioral tests [6].

AIM OF THE STUDY

It is therefore advisable to study the effect of derived 2-oxido-3-glioxil acid on emotional and behavioral responses subjected to stress of rats in behavioral tests of various

Table 1. The effect of derived 2-oxoindole-3-naftaline acid on emotionally-behavioral reactions of animals in "open field" test under acute stress ($M \pm m$).

Group of animals (n=10)	Latent period	Number of rising	Number of coming to the center	Number of crossing squares
Intact control	1,2±0,4	19,6±2,2	3,9±0,3	99,8±9,48
Control on injection (control group)	1,1±0,2	18,5±1,8	4,5±0,4	120,1±6,96
Acute stress (control pathology)	2,6±0,5*	10,6±1,1*	2,8±0,3*	51,5±3,80*
Acute stress + compound 18	1,4±0,2**	14,1±1,0**	5,6±0,4**	107±8,8**
Acute stress + diazepam	1,5±0,17	12,5±0,99	8,3±0,76**	70,1±5,67**

Notes:# - $p < 0.05$ compared with intact control;* - $p < 0.05$ compared with control on injections;** - $p < 0.05$ compared with the control pathology.

aversives because of experimental anxiety has a heterogeneous character and is a companion to emotional stress [5].

MATERIALS AND METHODS

The experiments were performed on 150 white rats-males Wistar weighing 150-200 g, grown in vivarium HEE of Ukraine "Ukrainian medical stomatological Academy" (Poltava), which is equipped in accordance with existing sanitary standards. Experiments were performed in spring from 18.00 to 20.00 hours. For the study used a derivative of 2-oxoindole (2-hydroxy-N-naftaline-1-yl-2-(2-hydroxy-1,2-dihydroindol-3-iliden)-acetamid) laboratory code 18. Substance suspendable ex tempore in water for injections, using the emulsifier "Tween-80" and was administered to animals at a dose of 12 mg per kg of body weight intraperitoneally 1 hour before the start of the playback of acute immobilization stress, which was simulated by Selye through rigid immobilization of rats on the back for three hours [2]. Animals of the control group was administered as a solvent (1 ml of water for injection with emulsifier) and subjected to the same exposure as the experimental animals. As a reference drug used diazepam ("Tarchomin S. A., Poland) at a dose of 2 mg/kg.

Emotionally-behavioral reactions of animals after stressing effects were assessed in open field test. To analyze the behavior uses the following physiological indicators: the latent period of the first move (sec.) the number of exits to the center, ambulate (horizontal activity), the number of columns (vertical activity), indicators of autonomic balance: the number of acts of grooming and acts of defecation by the number of fecal boluses [10]. Conducted research in the test elevated cross maze testing lasted 5 minutes. The study took into account the number of outputs in open sleeves, the number looking at the open sleeves and the bottom end closed and open sleeves, the time spent in the open sleeve, and the intensity of acts of defecation by the number bolus balls [10]. The influence of connections on the condition of the animals after acute stress was assessed using the test of "conflict behaviour" (option Vogel) in which he modeled the collision drinking and defensive motivation. Every attempt of taking water punished electrovalves irritation. Previously

rats were subjected to water deprivation for 72 hours without limiting the consumption of dry food and develop the skill of taking water from troughs. When testing the animal was placed in a cage for 10 minutes and put electrovalve irritation (0.25 mA) whenever the taking of water from a drinking bowl. Recorded the time the latent period of the first approach to the drinking bowl (sec.) and the number of punishable attempts to quench the thirst [10].

The processing of the obtained results was carried out using the programs Microsoft Statistical 6.0 using the t student criteria.

RESULTS AND DISCUSSION

After 1 h after injection of the solvent with an emulsifier in the control group significant changes of investigated parameters were noted in comparison with the values of intact animals (table. I).

After playing the acute immobilization stress in rats was observed the changes of emotional-behavioral reactions. First of all suppressed research activity, as evidenced by the increase in the latent period of the first moving 2.3 times compared to control ($p < 0.01$) and a decrease in the number of outputs in the center of the "open field" in 1.6 times in comparison with indicators of intact animals, which were injected solvent ($p < 0.01$). Under the influence of acute stress has varied indicators of motor activity, as indicated by the reduction of 2.3 times the number of crossed squares ($p < 0.001$) and 1.9 times the number of the standing in comparison with the control group rats ($p < 0.002$). In experimental pathology experimental animals, along with the violation of exploratory parameters were varied vegetative reactions, as indicated by the decrease in the number of washings 1.9 times compared to control ($p < 0.0001$) and an increase in the number of boluses in 1.9 times in comparison with intact animals ($p < 0.001$) (fig. 1).

Thus, after playback of acute immobilization stress decreased the activity of rats in open field test, as indicated by the increase in the latent period of the first moving and reduce the number of outputs in the centre and evidence of the violation of the processes of adaptation to new conditions of stay and the presence of feelings of anxiety and discomfort. Also raised

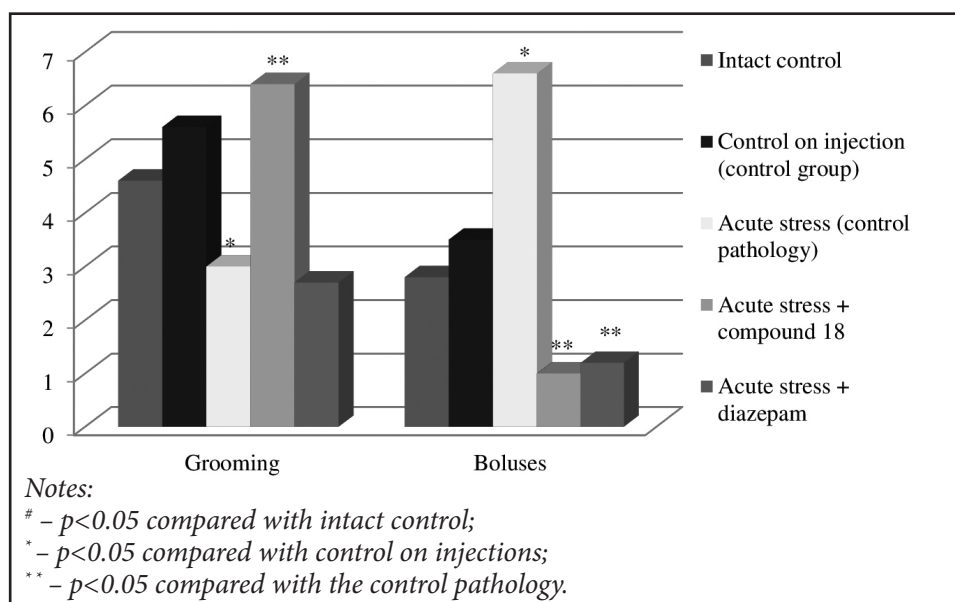


Fig. 1. The effect of derived 2-oxoindole on the performance of vegetative reactions of rats in "open field" test in acute immobilization stress (quantity).

research activity in the form of reducing the number of ambulation and vertical standing. The revealed changes indicate the inhibition of interest and interest in the environment. Against this background, a significant decrease in the number of acts of grooming and inversely proportional to the change in the number bolus balls are the important patterns of violations of the emotional sphere of animals, there is a sense of anxiety that accompanies exposure to stressing factor [9]. The change of emotional-behavioral reactions, obviously, testifies to the disturbing nature of stress-induced behavior disorders. These mental disorders can be regarded as a consequence of hyperproduction of hypothalamic corticosteroids, which is considered as a mediator of stress from anxiety, and central activation of sympatho-adrenal system, which is always observed in the effects on the body emergency factors [14].

Application of the substance 18 is reliably warned of stress change of the latent period of the first moving compared to the stress without correction. After prophylactic administration of a derivative of 2-oxoindole-3-glyoxylic acid number of outputs in a center increased 2 times as compared to that under acute stress without pharmacoproteomic ($p < 0.01$) (table. 1). Motor activity was characterized by the increase in the number of crossed squares in 2.6 times ($p < 0.001$) and increase in the number of the standing 1.6 times ($p < 0.05$) in comparison with stress without correction. Use of a compound with the laboratory code 18 warned stress violations of motor activity of rats. A quantitative index of ambulation grew 2.1 times ($p < 0.001$), significantly increased the number of vertical standing compared with stress without correction. The derived 2-oxoindole-3-glyoxylic acid stress warned of violation of the grooming that was characterized by increased frequency of washing in 2.1 times ($p < 0.001$) compared with that under the action of stressing factor. It significantly reduced the number of boluses 6.6 times compared with the control pathology ($p < 0.001$) (figure). In conditions of acute stress diazepam increased the number of exits in the center of the open field 3 times in compar-

son with stress without correction ($p < 0.001$). The reference drug significantly increased the number perest squares and reduced the number bolus balls compared with the control pathology without correction (table. 1; figure).

Compound 18 was reduced latent period of the first moving and increased the number of exits to the center "open field". So it warned the disturbed processes of adaptation to stress and reduced anxiety, which is especially enhanced under conditions of novelty under which the experimental animal is. The derived 2-oxoindole normalized reduced stress horizontal and vertical motor activity and decreased response defecation of rats. Therefore, it can be argued that the existing anxiety activity in compounds that are investigated, i.e. the ability to prevent excessive stimulation of the nervous system and optimize behavioral responses under stress.

From the above it can be stated that the substance 18 in the "open field" test prevents the development of anxiety behaviour changes stressing genesis and activity is not inferior to the reference drug diazepam.

In the next series of experiments studied the effect of compound 18 on emotional and behavioral responses of animals in the test "elevated cruciform maze". It is established that the introduction of solvent and emulsifier (tween-80) in the control group did not significantly affect physiological parameters of rats in this experimental test (table II).

Under conditions of acute immobilization stress decreased the number of outputs in open sleeves of the labyrinth by 2.4 times ($p < 0.001$) compared to control (table II). Also significantly decreased the time spent and the number looking at the open sleeves compared to control injection. Stresemann contributed to the decrease in the number of looking down 1.8 times ($p < 0.001$) and increased the number of bolus balls in 1.3 times in comparison with control group animals ($p < 0.01$).

Thus, in the test "elevated cruciform maze" acute stress increased the phenomenon of anxiety, which was manifested by a reduction of interest in the open space in the form of reducing the amount of looking and of the sleeve and re-

Table II. The effect of derived 2-oxoindole on levels of anxiety of animals in the test “elevated cross maze” after acute immobilization stress.

Group of animals (n=10)	The number of outputs in open sleeves	The time spent in the open sleeve, sec	Number of looking into the open sleeve	Number of looking down	Number of boluses
Intact control	3,70±0,50	29,3±3,11	4,0±0,44	7,1±0,44	5,43±0,24
Control on injection (control group)	3,9±0,23	26,1±2,28	3,9±0,31	7,4±0,45	5,30±0,20
Acute stress (control pathology)	1,6±0,16 0,001	21,1±1,30 0,01	1,7±0,21 0,001	4,2±0,33 0,001	6,8±0,47 0,01
Acute stress + compound 18	2,71±0,21 0,001	24,7±1,96 -	1,8±0,25 -	4,80±0,39 -	3,1±0,31 0,001
Compound 18	5,70±0,37**	69,7±4,72**	3,90±0,31**	8,20±0,44**	2,80±0,29**
Acute stress + diazepam	2,9±0,28 0,001	28,7±2,08 0,01	2,5±0,17 0,01	5,6±0,40 0,02	1,4±0,16 0,001
Intact+diazepam	6,0±0,44**	54,1±3,51**	4,6±0,31**	7,56±0,44**	2,2±0,13**

Notes:

– $p < 0.05$ compared with intact control;

* – $p < 0.05$ compared with control on injections;

** – $p < 0.05$ compared with the control pathology.

ducing the time spent in the open sleeve and risk assessment (reduction of looking down) and increased emotionality evidenced by the increase in the number of boluses.

Prophylactic use of a compound 18 significantly prevented decrease in the number of outputs in open sleeves of the maze and reduced the number of boluses in 2.2 times compared with that in acute stress ($p < 0.001$) (table II). Introduction of diazepam before stresemannia rats significantly increased the number of outputs in open sleeves elevated cross maze and the time spent in it in comparison with the control pathology (table II). Also, the drug increased the number of looking into a clear sleeve 1.5 times ($p < 0.01$) and increased the number looking down 1.3 times compared to the stress without correction ($p < 0.02$). Against this background, the classic tranquilizer, reduced the number of boluses in 4.9 times compared with the control pathology.

Along with the study anxiety action of compound 18 under the stress of soft to medium aversives tests used a conflict situation, a variant of Vogel.

In conditions of acute stress significantly increased the time latency of the first approach and the number of approaches to the drinker as compared with the control group animals (table III). Anticonflict the effect of derived 2-oxoindole and classic anxiety of diazepam on the background of acute immobilization stress has undergone changes (table III). Compound 18 did not significantly affect on latent period approach to the drinker, however, increased the number of approaches to the drinking bottle 1.7 times ($p < 0.001$) in comparison with stress without correction. Diazepam stronger warned stress-induced changes in behavior in the test of “conflict behaviour”, as evidenced by a reduction of latent period to approach drinkers in 1.4 times ($p < 0.001$) and increased the number of approaches to the drinking bottle 3.4 times ($p < 0.001$) compared with that in the control pathology (table. III).

As you can see that anticonflict the action of connection 18 after an acute stress persisted, but was less pronounced than in the diazepam.

Therefore, under the influence of acute immobilization stress in classical tests, behavioral tests, attenuated the anxiolytic effects of compounds 18 and diazepam, which is typical for the vast majority of benzodiazepine anxiety and drugs of different structure [3; 4].

Thus stress causes changes anxiety activity of compound 18 and diazepam in behavioral tests. Their effects depend on the degree aversives test. The effectiveness of compound 18 in the “open field” test was at the level of a reference drug, in a test of “elevated cruciform maze” decreased a little, and in the test of “conflict behaviour” there was a further decrease in the efficiency of the substance that is investigated. Thus was less effective and diazepam.

The obtained results confirm that the impact of extraordinary factors on the body suppressed the functional ability of the GABA-benzodiazepine receptor complex, and reduced volume of distribution of GABA receptors in the prefrontal cortex and other parts of the brain that regulate behavior of animals and in particular the development of anxiety [16]. During stress endogenous ligands endosane use module with benzodiazepine plot of the GABA receptor and disrupt binding to it exogenous ligands and diminish the signs of anxiety actions in anxiety, in particular diazepam. However, the continued effectiveness of diazepam after stress indicates a greater affinity of the drug to receptors at conserved with endogenous ligands [4]. Discovered saving anxiety actions derived 2-oxoindole in acute stress, apparently due to the original mechanism of action, which, obviously, is to indirectly stimulate GABA-benzodiazepine receptor complex by increasing the affinity of endogenous GABA to the corresponding receptor and/or indirectly stimulate GABA receptors via other neurotransmitter systems, particularly serotonergic. Since the interrelation of these systems, particularly under pathological conditions [11].

Table III. The effect of derived 2-oxoindole on indices of animal behavior in the test of "conflict behaviour" after acute immobilization stress.

Group of animals (n=10)	The latent period of the first punishable takes water from the troughs	Number of approaches to the drinker
Intact control	134,4+10,4	81,4+7,13
Control on injection (control group)	137,4+12,2	86,7+7,56
Acute stress (control pathology)	170,2+8,69 0,05	39,4+3,26 0,001
Acute stress + compound 18	152,1+6,12	64,8+4,56 0,001
Acute stress + diazepam	120,6+9,11 0,001	133,3+5,52 0,001

Notes:# – $p < 0.05$ compared with intact control;* – $p < 0.05$ compared with control on injections;** – $p < 0.05$ compared with the control pathology.**CONCLUSIONS**

Peculiarities of anxiety actions derived 2-oxoindole after the impact of extraordinary factors on the body involve the use of 2-hydroxy-N-naftaline-1-yl-2-(2-hydroxy-1,2-dihydro-indol-3-iliden)-acetamid when postsecretory disorders of various etiologies, complicated by anxiety.

It is planned to detect receptor and biochemical anxiolytic mechanisms of action of 2-oxoindole in further research.

The work is a piece of research topic of the chair of Experimental and Clinical Pharmacology of SHEI of Ukraine "Ukrainian Medical stomatological Academy" t. Poltava "Search tools from a number of 2-oxoindole, 3-oxypyridine derivatives and other biologically active substances for pharmacological correction of adaptive processes in disorders of homeostasis of different etiology» (№ state registration 0111U004879, deadline 2011-2015. supervisor - MD, professor Bobyrov VM).

REFERENCES

- Voronina T.A. Nootropic and neuroprotective agents. *Experimental and clinical pharmacology* 2007; 70(4): 44–58.
- Horizons P.D., Belousova A.S., Fedotova G.S. *Stress and the blood system*. M.: Medicine; 1983; 240 p.
- Molodavkin G.M., Voronina T.A., Aldama J., Meletov A.K. Change antiaggressive the actions of anxiolytics under stress. *Experimental and clinical pharmacology* 2004; 67(4): 3–6.
- Molodavkin G.M., Voronina T.A., Ramchen E.J., Aldara J. Change anticonflict the actions of anxiolytics under stress. *Experimental and clinical pharmacology* 2002; 65(4): 3–6.
- Kluev A.V. Lecture: the Role of GABA in the pathogenesis of anxiety and depression – neurogenetics, neurochemistry and neurophysiology. *Neuroscience* 2006; 2(4): 29–45.
- Lutsenko R.V. Using the test "open field" to search for stress protective substances among derivatives of 2-oxoindole-3-naftaline acid. *Clinical and experimental medicine*; 2008. (2): 70–72.
- Maruta N.O. Stan psichichnogo zdorov'ya naseleण्याta psichiatrichnoi dopomogi v Ukraїni. *Neyro News psichonevrologiya i neyropsichiatriya*; 2010. 5(24): 83–90.
- Mikhailov. B.V. The problem of evaluation of efficiency and quality of psychotherapy. *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*; 2010. 18 ed.3(64): 137–138.
- Yuditskii A.D., Permyakov A.A., Eliseeva E.V. Schepina T.P., Isakova L.S. Patterns of behavior and motivation in rats with various prognostic resistance to stress. *Herald of Udmurt University* in 2014; 4: 72–82.
- Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. / Pod obsch. Red. chl.-korr. RAMN, prof. R.U. Chabrieva: 2nd ed. Rev. and extra: M.: Medicine; 2005; 832 p.
- D'Souza D.C., Gil R.B., Zuzarte E., MacDougall L.M., Donahue L., Ebersole J.S., Boutros N.N., Cooper T., Seibyl J., Krystal J.H. γ -Aminobutyric Acid Serotonin Interactions in Healthy Men: Implications for Network Models of Psychosis and Dissociation. *Biological Psychiatry* 2006; 59: 128–137.
- Cholier A.E., Thomas A.W., Kavaliers M.N. Prato F.S. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequently pulsed magnetic field. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2001; 25: 235–260.
- Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular Psychiatry* 2006; 11: 805–814.
- Erickson K.L., Drevets J.W., Schulkin J.F. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2003; 27: 233–246.
- Lenze E.J. Wetherell J. L. A lifespan view of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2011; 13(4): 381–399.
- Geuze E., van Berckel B.N., Lammertsma A.A., Boellaard R., de Kloet C.S., Vermetten E., Westenberg H.G. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry* 2008; 13(1): 74–83.
- Tiller J. Depression and anxiety. *Medical Journal of Australia* 2013; 199(6): 28–31.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Olena V. Vlasova**Balakina st. 9, f. 35,
36000 Poltava, Ukraine
tel.: +8(050)756–22–48,
e-mail: poltava1997@mail.ru**Nadeslano:** 10.09.2016**Zaakceptowano:** 24.01.2016

НАДЕЖДА КАК ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ РЕСУРС СПЕЦИАЛИСТОВ ПОМОГАЮЩИХ ПРОФЕССИЙ (НА ПРИМЕРЕ ВРАЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ)

HOPE AS PSYCHOLOGICAL RESOURCE FOR NURTURANT PROFESSIONALS (MEDICINE CASE STUDY)

Наталья Е. Водопьянова, Вера А. Чикер, Валерия В. Потявина

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ

РЕЗЮМЕ

Введение: В статье рассматриваются вопросы, связанные с важнейшим психологическим ресурсом специалистов помогающих профессий – надеждой. Проведен теоретический анализ надежды и ее категоризация с позиций субъектно-ресурсного подхода. Особый научный и практический интерес к субъектно-личностным ресурсам человека определяется их уникальной ролью не только в обеспечении жизнедеятельности человека, но и в преодолении трудных ситуаций, экстремальных обстоятельств жизни, включая кризисные ситуации профессиональной деятельности, рассматриваемые в данном случае на примере профессии врача. Цель эмпирического исследования: изучение взаимосвязи надежды с такими проявлениями субъектной регуляции в деятельности врачей как внутренний субъективный контроль и мотивация избегания неудач.

Материалы и методы: В исследовании участвовали врачи, работающие в стационарах Санкт-Петербурга в количестве 120 человек (60 мужчин и 60 женщин). В качестве методик исследования применялись анкета «Карта ресурсов», шкала «диспозиционной надежды» Р. Снайдера, адаптированная К.Муздыбаевым, методика Е.Ф. Бажина, Е.А.Голынкиной и Л.М.Эткинда «Уровень субъективного контроля (УСК)», методика Т. Элерса «Мотивация к избеганию неудач».

Результаты: по представлениям врачей Надежда и Оптимизм относятся к важным составляющим их деятельности наряду с волевыми характеристиками, позволяющими достигать целей и такими качествами личности как уверенность в своих действиях, чувство контроля над ситуацией, возможность найти решение в трудной ситуации. На основе корреляционного и регрессионного анализа получено подтверждение гипотезы о том, что надежда детерминирована высоким уровнем внутреннего локуса контроля и низкой мотивацией избегания неудач (ответственностью за жизнь больных) в рамках профессиональной деятельности врачей.

Выводы: Большинство врачей обладают средним и высоким уровнем надежды, что позволяет отнести это качество личностной диспозиции к ресурсам профессионально-важных качеств. Надежда как позитивный ресурс профессиональной деятельности, вне зависимости от пола и специализации врачей, связана со стремлением к достижениям и большинством показателей внутреннего локуса-контроля. Полученные результаты могут быть использованы для психодиагностики и целенаправленного развития психологических ресурсов веры, надежды и оптимизма, способствующих сохранению ментального здоровья специалистов помогающих профессий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надежда, вера, оптимизм, ресурсный подход, психологические ресурсы, интернальность, врачебная деятельность.

ABSTRACT

Introduction: In the article, the issues concerning hope, which is one of the most important resources for specialists of many nurturant professions, are observed. The theoretical analysis of hope and its categorization from the perspective of subjective and resource-based view is given. The special scientific and practical interest to human subjective and personal resources is determined by their unique role not only in human life support, but also in overcoming hard situations and extreme obstacles, including crisis situations in professional activity, with the example of the profession of a doctor. **The aim** of the empirical research is studying the correlation between hope and such manifestations of subjective regulations medical practice as inner subjective control and failure avoidance motivation.

Materials and methods: 120 doctors (60 men and 60 women) working in St. Petersburg hospitals took part in the research. Several research methods were used, such as 'Resource map' application form, R. Snyder's hope scale adapted by K. Muzdybayev, 'Subjective control level' method by E. Bazhin, E. Golyunkina and L. Etkind, 'Failure avoidance motivation' method by T. Ehlers.

Results: Doctors think that Hope and Optimism are among important components of their professional practice, together with willing features helping them to reach their goals (such as persistence, patience, eagerness, insistence and endurance) and such personal qualities as self-assuredness, motion control in different situations, ability to solve hard problems. According the data of correlation and regression analyses, the anticipation that hope is determined by high level of inner control locus and low failure avoidance motivation (responsibility for patients' lives) within medical practice.

Conclusions: Most doctors have average or high level of hope, which lets determine this personal disposition quality as one of the important ones for this profession. Being the positive result of professional practice and not depending on the doctors' sex and specialization, hope is linked to achievement drive and most rates of inner locus control. Obtained results can be used for psychodiagnostics and development of such psychological results as faith, hope and optimism, helping to keep nurturant professionals' mental health.

KEY WORDS: hope, faith, optimism, resource-based approach, psychological resources, inner control locus, medical activities.

ВВЕДЕНИЕ

Обращение к таким малоизученным в психологии феноменам бытия человека как надежда, вера, оптимизм, любовь, совесть, счастье, доверие, благодарность и др. [1, 2, 3, 4, 5] обусловлено тем, что они несут в себе высокий морально-нравственный потенциал и при этом символизируют активность человека как субъекта жизни, играют неординарную мотивационно-регулирующую роль в трудных, иногда экстремальных жизненных обстоятельствах, направляют, «окрыляют» в самых невероятных мгновениях жизни как радостных, так и трагических. Несмотря на то, что в научной психологии иррациональные проявления внутреннего мира человека плохо категоризированы и операционализированы, обращение к этой тематике представляется важным в плане раскрытия механизмов душевных переживаний, энергии, движения, оказывающих сильное влияние на поведение и самоосуществление человека на разных этапах жизненного пути.

С позиций субъектно-ресурсной парадигмы феномены надежды, веры, оптимизма могут рассматриваться в качестве иррациональных психологических ресурсов человека как субъекта жизнедеятельности. Психологические ресурсы человека – это «любые внутренние и внешние условия, реальные и идеальные объекты, индивидуальные качества, отношения, установки, ценности, которые субъект создает или вовлекает, использует для решения собственных задач и достижения значимых целей» [6, с. 5]. Ресурсы формируются в процессе онтогенеза и благодаря активности субъекта жизнедеятельности; проявляются в виде свойств, качеств, установок, отношений, стратегий совладания с жизненными трудностями. Ресурсы человека характеризуются не только разноуровневостью, но и их множественностью.

Особая сфера научных и практических интересов к субъектно-личностным ресурсам человека определяется их уникальной ролью в обеспечении жизнедеятельности человека и преодолении трудных ситуаций, экстремальных обстоятельств жизни, включая кризисные ситуации профессиональной деятельности субъектов на протяжении всех этапов жизненного пути [7, 8]. Психологические ресурсы представляют собой сложные механизмы, способствующие достижению желаемых целей, сохранению жизнестойкости человека в затрудненных или экстремальных условиях [6]. В этом аспекте среди субъектно-личностных ресурсов особое место занимают иррациональные ресурсы позитивного мировосприятия, мышления и поведения, с обсуждения которых мы начали статью. Иррациональные ресурсы, подчас как алогичные проявления душевного мира выступают в качестве динамизирующих регуляторов поведения человека, часто помогающие в преодолении «экзистенциального вакуума», жизненных невзгод и способствующие достижению лично значимых или страстно желаемых целей жизни бытия. Например, о надежде чаще всего речь идет в ситуациях разочарования и страха, негативных жизненных прогнозах [9, 10, 11], которые человек хочет победить. Надежда – это эмоциональный полюс страха, с которым можно справиться при привлечении внутренних субъек-

тно-личностных ресурсов – воли, веры, надежды и оптимизма. Надежда определяет перспективу будущего [12].

Имеются жизненные обстоятельства, в которых иррациональные ресурсы – представляются единственно возможными и доступными для человека. Кроме этого, существует ряд профессий, успех в которых во многих случаях определяется наличием иррациональных ресурсов специалистов [13, 14]. Среди них, прежде всего, специалисты помогающих профессий. В частности, это специалисты в области медицины, образования, социальной помощи, спасения людей в чрезвычайных ситуациях, религиозного служения, психологи, психотерапевты и др. Ядро деятельности помогающих профессий – бескорыстное служение, оказание помощи другим людям, спасение от болезней, жизненных катаклизмов или кризисов. В этих случаях наряду с апелляцией к рациональным и объективным реалиям часто требуется опора на позитивную ресурсность веры, надежды, любви и других иррациональных феноменов.

Наиболее ярко позитивный смысловой ресурс надежды прослеживается в профессиональной деятельности врачей, поскольку выздоровление больного всегда вероятностное событие. При этом и субъект, и объект лечебной деятельности в равной степени нуждаются в надежде и оптимизме. Они в прямом смысле используются как «лекарство» для больного человека в связи с их позитивным терапевтическим эффектом. В критических ситуациях надежда позволяет воспринимать болезнь не как угрозу, а как вызов, направленный на действие. Надежда – это всегда признак некой душевной силы (активности субъекта жизни), которая необходима для лечения и выздоровления.

Профессиональная деятельность врача, в отличие от деятельности специалистов других помогающих профессий, несет в себе особую экзистенциальную сущность, ощущение границы между бытием и небытием – жизнью и смертью. Врач, обладающей надеждой и оптимизмом может вселить в пациента веру в выздоровление, мотивируя его на активную борьбу против недуга. Для врача важно иметь «конструктивную направленность личности» [15, с. 35].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования – теоретический анализ феномена надежды и ее категоризация с позиций ресурсного подхода, а также эмпирическое изучение взаимосвязи надежды с такими проявлениями субъектной регуляции в деятельности врачей как внутренний субъективный контроль и мотивацией избегания неудач (ответственность за жизни больных). Основная гипотеза – уровень диспозиционной надежды обусловлен выраженностью показателей внутреннего локуса контроля (интернальностью) и мотивацией избегания неудач (высокая ответственность за жизни больных).

Задачи эмпирического исследования:

1. Изучить субъективные представления врачей о своих профессиональных ресурсах, в том числе надежды, как их необходимой составляющей.

2. Рассмотреть особенности проявления надежды у медицинских работников различного пола и специализации (хирургов и терапевтов).
3. Осуществить анализ взаимосвязей параметров надежды с уровнем субъективного контроля и мотивацией избегания неудач.
4. Определить вклад параметров субъективного контроля (интернальности) и мотивации в уровень надежды у медицинских работников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе изучались субъективные представления врачей о ресурсах профессиональной деятельности. Для этого использовалась специальная анкета, названная нами «Картой ресурсов». С ее помощью определялись ресурсы, которыми люди обладают от рождения, которых им не хватает в жизни, а также ресурсы, которые они приобрели и потеряли в течении жизни. Результаты анкетирования обрабатывались при помощи контент-анализа согласно категориям, выделенным независимыми экспертами [16]. В исследовании приняло участие 52 врача городских стационаров Санкт-Петербурга. Среди них – 26 мужчин (15 хирургов, 11 терапевтов), 26 женщин (9 хирургов, 17 терапевтов). Средний возраст 42 года, средний стаж работы по специальности 17 лет.

На втором этапе изучался такой показатель как надежда и ее взаимосвязь с показателями субъективного контроля и мотивацией избегания неудач. Обследовано 68 врачей, работающих в стационарах Санкт-Петербурга – 34 мужчины (18 хирургов, 16 терапевтов), 34 женщины (8 хирургов, 26 терапевтов). Средний возраст 39 лет, средний стаж работы по специальности 14, 6 лет. Отбор респондентов на обоих этапах осуществлялся на основе добровольности участия в исследовании.

Психологическое тестирование надежды проводилось при помощи шкалы «диспозиционной надежды» Р. Снайдера, адаптированной К.Муздыбаевым [17], состоящей из двух оценочных компонентов: «сила воли» и «способность находить пути» и расчета интегрального показателя надежды. Минимальное значение шкалы – 8, конечное – 32 балла. Уровень субъективного контроля (УСК) оценивался по методике Е.Ф. Бажина, Е.А.Голынкиной и Л.М.Эткинда [18]. Согласно методике определялись показатели по семи шкалам: (общей интернальности (Ио); интернальности в области достижений (Ид); интернальности в области неудач (Ин); интернальности в области семейных отношений (Ие); интернальности в производственных отношениях (Ип); интернальности в области межличностных отношений (Им); интернальности в отношении здоровья и болезни (Из)). Каждая шкала имеет следующие градации: высокий уровень субъективного контроля личности – от 8 до 10 стенов, повышенный – 7 стенов, умеренный – 5 и 6 стенов, пониженный – 4 стена и низкий – от 1 до 3 стенов.

Мотивация к избеганию неудач оценивалась с помощью методики Т. Элерса «Мотивация к избеганию неудач»

[19]. От 2 до 10 баллов по шкале – низкий уровень мотивации к избеганию неудач (низкая профессиональная ответственность), 11-15 – средний уровень мотивации, 16-20 – высокий, более 20 баллов – очень высокий уровень мотивации к избеганию неудач (очень высокая профессиональная ответственность).

При обработке результатов использовались компьютерные программы MS Excel и SPSS 19.0. На основании анализа асимметрии и эксцесса, распределение полученных данных по всем параметрам было близким к нормальному. Для анализа данных были применены методы описательной статистики: t-критерий Стьюдента для независимых выборок, одновыборочный t-критерий, корреляционный анализ Спирмена, а также множественный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования было определено, что к личным ресурсам 80% исследуемых отнесли волевые характеристики, позволяющие достигать целей (упорство, усидчивость, усердие, настойчивость, выносливость). По представлениям 65% врачей к важным врожденным и приобретенным ресурсам относятся уверенность в своих действиях, чувство контроля над ситуацией, умение найти решение в трудной ситуации, надежда на успех. Это свидетельствует о том, что для врачей характерен активный поиск и нахождение различных способов выполнения важных профессиональных задач. Половина врачей (50%) в качестве своих основных ресурсов видят оптимизм, позитивный взгляд на жизнь в виде надежды и стремление к успеху. Таким образом, большинство врачей в качестве ключевых психологических ресурсов профессиональной деятельности видят надежду и оптимизм.

Результаты второго этапа исследования показали следующее: при нормированном разделении всей выборки врачей на группы с низкой, средней и высокой диспозиционной надеждой оказалось, что большинство из них обладают средней степенью надежды (70%). Число тех, кто имеет низкую и высокую степень надежды одинаково – 15%. То есть, мы наблюдаем нормальное распределение признака, что дает возможность применения разнообразных процедур математической обработки и анализа данных.

Не подтвердилась статистическая достоверность различия по выраженности интегрального показателя надежды между врачами разного пола и специализации. Очевидно, гендерная принадлежность и узкая профессиональная специализация врача не являются определяющим фактором позитивного взгляда на жизнь – такая позиция присуща всей изучаемой профессиональной группе. Отметим, однако, что стандартное отклонение показателя выше у хирургов, чем у терапевтов (табл. I).

При сравнении наших результатов с данными, полученными К. Муздыбаевым [17] в 1997 году с помощью t-критерия Стьюдента (общая выборка жителей Санкт-Петербурга n=697, M=22,26+4,11, выборка служащих госсектора n=101,

Таблица 1. Значения по шкале «Надежда» у врачей

	Мужчины (n=34) M ± σ	Женщины (n=34) M ± σ	Хирурги (n=24) M ± σ	Терапевты (n=52) M ± σ
Значения по шкале	23,88±3,608	23,5±3,278	23,92±4,029	23,55±3,038

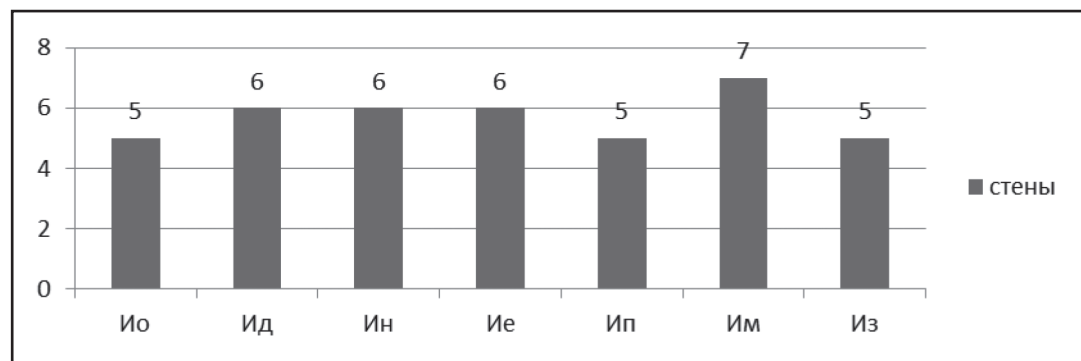


Рис. 1. Выраженность уровня субъективного контроля в изучаемой группе врачей (n=68).

Примечание: Ио - общая интернальность; Ид - интернальность в области достижений; Ин - интернальность в области неудач; Ие - интернальность в области семейных отношений; Ип - интернальность в производственных отношениях; Им - интернальность в области межличностных отношений; Из - интернальность в отношении здоровья и болезни.

M=21, 29+4,15) было обнаружено, что выраженность надежды достоверно выше у врачей, чем у госслужащих ($p<0,01$). Возможно, это обусловлено, во-первых, тем, что исследование К. Муздыбаева было проведено в период сложной социально-экономической ситуации в стране, и это отразилось на доминирующем пессимистическом общественном настроении [20]. Второй причиной высокой выраженности надежды у врачей может являться то, что они в силу специфики профессии более подготовлены к трудным, критическим жизненным ситуациям, трудно прогнозируемым и, одновременно, позитивно ожидаемым результатам помощи другим людям. Они хорошо контролируют себя и жизненные обстоятельства, обладают развитыми волевыми качествами, высокой ответственностью, и «надежда» представляет собой один из ключевых ментальных ресурсов, помогающих врачам сохранять психологическую устойчивость и здоровье личности врача.

Уровень мотивации избегания неудач в группе – высокий (17,2±5,02). Однако и здесь не обнаружено статистически значимых различий в группах мужчин и женщин, хирургов и терапевтов. При этом только 10% врачей обладают низким уровнем мотивации избегания неудач, 26% - средним, 44% – высоким и 20% очень высоким. По интерпретации Т. Элерса [19], люди с высоким уровнем мотивации избегания неудач предпочитают малый или, наоборот, чрезмерно большой риск. Мы предполагаем, что преобладание мотива избегания неудач в деятельности врачей связано с высоким уровнем притязаний специалиста и предпочтением малого риска.

Общий уровень субъективного контроля в исследуемой нами группе врачей выражен умеренно.

Интернальность выше среднего уровня обнаружена у врачей только по шкале Им – интернальность межличностных отношений (рис.1). Повышенная интернальность в

межличностных отношениях свидетельствует о высоком самоконтроле, ответственности при выстраивании интрасубъектного общения и стремлении иметь доверие и уважение к себе как специалисту. Такое качество, безусловно, является важным проявлением ментального здоровья врачей. Его формирование связано со спецификой профессиональной деятельности врачей, успешность в которой многом определяется уважением и доверием пациентов к медицинским специалистам. Статистически значимых различий по всем показателям субъективного контроля в группах мужчин и женщин, хирургов и терапевтов не обнаружено.

Взаимосвязь надежды с показателями субъективного контроля и мотивации представлены на рисунке 2.

Надежда отрицательно коррелирует с показателем мотивации избегания неудач ($r = - 0,453$; $p<0,01$), то есть, чем выше надежда, тем меньше врач ориентируется на самозащитное поведение, тем в большей степени он может находить новые решения для преодоления трудной ситуации. Обнаружены значимые положительные связи надежды с показателями субъективного контроля. А именно, чем выше интернальность в области достижений, интернальность в области межличностных отношений и интернальность в области семейных отношений, тем больше выраженность надежды. И, наоборот, чем больше уровень надежды, тем лучше врач контролирует и осознает свое стремление к достижениям и поставленным целям, понимает смысл ситуаций общения с другими людьми, ситуаций семейной и личной жизни.

Выявленная связь надежды с интернальным локус-контролем свидетельствует о наличии механизма взаимоподкрепления ответственности и позитивного мироождения в проявлениях надежды. Интернальность как атрибут субъективной активности поддерживает надеж-

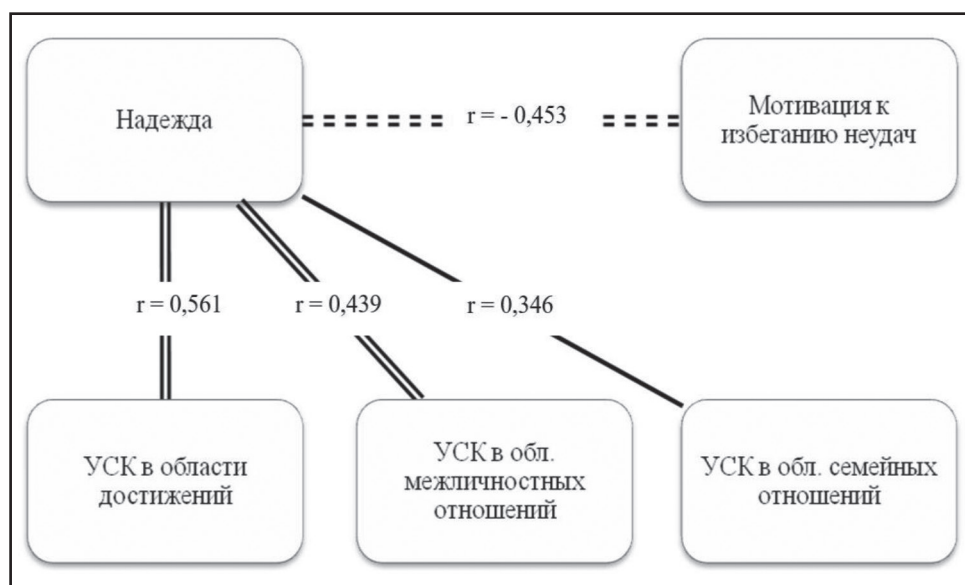


Рис. 2. Взаимосвязи надежды, мотивации избегания неудач, уровня субъективного контроля в изучаемой группе врачей (n=68)

Примечание:

$p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

УСК – уровень субъективного контроля

ду и позволяет видеть позитивную перспективу будущего. Для специалистов с высоким уровнем интернального локуса-контроля и надежды характерен сильный позитивный образ «Я как субъекта профессии», в обыденном толковании означающий веру в возможность преодоления жизненных и профессиональных трудностей и достижение успеха.

Учет частных корреляций независимых переменных (мотивация избегания неудач, интернальность в области достижений, интернальность области межличностных отношений, интернальность в области семейных отношений) позволил определить перечень независимых переменных для регрессионной модели. Этими основными переменными являются мотивация избегания неудач и интернальность в области достижений.

С помощью регрессионного анализа мы определили долю дисперсии зависимой переменной (надежда), объясняемую каждой из независимых переменных. Показатели «интернальность в области достижений» и «мотивация к избеганию неудач» способны объяснить 40% дисперсии надежды ($R^2=0.40$, $p < 0.01$). Регрессионные коэффициенты этих переменных являются статистически значимыми. Значение показателя Дурбина-Уотсона 1,791. Такая прогностическая способность показателей позволяет утверждать, что выделенные показатели, согласно предложенной модели, вносят весомый вклад в объяснение феномена надежды. Уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$H = 25,964 + 0,211 \text{Ид} - 0,210 \text{Мин},$$

где H – надежда, Ид – Интернальность в сфере достижений, Мин – Мотивация избегания неудач.

То есть, чем больше специалист стремится к достижениям и, чем меньше его мотивация избегания неудач, тем выше надежда. Надежда как психологический ресурс профессиональной деятельности в существенной степени

зависит от личного желания совершенствоваться, брать ответственность на себя и не бояться трудностей.

ВЫВОДЫ

Проведенное эмпирическое исследование подтвердило выдвинутую нами гипотезу о связи надежды с высоким уровнем внутреннего локуса контроля и низкой мотивацией избегания неудач в рамках профессиональной деятельности врачей. Решенные задачи исследования в контексте доказательства этой гипотезы, позволяют констатировать следующее:

- Представления врачей о своих субъективных ресурсах профессиональной деятельности относят Надежду и Оптимизм к важным составляющим их деятельности наряду с волевыми характеристиками, позволяющими достигать целей (упорство, усидчивость, усердие, настойчивость, выносливость) и такими качествами личности как уверенность в своих действиях, чувство контроля над ситуацией, возможность найти решение в трудной ситуации.

- Надежда как позитивный ресурс профессиональной деятельности, вне зависимости от пола и специализации врачей, связана со стремлением к достижениям и большинством показателей внутреннего локуса-контроля. Полученные закономерности в обобщенном виде отражаются в уравнении регрессии, где Надежда определяется как зависимая переменная от выраженности интернальности в сфере достижений и невысокой мотивации избегания неудач.

- Надежду можно считать фундаментальным профессионально-важным качеством личности медицинских работников, проявляющимся вне зависимости от пола и их специализации.

- Проведенный теоретический и эмпирический анализ феномена надежды позволяет думать, что в будущем категория «надежды» не будет казаться чуждой традиционно прагматичным понятиям многих областей психологических знаний, а релевантные и адекватные методы ее изучения будут освоены нашими учеными.

- Большинство врачей обладают средним и высоким уровнем надежды, и это позволяет отнести это качество личностной диспозиции к ресурсам профессионально-важных качеств. Возможно, такая закономерность распространяется и на представителей других помогающих профессии, что требует продолжения исследований.

С позиций субъектно-ресурсного подхода любовь, надежда, вера, мужество, оптимизм, благодарность – это атрибуты интрасубъектной активности с позитивным целеполаганием, мотивацией поведения и ожиданием успешного достижения желаемых целей. Вера и надежда, оптимизм и мужество – когнитивные, мотивационно-волевые, эмоциональные феномены, помогающие человеку не сдаваться при любом стечении обстоятельств. В таком контексте описанные выше проявления (действия, усилия, внутренние условия) и свойства личности мы рассматриваем как психологические ресурсы специалистов помогающих профессий, привлекаемые ими для противодействия негативным факторам или обстоятельствам.

Полученные результаты могут быть использованы для психодиагностики и развития психологических ресурсов веры, надежды и оптимизма, способствующих сохранению ментального здоровья специалистов помогающих профессий.

Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта РГНФ, название гранта «Теоретико-методологические основы ресурсного подхода к психологическому обеспечению профессионального здоровья руководителей» № 15-06-10638.

ЛИТЕРАТУРА

- Муздыбаев К. Феноменология надежды (статья первая). Психологический журнал. 1999. Т. 20. № 3. С. 18-27.
- Пейзешкян Х., Воронов М. Введение в позитивную психологию и психотерапию. Харьков, 2003. 66 с.
- Селигман М. Как научиться оптимизму. Измените взгляд на мир и свою жизнь. М., 2013. 248 с.
- Seligman M. Authentic Happiness: Using the New Positive Psychology to Realize Your Potential for Lasting Fulfillment. N.Y. 2002. 336 p.
- Snyder C. R. Hope Theory: Rainbows in the Mind. Psychological Inquiry. 2002. Vol. 13. N. 4. P. 249–275
- Водопьянова Н.Е. Ресурсное обеспечение противодействия профессиональному выгоранию субъектов труда: автореф. дис. д-ра. психол. наук. Санкт-Петербург, 2014. 48 с.
- Бодров В. А. Проблема преодоления стресса. Ч. 2: Процессы и ресурсы преодоления стресса. Психологический журнал. 2006. Т. 27. № 2. С. 113–123.
- Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Дегтева Г.Н. Оптимальный личностный ресурс как детерминанта адаптационных стратегий вахтовых специалистов на крайнем севере. Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 7. С. 42-46.
- Жоги́на Н.Н. Категория надежды в осмыслении человеческого существования: автореф. дис. канд. философ. наук. Кемерово, 2003. 21 с.
- Лабунская В.А. Надежда как условие психологической безопасности личности и общества. Социальная психология и общество. 2011. № 4. С.15-24.
- Мансурова И.С. Выраженность компонентов надежды в связи с оценкой жизненных событий. Российский психологический журнал. 2008. Т. 5. № 3. С. 96-98.
- Нюттен Ж. Мотивация, действие и перспектива будущего. М., 2004. 607 с.
- Хатсон Г., Перри Б. Надежда как инструмент управления: Мобилизовать команду и достичь выдающихся результатов. М., 2008. 262 с.
- Juntunen C. L., Wettersten K.B. Work Hope: Development and Initial Validation of a Measure //Journal of Counseling Psychology. 2006. Vol. 53. N. 1. P. 94–106.
- Сидоров П.И., Новикова И.А. Адаптивный профессиогенез как основа непрерывного развития личности врача. Экология человека. 2011. № 7. С. 33-37.
- Чикер В.А. Методология и методы социально-психологических исследований. СПб. 2010. 134 с.
- Муздыбаев К. Измерение надежды (статья вторая). Психологический журнал 1999. Т. 20. № 4. С. 26 - 35.
- Бажин Е.Ф., Голынкина Е.А., Эткинд Л.М. Метод исследования уровня субъективного контроля. Психологический журнал. 1984. Т.5. № 3. С. 152-162.
- Одегов Ю.Г., Руденко Г.Г., Апенько С.Н., Мерко А.И. Мотивация персонала: Учебное пособие. Практические задания (практикум). М.: Издательство «Альфа-Пресс», 2010. 640 с.
- Левада Ю. А. Фактор надежды. Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. 2003. № 2 (64). С. 7-14.

АДРЕСС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Потявина Валерия Владимировна

тел. +79218670398

e-mail v.v.potyavina@spbu.ru

potyavina_valeri@mail.ru

Nadestano: 20.09.2016

Zaakceptowano: 15.01.2017

PRACE POGLĄDOWE
REVIEW ARTICLES

NOWOTWORY SKÓRY U OSÓB PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

SKIN CANCERS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Anna Bieryło, Szymon Brzósko, Elżbieta Laudańska, Beata Naumnik

I KLINIKA NEFROLOGII I TRANSPLANTOLOGII Z OŚRODKIEM DIALIZ UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO, BIAŁYSTOK, POLSKA

STRESZCZENIE:

Przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Zabieg wydłuża życie chorych, poprawia jego jakość oraz obniża koszty związane z leczeniem nerkozastępczym. Coraz nowsze schematy leczenia immunosupresyjnego pozwalają na prawidłowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu przez wiele lat. Rozwój transplantologii, większa ilość pacjentów poddawanych przeszczepieniom, kwalifikacja do zabiegu chorych w starszym wieku oraz dłuższe przeżycie przeszczepianych organów spowodowały wzrost liczby pacjentów przewlekle przyjmujących leki immunosupresyjne. Są oni narażeni na różne działania niepożądane związane z długoletnią supresją układu immunologicznego, w tym zwiększone ryzyko chorób nowotworowych. Większość nowotworów (40-50%) rozpoznawanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki stanowią nowotwory skóry. Rak płaskonabłonkowy (SCC) i podstawnomórkowy (BCC) są najczęstszymi nowotworami skóry występującymi w tej populacji. Stosowanie immunosupresji spowodowało także wzrost liczby zachorowań na nowotwory, które w populacji ogólnej występują stosunkowo rzadko tj. czerniak, rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego, rak odbytniczo-genitalny jak również rak łojowy.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory skóry, przeszczepienie nerki, leczenie immunosupresyjne

ABSTRACT

Kidney transplantation is the best treatment for end-stage renal failure. It prolongs the patient's life, improves quality of life and reduces costs associated with renal replacement therapy. Increasingly, newer immunosuppressive regimens allow for the proper functioning of the transplanted organ for many years. The progress in transplantation, qualification patients in older age for the procedure and longer survival of kidney graft lead to an increase in the number of patients receiving immunosuppressive drugs. They are exposed to various side effects associated with long-term suppression of the immune system, including an increased risk of cancer development. The most common malignancies (40-50%) diagnosed in renal transplant recipients are skin cancers. Squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC) are the most common types of tumors occurring in this population. The use of immunosuppression resulted in the increase of the incidence of tumors that in the general population are relatively rare such as melanoma, Merkel cell cancer, Kaposi's sarcoma, anogenital cancer as well as sebaceous carcinoma.

KEY WORDS: skin cancers, kidney transplantation, immunosuppressive therapy

Wiad Lek 2017, 70, 1, 68-73

WSTĘP

Przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek. Wydłuża życie chorych, poprawia jego jakość oraz obniża koszty związane z leczeniem nerkozastępczym [1]. Coraz nowsze schematy leczenia immunosupresyjnego pozwalają na prawidłowe funkcjonowanie przeszczepionego narządu przez wiele lat. Stosowanie tych leków niesie jednak za sobą większe ryzyko chorób infekcyjnych, a także rozwoju nowotworów [2]. Rozwój transplantologii, większa liczba pacjentów poddawanych przeszczepieniom, kwalifikacja do zabiegu chorych w starszym wieku oraz dłuższe przeżycie przeszczepianych organów spowodowały wzrost liczby rozpoznawanych nowotworów [3]. Stały się one drugą co do częstości, po powikłaniach sercowo-naczyniowych, przyczyną zgonów pacjentów po udanym przeszczepieniu nerki [4, 5].

Większość nowotworów rozpoznanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki stanowią nowotwory skóry. Wśród nich około 90% stanowią nieczerniakowe nowotwory skóry

(NMSC): rak płaskonabłonkowy (SCC) i podstawnomórkowy (BCC). Długoletnia immunosupresja powoduje także wzrost zachorowań na nowotwory, które w populacji immunokompetentnej występują stosunkowo rzadko – czerniak, rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego, rak odbytniczo-genitalny czy też rak łojowy.

Nowotwory skóry stanowią 40–50% wszystkich nowotworów rozpoznawanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki [4, 5]. Pierwszy raz zwrócono uwagę na ten problem w latach 70. XX wieku w Australii. W retrospektywnej analizie stwierdzono, że ryzyko rozwoju raka skóry w pierwszym roku po przeszczepieniu wynosi 7%, po 11 latach – 45% natomiast po 20 latach immunosupresji aż 70% [6]. W populacji włoskiej ryzyko to rozkłada się nieco inaczej: 7,5% po 10 latach i 18,8% po 15, holenderskiej: po 5 latach – 3%, 15 latach – 24% a po 20 latach – 40% [7, 5]. W populacji niemieckiej, wynosi ono 4,8% po 10 latach a po 20 – 8,8% [2]. W badaniu dotyczącym populacji

Polski Imko-Walczuk przedstawiła, że ryzyko po 2 latach wynosi 0,6%, po 10 – 7,8%, natomiast po 20 latach – 16%, zaś częstość występowania raka jest nieco ponad 200 razy większa w porównaniu do populacji ogólnej [7].

Najczęstszym rakiem skóry u ludzi immunokompetentnych jest rak podstawnkomórkowy. Występuje on do 5 razy częściej niż rak płaskonabłonkowy [2]. Według większości autorów u pacjentów po przeszczepieniu nerki stosunek BCC:SCC ulega odwróceniu i większość rozpoznawanych raków stanowią raki płaskonabłonkowe [4,8–10]. W dwóch polskich badaniach, a także w pracach pochodzących z Włoch i Hiszpanii stosunek występowania raka podstawnkomórkowego i płaskonabłonkowego był taki sam, jak w populacji ogólnej. Normalny rozkład BCC i SCC był tłumaczony tym, że rak podstawnkomórkowy rozwija się szybciej niż płaskonabłonkowy. W badaniu Imko-Walczuk BCC rozwijał się średnio po 5,2 roku po przeszczepieniu nerki, natomiast SCC po 8,5 roku od zabiegu [7]. Podobne wyniki otrzymano w hiszpańskim badaniu Ferranditz i wsp. [11]. Jednak w drugim polskim badaniu prowadzonym przez Sułowicz i wsp. nie wykazano istotnych różnic dotyczących czasu rozwoju obu nowotworów, wynosił on średnio 6,1 roku [2]. Zbliżone rezultaty otrzymali także włoscy badacze [2]. Autorzy tłumaczą te fakty krótszym okresem obserwacji i immunosupresji w porównaniu do innych ośrodków. Prawdopodobnie w przyszłości, podczas dłuższej immunosupresji stosunek BCC:SCC ulegnie odwróceniu [7, 2].

RAK PŁASKONABŁONKOWY

Rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*) to nowotwór złośliwy skóry pochodzenia nabłonkowego. Cechuje się różnicowaniem komórek w kierunku keratocytów, które ulegają rogowaceniu. Jego wysoko zróżnicowana postać nazywana jest rakiem kolczystokomórkowym (*carcinoma spinocellulare*). Jest on drugim co do częstości w populacji ogólnej nowotworem skóry i stanowi około 20% wszystkich zmian nieczerniakowych skóry. Najczęściej zajmuje skórę głowy i szyi, często na pograniczu z błoną śluzową, np. dolna warga. Zwykle powstaje na podłożu zmian przedrakowych i ma postać rogowaciejącej, łuszczącej się zmiany, która może być pokryta strupem lub owrzodzeniem [12, 13]. Do czynników ryzyka wystąpienia tego nowotworu u osób immunokompetentnych zalicza się: uwarunkowania genetyczne, promieniowanie ultrafioletowe (głównie UVB), ekspozycję na promieniowanie słoneczne, szczególnie w dzieciństwie, podeszły wiek, płeć męską, jasną karnację skóry, obecność rozległych blizn (szczególnie pooparzeniowych) lub niegojących się ran oraz keratoz słonecznych [2, 12]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju SCC u chorych po przeszczepieniu nerki są: wiek powyżej 50. rż w chwili transplantacji, długi czas leczenia immunosupresyjnego, dodatni wywiad w kierunku SCC przed przeszczepieniem [1]. Postuluje się także udział i znaczenie zakażeń wirusami onkogennymi, głównie HPV (*human papilloma virus*). W 80–90% materiałów z ognisk SCC znaleziono materiał genetyczny HPV [7]. Był on także obecny w 85% przypadków badanych zmian o typie rogowacenia słonecznego, zarówno

w populacji ogólnej, jak i u pacjentów po transplantacji nerki [2]. Według niektórych autorów do czynników ryzyka należą także wielotorbielowate zwyrodnienie nerek oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych [4]. Sułowicz i wsp. w swoim badaniu wykazali, że raki skóry częściej rozwijają się u osób, które były dializowane otrzewnowo: 11,5% vs. 4,1% u chorych hemodializowanych [2], nie potwierdziły tego prace innych autorów [7]. Natomiast samo leczenie nerkozastępcze (niezależnie od formy) jest wymieniane jako czynnik ryzyka rozwoju nowotworu skóry [1, 14]. W badaniu brytyjskim stężenie kreatyniny powyżej 150 mmol/L w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki było czynnikiem predykcyjnym większego ryzyka wystąpienia raka [10]. Pojawienie się nowotworu wzrasta o 10–20% na rok, począwszy od trzeciego roku dializoterapii [14]. U pacjentów po przeszczepieniu nerki rak płaskonabłonkowy występuje 65–250 razy częściej niż w populacji ogólnej, a częstość jego występowania rośnie wykładniczo razem z czasem immunosupresji [7]. Jest bardziej agresywny, często wielogniskowy, częściej daje przerzuty i dotyczy pacjentów w młodszym wieku [4, 14]. W 76% przypadków zajmuje skórę głowy i szyi. Może mieć nietypowy charakter i przypominać zmiany łagodne o typie: brodawek płaskich, rogowacenia słonecznego lub rogowiaka kolczystokomórkowego [5]. Przerzuty występują w 8–12% i pojawiają się zazwyczaj w ciągu 15 miesięcy od zdiagnozowania ogniska pierwotnego [5]. Rak płaskonabłonkowy w 30–50% współistnieje z rakiem podstawnkomórkowym [7]. Zazwyczaj pierwszym występującym nowotworem jest BCC, a kolejny nowotwór, zazwyczaj SCC, rozwija się w ciągu 13–15 miesięcy od momentu zdiagnozowania pierwszego [14, 7]. Według tureckich autorów wznowa nowotworu w przeciągu roku następuje u 15% pacjentów [9].

W badaniu przeprowadzonym na polskiej populacji chorych po przeszczepieniu nerki rak płaskonabłonkowy najczęściej lokalizował się u mężczyzn na odsłoniętych partiach ciała, ze szczególną predylekcją do górnych części twarzy. U kobiet, w 75% przypadków, ogniska SCC znajdowały się w okolicach zakrytych [7]. Postuluje się związek współwystępowania SCC i infekcji szyjki macicy wirusami HPV [7].

U pacjentów, którzy otrzymali przeszczep nerki przed 40. rokiem życia nowotwory skóry rozwijają się najczęściej w 7–8 lat po zabiegu. Czas rozwoju nowotworów skraca się aż do 2–3 lat, gdy chorzy w momencie przeszczepienia byli powyżej 60. roku życia [7]. Obserwacje te potwierdzają również inni autorzy [2, 9]. Zjawisko to jest tłumaczone za pomocą teorii Moloneya i wsp. [3]; pod wpływem leczenia immunosupresyjnego dochodzi do nagłej aktywacji dotychczas niemych mutacji DNA, kontrolowanych przez system immunologiczny. Wyjaśnia to także występowanie zmian wielogniskowych w tej grupie osób. U pacjentów młodszych raki skóry powstają prawdopodobnie w wyniku mutacji *de novo* [7, 3].

RAK PODSTAWNOKOMÓRKOWY

Rak podstawnkomórkowy (*carcinoma basocellulare*) to miejscowo złośliwy, naciekający okoliczne tkanki nowo-

twór pochodzący z nierogowaczących komórek warstwy podstawnej naskórka, który bardzo rzadko daje przerzuty odległe [12]. W populacji ogólnej jest najczęściej występującym nowotworem skóry. Występuje głównie u ludzi w podeszłym wieku, przedstawicieli rasy białej, w około 80% przypadków umiejscawia się na skórze głowy i szyi, ale może wystąpić w każdej innej okolicy ciała. Zazwyczaj rozwija się na skórze niezmiętej i przybiera wygląd perłowego guzka otoczonego wałowatym brzegiem (postać guzkowa) [12]. Może przypominać włókniaki lub inne zmiany łagodne [14]. U ludzi po przeszczepieniu nerki ryzyko rozwoju BCC wzrasta 10-krotnie w porównaniu z populacją ogólną, a częstość występowania rośnie liniowo wraz z czasem stosowania immunosupresji [7]. Rak podstawnokomórkowy pojawia się około 15 lat wcześniej u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w porównaniu do populacji ogólnej [2]. Do czynników ryzyka, podobnie jak w przypadku SCC, należą: uwarunkowania genetyczne, promieniowanie ultrafioletowe (głównie UVB), ekspozycja na promieniowanie słoneczne (szczególnie w dzieciństwie), oparzenia słoneczne, podeszły wiek, płeć męska, jasna karnacja skóry, ekspozycja na arsen [12]. U pacjentów po przeszczepieniu nerki dodatkowymi czynnikami są również wiek w momencie transplantacji, czas stosowanej immunosupresji oraz dodatni wywiad w kierunku BCC przed przeszczepieniem [2].

Nie do końca wyjaśnione jest współwystępowanie BCC i infekcji HPV u osób immunoniekompetentnych. W pracy autorów brytyjskich dotyczącej infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego w rakach skóry wykazano obecność materiału genetycznego HPV w znaczącej większości zmian rakowych oraz przednowotworowych u osób po przeszczepieniach nerki w porównaniu do ogólnej populacji. W przypadku SCC materiał genetyczny HPV znaleziono w 84,1% przypadków pacjentów po przeszczepieniu vs. 27,2% w populacji ogólnej. Porównując BCC wartości te wynosiły odpowiednio: 75% i 36,4%, natomiast dane dotyczące zmian przednowotworowych wynosiły 88,2% u chorych po przeszczepieniu oraz 54,4% u osób immunokompetentnych [15]. W populacji ogólnej najczęściej znajdowano wirusy HPV związane z występowaniem epidermodysplazji *verru-ciformis* (HPV5, 8, 14), u pacjentów przyjmujących leczenie immunosupresyjne najczęściej były stwierdzane infekcje mieszane różnymi typami HPV. O ile znany jest fakt, że zmiany skórne w epidermodysplazji mogą być punktem wyjścia raka płaskonabłonkowego [13], to związek z rakiem podstawnokomórkowym pozostaje niejasny.

CZERNIAK ZŁOŚLIWY

Czerniak złośliwy (melanoma malignum) jest trzecim co do częstości występowania nowotworem skóry. Ryzyko powstania nowotworu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, według różnych autorów, waha się od podobnego jak w populacji ogólnej do zwiększonego 12-krotnie [1, 3]. Według Imko-Walczuk i wsp. w populacji polskiej ryzyko po przeszczepieniu narządu wzrasta 5-krotnie [16]. Większy wzrost (8-krotny) opisywano w badaniu brytyjskim [17].

Do czynników ryzyka powstania czerniaka należą: wiek, płeć męska, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (szczególnie okresowa, intensywne), ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie, jasny fenotyp skóry, obecność piegów, znamion melanocytowych, dodatni wywiad w kierunku nieczerniakowych raków skóry, palenie papierosów, uwarunkowania genetyczne [12]. Jako dodatkowe czynniki ryzyka u pacjentów po przeszczepieniu wymienia się: czas immunosupresji, zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, długość dializoterapii oraz wielotorbielowate zwyrodnienie nerek [1]. MM może rozwinąć się na prawidłowej skórze lub na podłożu znamion barwnikowych, u osób immunoniekompetentnych stwierdza się więcej takich zmian w porównaniu do populacji ogólnej, a ich liczba jest związana z czasem stosowania leków immunosupresyjnych. W populacji ogólnej około 25% MM rozwija się na podłożu znamienia, natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki odsetek ten rośnie do 38% [16]. W populacji chorych po przeszczepieniach narządów unaczynionych i szpiku należy rozważyć także inne aspekty kliniczne powstania czerniaka: może być to wznowa nowotworu leczonego przed przeszczepieniem lub transmisja czerniaka z przeszczepionym organem [4, 5, 16, 18]. Jest to najczęstszy nowotwór (28%) przekazywany od dawcy [5, 18]. Średni czas od przeszczepienia do wystąpienia czerniaka to około 5 lat [1, 5]. W badaniu Imko-Walczuk i wsp. u 37% pacjentów z czerniakiem współwystępował rak skóry. Rokowanie, podobnie jak w populacji ogólnej, zależy od grubości naciekania, typu histopatologicznego oraz obecności mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [14]. Czerniaki częściej występują u dzieci po przeszczepieniach narządów (15%) w porównaniu do dorosłych (6,2%) [4]. Mało danych jest na temat śmiertelności u chorych po przeszczepieniach narządowych. W przypadku guzów w stadiach T1,T2- jest ona porównywalna do populacji ogólnej, natomiast znacznie wyższa w guzach T3 i T4 [5, 16].

MIĘSAK KAPOSIEGO

Mięsak Kaposiego (*Kaposi sarcoma*) jest to złośliwy nowotwór pochodzenia mezenchymalnego. Wyróżnia się kilka odmian klinicznych: klasyczną, endemiczną afrykańską, epidemiczną (związaną z wirusem HIV) oraz jatrogenną, powstającą na skutek leczenia immunosupresyjnego [5]. U osób po przeszczepieniu nerki występuje 80–500 razy częściej niż w populacji ogólnej [14]. Przybiera postać ciemnoniebieskich lub fioletowych guzków. Do czynników ryzyka wystąpienia tego nowotworu zaliczamy: czynniki genetyczne (pochodzenie afrykańskie, karaibskie, śródziemnomorskie), stosowanie leków immunosupresyjnych, zakażenia wirusem HHV8 [5]. W tureckim badaniu obecność materiału genetycznego HHV8 stwierdzono u 67% pacjentów z rozpoznaniem mięsakiem Kaposiego. Najczęściej jest to reaktywacja zakażenia herpeswirusem. Potwierdzają to badania, gdzie u pacjentów seropozytywnych ryzyko rozwoju mięsaka Kaposiego wynosi 23–28%, natomiast u chorych seronegatywnych – 0,7% [14]. Nowo-

twór ten częściej dotyczy mężczyzn, rozwija się w średnio 13 miesięcy po przeszczepieniu. Najczęstszą lokalizacją zmian są kończyny dolne [9, 14]. W 10% dotyczy narządów wewnętrznych, najczęściej: węzłów chłonnych, przewodu pokarmowego i płuc. Mięsak Kaposiego rozwija się w krótszym czasie od przeszczepienia, a zabieg u tych chorych był przeprowadzony w znacznie młodszym wieku [9]. Infekcje EBV oraz HPV również są związane z wystąpieniem mięsaka u osób po przeszczepieniu [9]. Pięcioletnie przeżycie wynosi 90%, natomiast w przypadku mięsaka z zajęciem narządów wewnętrznych, spada ono do 70% [14].

RAK Z KOMÓREK MERKLA

Rak z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma*) jest stosunkowo rzadkim, bardzo złośliwym nowotworem neuroendokrynnym warstwy podstawnej naskórka [5, 19]. W populacji ogólnej występuje 6 razy rzadziej niż czerniak złośliwy. U pacjentów po przeszczepieniu nerki częstość ta rośnie, jest opisywana jako 5-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej, a stosunek raka z komórek Merkla do czerniaka złośliwego wynosi 65:1 [5, 4]. Nowotwór ten wykazuje wysoki poziom agresywności i śmiertelności. Do czynników ryzyka należą: ekspozycja na promieniowanie UV, wiek, płeć męska, występowanie NMSC, a także leczenie immunosupresyjne i inne przyczyny niedoborów odporności, ekspozycja na arsen oraz prawdopodobnie infekcje EBV, HPV i MCV [4, 5, 19]. Rak z komórek Merkla przybiera postać czerwonosinawego guzka, o gładkiej powierzchni, z licznymi teleangiaktazjami [5, 19]. Z uwagi na znaczny wzrost zachorowań u ludzi z obniżonym poziomem odporności trwają badania nad podłożem infekcyjnym tego nowotworu. Wyodrębniono wirus (MCV – *Merkel cell polyomavirus*), który był obecny u 8 z 10 pacjentów immunoniekompetyentnych, u których pojawił się ten rak [19]. Często współwystępuje z innymi nowotworami: rakiem piersi, jajnika, pęcherza moczowego, krtani, przewłokłą białaczką limfocytową, chłoniakiem z komórek B, a także chorobą Hodgina [5]. W 20–75% przypadków obserwuje się wznowę miejscową raka z komórek Merkla, przerzuty do węzłów chłonnych występują z częstością 31–80%, a przerzuty odległe – 26–75%. Nowotwór 1,4 raza częściej rozwija się u mężczyzn [19]. U pacjentów po przeszczepieniu nerki średni wiek diagnozy raka z komórek Merkla wynosi 69 lat [19]. Śmiertelność w grupie pacjentów po przeszczepieniu narządów ocenia się na ponad 50%, podczas gdy w populacji ogólnej odsetek ten wynosi 25–35% [19, 5].

POTRANSPLANTACYJNA CHOROBA LIMFOPROLIFERACYJNA

PTLD (*Post Transplant Lymphoproliferative Disease*) polega na niekontrolowanej proliferacji komórek układu chłonnego. W ponad 90% przypadków dotyczy limfocytów B. Jest drugą co do częstości chorobą nowotworową rozpoznawaną u pacjentów po przeszczepieniach narządów [5]. Ryzyko jej rozwoju jest 25–50 razy większe w porównaniu do populacji ogólnej. W przypadku chłoniaków z komórek B na skórze twarzy, tułowia i kończyn pojawiają się wrzodziejące guzki

i guzki. Mogą być one pojedyncze lub mnogie. Chłoniaki z komórek T manifestują się zmianami rumieniowo-złuszczającymi lub erytrodermią [5]. PTLD rzadko dotyczy tylko skóry, w większości przypadków zajęte są narządy wewnętrzne [5]. Może dawać objawy zespołu mononukleozopodobnego. Z uwagi na częste zajęcie przeszczepionego narządu może naśladować odrzucanie. Jest podzielona na postać wczesną i późną, a umowną granicą jest rok od przeszczepienia nerki. Postać wczesna jest związana z infekcją EBV, dotyczy przede wszystkim biorców seronegatywnych. Postać późna zazwyczaj pojawia się później, jej etiologia nie jest do końca znana [14]. Wzrost ryzyka zachorowania jest obserwowany po zastosowaniu poliklonalnych surowic antylimfocytarnych, przeciwciał monoklonalnych anti-CD3 (OKT3), a także takrolimusu [14].

RAK ODBYTNICZO-GENITALNY

Nowotwory odbytniczo-genitalne występują częściej u pacjentów przewlekle przyjmujących leki immunosupresyjne. Ryzyko to określa się jako 30–100-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [5]. Do czynników ryzyka zalicza się: liczne kontakty seksualne, intensywne palenie tytoniu, infekcje wirusami brodawczaka ludzkiego, obecność brodawek wirusowych w tej okolicy w przeszłości, leczenie immunosupresyjne. W porównaniu do populacji ogólnej nowotwory występujące po przeszczepieniu pojawiają się w młodszym wieku, są częściej wielogniskowe i bardziej rozległe [5].

RAK ŁOJOWY

Rak łojowy (*sebaceous carcinoma*) jest to rzadki, agresywny nowotwór nabłonkowy skóry, wywodzący się z gruczołów łojowych. Stanowi on mniej niż 1% wszystkich nowotworów skóry. Najczęściej występuje u kobiet w wieku 60–80 lat. Do czynników ryzyka wystąpienia raka zalicza się: długotrwałą ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, niedobory odporności, leczenie immunosupresyjne, czynniki genetyczne (jest on składową zespołu Muire-Torre'a), a także przebytą radioterapię. Rak łojowy najczęściej lokalizuje się na powiekach (3 razy częściej na powiece górnej), ale może wystąpić w każdej okolicy ciała. Przybiera postać bezbolesnej głęboko drążącej masy, owrzodzenia lub niewielkiej żółtawej płytki [20]. W 30% przypadków występuje krwawienie ze zmiany. Z uwagi na swoją najczęstszą lokalizację, rak łojowy może być mylnie diagnozowany jako zmiany zapalne dotyczące gałki ocznej. U pacjentów po przeszczepieniu nerki ryzyko wystąpienia raka łojowego jest 5 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Nowotwór ten rozwija się w młodszym wieku. W 14–25% ma tendencję do przerzutów odległych. Śmiertelność ocenia się na 22%, w przypadku wystąpienia przerzutów- wzrasta ona do 50% w ciągu 5 lat [20].

WPŁYW LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO NA ROZWÓJ NOWOTWORÓW

Leczenie immunosupresyjne jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu po transplantacji.

W piśmiennictwie jest wiele sprzecznych opinii na temat tego, które leki są bardziej karcynogenne od innych. W badaniu Imko-Walczuk i wsp. wykazano, że leczenie azatiopryną (AZA) w połączeniu z cyklosporyną A (CyA) i glikokortykosteroidami (GKS) wiąże się z większym ryzykiem rozwoju nowotworów niż samo leczenie oparte na azatioprynie i glikokortykosteroidach [5]. W tej samej pracy stwierdzono, że immunosupresja oparta na schemacie: CyA, mykofenolan mofetylu (MMF), GKS częściej była stosowana u pacjentów, u których rozwinął się rak podstawonabłonkowy, natomiast AZA w połączeniu z CyA i GKS częściej otrzymywali chorzy, u których pojawił się rak płaskonabłonkowy [7]. Mykofenolan mofetylu wykazuje korzystne, antyproliferacyjne działanie. W pracy Sułowicz i wsp. rak skóry rozwinął się u 3,7% pacjentów przyjmujących MMF vs. 9,3% chorych, którzy nigdy go nie otrzymywali [2]. Otrzymane wyniki potwierdzają się także w innych publikacjach, gdzie nowotwór rozwinął się tylko u 2,8% pacjentów przyjmujących ten lek [7]. Azatiopryna prawdopodobnie zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów, chociaż autorzy prac nie są zgodni w tym temacie [2]. Inhibitory kalcyneuryny hamują odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T, a także powodują wzrost ekspresji TGFbeta i VEGF (nasila angiogenezę) [14]. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD3 zwiększa ryzyko rozwinęcia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej [7,14].

Leczenie immunosupresyjne samo w sobie, a szczególnie jego czas i intensywność poprzez hamowanie odpowiedzi immunologicznych organizmu oraz działanie proonkogenne jest najważniejszą przyczyną zwiększonej zachorowalności na nowotwory. Według badaczy z Uniwersytetu w Oksfordzie po 5–10 latach immunosupresji ryzyko rozwoju nowotworu jest 4 razy większe, niż przy krótszym leczeniu. Po 10 latach stosowania leków immunosupresyjnych- ryzyko jest 10 razy większe [10].

PODSUMOWANIE

Najczęstszymi nowotworami rozpoznawanymi u pacjentów po przeszczepieniu nerki są nowotwory skóry. Stanowią one 40–50% wszystkich nowotworów. Charakteryzują się one większą agresywnością i gorszym rokowaniem w porównaniu do populacji ogólnej. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwinęcia nowotworu skóry należą: leki immunosupresyjne oraz czas ich stosowania, starszy wiek pacjenta w chwili przeszczepienia, oraz ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Leczenie nowotworów skóry głównie opiera się na chirurgicznym usunięciu zmian. W określonych przypadkach stosowanie retinoidów może zmniejszyć ryzyko wznowy raka płaskonabłonkowego [21], powoduje redukcję ognisk raka i znamion dysplastycznych [7, 5]. Co ważne, nie zaburzają one metabolizmu leków immunosupresyjnych oraz nie stymulują reakcji odrzucania. Należy stosować je w małych dawkach, aby uniknąć działań niepożądanych, takich jak: suchość błon śluzowych, wypadanie włosów, wzrost stężenia triglicerydów oraz aktywności enzymów wątrobowych, bóle mięśniowe i kostno-stawowe [14].

Jedynym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworów skóry jest ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Bardzo ważne jest informowanie pacjentów po przeszczepieniu narządu o ich zwiększonym ryzyku wystąpienia raków skóry, nie tylko w okresie okołozabiegowym, gdzie emocje temu towarzyszące często nie pozwalają zapamiętywać istotnych informacji, ale także w trakcie dalszej opieki potransplantacyjnej. W profilaktyce i wczesnym wykrywaniu chorób nowotworowych istotna jest ścisła współpraca pomiędzy pacjentem i lekarzem. Od chorego wymaga się przede wszystkim unikania promieniowania słonecznego oraz stosowania odzieży ochronnej i kremów z filtrami przeciwsłonecznymi. Według wytycznych KDIGO raz w miesiącu pacjent samodzielnie powinien przeprowadzić badanie skóry całego ciała, raz do roku chory powinien być zbadany przez specjalistę z użyciem dermatoskopu. W przypadku zdiagnozowania nieczerniakowych nowotworów skóry badanie dermatologiczne powinno być przeprowadzane 2 razy do roku, natomiast po rozpoznaniu czerniaka – co 3 miesiące.

PIŚMIENICTWO

1. Renczyńska-Matysko J, Imko-Walczuk B, Jaśkiewicz J et al. Wieloogniskowe nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki - opis przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Forum Nefrol.* 2011;4:224-231.
2. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Ignacak E, Bętkowska-Prokop A, Kuźniowski M, Sułowicz W. Czynniki ryzyka rozwoju nieczerniakowych raków skóry u chorych po przeszczepieniu nerki. *Przegl Lek.* 2014;71(1):19-25.
3. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154:498–504.
4. Karczewski M, Karczewski J, Śwejkowska A, Wiktorowicz K. Nowotwory skóry u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Now Lek.* 2010;79(6):479-482.
5. Imko-Walczuk B, Ankudowicz A, Jaśkiewicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Nowotwory skóry u chorych po przeszczepieniu narządów. *Przegl Dermatol.* 2011;98:91-103.
6. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996;61:715-721.
7. Imko-Walczuk B, Ankudowicz A, Jaśkiewicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Raki skóry po przeszczepieniu narządów. *Przegl Dermatol.* 2012;99:97-111.
8. Falsarella PM, Alves-Filho G, Mazzali M. Skin malignancies in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc.* 2008;40(3):767-768.
9. Tepeoglu M, Ayva S, Ok Atilgan A et al. Nonmelanoma Skin Cancer After Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12(3): 233-237.
10. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplant.* 2004;77(4):574-579.
11. Ferrándiz C, Fuente MJ, Ribera M et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:590-596.
12. Wysocki WM. Wybrane nowotwory. In: Gajewski P (ed.). *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2015.
13. Jabłońska S, Majewski S. *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.

14. Lizakowski S, Imko-Walczuk B, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrol.* 2011;4:214-223.
15. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM et al.: Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000;61:289-297.
16. Imko-Walczuk B, Ankudowicz A, Jaśkiewicz J, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Częstość występowania czerniaka oraz ocena przeżycia i rokowania u chorych na czerniaka po przeszczepieniu narządów. *Przegl Dermatol.* 2011;98:457-468.
17. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):472-477.
18. Morris-Stiff G, Steel A, Savage P et al. Transmission of donor melanoma to multiple organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(3):444-446.
19. Jaśkiewicz D, Imko-Walczuk B, Jaśkiewicz J, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Rak z komórek Merkla u chorych po przeszczepieniu nerki- opis przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Przegl Dermatol.* 2011;98:395-399.
20. Kryś A, Imko-Walczuk B, Lizakowski S, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Biernat W. Rak łojowy u chorych poddanych przewlekłej immunosupresji. *Przegl Dermatol.* 2014;101:60-64.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1–S157.

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Anna Bieryło**

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
e-mail: anna.bierylo@gmail.com

Nadesłano: 24.03.2016**Zaakceptowano:** 20.12.2016

DLACZEGO KOMÓRKI RAKA JAJNIKA WYMYKAJĄ SIĘ SPOD NADZORU UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO?

WHY OVARIAN CANCER CELLS ESCAPE FROM IMMUNE SURVEILLANCE?

Iwona Wertel, Karolina Okła, Justyna Surówka, Monika Bilska, Grzegorz Polak, Wiesława Bednarek, Jan Kotarski
I KATEDRA I KLINIKA GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ I GINEKOLOGII UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest nowotworem o wysokiej śmiertelności. Pod względem liczby zgonów, zajmuje on czwarte miejsce wśród nowotworów u kobiet w Polsce. Badania ostatnich lat skupiają się na poznaniu roli układu immunologicznego w patogenezie choroby. Wykazano, że odpowiedź immunologiczna przeciwko komórkom raka jajnika może być hamowana przez szereg mechanizmów immunosupresyjnych w mikrośrodowisku guza. Efektem tego są trudności w rozpoznaniu i zniszczeniu komórek nowotworowych przez układ odpornościowy, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju tolerancji immunologicznej i wiąże się z niską skutecznością standardowych schematów leczenia. W prezentowanej pracy opisano wybrane, najnowsze mechanizmy immunosupresyjne u chorych na raka jajnika. Mogą one bowiem stanowić istotne, dodatkowe kryterium, które należałoby uwzględnić przy opracowaniu schematu terapeutycznego. Być może ich ukierunkowana modulacja wpłynie na modyfikację standardowej terapii, a w konsekwencji na poprawę wyników leczenia pacjentek.

SŁOWA KLUCZOWE: rak jajnika, mechanizmy immunosupresyjne, MDSC

ABSTRACT

Ovarian cancer is a malignancy of high mortality rates. In respect of the number of deaths caused by cancers it occupies the fourth place among women in Poland. Recent studies are focusing on the role of immune system in ovarian cancer pathogenesis. It has been reported that immune response against ovarian cancer cells may be inhibited by a number of immunosuppressive mechanisms active in cancer microenvironment. It causes difficulties in recognizing and destroying cancer cells by immune system which leads to the development of immune tolerance and is associated with a low efficacy of standard therapeutic strategies. In the presented paper we have described selected, new immunosuppressive mechanisms in ovarian cancer patients. They may be a novel, additional and relevant criterion that should be considered whilst developing new therapeutic strategies. Possibly, modulation of immunosuppressive mechanisms could contribute to modifying standard therapies and in consequence improve treatment outcome in ovarian cancer patients.

KEY WORDS: ovarian cancer, immunosuppressive mechanisms, MDSC

Wiad Lek 2017, 70, 1, 74-80

WSTĘP

Raki jajnika rozpoznawane są najczęściej w zaawansowanym stopniu rozwoju co powoduje, że wyniki leczenia pacjentek są niezadowalające. Odsetek przeżyć 5-letnich chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO (*International Federation of Gynecologists and Obstetricians*) wynosi około 20–25% oraz zaledwie 5% w IV stopniu choroby [1]. Przyczyn tak wysokiej śmiertelności upatruje się w skomplikowanej biologii raka jajnika. Mechanizmy odrywania się komórek z guza pierwotnego, migracji i implantacji w tkance docelowej nie są do końca wyjaśnione, aczkolwiek sugeruje się, że są one wspierane przez lokalnie występujące komórki układu odpornościowego. Zmienione przez mikrośrodowisko guza komórki immunologicznie kompetentne wykazują w większości fenotyp niedojrzały bądź anergiczny, co wpływa negatywnie na ich zdolność do rozpoznawania i niszczenia antygenów

nowotworowych. Co ciekawe, wykazano, że komórki układu immunologicznego aktywnie promują wzrost guza i powstawanie przerzutów poprzez tworzenie stanu silnej immunosupresji, a także podtrzymywanie chronicznego stanu zapalnego w pierwotnym ognisku choroby. Zjawisko immunosupresji związanej z chorobą nowotworową jest ciągle nie do końca poznane.

WZAJEMNE RELACJE POMIĘDZY UKŁADEM IMMUNOLOGICZNYM I NOWOTWOREM

Rozwój nowotworu oraz powstawanie przerzutów komórek nowotworowych jest procesem wieloetapowym. Analizując relacje pomiędzy układem immunologicznym gospodarza a nowotworami, naukowcy wyodrębnili trzy fazy rozwoju nowotworu: fazę eliminacji, równowagi i ucieczki nowotworu spod nadzoru układu immunologicznego [2, 3]. Wiadomo, iż w fazie eliminacji pierwotne i wtórne mechanizmy odpo-

wiedzi immunologicznej rozpoznają antygeny nowotworowe i prowadzą do eliminacji zmienionych komórek. Cytokiny zapalne, uwalniane przez rozwijający się nowotwór oraz makrofagi i komórki zrębu, powodują aktywację i rekrutację komórek efektorowych układu odporności wrodzonej, takich jak: komórki NKT, NK, komórki T $\gamma\delta$ [2–4]. Rekrutowane komórki wytwarzają interferon gamma (IFN- γ), który w dalszym etapie indukuje syntezę angiostatycznych chemokin, tj. CXCL10, CXCL9 i CXCL11. Chemokiny te między innymi hamują tworzenie nowych naczyń krwionośnych (neoangiogenezę), co prowadzi do obumierania komórek rakowych [2]. Ponadto nasilają one migrację komórek NK, komórek dendrytycznych (DCs), makrofagów oraz innych komórek efektorowych układu immunologicznego w miejsce guza [5, 6]. Pod wpływem IFN- γ makrofagi naciekające guz nabierają właściwości fagocytarnych [2, 4]. Komórki NK niszczą komórki nowotworowe w mechanizmie uwalniania perforyn, oddziaływania Fas-FasL, TRAIL-TRAIL-L (TNF-related apoptosis-inducing ligand) [4, 6]. Obumarłe komórki nowotworowe są pochłaniane przez niedojrzałe komórki dendrytyczne, które wędrują do węzłów chłonnych. W trakcie tej wędrówki niedojrzałe DCs ulegają morfologicznym i fenotypowym zmianom, przekształcając się w komórki dojrzałe [8, 9], które prezentują antygeny nowotworowe dziewiczym limfocytom T pomocniczym (CD4⁺) lub cytotoksycznym (CD8⁺) [2, 3].

Prezentacja antygenów przez DCs podlega restrykcji w zakresie głównego układu zgodności tkankowej MHC kl. I lub MHC kl. II [10, 11]. Antygeny nowotworowe, wirusowe (wewnątrzkomórkowe) są prezentowane w połączeniu z MHC klasy I [12] i stymulują limfocyty T cytotoksyczne (CD8⁺) [9, 13]. Wychwycone przez DCs antygeny poddawane są obróbce do fragmentów odpowiedniej wielkości, pasujących do miejsc wiązania antygenów w cząsteczce MHC. Fragmenty te, ostatecznie przygotowane w proteasomach APC, wędrują układem transportującym TAP (*transporter associated with antigen processing*) do siateczki śródplazmatycznej, po czym dostają się na powierzchnię DCs i są rozpoznawane przez limfocyty cytotoksyczne [9].

Antygeny nowotworowe, wirusowe oraz autoantygeny pochodzące z komórek apoptotycznych mogą być fagocytowane przez DCs a następnie prezentowane krzyżowo limfocytom T CD8⁺ [14].

Antygeny powstałe w wyniku trawienia zewnątrzkomórkowych białek są prezentowane w połączeniu z MHC klasy II [15] i indukują odpowiedź ze strony limfocytów T pomocniczych [16]. Rozpoznany antygen przenoszony jest do późnych endosomów, struktur komórki bogatych w cząsteczki MHC klasy II, zawierających produkty genu HLA-DM, które ułatwiają wiązanie peptydu. Następnie kompleksy Ag i cząsteczek MHC kl. II przenoszone są na powierzchnię DCs i rozpoznawane przez limfocyty CD4⁺ [11]. Aktywowane w ten sposób limfocyty pomocnicze ulegają proliferacji oraz wydzielają cytokiny indukujące rozwój dalszej swoistej humoralnej lub komórkowej odpowiedzi immunologicznej [17].

Oprócz prezentacji Ag w kontekście MHC klasy I i II, komórki dendrytyczne mogą prezentować antygeny lipidowe czy glikolipidowe przy udziale cząsteczki CD1 i indukować

odpowiedź ze strony limfocytów T cytotoksycznych i NKT [17]. Cząsteczki CD1 występują na mieloidalnych DCs i mają zdolność prezentowania Ag pochodzenia wewnątrz- i zewnątrz-komórkowego [9]. U człowieka zidentyfikowano cztery odmiany cząsteczki CD1: a, b, c, d [16].

Do rozwoju reakcji cytotoksycznej niezbędna jest interakcja antygenu obecnego na cząsteczkach MHC komórki dendrytycznej z receptorem limfocytów T (TCR) rozpoznającym antygen oraz sygnał pochodzący z cząsteczek kostymulujących [18]. Istotną rolę w opisywanym procesie odgrywają interakcje między cząsteczkami CD80 (B7-1) i CD86 (B7-2) na DC i CD28 na limfocycie T [19]. Uważa się, że stymulacja limfocytów T przez CD80 (B7-1) sprzyja indukcji odpowiedzi komórkowej (Th1), podczas gdy stymulacja przez CD86 (B7-2) odgrywa większą rolę w rozwoju odpowiedzi humoralnej (Th2) [11]. Ponadto DCs wykazują ekspresję molekuly CD40, która łącząc się z CD40L daje sygnał do proliferacji limfocytów T i zwiększa ekspresję cząsteczek MHC i kostymulujących na APC [16].

Istotną rolę w procesie aktywacji komórek T odgrywa także OX40L, który łączy się z OX40 na limfocytach T indukując ich proliferację i wytwarzanie cytokin. Inne cząsteczki (4-1BBL na DC i 4-1BB na komórce T) należące do rodziny TNF nasilają proliferację limfocytów cytotoksycznych oraz syntezę IFN- α . Oddziaływanie pomiędzy RANK na DC i RANK-L/TRANCE na limfocycie T stymuluje wydzielanie IL-1, IL-6, IL-12 przez DCs oraz odpowiada za ich przeżycie [8]. Dodatkowym sygnałem do aktywacji i proliferacji limfocytów T jest oddziaływanie pomiędzy obecnymi na powierzchni DC cząsteczkami adhezyjnymi: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD50), ICAM-3 (CD102) z ligandem LFA-1 (CD11a/CD18) na komórce T [20], DC-SIGN (CD209) oddziałującej z ICAM-2 (CD50) lub ICAM-3 (CD102), SLAM (CD150), CD58 (LFA-3) oddziałującej z CD2 na limfocycie T [21]. Do pełnej aktywacji limfocytów T cytotoksycznych niezbędna jest także pomoc ze strony limfocytów pomocniczych i wytwarzanych przez nie cytokin (IL-2, IL-12). W wyniku procesu aktywacji dziewicze limfocyty T przekształcają się w komórki pamięci, które żyją krótko w tkankach i przez długi okres w węzłach chłonnych oraz w komórki cytotoksyczne, zdolne do niszczenia komórek nowotworowych [17]. Powstające w ten sposób antygenowo-specyficzne limfocyty T naciekają guz i niszczą komórki docelowe [2–4].

W sytuacji gdy etap ten zakończy się niepowodzeniem, powstaje dynamiczna równowaga pomiędzy układem immunologicznym i rozwijającym się nowotworem. Ciągłe oddziaływanie układu immunologicznego na komórki nowotworowe indukuje powstawanie nowych populacji komórek rakowych [2–4]. Istotną rolę w opisywanym procesie odgrywają czynniki obecne w mikrośrodowisku guza. Należą do nich cytokiny immunosupresyjne, tj. interleukina (IL)-10, transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), prostaglandyna E2 (PGE2) czy prozapalne (IL-6), które hamują aktywność komórek układu immunologicznego [22]. Komórki nowotworowe stają się odporne na działanie czynników immunologicznych i rozwój nowotworu przechodzi w fazę ucieczki spod nadzoru immunologicznego, naciekania tkanek i tworzenia przerzutów [2, 3].

Rak jajnika rozprzestrzenia się głównie wewnątrztrzewnowo. Komórki nowotworowe przedostają się do środowiska jamy otrzewnej i tą drogą, poprzez wszczepy, nowotwór przechodzi na narządy miednicy i jamy brzusznej [23]. Powstające przerzutowe ogniska nowotworowe stanowią źródło dalszego rozsiewu zmiany nowotworowej. Rak jajnika rozprzestrzenia się także pozaotrzewnowo, drogą naczyń limfatycznych z przerzutami do węzłów chłonnych [24], a w fazie końcowej również drogą naczyń krwionośnych. Komórki nowotworowe, które migrują do przestrzeni limfatycznej i naczyń limfatycznych przepony i otrzewnej upośledzają drenaż jamy brzusznej i powodują zwiększenie w niej objętości płynu wysiękowego. W ten sposób dochodzi do rozwoju wodobrzusza. Poza tym komórki nowotworowe mogą przedostać się drogą naczyń limfatycznych przepony do jamy opłucnowej, gdzie indukują rozwój procesu nowotworowego i wysięku [23].

WYBRANE MECHANIZMY UMOŻLIWIĄCE UCIECZKĘ KOMÓREK NOWOTWOROWYCH SPOD NADZORU UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Wiadomo, że komórki nowotworowe rozwijają liczne mechanizmy, które utrudniają ich wykrycie i zniszczenie przez układ odpornościowy [25, 26]. W komórkach nowotworowych bardzo często brak jest ekspresji (lub występuje bardzo niska) cząsteczek MHC a także cząsteczek kostymulujących (CD80 i CD86), przez co stają się one „niewidoczne” dla limfocytów cytotoksycznych [25]. Nowotwory wykazują ponadto zdolność do złuszczenia antygenów powierzchniowych oraz obniżania ekspresji cząsteczek niezbędnych do indukcji odpowiedzi immunologicznej [26]. Ponadto, antygeny nowotworowe bardzo często są zlokalizowane wewnątrz komórki i uwalniane dopiero w momencie jej rozpadu. Są one zazwyczaj słabe immunogennie [27]. Co więcej, antygeny obecne na powierzchni komórek nowotworowych, np. Fas ligand [28] lub TRAIL [29] mogą indukować apoptozę limfocytów cytotoksycznych, komórek NK czy DCs.

Innym mechanizmem umożliwiającym ucieczkę komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego jest ekspresja cząsteczek kosupresorowych należących do rodziny białek B7, takich jak B7-H1 (PD-L1) [30], B7-H4 [31] oraz B7-H3 [32]. Wiadomo, że komórki raka jajnika oraz mieloidalne DCs infiltrujące raka jajnika wykazują ekspresję cząsteczki B7-H1 (PD-L1), która oddziałując z receptorem PD-1 obecnym na komórkach T wywołuje w nich anergię lub apoptozę [30]. Ekspresję cząsteczki B7-H4 wykazano w komórkach raka jajnika [31] a także na makrofagach, tzw. TAMS (*tumor associated macrophages*) [33]. Wykazano, że B7-H4⁺ TAMS hamują rozwój antygenowo-specyficjnej odpowiedzi immunologicznej u pacjentek chorych na raka jajnika [31, 33]. Podobnie cząsteczka B7-H3, której ekspresję stwierdzono w komórkach raka jajnika oraz komórkach endotelialnych ma wpływ na hamowanie odpowiedzi immunologicznej [32].

Mechanizmem ucieczki nowotworu przed kontrolą ze strony układu immunologicznego może być także oddziaływanie pomiędzy receptorem CXCR4, którego ekspresję

wykazano na komórkach raka jajnika [34] i plazmocytoidalnych DCs [35] a chemokiną SDF-1α/CXCL12 (*stromal cell-derived factor-1*). Interakcje pomiędzy tymi cząsteczkami odgrywają istotną rolę w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych [36] i przerzutów komórek nowotworowych. Chemokina CXCL12 nasila migrację plazmocytoidalnych DCs w mikrośrodowisko guza, chroni PDCs przed apoptozą indukowaną za pośrednictwem IL-10, indukuje neoangiogenezę, przerzutowanie i immunosupresję [36].

Kolejnym mechanizmem ułatwiającym wymykanie się nowotworu spod kontroli układu immunologicznego jest produkcja czynników, które modyfikują funkcje komórek prezentujących antygen. Wykazano, że komórki raka jajnika produkują cytokiny o działaniu immunosupresyjnym, tj. IL-10 [37], TGF-β [38], VEGF [39] czy prozapalny (IL-6) [40], które upośledzają dojrzewanie i aktywność komórek prezentujących antygen (APC).

Ponadto ważnym mechanizmem osłabiającym przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną u chorych na raka jajnika jest obecność supresorowych populacji komórkowych. Należą do nich komórki supresorowe pochodzące z linii mieloidalnej (MDSC – *Myeloid Derived Suppressor Cells*) [41], limfocyty T regulatorowe (Tregs) [42], B7-H4⁺ TAMS [43] oraz komórki dendrytyczne limfoidalne/plazmocytoidalne [44].

KOMÓRKI SUPRESOROWE POCHODZĄCE Z LINII MIELOIDALNEJ (MDSC) JAKO NOWY ELEMENT IMMUNOSUPRESYJNY U CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

MDSC stanowią heterogenną populację niedojrzałych komórek mieloidalnych do której należą DCs, makrofagi oraz granulocyty w różnym stadium różnicowania. Wyróżniono dwie główne subpopulacje MDSC: granulocytarną (G-MDSC) oraz monocytarną (M-MDSC). Niektórzy autorzy wyodrębniają trzecią subpopulację tj.: promielocytarne/niedojrzałe MDSC [45, 46]. Komórki te są obecne we krwi obwodowej, szpiku kostnym, śledzionie oraz mikrośrodowisku guza. Wykazano, iż odsetek MDSC jest wyższy u pacjentów z chorobą nowotworową w porównaniu do osób zdrowych i wpływa negatywnie na przebieg kliniczny choroby [47]. Odsetek M-MDSC jest zwykle niższy (około 25%) w porównaniu z G-MDSC (około 75%), jednakże ich właściwości supresyjne są silniejsze [45, 48–50].

Obie subpopulacje MDSC wykazują zarówno specyficzne, jak i niespecyficzne mechanizmy regulujące odpowiedź immunologiczną i są zdolne do upośledzenia funkcji limfocytów T, choć angażują do tego odmienne mechanizmy: wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) i arginazy 1 (ARG1), w przypadku G-MDSC oraz tlenku azotu (NO) i ARG1 w przypadku M-MDSC. Efektem ich działania jest hamowanie aktywności limfocytów T cytotoksycznych, DCs, makrofagów, komórek NK i NKT. Ponadto MDSC pobudzają aktywność supresyjnych Tregs [46, 49].

Pomimo iż opisano wiele markerów powierzchniowych MDSC, ich profil wydaje się różnić w poszczególnych chorobach nowotworowych, a nawet u poszczególnych

pacjentów z tym samym nowotworem. O ile u myszy ich fenotyp został dobrze zdefiniowany (Gr-1⁺CD11b⁺) a antygen Gr-1 pozwala na rozróżnienie G-MDSC i M-MDSC o tyle u człowieka ze względu na brak ekspresji Gr-1, brak jest uniwersalnego markera pozwalającego na rozróżnienie poszczególnych subpopulacji MDSC. W związku z powyższym w immunofenotypowaniu MDSC u ludzi wykorzystuje się różne kombinacje przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom takim jak CD14, CD15, CD11b, CD45, CD33, CD66b, Lin, HLA-DR i inne [51]. Ogromne kontrowersje dotyczące fenotypu MDSC jak i sposobu ich oceny są przyczyną uzyskiwania zróżnicowanych i nieporównywalnych wyników badań.

Początkowo obecność MDSC u ludzi wykazano w nowotworach głowy i szyi, a ich fenotyp określono jako CD34⁺. MDSC były również obecne w regionalnych węzłach chłonnych. Wówczas udowodniono po raz pierwszy ich supresyjne działanie w stosunku do limfocytów T. Do kolejnego badania włączono pacjentów z nowotworem głowy i szyi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz rakiem piersi. We krwi chorych wykryto obecność MDSC o fenotypie Lin⁺HLA-DR⁺CD34⁺. Komórki te wykazywały ekspresję antygenów CD33, CD13 i CD11c oraz brak ekspresji CD15 [45]. Inny zespół badaczy wykazał obecność CD11b⁺/CD14⁻ MDSC w PB chorych z zaawansowanym rakiem jasnokomórkowym nerki. Wykryte komórki wykazywały ekspresję antygenów CD15 i brak ekspresji CD80, CD83, CD86, MHC II i CD11a oraz podwyższoną aktywność ARG1. Dodatkowo deplecja komórek CD11b⁺ skutkowałą pobudzeniem proliferacji, syntezy cytokin oraz ekspresją łańcucha zeta w limfocytach T, co potwierdza rolę tych komórek w immunosupresji towarzyszącej chorobie nowotworowej [49]. Dowodem ogromnej heterogenności MDSC było wykrycie obecności sześciu różnych fenotypowo subpopulacji we krwi chorych z rakiem nerki. Co więcej, wykazano korelację pomiędzy odsetkiem CD14⁺HLA-DR^{low/-} oraz CD11b⁺CD14⁺CD15⁺ M-MDSC a krótszym całkowitym czasem przeżycia [52].

Jak dotąd, obecność MDSC u chorych na raka jajnika opisały dwa zespoły badawcze [16, 17]. Obermajer i wsp. [53] wykazali obecność M-MDSC o fenotypie CD11b⁺CD14⁺CD33⁺CD34⁺ w płynie otrzewnowym (PO) pacjentek. W badaniach wstępnych prowadzonych przez nasz zespół badawczy wykazano po raz pierwszy, iż populacja MDSC o fenotypie Lin⁻CD45⁺CD33⁺ (promielocytarne MDSC) infiltruje raka jajnika i stanowi negatywny czynnik prognostyczny w surowiczym OC. Co interesujące, w cytowanej pracy wykazano, że MDSC stymulują ekspresję microRNA101 w komórkach raka jajnika i promują komórki macierzyste nowotworu, przez co mogą wpływać na kancerogenezę [54].

W mikrośrodowisku nowotworu MDSC mogą różnicować się do swoistych dla nowotworu makrofagów [50]. M-MDSC mogą różnicować się w makrofagi o fenotypie M1 na drodze klasycznej aktywacji przez ligandy TLR, INF γ , IL-12 i IL-1 β lub M2 na drodze alternatywnej aktywacji przez IL-10, IL-6, TGF- β , IL-13 i IL-4. Makrofagi o fenotypie M1 wykazują działanie przeciwnowotworowe poprzez wytwarzanie iNOS oraz TNF- α zaś M2 promują wzrost nowotworów, przebudowę tka-

nek i angiogenezę przez wytwarzanie IL-10 i arginazy. Ponadto, ekspansja populacji komórek MDSC może być kontrolowana przez takie czynniki jak VEGF, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, SCF1, prostaglandyny. Jedną z najważniejszych populacji MDSC w guzie nowotworowym wydają się być makrofagi o fenotypie M2. Jako populacja makrofagów związanych z nowotworem (TAM), są one odpowiedzialne za hamowanie odpowiedzi przeciwnowotworowej limfocytów T, promowanie progresji guza, metastazę i angiogenezę [55]. TAM wytwarzają wiele czynników pro-nowotworowych, takich jak VEGF, MMP9 a także hamują cytotoksyczną reakcję limfocytów T na antygeny poprzez wydzielanie IL-10, TGF- β , wysoki poziom aktywności arginazy i wytwarzanie reaktywnych form tlenu/azotu [56]. Ponadto, istnieje pogląd, że polaryzacja makrofagów jest silnie związana ze stopniem zaawansowania nowotworu, co sugeruje, że może występować dynamiczne „przełączanie” z fenotypu M1- w początkowej fazie ontogenezy do M2- w późniejszych etapach rozwoju choroby. Co więcej, w wielu badaniach zaobserwowano fenotyp „mieszany” populacji TAM w nowotworach [57]. Cechą charakterystyczną makrofagów jest również plastyczność, podkreślana przez fakt, że ich fenotyp może być różny w różnych rodzajach nowotworów lub w różnych miejscach tego samego nowotworu i mogą one pełnić odrębne funkcje. Rozpuszczalne mediatory wydzielane przez komórki nowotworowe mogą remodelować rozwój makrofagów, wywołując przejściową, wczesną aktywację monocytów w zrębie okołoguzowym i indukcję immunosupresyjnych makrofagów w gniazdach nowotworowych. Zgodnie z tym modelem, komórki nowotworowe niejako „reedykują” makrofagi w kierunku konkretnego fenotypu w zależności od typu histologicznego nowotworu i obszaru, w którym są zlokalizowane [58,59,60].

LIMFOIDALNE/PLAZMOCYTOIDALNE DCs U CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

W warunkach fizjologicznych, limfoidalne DCs zlokalizowane są we wtórnych narządach limfatycznych, gdzie migrują pod wpływem chemokin ELC/MIP-3 β oraz SLC/6Ckine [61]. LDCs lokalizują się wokół żyłek z wysokim nabłonkiem tworząc grupę plazmocytoidalnych DCs (PDCs) [62]. Obecność limfoidalnych DCs w miejscu reakcji zapalnej pozostaje do dziś niewyjaśniona.

U chorych na raka jajnika obserwuje się akumulację limfoidalnych DCs w płynie otrzewnowym [63], co może mieć istotne znaczenie dla rozwoju mechanizmów ucieczki komórek nowotworowych spod kontroli immunologicznej. Limfoidalne DCs mogą mieć wpływ na polaryzację reakcji immunologicznej w kierunku odpowiedzi typu Th2 [64] i indukowanie stanu tolerancji immunologicznej [65]. Curiel i wsp. wykazali, że PDCs obecne w PO chorych na raka jajnika produkowały duże ilości cytokin angiogennych (IL-8, TNF- α) i indukowały tworzenie nowych naczyń krwionośnych guzów [44]. Badania przeprowadzone przez Wei i wsp. wykazały, że nie zrównoważenie pomiędzy LDCs a MDCs (dominacja LDCs nad MDCs) może być jednym z mechanizmów supresorowych odpowiedzi immunologicznej. PDCs poprzez brak zdolności do wy-

tworzenia IL-12 nie są w stanie stymulować odpowiedzi immunologicznej, natomiast indukują ekspansję regulatorowych limfocytów T CD8⁺. Regulatorowe limfocyty CD8⁺ produkują IL-10 i efektywnie hamują rozwój antygenowo-specyficznej odpowiedzi limfocytów T [66]. Jakkolwiek dokładna rola PDCs w patogenezie raka jajnika jak dotąd nie została wyjaśniona. W przeprowadzonych badaniach własnych [63] wykazaliśmy akumulację limfoidalnych DCs w płynie otrzewnowym chorych na raka jajnika, co może mieć znaczenie w prognozowaniu niekorzystnego przebiegu choroby. Ingerencja w funkcje układu immunologicznego poprzez oddziaływanie na PDCs może stać się ewentualnym celem działań terapeutycznych u chorych na raka jajnika. Przyszłościową może okazać się koncepcja inaktywacji LDCs w leczeniu raka jajnika.

LIMFOCYTY T REGULATOROWE U CHORYCH NA RAKA JAJNIKA

Biorąc pod uwagę pochodzenie wyróżniono naturalne limfocyty regulatorowe (nTregs), które powstają w grasicy oraz Tregs indukowane na obwodzie. Tregs powstające w grasicy wykazują stałą i wysoką ekspresję podjednostki α receptora dla IL-2 (CD25). Ponadto cechuje je ekspresja czynnika transkrypcyjnego FoxP3 (*Forkhead box P3 transcription factor*), który odpowiada za ich regulacyjne właściwości [67–69]. Tregs wykazują także ekspresję innych antygenów: CD45RO, CD103, CD62L, CD134, CD69L i CD71, CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocytes antigen-4*), GITR (*glucocorticoid-induced TNFR-related protein*). Naturalnie występujące Tregs, wywierają działanie immunosupresyjne poprzez bezpośredni kontakt pomiędzy komórkami, zaś indukowane Tregs (komórki Tr1 i Th3), wywierają działanie hamujące poprzez uwalnianie immunosupresyjnych cytokin IL-10 i TGF-beta [70–72].

Opisano także subpopulację limfocytów CD8⁺ wykazującą właściwości regulatorowe (CD8⁺Tr1-like cells), które mają zdolność do produkcji IL-10. Są one indukowane przez IL-10 a także plazmacytoidalne DCs [66].

Z jednej strony, Tregs odgrywają istotną rolę w indukcji tolerancji wobec własnych antygenów, przez co chronią organizm przed rozwojem chorób autoimmunologicznych. Z drugiej zaś strony, Tregs mogą hamować odpowiedź przeciw antygenom nowotworowym oraz patogenom. Wykazano, że poprzez bezpośredni kontakt między komórkami Tregs hamują aktywność innych populacji limfocytów T (CD4⁺CD25⁻, CD8⁺), komórek NK i NKT, limfocytów B i komórek dendrytycznych [70, 73]. Większość danych na temat wpływu Tregs na odporność przeciwnowotworową dotyczy guzów litych. Pierwsze doniesienia pochodzą z 2001 r., kiedy to opisano zwiększenie odsetka Tregs u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc i raka jajnika [74]. W kolejnych latach stwierdzono zwiększenie odsetka limfocytów Tregs, zarówno w mikrośrodoisku guza nowotworowego, jak też we krwi chorych, w przypadku większości guzów litych (rak przewodu pokarmowego, piersi, trzustki, wątroby, czerniak czy nowotworów głowy i szyi) [75]. Dane na temat wpływu Tregs na czas całkowi-

tego przeżycia chorych na raka jajnika są rozbieżne. Curiel i wsp. [76] oraz Wolf i wsp. [42] wykazali, iż zwiększenie odsetka Tregs koreluje z krótkim czasem przeżycia. Inne badania dowiodły, że ekspresja FoxP3 u pacjentek z zaawansowanym stopniem raka jajnika jest niezależnym pozytywnym czynnikiem prognostycznym [77].

Podsumowując, wewnątrzotrzewnowy rozsiew raka jajnika może wynikać z niesprawności komórek prezentujących antygen występujących lokalnie w jamie otrzewnej a także z wykształcenia licznych mechanizmów immunosupresyjnych warunkujących rozwój tolerancji immunologicznej. Ocena wybranych czynników immunosupresyjnych u chorych na raka jajnika może stanowić istotne, dodatkowe kryterium, które należałoby uwzględnić przy opracowaniu schematu terapeutycznego. Uwzględnienie oddziaływań pomiędzy wybranymi czynnikami mikrośrodoiska raka jajnika oraz ich ukierunkowana modulacja może wpłynąć na modyfikację standardowej terapii, a w konsekwencji na poprawę wyników leczenia pacjentek.

PIŚMIENNICTWO

1. Chan JK, Zhang M, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Racial disparities in surgical treatment and survival of epithelial ovarian cancer in United States. *J Surg Oncol.* 2008;97(2):103-107.
2. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3(11):991-998.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Ann Rev Immunol.* 2004;22:329-360.
4. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007;121(1):1-14.
5. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:991-1045.
6. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nat Immunol.* 2001;2(4):293-299.
7. Smyth MJ, Takeda K, Hayakawa Y, Peschon JJ, van den Brink MR, Yagita H. Nature's TRAIL-on a path to cancer immunotherapy. *Immunity.* 2003;18(1):1-6.
8. Banchereau J, Briere F, Caux C i wsp. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:767-811.
9. Keller R. Dendritic cells: their significance in health and disease. *Immunol Lett.* 2001;78(3):113-122.
10. Baggers J, Ratzinger G, Young JW. Dendritic cells as immunologic adjuvants for the treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(23):3879-3882.
11. Palucka K, Banchereau J. Dendritic cells: a link between innate and adaptive immunity. *J Clin Immunol.* 1999;19(1):12-25.
12. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell.* 2001;106(3):255-258.
13. Avigan D. Dendritic cells: development, function and potential use for cancer immunotherapy. *Blood Rev.* 1999;13(1):51-64.
14. Albert ML, Pearce SFA, Francisco LM et al.. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via avb5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med.* 1998; 188(7):1359-1368.
15. Lane PJL, Brocker T. Developmental regulation of dendritic cell function. *Curr Opin Immunol.* 1999;11(3):308-313.
16. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998; 392(6673):245-252.

17. Gołęb J, Jakóbsiak M, Lasek W. Immunologia. 5th edn. Wydaw. Naukowe PWN, Warszawa, 2005.
18. Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell*. 2001; 106(3):263-266.
19. Schultze J, Nadler LM, Gribben JG. B7 - mediated costimulation and the immune response. *Blood Rev*. 1996;10(2):111-127.
20. Hart DNJ. Dendritic cells: Unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood* 1997;90(9):3245-3287.
21. Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiol Rev*. 2002; 82(1):97-130.
22. Bennaceur K, Chapman JA, Touraine JL, Portoukalian J. Immunosuppressive networks in the tumor environment and their effect in dendritic cells. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1795(1):16-24.
23. Kędzia H. Pierwotne nabłonkowe nowotwory jajnika: In: Kędzia H (ed.) Nowotwory narządów płciowych kobiety. Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań, 1997, 43-81.
24. Wu PC, Lang JH, Huang RL et al. Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1989;3(1):143-155.
25. Lucignani G, Ottobriani L, Martelli C, Rescigno M, Clerici M. Molecular imaging of cell-mediated cancer immunotherapy. *Trends Biotechnol*. 2006;24(9):410-418.
26. Yigit R, Massuger LFAG, Figdor CG, Torensma R. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination. *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):366-372.
27. Vicari AP, Caux C, Trinchieri G. Tumour escape from immune surveillance through dendritic cell inactivation. *Semin Cancer Biol*. 2002;12(1):33-42.
28. Whiteside TL. Tumor-induced death of immune cells: its mechanisms and consequences. *Semin Cancer Biol*. 2002;12(1):43-50.
29. Whiteside TL, Takeda K, Hayakawa Y, Peschon JJ, van den Brink MR, Yagita H. Nature's TRAIL-on a path to cancer immunotherapy. *Immunity*. 2003;18(1):1-6.
30. Curiel TJ, Wie S, Dong H et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med*. 2003;9(5):562-567.
31. Tringler B, Liu W, Corral L et al. B7-H4 overexpression in ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2006;100(1):44-52.
32. Zang X, Sullivan PS, Soslow RA et al. Tumor associated endothelial expression of B7-H3 predicts survival in ovarian carcinomas. *Mod Pathol*. 2010;23(8):1104-1112.
33. Kryczek I, Zou L, Rodriguez P et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J Exp Med*. 2006;203(4):871-881.
34. Jiang YP, Wu XH, Shi B, Wu WX, Yin GR. Expression of chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 in human epithelial ovarian cancer: an independent prognostic factor for tumor progression. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):226-233.
35. Zou W, Machelon V, Coulomb-L'Hermin A et al. Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. *Nat Med*. 2001;7(12):1339-1346.
36. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):263-274.
37. Zhou J, Ye F, Chen H, Lv W, Gan N. The expression of interleukin-10 in patients with primary ovarian epithelial carcinoma and in ovarian carcinoma cell lines. *J Int Med Res*. 2007;35(3):290-300.
38. Toutirais O, Chartier P, Dubois D et al. Constitutive expression of TGF-beta1, interleukin-6 and interleukin-8 by tumor cells as a major component of immune escape in human ovarian carcinoma. *Eur Cytokine Netw*. 2003;14(4):246-255.
39. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Cannon MJ, Pecorelli S, Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20(3):177-181.
40. Offner FA, Obrist P, Stadlmann S et al. IL-6 secretion by human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Cytokine*. 1995;7(6):542-547.
41. Rodríguez PC, Ochoa AC. Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev*. 2008; 222:180-191.
42. Wolf D, Wolf AM, Rumpold H et al. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11(23):8326-8331.
43. Smith JB, Stashwick C, Powell DJ Jr. B7-H4 as a potential target for immunotherapy for gynecologic cancers: a closer look. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):181-189.
44. Curiel TJ, Cheng P, Mottram P et al. Dendritic cells subsets differentially regulate angiogenesis in human ovarian cancer. *Cancer Res*. 2004;64(16):5535-5538.
45. Diaz-Montero CM, Finke J, Montero A J. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications. *Semin Oncol*. 2014;41(2):174-184.
46. Ugel S, De Sanctis F, Mandruzzato S, Bronte V. Tumor-induced myeloid deviation: when myeloid-derived suppressor cells meet tumor-associated macrophages. *J Clin Invest* 2015;125(9):3365-3376.
47. Najjar YG, Finke JH. Clinical perspectives on targeting of myeloid derived suppressor cells in the treatment of cancer. *Front Oncol*. 2013;3:49.
48. Khaled YS, Ammori BJ, Elkord E. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: recent progress and prospects. *Immunol Cell Biol*. 2013;91(8):493-502.
49. Jiang J, Guo W, Liang X. Phenotypes, accumulation, and functions of myeloid-derived suppressor cells and associated treatment strategies in cancer patients. *Hum. Immunol*. 2014;75(11):1128-1137.
50. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived-suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):162-174.
51. Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(10):739-752.
52. Solito S, Marigo I, Pinton L, Damuzzo V, Mandruzzato S, Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. *Ann NY Acad Sci*. 2014; 1319:47-65.
53. Obermajer N, Muthuswamy R, Odunsi K, Edwards RP, Kalinski P. PGE2-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment. *Cancer Res*. 2011;71(24):7463-7470.
54. Cui TX, Kryczek I, Zhao L et al. Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2. *Immunity*. 2013;39(3):611-621.
55. Ochando JC, Chen SH. Myeloid-derived suppressor cells in transplantation and cancer. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):275-285.
56. Schoupe E, De Baetselier P, Van Ginderachter JA, Sarukhan A. Instruction of myeloid cells by the tumor microenvironment. *Oncoimmunology*. 2012;1(7):1135-1145.
57. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1155-1166.
58. Kuang DM, Wu Y, Chen N, Cheng J, Zhuang SM, Zheng L. Tumor-derived hyaluronan induces formation of immunosuppressive macrophages through transient early activation of monocytes. *Blood*. 2007;110(2):587-595.

59. Wu Y, Zheng L. Dynamic education of macrophages in different areas of human tumors. *Cancer Microenviron.* 2012;5(3):195-201.
60. Achyut BR, Arbab AS. Myeloid cell signatures in tumor microenvironment predicts therapeutic response in cancer. *Oncotargets Ther.* 2016;9:1047-1055.
61. Caux C, Ait-Yahia S, Chemin K et al. Dendritic cell biology and regulation of dendritic cell trafficking by chemokines. *Springer Semin Immunopathol.* 2000;22(4):345-369.
62. Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(3):151-161.
63. Wertel I, Polak G, Bednarek W, Barczyński B, Roliński J, Kotarski J. Dendritic cell subsets in the peritoneal fluid and peripheral blood of women suffering from ovarian cancer. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74(4):251-258.
64. Reid SD, Penna G, Adorini L. The control of T cell responses by dendritic cell subsets. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(1):114-121.
65. Matta BM, Castellaneta A, Thomson AW. Tolerogenic plasmacytoid DC. *Eur J Immunol.* 2010;40(10):2667-2676.
66. Wei S, Kryczek I, Zou L et al. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8+ regulatory T cells in human ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65(12):5020-5026.
67. Ziegler SF, Buckner JH. Influence of FOXP3 on CD4+CD25+ regulatory T cells. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006;2(4):639-647.
68. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano N, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155(3):1151-1164.
69. Curiel TJ. Regulatory T-cell development: is Foxp3 the decider? *Nat Med.* 2007;13(3): 250-253.
70. Trzonkowski P, Szmit E, Myśliwska J, Dobyszek A, Myśliwski A. CD4+CD25+ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of T CD8+ and NK lymphocytes in the direct cell-to-cell interaction. *Clin Immunol.* 2004;112(3):258-267.
71. Bluestone JA, Tang Q. How do CD4+CD25+ regulatory T cells control autoimmunity? *Curr Opin Immunol.* 2005;17(6):638-642.
72. Dietl J, Engel JB, Wischhusen J. The role of regulatory T cells in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(4):764-770.
73. Ghiringhelli F, Ménard C, Martin F, Zitvogel L. The role of regulatory T cells in the control of natural killer cells: relevance during tumor progression. *Immunol Rev.* 2006;214:229-238.
74. Woo EY, Chu CS, Goletz TJ et al. Regulatory CD4+CD25+ T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2001;61(12):4766-4772.
75. Ladoire S, Martin F, Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2011;60(7):909-918.
76. Curiel TJ, Coukos G, Zou L et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004;10(9):942-949.
77. Leffers N, Gooden MJ, de Jong RA et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(3): 449-459.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Iwona Wertel

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;

ul. Staszica 16, 20-081, Lublin

tel. 81 5327847

e-mail: iwonawertel@wp.pl

Nadesłano: 10.06.2016

Zaakceptowano: 17.11.2016

HIPOGONADYZM U PACJENTÓW W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH JĄDER I PROSTATY

HYPOGONADISM IN PATIENTS WITH TESTICULAR TUMORS AND PROSTATE CANCER

Marcin Radko^{1,2}, Tomasz Syryło¹, Henryk Zieliński¹

¹KLINIKA UROLOGII ONKOLOGICZNEJ, CZYNNOSCIOWEJ I OGÓLNEJ, CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY - WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

²CENTRUM PŁODNOŚCI FERTIMEDICA, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Hipogonadyzm męski definiujemy jako zespół objawów klinicznych powstających na tle niedoborów androgenów. Wywołany jest on zaburzeniem czynności hormonalnej i plemnikotwórczej jąder, czego skutkiem mogą być zaburzenia płodności oraz negatywny wpływ na funkcjonowanie wielu narządów i układów, samopoczucie fizyczne, funkcje seksualne i stan psychiczny. Szczególnie narażeni na wystąpienie hipogonadyzmu są pacjenci po przebytej chorobie nowotworowej, co wynika nie tylko z samej istoty choroby, ale przede wszystkim jej leczenia. O ile pozostawienie chorego na nowotwór złośliwy bez leczenia nie mieści się w pojęciu sztuki medycznej, jak i kanonie etycznym współczesnego lekarza, to objawy hipogonadyzmu często pozostają lekceważone i nieleczone. Wśród pacjentów urologicznych szczególną uwagę należy poświęcić chorym z nowotworami jądra oraz rakiem prostaty.

SŁOWA KLUCZOWE: hipogonadyzm, testosteron, rak stercza, nowotwory jądra

ABSTRACT

Hypogonadism is defined as an array of symptoms arising from a deficiency of androgens. It is caused by a hormonal and spermatogenic dysfunction of the testes. It results in impaired fertility and has a negative impact on the functions of multiple organs and systems, physical well-being, sexual functions and also mental state. Particularly patients with a history of cancer have a high risk of developing hypogonadism as a result of not only the nature of the disease, but mainly its treatment. While leaving the patient with cancer without treatment does not fall within the concept of the art of medicine and the ethical canon of a physician, the symptoms of hypogonadism are often ignored and left untreated. Among urological patients special attention should be given to those with testicular tumors and prostate cancer.

KEY WORDS: hypogonadism, testosterone, prostate cancer, testicular tumors

Wiad Lek 2017, 70, 1, 81-84

WSTĘP

W dzisiejszych czasach wiemy już na pewno, że hormony płciowe poprzez działanie receptorowe, jak i pozareceptorowe, zmieniają działanie ośrodkowego układu nerwowego, co przekłada się na funkcje psychologiczne i związaną z tym jakość życia. Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-jądro mają negatywny wpływ na samopoczucie fizyczne, funkcje seksualne oraz nastrój [6, 10, 17, 20]. Hipogonadyzm męski definiujemy jako zespół objawów klinicznych powstających na tle niedoborów androgenów [1]. Wywołany jest zaburzeniem czynności hormonalnej i plemnikotwórczej jąder, czego skutkiem są nie tylko zaburzenia płodności, ale też negatywny wpływ na funkcjonowanie wielu narządów i układów, samopoczucie fizyczne, funkcje seksualne oraz dobrostan psychiczny [1, 15, 20, 22, 24].

W zależności od poziomu zaburzeń hipogonadyzm dzielimy na:

- pierwotny (wywołany uszkodzeniem gonad),
- wtórny (wywołany niedoborem gonadotropin),

- mieszany (oba elementy współwystępujące),
- wywołany niewrażliwością na androgeny.

U chorych nowotworowych mamy do czynienia najczęściej z pierwotnym uszkodzeniem jąder. Ma to szczególne i wyraźne znaczenie u chorych po przebytej orchidektomii. Przyczyną uszkodzenia gonad może być też uzupełniająca lub ratująca chemioterapia i radioterapia [10, 16]. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia hipogonadyzmu wynosi około 6%, to wśród chorych z rakiem zarodkowym jądra ryzyko to wzrasta do 25% [18]. W zależności od typu nowotworu i jego umiejscowienia (rak prostaty, białaczka, chłoniak lub inne nowotwory jądra) od 23% do 47% pacjentów ma dodatkowo, w chwili rozpoznania nowotworu, azoospermie lub oligozoospermie [19]. Współistniejące zaburzenia spermatogenezy należy łączyć z perspektywą dalszego spadku jakości nasienia na skutek uzupełniającej chemioterapii i/lub radioterapii. Dlatego chęć posiadania w przyszłości przez młodego mężczyznę potomstwa należy umożliwić

Tabela I. Stężenia testosteronu całkowitego w surowicy krwi obwodowej.

	NORMA	SZARA STREFA	HIPOGONADYZM
Testosteron	12–30 nmol/L	8–12 nmol/L	< 8 nmol/L
	3,46–10 ng/mL	2,31–3,46 ng/mL	< 2,31 ng/mL
	346–1000 ng/dL	231–346 ng/dL	< 231 ng/dL

poprzez zabezpieczenie nasienia na drodze krioprezewacji przed włączeniem leczenia uzupełniającego leczenia radykalne nowotworu [1, 3, 9, 25].

Prostatektomię radykalną, z uwagi na zwiększenie częstości występowania raka stercza, zazwyczaj wykonujemy u pięćdziesięcio- czy sześćdziesięciolatków, a znakomita większość chorych z rakiem jądra to ludzie młodzi z perspektywą przeżycia kilku dziesięcioleci po zakończeniu leczenia. Ci chorzy są szczególnie narażeni na kwestie hipogonadyzmu i niepłodności związane z intensywnością i toksycznością leczenia [22, 23].

ROZPOZNANIE

Do objawów mogących sugerować występowanie hipogonadyzmu należą: spadek libido, przewlekłe zmęczenie, otyłość, zaburzenia przemian cukrów i tłuszczów (cukrzyca typu II/zespół metaboliczny X), zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaburzenia nastroju do objawów depresji włącznie, zaburzenia koncentracji i senność, spadek gęstości kości – osteoporoza, uderzenia gorąca, czy dysfunkcje erekcyjne. Objawy te często współtowarzyszą chorym nowotworowym w trakcie obserwacji długoterminowej (*follow-up*) wiele lat po zakończeniu leczenia i mogą być leczone poprzez terapię egzogennym testosteronem [1, 2, 16, 18, 20]. Często jednak są lekceważone i pomijane jako mało istotne i naturalnie występujące w aspekcie przebytej choroby nowotworowej.

Z niedoborem testosteronu (T) mamy do czynienia, jeśli jego stężenie w surowicy znajduje się na poziomie poniżej 8 nmol/L (2,31 ng/mL). Stężenia graniczne, tzw. „szara strefa”, to przedział 8–12 nmol/L (2,31–3,46 ng/mL) i wraz ze współistniejącymi objawami jego niedoboru również pozwalają na rozpoznanie hipogonadyzmu (tab. I). Niedobór testosteronu sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, otyłości, zmniejszeniu masy mięśniowej, upośledzeniu metabolizmu glukozy. Niedobory androgenów są związane z zaburzeniami depresyjnymi i wpływają na zaburzenia otępienne [17]. Ponadto zauważono częstsze występowanie objawów depresji u otyłych mężczyzn z obniżonymi stężeniami testosteronu [12, 13, 17].

Zagadnieniem odrębnym jest poziom LH (hormonu luteinizującego), gdyż wykazano, że jego podwyższone stężenia są niezależnym negatywnym czynnikiem predykcyjnym przeżywalności niezależnie od przyczyny śmierci [15]. U chorych leczonych z powodu raka jądra odwrotna korelacja stosunku T/LH < 1 (stężenie testosteronu mierzone w ng/mL, a LH w IU/mL) sugeruje narastające uszkodzenie komórek Leydiga zależne od kumulatywnej dawki chemioterapii. Ponadto dowiedziono, że schemat chemioterapii platyna-winblastyna-ble-

omycyna był związany z wyższymi stężeniami gonadotropin w porównaniu do schematu platyna-etopozyd-bleomycyna. W tym samym badaniu wykazano również, że aż 32% chorych miało hipercholesterolemię, co istotnie zwiększało ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i powikłań z nimi związanych [16].

Kryteria rozpoznania zespołu niedoboru androgenów u chorych wcześniej leczonych z powodu nowotworu złośliwego są takie same, jak u innych pacjentów. Wskazane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego/chirurgicznego oznaczyć stężenia: testosteronu, LH, FSH (hormon folikulotropowy) i estradiolu. Określenie wyjściowych wartości będzie cenną wskazówką pozwalającą na rozpoznanie lub wykluczenie hipogonadyzmu. W okresie 6–12 miesięcy po zakończonej chemioterapii (rak jądra) oraz po 12 miesiącach od prostatektomii (rak stercza) zaleca się powtórne zbadanie stężeń testosteronu, LH, FSH i estradiolu. W obliczu zwiększonego ryzyka hipogonadyzmu należy u tych pacjentów zwrócić uwagę na występowanie objawów klinicznych hipogonadyzmu, ewentualne obniżone stężenie testosteronu w surowicy poniżej 12 nmol/L (lub znacznie poniżej poziomu przed włączeniem leczenia) i podwyższony poziom LH (>10 IU/L – nie dotyczy hipogonadyzmu wtórnego). Jeśli nie występują objawy hipogonadyzmu, poziom T jest prawidłowy i/lub LH w granicach górnej normy, wskazane jest powtórzenie badań w okresie od roku do 5 lat [23]. Hormony powinny być zmierzone co najmniej dwukrotnie w godzinach porannych (między 7–11 rano – co jest związane z fizjologicznymi wahaniami dobowymi wydzielania testosteronu) w odstępie około 7–14 dni. Występowanie objawów klinicznych oraz obniżony poziom testosteronu z podwyższonym LH pozwala na rozpoznanie hipogonadyzmu.

LECZENIE

Leczenie hipogonadyzmu po przebytych i uznanym za wyleczonego raku jądra i raku prostaty jest ogólnie rzecz biorąc jednolite – kluczem jest TRT (*Testosterone Replacement Therapy* – testosteronowa terapia zastępcza). Te dwie grupy pacjentów różnią się między sobą koniecznym sposobem monitorowaniem chorego.

W ogromnej większości przypadków u chorych z rakiem jądra hipogonadyzm będzie miał charakter pierwotny. Leczenie hipogonadyzmu pierwotnego w tej grupie chorych nie odbiega od ustalonego schematu suplementacji preparatów testosteronu. W grupie chorych po przebytych leczeniu z powodu raka stercza hipogonadyzm jest najczęściej mieszany – zarówno ma podłoże niewydolności wszystkich elementów układu podwzgórze-przysadka-jądro.

Wytyczne opracowane przez *European Association of Urology* (EAU) jasno określają wskazania i przeciwwskazania do leczenia preparatami testosteronu [24]. Wskazaniem

do włączenia TRT są obniżony poziom testosteronu i kliniczne objawy hipogonadyzmu po wykluczeniu innych ich przyczyn. Celem nadrzędnym terapii testosteronem jest przywrócenie jego fizjologicznego stężenia oraz zniesienie objawów hipogonadyzmu.

Przed włączeniem leczenia preparatami testosteronu konieczna jest ocena hematologiczna układu krążenia, wykluczenie raka piersi (u mężczyzn) oraz ocena stercza. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EAU terapia testosteronem nie zwiększa ryzyka raka gruczołu krokowego, chociaż wiążące wyniki badań długoterminowych nie są jeszcze dostępne [24, 29–31].

Do najistotniejszych przeciwwskazań do włączenia terapii testosteronem należy chęć posiadania potomstwa – w takim przypadku należy rozważyć włączenie leczenia preparatami z grupy SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), takimi jak: tamoksifen czy kłomifen [22, 27]. Inną zalecaną grupą leków są inhibitory aromatazy – anastrozol/letrozol – leczenie jest do rozważenia w przypadku podwyższonego poziomu estradiolu lub zaburzenia równowagi testosteron/estradiol przy prawidłowym poziomie estradiolu. Również wiele doświadczeń własnych wskazuje na wysoką skuteczność leczenia hipogonadyzmu u chorych z przebyłym rakiem jądra. Do przeciwwskazań należą: aktywny rak stercza, rak piersi u mężczyzn, ciężki bezdech nocny (choć ostatnie wytyczne EAU wskazują, że nie ma dowodów na związek TRT i obturacyjnym bezdechem nocnym), hematokryt powyżej 54%, ciężka niewydolność serca [24].

Monitorowanie leczenia testosteronem polega na klinicznej ocenie odpowiedzi na terapię w okresie 3, 6 i 12 miesięcy od jej rozpoczęcia, a następnie w odstępach dwunastomiesięcznych. Należy pamiętać o ocenie gruczołu krokowego w badaniu DRE (*per rectum*). Wśród wskaźników, które powinny zostać oznaczone są: morfologia, stężenie testosteronu, estradiolu, LH i PSA (*Prostate Specific Antygen*). Mężczyźni cierpiący na schorzenia kardiologiczne powinni również zostać poddani dokładnej ocenie kardiologicznej.

Wyboru preparatu testosteronu do TRT należy dokonać wspólnie z pacjentem po omówieniu ich zalet i wad, drogi i częstości podania, co jest bezpośrednio związane z wchłanianiem i okresem biodostępności chemicznie zmodyfikowanej cząsteczki testosteronu. Warto jednak rozpocząć leczenie od preparatów krótkodziałających, tak aby w razie negatywnych skutków ubocznych, móc zrezygnować lub zmodyfikować TRT.

Wolny testosteron podany doustnie jest dobrze wchłaniany w jelitach, jednak jest kompletnie metabolizowany w wątrobie w trakcie pierwszego przejścia. Estryfikacja cząsteczki testosteronu w pozycji 17 β (undecylenian testosteronu) pozwala na uniknięcie efektu pierwszego przejścia i absorpcję przez system limfatyczny zmniejszając też obciążenie wątroby [1]. Wadą, z uwagi na krótki okres półtrwania, jest jednak konieczność podawania kilku tabletek na dobę z pożywieniem zawierającym tłuszcze. Undecylenian testosteronu rozpuszczony w oleju z nasion herbaty lub oleju rycynowym ma znacznie wydłużony okres półtrwania i przeznaczony jest do podawania domięśniowego. Takie preparaty zawierające 1000 mg undecylenianu

testosteronu podaje się średnio 4-5 razy w roku. Kontrola poziomu testosteronu w surowicy powinna być mierzona w jak najkrótszym czasie przed kolejnym podaniem – tak, aby móc dostosować indywidualne interwały jego podania.

Cypionat i enantan testosteronu są preparatami stosunkowo krótkodziałającymi. Podawane są domięśniowo co około 2–3 tygodnie. Ich główną wadą są duże wahania poziomu testosteronu, co klinicznie może objawiać się zmiennym nastrojem i wahaniami libido.

Preparaty testosteronu w jego czystej formie na polskim rynku farmaceutycznym są wykorzystywane w postaci żelu, który jest przeznaczony do codziennego stosowania na czystą i suchą skórę. Z reguły pozwala na utrzymanie stosunkowo stałego poziomu testosteronu w surowicy. Bezpiecznie może być stosowany u chorych dobrze współpracujących i świadomych ze względu na ryzyko przeniesienia kontaktowego aktywnej substancji na dziecko lub kobietę.

Pozostałe modyfikacje cząsteczki testosteronu i preparaty pomijamy z uwagi na ich niską przydatność w terapii hipogonadyzmu, toksyczność i niedostępność na polskim rynku.

PODSUMOWANIE

Całościowe spojrzenie na problem hipogonadyzmu w przypadku chorób nowotworowych jąder i stercza pozwala stwierdzić, że jest to niedoceniony, ale niezmiernie istotny klinicznie problem, o którym należy pomyśleć w przypadku skarg pacjenta na gorsze samopoczucie, zaburzeń depresyjnych, zaburzeń libido i erekcji, wystąpienia cukrzycy, otyłości, zaburzeń snu czy osteoporozy. Odpowiednia diagnostyka i leczenie substytucyjne pod okiem specjalisty pozwala istotnie poprawić jakość życia oraz zmniejszyć zagrożenie wystąpienia chorób metabolicznych i innych częstych powikłań leczenia onkologicznego. Należy podkreślić, że w sytuacji, gdy andrologia nie jest w Polsce uznaną specjalnością lekarską za leczenie tych chorych odpowiada urolog lub endokrynolog, bowiem w szkoleniu tych specjalistów zawarta jest andrologia.

PIŚMIENNICTWO

1. Nieschlag E, Behr H, Nieschlag S (eds). *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
2. Gilligan T. Quality of life among testis cancer survivors. *Urol Oncol* 2015;33:413.
3. Woodruff TK. The Oncofertility Consortium – addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:466.
4. Jacobs LA, Vaughn DJ. Hypogonadism and infertility in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:558.
5. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011;60:516.
6. Huddart RA, Norman A, Moynihan C et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005;93:200.
7. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NA et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer* 2013;109:60.
8. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44:322.
9. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1580.

10. Ondrusova M, Ondrus D, Dusek L, Spanikova B. Damage of hormonal function and bone metabolism in long-term survivors of testicular cancer. *Neoplasma* 2009;56:473.
11. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O et al. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol* 2007;52:1438.
12. Mock V, Atkinson A, Barsevick A et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:151.
13. Monteagudo PT, Falcao AA, Verreschi IT, Zanella MT. The imbalance of sex-hormones related to depressive symptoms in obese men. *Aging Male*. 2015;19(1):20-6.
14. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, Matsumoto AM. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. *J Urol*. 2012;187(4):1369-73.
15. Holmboe SA, Vradi E, Kold Jensen T et al. The association of reproductive hormone levels and all-cause, cancer and cardiovascular disease mortality in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4472-4480.
16. Berger CC, Bokemeyer C, Schuppert F, Schmoll HJ. Endocrinological late effects after chemotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*. 1996;73(9):1108-14.
17. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26(6):833-76.
18. Puhse G, Secker A, Kemper S, Hertle L, Kliesch S. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* 2011;34:e351.
19. Poullis C, Abumelha S, Almashat F, Williamson E, Yap T, Ralph D, Minhas S. The early and late effects of cancer on semen parameters in men. *Eur Urol Suppl* 2016;15(3):e184.
20. Sprauten M, Haugnes HS, Brydon M et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2133-40.
21. Oldenburg J, Fossa D, Nuver J et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;24:125-132.
22. Oldenburg J. Hypogonadism and fertility issues following primary treatment for testicular cancer. *Urol Oncol*. 2015;33(9):407-412.
23. Giwercman A, Giwercman YL. Hypogonadism in young men treated for cancer. *Hormones* 2015;14(4):590-597.
24. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S, Punab M. EAU Guidelines 2016: Male hypogonadism.
25. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU Guidelines 2016: Testicular Cancer
26. Ramasamy R, Scovell JM, Wilken NA et al. Testosterone Supplementation Versus Clomiphene Citrate for Hypogonadism: An Age Matched Comparison of Satisfaction and Efficacy. *J Urol*. 2014;192(3): 875-79.
27. Jacobs LA, Vaughn DJ. Hypogonadism and infertility in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):558-563.
28. Dorff TB, Vogelzang NJ. Use of testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2011;12(3):223-228.
29. Marks LS, Mostaghel E, Hess DL et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:2351.
30. Khera M, Lipshultz LI. The role of testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(4):549-53.
31. Morgentaler A. Testosterone therapy for men at risk for or with history of prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7(5):363-369.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Tomasz Syryło

Klinika Urologii Ogólnej Czynnościowej i Onkologicznej,
Wojskowy Instytut Medyczny,
ul. Szaserow 128, 04-141 Warszawa
tel.: 22 502 17 03
e-mail: tsyrylo@wim.mil.pl

Nadesłano: 05.12.2016

Zaakceptowano: 20.12.2016

WĘZEŁ WARTOWNIK W RAKU PIERSI. PRZEGLĄD AKTUALNYCH METOD IDENTYFIKACJI

SENTINEL LYMPH NODE (SLN) IN BREAST CANCER. REVIEW OF CURRENT IDENTIFICATION METHODS

Andrzej Lorek¹, Agnieszka Boratyn-Nowicka², Ewa Szlachta-Świątkowska¹

¹KLINIKA CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ UNIWERSYTECKIEGO CENTRUM KLINICZNEGO IM. PROF. K. GIBIŃSKIEGO
ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO, KATOWICE, POLSKA

²KLINIKA ONKOLOGII KLINICZNEJ UNIWERSYTECKIEGO CENTRUM KLINICZNEGO IM. PROF. K. GIBIŃSKIEGO
ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, POLSKA

STRESZCZENIE

Tematem pracy jest przegląd aktualnie stosowanych metod identyfikacji węzła wartownika w leczeniu raku piersi z uwzględnieniem najnowszych technik, w oparciu o aktualne wyniki analiz i wieloletnich doświadczeń w stosowaniu tej metody.

SŁOWA KLUCZOWE: biopsja węzła wartowniczego, rak piersi, radioznacznik, superparamagnetyczne cząstki tlenku żelaza, SentiMag®

ABSTRACT

The subject of the paper is the review of the current methods for identifying the sentinel lymph node in breast cancer treatment, taking into account the latest techniques and based on the up-to-date analyses of many years of experience in using this method.

KEY WORDS: sentinel lymph node (SLN) biopsy, breast cancer, radiotracer, superparamagnetic particles of iron oxide, SentiMag®

Wiad Lek 2017, 70, 1, 85-91

WSTĘP

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Rocznie w populacji świata rozpoznaje się 1,67 miliona nowych przypadków. W Polsce stanowi drugą przyczynę zgonów wśród kobiet poniżej 65. roku życia z powodu chorób nowotworowych.

Rocznie, dane z 2013 r. odnotowuje się około 17142 nowych zachorowań, a prawdopodobieństwo zachorowania wynosi 1:10 ze stałą tendencją do wzrostu. Standaryzowany współczynnik umieralności w naszym kraju wyniósł w 2013 roku 14,5/100000. Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe piersi w Polsce wskazują, że wzrost zachorowalności jest szybszy niż umieralności. Prognoza przygotowana na podstawie danych KRN na lata 2010–2025 wskazuje na wzrost zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych. U kobiet przed menopauzą wzrost zachorowalności prawdopodobnie będzie niewielki, a największego przyrostu zachorowalności należy spodziewać się w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia.

Częstość zachorowań na nowotwory złośliwe piersi wzrasta po 35. roku życia, a wysokie współczynniki zachorowań utrzymują się do późnego wieku. Po 50. roku życia występuje 80% zachorowań na raka piersi, przy

czym 50% diagnozuje się między 50. a 69. rokiem życia. W ogólnej liczbie zachorowań prawie 30% dotyczy kobiet w wieku przed menopauzalnym, natomiast pozostałe 70% po menopauzie. Skuteczność leczenia chorych na raka piersi determinowana jest przez wiele czynników, z których najistotniejszym jest wykrycie choroby w jak najwcześniejszym stadium. Rak rozpoznany wcześniej, gdy zmiana ma mniej niż 1 cm, a jeszcze lepiej, gdy jest w fazie raka przedinwazyjnego staje się chorobą wyleczalną (>85% 10-letnich przeżyć). W Polsce wskaźnik 5-letnich przeżyć dla chorych na raka piersi wynosi obecnie 74,1%. [1]

Rak piersi jest jednym z nowotworów najlepiej poznanych w zakresie biologii i rozwoju, a współczesne metody diagnostyczne pozwalają na jego wczesne wykrycie. Wymienione czynniki spowodowały dynamiczną ewolucję chirurgicznego leczenia chorych w kierunku ograniczania rozległości zabiegów. Obecnie z uwagi na wcześniejsze wykrywanie radykalną mastektomię sposobem Halsteda, zastąpiła zmodyfikowana radykalna mastektomia sposobem Maddena, zabiegi oszczędzające, polegające na usunięciu guza z następową radioterapią stały się priorytetem chirurgicznego postępowania w przypadkach, które się do tego kwalifikują, a ich wyniki leczenia są porównywalne z mastektomią. [2, 3].

Poznanie dróg szerzenia się nowotworu w zakresie regionalnego układu chłonnego pozwoliło na zastąpienie pachowej limfadenektomii biopsją węzła wartowniczego (WW) u chorych z prawidłowymi węzłami chłonnymi w dole pachowym (klinicznie cecha - cN0)

Węzeł wartowniczy jest to pierwszy węzeł chłonny, który występuje na drodze spływu chłonki z obszaru chorej piersi a następnie do pozostałych węzłów danego regionu chłonnego. To do niego, jako pierwszego, następują przerzuty drogą chłonną [4, 5]. Zabieg biopsji węzła wartowniczego, jest metodą oceny histologicznej regionalnych węzłów chłonnych pod względem obecności przerzutów. Idea badania WW wdrożona przez Mortona w czerniaku, dość szybko została zastosowana w raku piersi. Od 2001 r., kiedy sformułowano jej podstawowe zasady, ocena węzła „wartowniczego”(WW) we współczesnej chirurgii raka piersi podlegała stałej weryfikacji [6]. Obecnie jest zaakceptowana jako standardowa metoda we wczesnym raku piersi bez klinicznych objawów przerzutów do węzłów chłonnych pachowych.[7] Pozwala na identyfikację chorych, u których nie ma potrzeby usuwania regionalnych węzłów chłonnych znajdujących się w obszarze chorego narządu, co skutkuje zmniejszeniem ryzyka wielu powikłań po zabiegu. Zmniejszenie pola operacyjnego przekłada się na obniżenie bólu pooperacyjnego, skrócenie czasu hospitalizacji, okresu rekonwalescencji i zmniejszenie blizny. Ponadto minimalizuje ryzyko obrzęku chłonnego kończyny oraz zwiększa jej ruchomość w porównaniu z standardową metodą leczenia.[8–13]

Chorymi kwalifikującymi się do tego typu zabiegu, są osoby, u których wykluczono obecność podejrzanych regionalnych węzłów chłonnych w badaniu klinicznym i obrazowym (cecha cN0). W przypadkach niejednoznacznych weryfikacja drogą biopsji cienkoigłowej pozwala potwierdzić, bądź wykluczyć obecność przerzutu w węzłach.[14]. U tych chorych biopsja węzła wartownika jest zalecanym sposobem postępowania. Jej zastosowanie wraz z prawidłową kwalifikacją onkologiczną, przynosi takie same efekty, jak w przypadku radykalnego, rozległego usunięcia węzłów chłonnych, a ryzyko wznowy przy ujemnym wyniku WW jest bardzo niskie [15–18].

METODY IDENTYFIKACJI WĘZŁA WARTOWNIKA

METODA BARWNIKOWA

Metoda barwnikowa jest uważana za najłatwiejszą i najszybszą do wykonania oraz wymagającą najmniejszych nakładów finansowych spośród wszystkich technik identyfikacji WW. Polega na podaniu tuż przed zabiegiem, w warunkach sali operacyjnej 3 do 5 ml niebieskiego barwnika wokół guza lub pod otoczkę. Następnie przez około pięć minut prowadzi się masaż, co sprzyja rozszerzaniu naczyń limfatycznych piersi. Identyfikacja wybarwionego WW następuje wzrokowo w polu operacyjnym. Istotne jest, aby nie wstrzykiwać barwnika do samego nowo-

tworu, (ponieważ drenaż chłonny może być zamknięty przez guz), lub do jamy po biopsji otwartej zawierającej seromat. Te błędy w technice mogą prowadzić do błędów w mapowaniu. W zastosowaniu wykorzystywane są barwniki: błękit metylenowy, błękit izosulfanu (Lymphazurin) i błękit patentowy V. Badania porównawcze wykazały, że jedynie w przypadku błękitu metylenowego nie obserwowano dotychczas poważniejszych reakcji anafilaktycznych. Niebieskie przebarwienie skóry w miejscu podania jest tymczasowe i nie powoduje trwałego tatuażu [19, 20].

We wczesnych latach po wprowadzeniu techniki identyfikacji węzłów wartowniczych stosowano jedynie oznaczenia metodą barwnikową. Obecnie w Europie w Ameryce Północnej zaleca się podawanie niebieskiego barwnika w połączeniu ze radioznacznikiem, co daje wyższy wskaźnik identyfikacji SLN niż sam niebieski barwnik. Ocenia się metodę barwnikową za mniej skuteczną dla identyfikacji WW, z poziomem skuteczności 75–92% w porównaniu z techniką izotopową lub skojarzoną barwnikowo-izotopową [21–23].

Trzeba jednak zaznaczyć, że niektóre badania nie potwierdziły tej przewagi [24–26]. Istotne jest również to, że metoda nie wymaga współpracy z ośrodkiem medycyny nuklearnej i może być stosowana w jednostkach niemających dostępu do radioznacznika. Nie bez znaczenia jest również aspekt finansowy, koszt takiej procedury jest znacznie tańszy w porównaniu z metodą izotopową. Z tego powodu jest stosowana, zwłaszcza w krajach rozwijających się pomimo krytycznych uwag odnośnie uzyskiwanych wyników [27].

METODA IZOTOPOWA

Metoda izotopowego oznaczania WW oparta jest na wykrywaniu podwyższonego poziomu promieniowania gamma w węzłach chłonnych wartowniczych w stosunku do innych węzłów chłonnych. Do tego celu powszechnie używany jest radioaktywny izotop (najczęściej technet-99m, o aktywności 0,1–3,0 mCi). Standardowym postępowaniem jest limfoscyntygrafia, polegająca na podaniu w dzień przed lub w dniu zabiegu operacyjnego radiokoloidu znakowanego izotopem promieniotwórczym w formie iniekcji podskórnej lub w okolicę guza i po 2–3 godzinach wykonania obrazowania przy użyciu gamma kamery. Węzły wykazujące największą aktywność na skutek nagromadzenia największej ilości znacznika, uznawane są za węzły wartownicze. Następnie podczas zabiegu – przy użyciu sondy scyntylicyjnej – lokalizuje się węzły chłonne i wykonuje ich usunięcie. Niektóre ośrodki posiadające duże doświadczenie w procedurze węzła wartowniczego rezygnują z przedoperacyjnej scyntyigrafii. Skuteczność metody oceniana jest w licznych publikacjach na 98–100% [6, 7, 28].

Metoda izotopowego oznaczania WW była przez lata przedmiotem analiz wpływu różnych czynników na zdolność identyfikacji WW. Brano pod uwagę między innymi: typ budowy piersi, czas od podania znacznika, wpływ sposobu diagnostycznego pobrania materiału: biopsja gruboigłowa versus biopsja otwarta. Wyniki

tych prac pokazywały istotny wpływ tych czynników na zdolność identyfikacji WW, zaś inne takich zależności nie potwierdzały.

Analizując wiek chorych i typ budowy piersi, Tafra i wsp. w analizie 523 procedur WW wykazali że wiek chorych miał wpływ na zdolność identyfikacji WW w oparciu o metodę podwójną z użyciem radioznacznika i barwnika [29]. Cox i wsp. wskazują, że zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej może mieć wpływ na skuteczność identyfikacji węzłów „wartowników”, a także wpływać niekorzystnie na liczbę uzyskiwanych wyników fałszywie ujemnych. Podają, że w przypadku BMI powyżej 30, prawdopodobieństwo identyfikacji WW zmniejsza się, a liczba wyników fałszywie ujemnych zwiększa w porównaniu do chorych z mniejszą masą ciała [30]. Podobnie Haut i wsp., zaobserwowali różnice w wizualizacji węzła wartowniczego w badaniu scyntygraficznym u chorych z piersiami o przewodze tkanki gruczołowej w porównaniu do pacjentek z piersiami o przewodze tkanki tłuszczowej (96% vs. 71%) [31]. Z kolei Hughes i wsp., uważają, że otyłość nie ma wpływu na identyfikację WW oraz ilość wyników fałszywie ujemnych [32]. Kolejnym aspektem poddanym analizom był czas od podania znacznika i jego wpływ na zdolność identyfikacji WW. Sutton i wsp., analizując 216 procedur identyfikacji WW doszli do wniosku, że szansa znalezienia węzła wartowniczego w czasie zabiegu nie wzrasta wraz z wydłużeniem czasu od podania koloidu izotopu technetu 99 m [33]. Podobnie wyniki uzyskane przez Bergkvista wykazały, że lepsze wyniki uzyskuje się wykonując procedurę WW w dniu podania znacznika aniżeli dzień później [34]. Z kolei Lamichhane i wsp. podając znacznik dzień wcześniej z powodzeniem identyfikowali WW w dniu następnym [35]. Przedmiotem kolejnych analiz był wpływ sposobu rozpoznania nowotworu: biopsja gruboigłowa (BG) vs. otwarta biopsja chirurgiczna.

W pracy z wielośrodkowego badania z zastosowaniem radioznacznika przeprowadzonego na terenie Niemiec, autorzy zanalizowali wyniki identyfikacji węzła wartowniczego u 814 kobiet i stwierdzili, że w grupie chorych po biopsji gruboigłowej współczynnik identyfikacji wyniósł 87,4%, a w grupie chorych po wcześniejszej otwartej biopsji chirurgicznej współczynnik ten wyniósł 82,8%, a różnica była znamienna statystycznie ($p < 0,005$) [36]. Do podobnych wniosków doszli Yasarbas i wsp., wykazali, że wcześniejsze wykonanie biopsji otwartej guza wpływa niekorzystnie na odsetek wykrywanych WW. W przypadku wycięcia guza i wtórnie identyfikacji WW skuteczność w znalezieniu WW wynosiła 95,5% wobec 99,4% bez wcześniejszej tumorektomii [37]. W innych badaniach autorzy nie zaobserwowali różnic w identyfikacji węzłów wartowniczych pomiędzy chorymi, które poddane zostały różnym, przedoperacyjnym zabiegom diagnostycznym [38–40]. Między innymi Haigh i wsp. na podstawie analizy 284 procedur SLNB, stwierdzili, że rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej, objętość usuniętej tkanki piersi podczas biopsji chirurgicznej czy czas, jaki upłynął od biopsji do zabiegu podstawowego, pozostaje bez wpływu na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego [41].

METODA PODWÓJNA

Polega na zastosowaniu metody barwnikowej i izotopowej łącznie. Umożliwia uwidocznienie węzłów chłonnych dzięki ich wybarwieniu w polu operacyjnym oraz ocenę natężenia promieniowania za pomocą ręcznej sondy. W niektórych ośrodkach metoda podwójna jest metodą z wyboru w procedurze oznaczania WW, w innych jest pomijana, a oznaczenie wykonuje się jedynie przy zastosowaniu radioznacznika. Zdaniem wielu, warto zastosować metodę podwójną w sytuacjach, gdy przedoperacyjna limfoscynografia nie identyfikuje WW jednoznacznie, oraz w sytuacji obecności blizn po wcześniejszych zabiegach, zwłaszcza w kwadrancie górno-zewnętrzny, co może zaburzać naturalny spływ chłonki w kierunku dołu pachowego i utrudniać identyfikację. Skuteczność metody skojarzonej oceniana jest na 92–99% [42–44].

METODA FERROMAGNETYCZNA

W ostatnich latach do użycia w identyfikacji WW w raku piersi weszła metoda SentiMag® wykorzystująca do identyfikacji węzła wartownika superferromagnetyk, podawany w formie koloidu Sienna+® zawierającego superparamagnetyczne cząstki tlenku żelaza pokryte karboksydeks tranem. Cząstki te, absorbowane przez naczynia węzłów chłonnych umożliwiają śródoperacyjną lokalizację dzięki sondzie SentiMag®. Średnica cząstek, łącznie z powłoką organiczną, wynosi 60 nm. Takie wymiary zapewniają, że zostają one zatrzymane w węzłach chłonnych. Cząstki znacznika odpowiadają na zewnętrzne pole magnetyczne, a przy jego braku nie zachowują indukcji magnetycznej szcążkowej. Dodatkowo ich czarno-brązowe zabarwienie pozwala na wzrokowe uwidocznienie węzła w polu operacyjnym. Metoda niejako łączy dwa rodzaje identyfikacji WW: „barwnikową” oraz magnetyczną. Zakres impulsów odczytywanych w sondzie wynosi od 0 do 9999. Wymiary sondy są niewielkie, średnica głowicy to 18mm, co umożliwia dokładne zbadanie obszaru dołu pachowego w poszukiwaniu WW. Odczyt w analizatorze podawany jest zarówno w formie wizualnej, jak i akustycznie. Istotnym warunkiem prawidłowej detekcji jest, aby w pobliżu pracy głowicy nie znajdowały się przedmioty metalowe, których obecność może zakłócać prawidłowy odczyt. Zalecane jest używanie haków i pęset wykonanych z tworzywa sztucznego. Producent zaleca, aby znacznik (2 ml Sienna oraz 3 ml soli fizjologicznej) podawany był przez chirurga minimum 20 minut przed operacją (podskórne wstrzyknięcie podotoczkowe do tkanki śródmiąższowej lub w okolicę guza). Doświadczenia własne pokazują, że w przypadku chorych z budową piersi 1 lub 2 wg ACR (*American College of Radiology*), czyli o budowie tłuszczowej i tłuszczowo-gruczołowej oraz w przypadkach obecności blizn w kwadrancie górno-zewnętrzny, korzystniejsze jest podanie znacznika znacznie wcześniej około 6–12 godzin przed zabiegiem, co znacząco wpływa na wielkość impulsów w WW i ułatwia jego identyfikację. Również podanie znacznika zbyt płytko pod skórę, może wywołać długo utrzymujące się przebarwienie. Badania kliniczne i badania z udziałem

chorych w 12 krajach europejskich i poza Europą wykazały równoważność metody SentiMag® w porównaniu z metodą standardową z użyciem gamma kamery i radioznacznika (Technetu (^{99m}Tc) samodzielnie lub w połączeniu (^{99m}Tc i niebieski barwnik) [45–50]. Niewątpliwą zaletą metody jest możliwość stosowania w ośrodkach niemających dostępu do radioizotopu, do tej pory pozbawionych możliwości wykonywania tej procedury [51].

METODA FLUOROSCENCYJNA Z ZASTOSOWANIEM ZIELENI INDOCJANOWEJ

Duże nadzieje w diagnostyce WW w raku piersi wiąże się z wykorzystaniem znacznika w postaci zieleni indocjanowej (ICG). Metoda oparta jest na właściwościach fluorescencyjnych zieleni indocjanowej w świetle podczerwonym o długości światła 700-900nm emitowanym przez diody LED. Urządzenie do odczytu stanowi kamera ze specjalnym sprzężeniem umożliwiającym detekcję światła z pobudzonej cząsteczki. Zieleni indocjanową jest substancją o masie cząsteczkowej 1,2 nm i dodatnim ładunku elektrycznym, w surowicy wiąże się z białkami. Dawki stosowane w detekcji WW są różne od 1 do 25 mg podawanych podskórnie nad guzem. Dystrybucja znacznika z miejsca podania do WW wynosi od 1–10 minut. W celu uwidocznienia drogi chłonnej i miejsca WW konieczne jest wyłączenie oświetlenia zewnętrznego, zaciemnienie pomieszczenia i użycie kamery. Obraz widoczny jest na monitorze ustawionym naprzeciwko operatora.

Mija ponad 10 lat od pierwszego doniesienia, w których Kitai i wsp. opisali wykorzystanie fluoroscencyjnych właściwości zieleni indocjanowej w identyfikacji WW przy użyciu kamery [52]. Od tego czasu metoda była przedmiotem licznych analiz, gdzie porównywano ją z metodą barwnikową oraz tradycyjną z użyciem radioznacznika. Guo W i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie porównujące metodę fluoroscencyjną (ICG) z metodą z niebieskim barwnikiem w wykrywaniu WW. 60 chorych losowo przydzielono do grupy z metodą fluorescencyjną (36 chorych) i do grupy z niebieskim barwnikiem (32 chore). Limfadenektomię pachową obejmującą I i II piętro przeprowadzono u wszystkich po wykonaniu procedury WW. Pojedynczą drogę drenażu limfatycznego wykryto u 21 z 36 (58,3%) chorych, a wiele ścieżek drenażu u 15 z 36 (41,7%) przypadków. Szybkość wykrywania WW była wyższa w met. Z ICG, niż z niebieskim barwnikiem (97,2 vs. 81,3%, $p < 0,05$). Średnia liczba WW w grupie ICG wyniosła 3,6 w porównaniu do 2,1 w grupie niebieskim barwnikiem. Jednak czułość i liczba wyników fałszywie ujemnych były podobne w obu grupach. Podsumowując autorzy, uważają metodę ICG za znacznie lepszą od metody barwnikowej dla identyfikacji WW [53]. Podobnie Pitsinis V i wsp. poddali analizie 50 chorych, u których wykonano procedurę WW w wykorzystaniem niebieskiego barwnika i ICG. Węzłowe i proceduralne wskaźniki wykrywalności obliczono dla samej ICG lub w połączeniu z niebieskim barwnikiem. Węzłowy wskaźnik wykrywalności dla samej ICG wyniósł 100% (87/87), a w połączeniu z niebieskim barwnikiem – 96% (84/87). Autorzy wnioskuje, że ICG

ma potencjał by stać się samodzielną metodą identyfikacji WW, co poprawi komfort pacjenta i zminimalizuje koszty [54]. Hojo i wsp. dokonali porównania metody znakowania WW radioznacznikiem, ICG i w metodzie barwnikowej. Wszystkie metody uzyskały wysokie wyniki detekcji WW: ICG -99,3%(140/141), barwnikowa 92,9%(105/113) oraz połączenie trzech metod 100% [55]. Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy [56, 57]. Ostatnio przedstawiono metaanalizę stanowiącą przegląd badań z użyciem ICG w identyfikacji WW w raku piersi opublikowanych do 27.01.2015 r. Celem pracy była kliniczna ocena skuteczności techniki wykrywania WW za pomocą podczerwieni z użyciem ICG w porównaniu z metodą tradycyjną z użyciem radioizotopu. Wnioski, jakie autorzy wysunęli na podstawie 1556 kobiet z wczesnym rakiem piersi poddanych analizie wskazują, że obrazowanie metodą fluorescencji przy użyciu ICG nie jest lepszym sposobem identyfikacji WW, ale może być dobrą alternatywą dla standardowego mapowania WW z wykorzystaniem radioznacznika [58].

ICG w identyfikacji WW w raku piersi nadal wymaga randomizowanych badań, zanim zostanie wdrożona do praktyki klinicznej. Ograniczeniem metody jest nadal zbyt duża liczba wyników fałszywie ujemnych. Istotne są również ograniczenia techniczne: fluorescencja jest widoczna na głębokości do 1 cm, co może stwarzać trudności u osób otyłych. Także konieczność zaciemnienia i stosowania lamp bezcieniowych stanowi duże utrudnienie. Nadzieje na rozwiązanie tych problemów niesie łączenie ICG z substancjami hybrydowymi poprawiającymi widoczność znacznika i zastosowanie kamer nowej generacji typu FLARE [59–62].

PODSUMOWANIE

Wdrożenie procedury WW w praktyce klinicznej stanowiło bez wątpienia przełom w leczeniu raka piersi umożliwiając dalszą ewolucję chirurgicznego leczenia w kierunku zminimalizowania rozległości zabiegów w zakresie regionalnego układu chłonnego. Doświadczenia zebrane i wciąż analizowane pozwalają wskazać kilka czynników warunkujących prawidłowe przeprowadzenie tej procedury. Najistotniejszym zagrożeniem, niezależnie od metody, jaka służy do identyfikacji WW, jest uzyskanie wyniku fałszywie ujemnego. Największe dotychczas przeprowadzone badanie przyczyn takiej sytuacji wykonano w Stanach Zjednoczonych. Martin i wsp. poddali analizie 4117 przypadków identyfikacji WW u kobiet z rakiem piersi. Dane uzyskano od 300 chirurgów z różnych ośrodków na terenie kraju. Wszystkie procedury wykonano metodą podwójną z radioznacznikiem w połączeniu z barwnikiem. Niezależnie od wyniku SLNB wszystkie chore zostały poddane limfadenektomii pachowej. Uzyskano 106 wyników fałszywie ujemnych. Analiza tych przypadków pozwoliła na określenie 6 czynników mających wpływ na uzyskanie wyniku fałszywie ujemnego. Były to: średnica guza mniejsza niż 2,5 cm, lokalizacja zmiany w kwadrancie górnym zewnętrznym, liczba usuniętych węzłów mniejsza niż 2, liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachowych mniejsza niż 2, liczba procedur

identyfikacji WW wykonanych przez chirurga mniejsza niż 4, wykonanie oznaczeń immunohistochemicznych w WW [63]. Na szczególną uwagę zasługuje aspekt doświadczenia chirurga oraz liczba usuwanych WW. W prowadzonym badaniu wszystkie przypadki wyniku fałszywie ujemnego znalazły się wśród 30 pierwszych procedur, jakie wykonał chirurg. Między innymi na tej podstawie obecnie uważa się, że „krzywa uczenia”, po której chirurg nabywa wystarczającego doświadczenia, powinna obejmować co najmniej 30 procedur oznaczenia WW jako podstawowego kryterium. Istotną przy tym jest częstość wykonywania tych procedur w miesiącu. Uważa się, że chirurg powinien wykonywać nie mniej niż 6 takich procedur w trakcie miesiąca, wówczas odsetek identyfikacji wynosi 95%, a wyniki fałszywie ujemne 5%. Ośrodek wykonujący procedurę WW powinien ją wdrożyć do praktyki klinicznej dopiero wówczas, gdy skuteczność identyfikacji WW będzie wynosiła nie mniej niż 90%, a ilość wyników fałszywie ujemnych nie będzie większa niż 5% [6, 63–66].

Drugim aspektem jest liczba usuwanych węzłów chłonnych w procedurze WW. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań wykazano, że możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego jest większa przy pobieraniu tylko jednego węzła. Obecnie zaleca się pobieranie 1 węzła o największym potencjale wychwytu i dodatkowo jednego, dwóch o wartości sygnału przynajmniej 10% tego pierwszego. Takie postępowanie minimalizuje ryzyko wyniku fałszywie ujemnego [67, 68]. Dodatkową przyczyną możliwości uzyskania wyniku fałszywie ujemnego w WW może być obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach chłonnych prowadzących z guza do węzłów chłonnych lub w samym węźle wartowniczym. Taka sytuacja może spowodować, że znacznik ominie zaczopowaną drogę prowadzącą do WW i przemieści się drogą alternatywną do innych węzłów, które nie zawierają przerzutów, a są fałszywie identyfikowane, jako wartownicze. Możliwość uniknięcia błędu w takiej sytuacji daje palpacyjne badanie rany w poszukiwaniu innych powiększonych węzłów chłonnych. W razie obecności takich węzłów obowiązuje pobranie ich również do badania histopatologicznego. Takie postępowanie zdaniem wielu autorów zmniejsza odsetek wyników fałszywie ujemnych o 6–11% [34, 69, 70].

Obecnie za przeciwwskazania do procedury WW uważa się jedynie obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, brak zgody chorego, uczulenie na podawany znacznik, ogólny zły stan chorego, brak doświadczenia w wykonywaniu tej procedury. Przeciwwskazania zgłaszane dawniej, takie jak: wielkość guza powyżej 3 cm, rak wielośrodkowy czy przebyte wcześniej zabiegi operacyjne gruczołu piersiowego lub dołu pachowego, obecnie nie stanowią przeciwwskazania do WW i mają znaczenie jedynie historyczne. Powikłania występują rzadko i najczęściej dotyczą powikłań przyrannych obejmujących: zakażenia, gromadzenie chłonki, krwiaki, parestezje. Większość z nich łatwo poddaje się leczeniu. Bardzo rzadko obserwuje się obrzęki chłonne kończyny, czy zaburzenia ruchomości obręczy barkowej [71].

Niewielka możliwość uzyskania wyniku fałszywie ujemnego w procedurze WW nie zwalnia od konieczności wnikliwej kontroli w przebiegu pooperacyjnym. W ośrodku

autora, gdzie do identyfikacji WW stosowana jest metoda SentiMag® przyjęto zasadę badania klinicznego, co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata, uzupełnianego badaniem USG, przez kolejne 2 lata: badanie kliniczne plus USG, co 6 miesięcy. Od 6. roku, co 12 miesięcy.

Rosnąca liczba procedur oznaczania węzła wartowniczego w raku piersi wynika z wprowadzenia coraz nowszych metod jego identyfikacji. Opisana najnowsza metoda SentiMag® daje możliwość stosowania w ośrodkach niemających dostępu do radioizotopu, umożliwiając nowoczesne leczenie chorych na raka piersi w miejscach do tej pory tego pozbawionych. Podstawowym warunkiem prawidłowej identyfikacji WW niezależnie od wykorzystywanej metody wydaje się uwzględnienie zasad, które zostały sformułowane w oparciu o wieloletnie doświadczenia i analizy.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl>
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani N. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–1232.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233–1241.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392–399.
5. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a sentinel node in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77–78.
6. Schwartz G, Giuliano A, Veronesi U. The Consensus Conference Committee: Precedings of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542–2551.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomised comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–553.
8. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;15:1–15.
9. Hack TF, Cohen L, Katz J et al. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:143–49.
10. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Axilla surgery severely affects quality of life: results of a 5-year prospective study in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2003;79:47–57.
11. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:991–999.
12. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998;83:2776–2781.
13. Morrell RM, Halyard MY, Schild SE et al. Breast cancer-related lymphedema. *Mayo Clinic Proceedings.* Rochester. 2005;80:1480–1484.

14. Lumachi F, Borsato S, Tregnaghi A et al. Usefulness of combined sestamibi scintimammography, axillary ultrasonography and FNA cytology in reducing the number of sentinel node procedures in patients with early-stage breast cancer; *Anticancer Res.* 2009;29:491-494.
15. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-575.
16. Reefy S, Patani N, Anderson A, Burgoyne G, Osman H, Mokbel K. Oncological outcome and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective observational study. *BMC Cancer.* 2010;10:171.
17. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel lymph node resection and conventional axillary lymph node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:881-888.
18. Chen W, chen M, Liao Z et al. Lymphatic vessel density as predictive marker for the local recurrence of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:513-519.
19. Golshan M, Nakhli F. Can methylene blue only be used in sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Breast J.* 2006;12(5):428-430.
20. Newman LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a comprehensive review of variations in performance and technique. *J Am Coll Surg.* 2004;199:804-816.
21. O'Hea BJ, Hill AD, El Shirbiny AM et al. III Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998;186:423-427.
22. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AW. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg.* 2005;92:1494-1497.
23. Ravichandran D, Kocjan G, Falzon M, Ball R, Ralphs D. Imprint cytology of the sentinel lymph node in the assessment of axillary node status in breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:238-242.
24. Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:147-152.
25. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery.* 1999;126:714-720.
26. Eldrageely K, Perla Vargas M, Khalkhali IRAJ et al. Sentinel lymph node mapping of breast cancer: a case-control study of methylene blue tracer compared to isosulfan blue. *Am Surg.* 2004;70:872-875.
27. East JM, Valentine CSP, Kanchev E, Blake GO. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylene blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons: a prospective tabular cumulative sum (CUSUM) analysis *BMC Surg.* 2009;9:2.
28. Derossis AM, Fey J, Yeung H et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001;193(5):473-478.
29. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233:51-59.
30. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002;8(2):88-91.
31. Haut J, Jacob D, Laurent E et al. Preoperative localisation and analysis (preoperative and definitive) of the sentinel node in clinical and subclinical breast carcinoma. Presented at the Second International Sentinel Node Congress, 2000 (Abs. Book: p. 54).
32. Hughes M, Goffman TG, Perry RR, Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg.* 2004;187(1):52-57.
33. Sutton R, Kollias J, Prasad V, Chatterton B, Grantley Gill P. Same-day lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy for early breast cancer. *ANZ J Surg.* 2002;72(8):542-546.
34. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2001;88(12):1644-1648.
35. Lamichhane N, Shen KW, Li CL et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after overnight migration of radiolabelled sulphur colloid. *Postgrad Med J* 2004;80:546-550.
36. Schirrmester H, Kotzerke J, Vogl F et al. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* 2004;19:784-790.
37. Yararbas U, Argon A M, Yeniay L, Kapkac M. Problematic Aspects of Sentinel Lymph Node Biopsy and Its Relation to Previous Excisional Biopsy in Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2009;34(12):854-858.
38. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg.* 1999;229:860-864.
39. Luini A, Galimberti V, Gatti G et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89:159-163.
40. Celebioglu F, Frisell J, Danielsson R et al. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:276-280.
41. Haigh PI, Hansen NM, Qi K et al. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:21-27.
42. Jastrzębski T, Kopacz A, Lass P et al. Technika oznaczania węzła wartownika w raku piersi metodą śródskórnej, okołootoczkowej iniekcji znacznika izotopowego (Tc99m) i błękitu metylenowego. *Współ Onkol.* 2002;6:70-75.
43. Chagpar A, Martin III RC, Chao C et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg.* 2004;139:614-620.
44. Freda F, Fabbrocile G, Antropoli M et al. Sentinel node in the surgical treatment of the breast cancer. Technique and clinical experience. *Minerva Chir.* 2005;60:235-241.
45. Douek M, Klaase J, Monypenny I et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer vs. standard technique: The SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1237-1245.
46. Thill M, Kurylcio A, Welter R et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014;23(2):175-179.
47. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):46-51.
48. Piñero-Madrona A, Torrío-Richart JA, de León-Carrillo JM, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: a comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):991-997.
49. Pouw JJ, Grootendorst MR, Bezooijen R et al. Pre-operative sentinel lymph node localization in breast cancer with superparamagnetic iron oxide MRI: the SentiMAG Multicentre Trial imaging subprotocol. *Br J Radiol.* 2015;88(1056):20150634.

50. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf EA. Use of a Magnetic Tracer for Sentinel Lymph Node Detection in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1508-11514.
51. Ghilli M, Carretta E, Di Filippo F et al. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care*. 14 SEP 2015 DOI: 10.1111/ecc.12385 [ahead of print].
52. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(3):211-5.
53. Guo W et al. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:290.
54. Pitsinis V, Provenzano E, Kaklamanis L, Wishart GC, Benson JR. Indocyanine green fluorescence mapping for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Surg Oncol*. 2015;24(4):375-9.
55. Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, Akashi S, Kinoshita T. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast*. 2010;19(3):210-213.
56. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Wartowniczy węzeł chłonny biopsji raka piersi kierując indocyjaninowej zielonej fluorescencji. *Br J Surg* 2009;96(11):1289-1294.
57. Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121(2):373-378.
58. Sugie T, Kawaguchi A, Kieda T, Toi M. Near infrared imaging using indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in women with early breast cancer: Results of a meta-analysis. 2015 ASCO Annual Meeting J Clin Oncol 2015;33(suppl; abstr e12044).
59. Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, Hünerbein M, Murawa P. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer*. 2011;117(21):4812-22.
60. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol*. 2011;104(3):323-32.
61. Susan L, Troyan, MD. Kinzad V et al. The FLARE™ Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging System: A First-in-Human Clinical Trial in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10):2943-2952.
62. Bernard T. Lee MD, Hutteman M et al. The FLARE™ Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging System: A First-in-Human Clinical Trial in Perforator Flap Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1472-1481.
63. Martin II RCG, Chagpar A, Scoggins CR et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2005;241:1005-1015.
64. Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg*. 2001;193:206-09.
65. Theriault RL, Carlson RW, Allred C et al. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Net*. 2013;11:753-60.
66. Kelly M, McMasters, Tuttle R et al. Defining the Optimal Surgeon Experience for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: A Model for Implementation of New Surgical Techniques. *Ann Surg*. 2001;234(3):292-300.
67. Camp ER, Cendan JC, Feezor R et al. The hottest sentinel lymph node is not always the positive node. *Am Surg*. 2004;70:475-78.
68. Tafra L, McMasters K, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel node staging for breast cancer. *Am J Surg*. 2000;180:268-73.
69. Pluta P, Nejc D, Piekarski J et al. Intraoperative palpation of the axilla as a part of sentinel node biopsy in breast cancer patient. *J Oncol* 2008;58s:92e-4e.
70. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J* 2006;12:199-201.
71. Jeziorski A, Rutkowski P, Piekarski J, Murawa D. Biblioteka Chirurga Onkologa, vol. 1 Węzeł Chłonny Wartowniczy, Via Medica, 2014:72.

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Andrzej Lorek**

Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice, Polska
tel.: (32) 358 13 15
e-mail: chir.onkologiczna@szpitalceglana.pl

Nadesłano: 05.10.2016**Zaakceptowano:** 13.12.2016

IBRUTYNIB – NOWE NARZĘDZIE W RĘKU HEMATOLOGA, NOWE WYZWANIA W PRAKTYCE INTERNISTY

IBRUTINIB – NEW TOOL IN HEMATOLOGIST HAND, NEW CHALLENGES FOR INTERNIST

Maciej Majcherek^{1,2,3}, Marzena Dworacka¹, Grzegorz Dworacki²

¹KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOLOGII, UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNAŃ, POLSKA

²KATEDRA I ZAKŁAD IMMUNOLOGII KLINICZNEJ, UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO, POZNAŃ, POLSKA

³KATEDRA I KLINIKA HEMATOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU, UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO, POZNAŃ, POLSKA

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszym nowotworem układu chłonnego u dorosłych. Szczyt zapadalności przypada na 65-70 rok życia. W związku z tym u większości pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) występuje, co najmniej jedna, choroba współistniejąca. Dzięki skutecznemu leczeniu onkologicznemu oraz podtrzymującemu, stosowanemu w ostatnich latach, znacznie przedłuża się czas życia pacjentów. W niniejszym opracowaniu przedstawiono ibrutynib - nowy lek stosowany w leczeniu CLL. Celem pracy jest ukazanie, na przykładzie tego leku, znaczenia i zalet nowoczesnych metod farmakoterapii w leczeniu onkologicznym.

SŁOWA KLUCZOWE: ibrutynib, przewlekła białaczka limfocytowa, inhibitory kinazy Brutona

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia is the most common cancer of the lymphatic tissue in adults. The peak incidence falls on the 65-70 year old. Therefore, the majority of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) has at least one coexisting disease. Successful oncological and supportive treatment, that is common in recent years, significantly prolongs the survival. This paper presents ibrutinib - a new drug used to treat CLL. The aim of this paper is, to show an example of this drug, meaning and benefits of modern methods of pharmacotherapy in the treatment of oncology.

KEY WORDS: Ibrutinib, chronic lymphocytic lymphoma, Bruton's kinase inhibitors

Wiad Lek 2017, 70, 1, 92-95

WSTĘP

W 1952 roku amerykański pediatra Ogden Bruton opisał przypadek 8-letniego chłopca leczonego z powodu nawracających stanów septycznych powodowanych zakażeniem paciorkowcowym. Jedyne zaburzenie stwierdzone u pacjenta dotyczyło całkowitego braku immunoglobulin [1]. Bruton w swojej pracy zaprezentował wówczas również sposób leczenia obejmujący podskórne podawanie immunoglobulin, a metoda ta do dziś stanowi podstawę leczenia wrodzonej agammaglobulinemii sprzężonej z chromosomem X (X-linked agammaglobulinemia). Dopiero w latach 90. poprzedniego wieku rozpoznano molekularne podstawy zaburzenia dojrzewania limfocytów B, a w konsekwencji całkowitego braku immunoglobulin [2, 3]. Defekty te dotyczą jednego z genów leżącego na chromosomie X kodującego kinazę tyrozynową z rodziny *Tec*, dziś nazwaną kinazą Brutona. Dalsze badania doprowadziły do identyfikacji roli kinazy Brutona na drodze przekazywania sygnału z receptora BCR (*B-cell receptor* – receptor limfocyty B) [4, 5]. Aktywacja BCR jest kluczowa, nie tylko w procesie dojrzewania limfocytów B, ale także dla ich późniejszego

przetrwania [6]. Zaburzenia regulacji kaskady przekazywania sygnału z BCR zostały opisane w większości chłoniaków niezłośliwych [7]. Wtedy narodził się pomysł, żeby zastosować inhibitory kinazy Brutona w leczeniu rozrostów układu chłonnego. Pierwsze wyniki prób klinicznych z zastosowaniem ibrutynibu, inhibitora BTK (*Bruton tyrosine kinase*) I generacji zostały opublikowane w 2012 roku [7, 8], a już w 2014 został on zarejestrowany w trybie przyspieszonym przez FDA do leczenia nawrotowej i odpornej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej. Od tej pory trwają próby kliniczne z zastosowaniem leku w innych chłoniakach B-komórkowych [9, 10].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ibrutynib jest silnym małocząsteczkowym nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) i wiąże się z resztą cysteinową (Cys-481) segmentu hamującego allosterycznie aktywację tego enzymu [11]. W ten sposób ibrutynib hamuje proces autofosforylacji BTK. BTK należy do najważniejszych składowych systemu przekazywania sygnału z receptora BCR. Receptor ten jest aktywowany poprzez

wiązanie z antygenem, ale podlega również stałemu tonicznemu pobudzeniu. Aktywacja BCR, nierozłącznie związana z autofosforylacją BTK, jest kluczowym mechanizmem odpowiedzialnym za przeżycie, proliferację oraz kontakt z podścieliskiem limfocytów B [12]. W wielu rozrostach chłonnych stwierdzono nadaktywność kaskady przekazywania sygnału z receptora BCR. Zahamowanie BTK prowadzi do zniesienia tonicznego sygnału z receptora, a w konsekwencji do zaburzeń dojrzewania, interakcji z podścieliskiem oraz ostatecznie apoptozy limfocytów B, w tym komórek nowotworowych [13]. Niestety, stwierdzono również, że ibrutynib może również hamować inne kinazy z rodziny *tec* oraz kinazy zaangażowane w przekazywanie sygnału nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Stanowi to podstawę występowania dość licznych działań niepożądanych i skłania do poszukiwań bardziej wybiórczych inhibitorów [11].

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE IBRUTYNIBU

Dobowa dawka ibrutynibu to 420 mg u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz 560 mg u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą. Lek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym osiągając stężenie maksymalne w osoczu po upływie 1–2 godzin po podaniu. Przyjmowanie ibrutynibu na czczo jest związane ze zmniejszeniem jego biodostępności do 67% w porównaniu z biodostępnością leku przyjmowanego z posiłkiem. Masa ciała pacjenta w nieznacznym stopniu wpływa na zmiany objętości dystrybucji leku, która w stanie stacjonarnym osiąga znaczne wartości – pozorna $V_d = 10\ 000\ l$ [14, 15]. Ibrutynib zaliczany jest do leków silnie wiążący się z białkami, a metabolizowany jest w wątrobie głównie przy udziale CYP 3A4. Należy wziąć pod uwagę konieczność redukcji dawki leku u chorych z poważnym upośledzeniem czynności wątroby (w klasie Plugh Child B i C).

W trakcie leczenia ibrutynibem powinno się unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów cytochromu CYP3A4. Wśród nich trzeba wymienić leki z grupy azoli – ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, worykonazol, z grupy makrolidów – erytromycynę i klarytromycynę, a także: telitromycynę, ciprofloksacynę, aprepitant, diltiazem oraz niektóre inhibitory proteaz HIV; takie jak: rytonawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, amprenawir, atazanawir, darunawir, rytonawir lub fosamprenawir. Z drugiej strony należy unikać również induktorów CYP3A4, np.: rimfampicyny, fenytoiny, karbamazepiny, gdyż mogą one przyspieszyć biotransformację ibrutynibu. Warto przypomnieć, że również sok grejfrutowy może hamować, a ziele dziurawca indukować wspomniany cytochrom i przyczyniać się do nadmiernej toksyczności leku lub nieskuteczności terapii ibrutynibem. Inhibitory pompy protonowej mogą natomiast zmniejszyć wchłanianie leku poprzez alkalizację soku żołądkowego. Okres półtrwania leku wynosi od 4–13 godzin, około 80% dawki leku wydalane zostaje z kałem, natomiast nieznacznym odsetek z moczem. Z tego powodu nie jest konieczna redukcja dawek leku u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi

zaburzeniami czynności nerek. Warto podkreślić, że parametry farmakokinetyczne leku nie ulegają istotnym zmianom w zależności od schorzenia podstawowego [14].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Lek jest zwykle dobrze tolerowany, nawet jeśli stosowany jest u starszych pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są biegunka oraz zawroty i ból głowy. Jednak najważniejsze z punktu widzenia klinicysty są zakażenia (zapalenie płuc, posocznica). W przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej często dochodzi do nabytego niedoboru odporności zarówno humoralnej, jak komórkowej. Poza tym stosowane leczenie zawierające analogi puryn może powodować przewlekłą granulocytopenię. Prawdopodobnie, stosowanie suplementacji immunoglobulin może zmniejszyć częstość oraz ciężkość infekcji, choć takie postępowanie nie było do tej pory badane u pacjentów leczonych ibrutynibem. Zakłada się, że jeżeli pacjent wymagał wcześniej przetoczeń immunoglobulin, to takie leczenie powinno być kontynuowane. Z drugiej strony długotrwałe stosowanie inhibitora kinazy Brutona może prowadzić do częściowej rekonstrukcji odporności humoralnej [16].

Ciekawym działaniem niepożądanym jest częste występowanie znacznego wzrostu limfocytozy u pacjentów rozpoczynających terapię. Wiąże się ona ze zmniejszeniem limfadenopatii. Zjawisko to tłumaczy się faktem, że w momencie hamowania przekazywania sygnału przez receptor BCR dochodzi do uwolnienia puli komórek nowotworowych z węzłów chłonnych, poprzez zahamowanie oddziaływań komórek nowotworowych z podścieliskiem [17, 18]. Zwykle leukocytoza zanika w ciągu 8 miesięcy i nie jest związana z gorszą odpowiedzią na leczenie, ani zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych [19].

W trakcie prowadzonych badań retrospektywnych u pacjentów leczonych ibrutynibem stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka wystąpienia migotania przedsionków oraz zaburzeń krzepnięcia. U większości pacjentów, u których wystąpiło migotanie przedsionków stwierdzano również inne czynniki zwiększające ryzyko tej arytmii. Okoliczności te wymagają odpowiedzi na pytania, czy kontynuować leczenie i jak zapobiegać powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów, którzy byli dotychczas leczeni ibrutynibem i doświadczyli migotania przedsionków trudno o jednoznaczne wnioski. Jak wynika z metaanalizy kilku badań retrospektywnych, u pacjentów leczonych jednocześnie ibrutynibem i nowymi doustnymi lekami antykoagulacyjnymi nie doszło do istotnych krwawień. Z drugiej strony, potrzeba profilaktyki zakrzepowo-zatorowej nie została udowodniona [20].

ZASADY STOSOWANIA IBRUTYNIBU I DOTYCHCZASOWE WYNIKI LECZENIA

Aktualnie jedyną możliwością wyleczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stanowi allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych [21]. Ze względu jednak na duże ryzyko związane z procedurą przeszczepową

oraz powolny przebieg choroby, takie postępowanie nie znajduje miejsca jako leczenie I rzutu. U pacjentów młodszych (poniżej 65 r.ż.) i bez chorób towarzyszących standardem pozostaje immunochemioterapia wg schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) [22, 23]. Chociaż kuracja FCR wydaje się być niezwykle skuteczna i przynosząca wieloletnie remisje, jej zastosowanie jest limitowane przez dużą toksyczność fludarabiny, szczególnie wobec komórek macierzystych szpiku. Coraz częściej w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej rozważa się stosowanie schematów opartych na bendamustynie [24], leku z grupy środków alkilujących, o zdecydowanie lepszym profilu toksyczności. Ze względu na wydłużające się czasy przeżycia pacjentów, coraz częściej spotykamy się z grupą pacjentów w dobrym stanie ogólnym, którzy wcześniej leczeni byli wieloma liniami immunochemioterapii. To ta grupa pacjentów osiąga aktualnie największe korzyści z wprowadzenia leków celowanych molekularnie, takich jak ibrutynib. W chwili obecnej lek ten w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL – *mantle cell lymphoma*, MCL). W monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – *chronic lymphocytic leukaemia*) oraz w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

W monoterapii jest również wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Interesujący jest też fakt, iż badanie rejestracyjne objęło stosowanie ibrutynibu w leczeniu I linii u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi del (17p) lub mutacją genu dla TP53. Potwierdzenie tego możemy znaleźć również w zaleceniach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), które wskazują ibrutynib jako ważną możliwość leczenia I-linii, szczególnie u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w wieku powyżej 65 lat oraz z istotnymi chorobami towarzyszącymi. Odsetek odpowiedzi ORR (*Overall response rate*, całkowity odsetek odpowiedzi) wynosi 91%, przy obserwacji 26 miesięcznej odsetek PFS (*progression free survival*, przeżycie wolne od progresji) wynosił 75%, a OS (*overall survival*, całkowite przeżycie) – 83%, czyni omawiany lek jedną z najskuteczniejszych metod leczenia. Dodatkowo odpowiedź na leczenie nie różniła się istotnie w grupach chorych charakteryzujących się standardowym oraz niekorzystnym poziomem ryzyka [25]. Rosnącym problemem zaczyna być oporność mutacyjna klonu CLL na ibrutynib, jak potwierdzono najczęściej dochodzi do mutacji w samej kinazie Brutona, a także w enzymach pośredniczących w przekazywaniu sygnału do jądra komórkowego. Stworzyło to potrzebę poszukiwania nowych inhibitorów kinaz skutecznych w postaciach opornych CLL [26]. Rozpoczęto również badania pacjentów, kwalifikowanych do

leczenia ibrutynibem w kierunku obecności mutacji kinazy Brutona oraz białek pośredniczących w przekazywaniu sygnału, co może być przyczyną pierwotnej oporności [27].

Dobra tolerancja, postać doustna leku i wysoka skuteczność stanowi niewątpliwie o rosnącej roli ibrutynibu w terapii. Jednak duża liczba oddziaływań z innymi lekami oraz powikłania infekcyjne stanowią prawdziwe wyzwanie dla lekarza hematologa, ale również, ze względu na starszy wiek pacjentów oraz liczne choroby współwystępujące, dla lekarza pierwszego kontaktu. Wierzmy, że to opracowanie pomoże w rozumieniu współczesnego leczenia onkologicznego oraz pomoże w podejmowaniu codziennych decyzji klinicznych.

PIŚMIENICTWO

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722–728.
2. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, Quan S. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993;72(2):279–290.
3. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, Bobrow M. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361(6409):226–233.
4. Khan WN. Regulation of B lymphocyte development and activation by Bruton's tyrosine kinase. *Immunol Res*. 2001;23(2–3):147–156.
5. Desiderio S. (1997). Role of Btk in B cell development and signaling. *Cur Opin Immunol*. 9(4):534–540.
6. Lam K, Ku R, Rajewsky K. In Vivo Ablation of Surface Immunoglobulin on Mature B Cells by Inducible Gene Targeting Results in Rapid Cell Death. *Cell* 1997;90:1073–1083.
7. Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(8):578–591.
8. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, Fowler NH. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):88–94.
9. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Staudt LM. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2015;21(8):922–926.
10. Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, Flynn J, Jones J A, Porcu P, ... Blum K A (2015). A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 125(2), 242–248.
11. Akinleye A, Chen Y, Mukhi N, Song Y, Liu D. Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. *J Hematol Oncol*. 2013;6:59.
12. De Rooij MFM, Kuil A, Geest C R, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, Spaargaren M. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012;119(11):2590–2594.
13. Robak T, Robak P. BCR signaling in chronic lymphocytic leukemia and related inhibitors currently in clinical studies. *Intern Rev Immunol*. 2013;32(4):358–376.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_pl.pdf
15. Marostica E, Sukbuntherng J, Loury D, de Jong J, de Trixhe XW, Vermeulen A, ... Poggesi I. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies. *Cancer Chemother Pharm*. 2015;75(1): 111–121.

16. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SEM, Aue G. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood*. 2015;126(19):2213–2219.
17. De Rooij MFM, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, Spaargaren M. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590–2594.
18. Buchner M, Baer C, Prinz G et al. Spleen tyrosine kinase inhibition prevents chemokine- and integrin-mediated stromal protective effects in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115(22):4497–4506.
19. Woyach JA, Smucker K, Smith LL et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810–1817.
20. Thompson PA, Levy V, Tam CS, Al Nawakil C, Goudot FX, Quinquenel A, Cymbalista F. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Brit J Haematol*. 2016;175(3):462–466.
21. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, Bottcher S, Busch R, Dietrich S, Stilgenbauer S. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blond*. 2010;116(14):2438–2447.
22. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Moiseev SI. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756–1765.
23. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164–1174.
24. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Hallek M. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):928–942.
25. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, O'Brien S. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med*. 2013;369(1):32–42.
26. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood* 2015;126(4):471–477.
27. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, Furman RR. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Engl J Med*. 2016;374(4):323–332.

ADRES DO KORESPONDENCJI**Maciej Majcherek,**

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku,
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań,
tel. 664 758 928,
e-mail: majcherek.maciej@gmail.com

Nadesłano: 10.06.2016**Zaakceptowano:** 17.11.2016

EUROPEAN EXPERIENCE OF REGULATING DISTANCE SELLING OF MEDICINES FOR UKRAINE

EUROPEJSKIE DOŚWIADCZENIA DOTYCZĄCE REGULOWANIA SPRZEDAŻY NA ODLEGŁOŚĆ PRODUKTÓW LECZNICZYCH DLA UKRAINY

Vitalii Pashkov, Yevhen Hrekov, Maryna Hrekova

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Some countries have already tried and tested mechanisms of regulating distance sales as form of distribution of medicines that have been used more or less effectively for a fairly long time. Herewith, so far, the approach of the competent authorities of some countries including Ukraine can be called prevailing in quantitative terms under which the official prohibition on distance sales of medicines is set.

Aim: The aim of this study is a detailed examination of the nature of the prohibition of the medicines distance selling in Ukraine, namely the an analysis of advantages and disadvantages of this form of distribution of medicines and identification of appropriate ways for gradual repeal of the prohibition in terms of regulatory reform in Ukraine in the sphere of circulation of medicines due to the process of adaptation of statutory regulation in this area to the EU legislation.

Material and methods: This study is based on Ukrainian regulation acts, Council Directives 97/7/EC, 2000/31/EC, 2001/83/EC, scientific works and opinions of progressive-minded people in this sphere. Such methods as dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive have been used in the article.

Conclusion: Reception of the described experience of regulation in EU will allow a further review of the principles of regulation in Ukraine in the sphere of medicines with a shift in the main emphasis in the direction of ensuring adequate consumer rights in this area and preventing the risks of patients' and public health.

KEY WORDS: distance selling of medicines, Ukraine, risks of purchasing medicines.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 96-100

INTRODUCTION

Particular characteristics of individual items as objects of social and therefore legal relations necessitate an introduction of special approaches and specific requirements for their involvement into civilian circulation. Medicines are distinguished among such objects by several parameters [1]. On the one hand, they are a commodity concerning which various agreements are entered into in the field of civil relations, from consumer deeds of purchase and sale to contracts on advertising, research projects, etc., and on the other hand, these are items that, as a result of their properties and purpose, have a direct effect on human health, which could lead to positive or negative consequences. Therefore, depending on a category of distribution, medicines can be seen as free or restricted circulatable objects of civil rights and, in statute-established cases, as objects withdrawn from civilian circulation. In statutory acts, this specific nature primarily affects the classification of the medicinal products into those that are a subject to medical prescription and those that are not a subject to medical prescription. In turn, this entails setting out special requirements for a number of processes associated with circulation of medicines depending on their classification

group, such as an access to distribution a medicine on the market, manufacturing processes, import and wholesale, labeling and advertising, pharmacovigilance etc.

Under these circumstances, preventive measures to eliminate risks of occurrence of adverse effects for patients' or public health due to the use of medicines impose appropriate restrictions not only for their legitimation on the market, manufacturing or advertising, but also for distribution to patients, consumers of medicines. And though mechanisms of regulation, supervision and control concerning traditional methods of supply of medicines to patients through pharmaceutical institutions have been worked out in the world as a whole and in individual countries, it is not so simple with respect to the latest methods of distribution of medicines. First of all, we are talking about distance sales of medicines, the main form of which is selling through online pharmacies, as well as by mail or otherwise, excluding possibility of direct familiarisation with the goods by a buyer and, more importantly, of personal professional advice when entering into such a contract.

Some countries have already tried and tested mechanisms of regulating this form of distribution of medicines that have been used more or less effectively for a fairly

long time. Herewith, so far, the approach of the competent authorities of some countries including Ukraine can be called prevailing in quantitative terms under which the official prohibition on distance sales of medicines is set. To substantiate such a ban, they have largely proved with unavailability of mechanisms to ensure proper supervision and control of this form of activity for authorized bodies but an in-depth analysis of risks which such a prohibition is introduced to overcome is often not performed.

AIM

The aim of this study is a detailed examination of the nature of the Ukrainian legislative restriction which is typical for all the medicines regardless of their classification, namely the prohibition of their distance selling in Ukraine, an analysis of advantages and disadvantages of this form of distribution of medicines and identification of appropriate ways for gradual repeal of the prohibition. It is proposed to address these issues in terms of regulatory reform in Ukraine in the sphere of circulation of medicines due to the process of adaptation of statutory regulation in this area to the EU legislation and, above all, to the Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [2].

MATERIAL AND METHODS

This study is based on Ukrainian regulation acts, Council Directives 97/7/EC [3], 2000/31/EC [4], 2001/83/EC, scientific works and opinions of progressive-minded people in this sphere. Such methods as dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive have been used in the article.

RESULTS AND DISCUSSION

It is well-known that the key date associated with prohibition of sales of medicines via the Internet in Ukraine, which is the predominant means of distance selling, is December 29, 2011 - the date of entry into force of the current Licensing conditions for conducting business activities in manufacturing [5], wholesale, retail trade of medicines. Paragraph 2.6 of the mentioned rules provide that "distance (via the Internet) trade of medicines as well as sales of medicines by mail and through any institutions other than pharmaceutical ones, and beyond them ... are prohibited". The above ban is in force at the present time as well, and the State Service of Ukraine on Pharmaceutical Products and Drugs Control has been entrusted with monitoring of compliance with the prohibition.

This step can be seen as a reaction of the government through its authorized bodies to inability to control challenges and deal with the consequences of distribution of medicines in a manner regulation of which was in its infancy, taking into consideration existence of practically a single statutory document containing rules for selling

ordered goods as well as sales outside commercial or office space, and the specific features of medicines as a commodity were not taken into any account. This is confirmed by several court cases heard in Ukraine which concern damages caused by indirect (distance) sales of improper medicines without professional consulting assistance.

In 2015, Ukraine enacted the Law of Ukraine "On Electronic Commerce" [6] which defines the organizational and legal framework of electronic commerce in Ukraine, establishes the order of electronic transactions using information and telecommunication systems and defines the rights and obligations of parties in the sphere of electronic commerce. At the same time, transactions concerning objects withdrawn from civil circulation or limited in civil circulation in accordance with the Law (paragraph 1 of part 2 of Art. 1 of the Law), including medicines, have been removed from the scope of operation of the Law.

Thus, at the moment, there are legal restrictions on distance sales of medicines in Ukraine. Herewith, having no effective mechanisms of influence, the interested public can only observe the legislative process, namely hearing of three registered draft laws aimed at improving regulation of relations in the sphere of circulation of medicines by the Verkhovna Rada of Ukraine as the only legislative body of the state power in Ukraine. In these draft laws, there is a reflection of three completely different approaches to regulation of issues concerning distance selling of medicines. The first one contains a total prohibition on distance selling of medicines; the second one provides for possibility of distance sales of nonprescription medicines but it does not specify any requirements for this kind of distribution delegating dealing with these issues to the authorized state body in the sphere of public health; the third one reproduces the provisions of the Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use with regard to distance selling of medicines almost literally. And a problem of existence or prohibition of distance selling of medicines in Ukraine will be solved depending on which draft law will be enacted. Therefore, use of the European experience and taking into account the positive and negative conditions for resolving this issue is essential for the government at this stage, including in terms of creating a complete free trade area with the EU.

In the European Community, the stages of developing distance selling of medicines can be correlated to some extent with the enactment of the key pieces of legislation in the EU in the sphere of electronic commerce and the aforementioned Community code relating to medicinal products. Enactment of the **Directive 97/7/EC of the European Parliament and of the Council of 20 May 1997 on the protection of consumers in respect of distance contracts** can be identified as being the start of the first stage which defined the responsibilities of the contractor and basic consumer rights in the sphere of distance selling. In particular, the thing is about providing consumers with complete and accurate information about the identity of the supplier, the main characteristics of the goods, their price, the accompanying costs, the arrangements for payment and the existence of a right of withdrawal from the contract, etc.

(Art. 4 of the Directive), written confirmation of the fact of entering into a contract between a supplier and a consumer and its terms and conditions, guarantees (Art. 5 of the Directive), terms and conditions of the right to withdrawal from the contract (Art. 6 of the Directive), time of performance (Art. 7 of the Directive), the prohibition of the supply of goods to a consumer without their consent, restrictions on the use of certain means of distance communication, etc. (Art. 9-10 of the Directive), implementing judicial and administrative means to ensure protection of consumer rights (Art. 11 of the Directive) etc.

Herewith, for the purposes of common interest, Article 14 of the Directive 97/7/EC provided the Member States with the right to impose a prohibition on marketing of certain goods or services, in particular medicinal products, within their own territory by means of distance communication. 19 EU countries have not used this right except Lithuania, Finland, Denmark, Portugal, Hungary and Bulgaria, which have applied restrictions on distance selling of medicines, and Slovakia, which has taken an advantage of this right to restrict selling of tobacco products [7]. Nevertheless, in the early 2000s, there was a possibility of distribution of medicines via the Internet only in the Netherlands, the UK and Sweden and with some restrictions - in Germany, Belgium and Norway.

The next step was enactment of the Directive 2000/31/EC of the European Parliament and of the Council of the 8 June 2000 on certain legal aspects of information society services, in particular electronic commerce, in the Internal Market, which established the basic principle that electronic commerce shall be permitted within the EU and legislation of the Member States shall recognize the validity of contracts concluded electronically. In addition, this Directive determined a minimum required amount of information to be provided to the information service consumer, such as the name of the service provider, his address, registration details etc. In addition, providing this and other information to the competent authorities of the Member State was recognized as a prerequisite for carrying out activities on distance selling of medicines.

An important milestone in the development of distance selling of medicines was the enactment of the Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. This particular document defined the basic requirements for persons authorized or entitled to carry out sale of medicinal products at a distance, an obligation of prior registration of information on them, the amount of required information to be available on the website used for sale of medicinal products; it established a common logo that is recognisable throughout the EU, while enabling the identification of the Member State where the person offering medicinal products for sale at a distance to the public is registered, and verification of the authenticity of the person according to the entry of the person in the list; it ordered the competent authorities of the Member States to create a website providing regulatory and reference information on medicinal products for sale at a distance to the public; it secured the need for the

competent authorities to conduct or promote information campaigns to raise consumer awareness of the risks related to medicinal products distributed illegally and so on.

An important role in understanding “the rules of the road” regarding distance selling of medicines according to the Community code relating to medicinal products was played by the European Court in the case of *DocMorris* (Case C-322/01 *Deutscher Apothekerverband eV v. 0800 DocMorris NV* (11 December 2003) [8]). In particular, the conclusions regarding the admissibility of distance sales of medicinal products by a seller located in one country in another Member State were made; the related subjects concerning consequences of different classifications of medicinal products in these countries and possibility of their advertising were tackled. This decision reflected particular aspects of insufficient scope of regulatedness in the sphere of distance selling of medicinal products in the global market but, what is the most important, it actually confirmed the possibility of functioning of online pharmacies in the EU but with some restrictions.

It should be noted that the process of implementation of the Directive 2001/83/EC in the countries of Europe is still under way to this day. Member States are gradually dropping a complete ban on selling medicines via the Internet. The latter countries include Italy where relevant legal provisions regarding the possibility of distance selling of nonprescription medicines came into force from 1 July 2015. In general, this process affirms that the Member States are following the relatively single-option path by establishing rules of such a distribution and strict control over complying with them because they find impossible to resist the development of new methods in the sphere of distribution of medicines.

In addition, there is an active discussion of the need for a global approach to the resolution of issues related to the distance selling of medicines. A global approach can include a UN-lead programme (possibly by the World Health Organisation–WHO) to develop international agreements, and help harmonise national legislation to result in common policies (that reflect international standards) on areas such as: online medical consultations (without a physical examination by a doctor); online prescribing; the advertising of prescription drugs to the public; the certification of medical websites; the naming of drugs and dosage instructions; the classification of drugs, especially prescription drugs; and the hosting (by Internet Service Providers) of pharmacies (and other websites) involved in illegal activities [9, p. 24-25].

This global approach/strategy should entail cooperative agreements (e.g. for enforcement), and the harmonisation of national policy and legislation, to reflect internationally agreed standards. Failure to address this problem may result in serious consequences (in the future) for the health and well-being of the global community [9, p. 25].

The main deterrent to the general introduction of distance selling of medicines is existence of a rather wide range of negative consequences of such a decision. Moreover, it is necessary to ensure evaluation of opportunities to extricate from them or at least to reduce them through implementation

of preventive measures provided by the Directive 2001/83/EC. In this case, the benefits for medicine consumers due to expanding their distribution methods should also be taken into account not least of all. Among these are possibility of obtaining medicines at more favorable prices than offered by local pharmacies, ease of ordering and receiving a purchase order, possibility of getting a pharmacist's consultation remotely (optional), leveling the territorial criterion of availability of medicines, supply of a wider range of medicines, possibility of preview of the official information on a medicine and statistics on their proven efficiency and so on.

Among the negative effects, we can mark out as follows:

- *an increased risk of purchasing substandard medicines.* This deficiency can be treated in several ways, including a failure to comply with the requirements concerning quality through distributing medicines that are fake or those with an elapsed or remaining minor shelf life that makes it impossible to use these medicines for the necessary course of treatment, or distribution of medicines in violation of requirements for conditions of storage, transportation and etc.

According to the data from the World Health Organization, more than 50% of medicines offered for sale via the Internet are fake [10]. A negative factor for this is also the fact that medicines produced not only in the country of their sale but in other countries by different manufacturers as well are offered for the sale via the Internet. For these reasons, a consumer who, for example, can identify a specific medicine by a certain manufacturer or countries of production is also absolutely vulnerable to defrauding by suppliers of an identical medicine by other manufacturer. In addition, different requirements to labeling and packaging of a certain medicine may be valid in different countries. This risk can also be seen in terms of the consequences of the current problems in the production of medicines in developing countries [11].

- *the risks of distribution of illegal medicines.* In this case, the point is both narcotic drugs and prescription medicines prohibited for selling through agreements concluded remotely in most European countries. This risk is in evidence because of the inability to provide a complete and comprehensive control of the medicines offered for sale remotely, given the current level of technology and a lack of a special supervisory body for distance selling in most countries. The issues related to the extension of jurisdiction of the competent authorities of the country to the Internet pharmacies operating from abroad and the possibility to use effective measures to them are also difficult to solve.

- *the risks associated with a lack of professional pharmacist's consulting in the sale of medicines.* A lack of consulting is also proposed to understand as the situation in which the sale of medicines is performed only after undergoing questioning by a buyer at a seller's website without further evaluation of the gained results by a pharmacist. These risks have several effects and among them an increased likelihood of iatrogenic effects as adverse (side) effects of a use of purchased medicines or excessive use of them, which sometimes leads to antibiotic resistance; adverse medicine

reciprocal interactions due to a lack of an expert analysis of doctor's orders or patient's pharmaceutical records etc. To assure patient safety and avoid liability, many on-line pharmacy sites reject an order if a buyer's questionnaire suggests that the drug may be medically inappropriate. However, on many sites, the process of analysing the questionnaire appears to be quite haphazard. For example, a newspaper reporter in Seattle contacted an Internet site, claimed normal weight, but was still able to order a prescription weight loss drug. Equally, a TV reporter ordered and got sildenafil for her 6-month-old son, using his actual height, weight, and birth date. Another investigator received the same drug after giving vital data for his cat. Though there are sites that do cull through questionnaires and reject inappropriate buyers, these systems remain ripe for abuse [12].

- *the risks related to protection of medicine consumers' personal data.* These risks are beyond the buyer's control and they are difficult to overcome with the help of regulatory mechanisms. After all, even purchasing from a trusted provider who is complying with the legislation on the protection of personal data cannot guarantee full confidentiality of the substance of relations between a seller and buyer. Increasing facts of personal information leakage from databases with a much higher level of protection than those that should be ensured by sellers involved into distance selling can serve as evidence of this.

- *the risks to consumer protection.* The causes of these risks are not specific only for the sphere of circulation of medicines but also other products. However, in some cases, the specificity of medicines as a commodity for a buyer due to their purchase objectives and importance of obtaining timely increases negative effects of abusing consumer rights in distance selling by suppliers. As an example, it can be a violation of deadlines of a commodity delivery established by the law to the agreements concluded remotely; a refusal to supply or a short delivery; difficulties of a return or exchange of a defective commodity; complicated mechanisms for prosecution of unscrupulous suppliers, recovery of damages to a buyer and others.

- *the risks associated with inability to obtain insurance compensation for purchased medicines.* In practice, a failure to comply with the requirements for the purchase of medicines prescribed by a doctor or violation of the requirements related to proper execution of an agreement on distance purchase of medicines often leads to financial losses of customers that are not covered by insurance payments.

- *other risks.* This category of risks can include those ones that are generally characteristic for the sphere of circulation of medicines, for example, the risks associated with violations of requirements concerning advertising of medicinal products, implementation of information policy, a lack of adequate pharmacovigilance of medicinal products sold online etc.

Various preventive measures are taken by the competent authorities of the EU to overcome the above mentioned negative effects. In particular, national legislations of the Member States provide for limiting lists of medicines available for sale via the Internet or special measures to control

and liability in the field of distance selling of medicines. Herewith, the provisions of paragraph 2 of Article 85C of the Directive 2001/83/EC are applied that allows the Member States to establish conditions, justified on grounds of public health protection, for the retail supply on their territory of medicinal products for sale at a distance to the public by means of information society services.

CONCLUSION

Reception of the described experience of regulation in EU will allow a further review of the principles of regulation in Ukraine in the sphere of medicines with a shift in the main emphasis in the direction of ensuring adequate consumer rights in this area and preventing the risks of patients' and public health. Amendments to the legislation of Ukraine in the field of electronic commerce, including the Law of Ukraine "On Electronic Commerce", and enactment of the new Law of Ukraine "On Medicines", taking into consideration the provisions on distance selling in accordance with the Directive 2001/83/EU, should be the first steps in this direction.

REFERENCES

1. Examples of such objects may also donor organs the legal regime which is analyzed in detail in the article Vitaliy m. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Petro P. Noha Principle of serviceability and gratuitousness in transplantation? // *Wiadomości Lekarskie*, Tom LXIX, 2016, Nr 3 (cz. II), pp. 565-568.
2. See <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1478248579414&uri=CELEX:32001L0083>
3. See <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1478249184993&uri=CELEX:31997L0007>
4. See <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1478249263823&uri=CELEX:32000L0031>
5. See <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1420-11>
6. See <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/675-19>
7. Schulte-Nölke Hans, Andreas Börger Distance Selling Directive (97/7) See at http://www.eu-consumer-law.org/consumerstudy_part2e_en.pdf, page 77
8. See <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=en&num=C-322/01>
9. Carlisle E. George Internet Pharmacies: Global Threat Requires a Global Approach to Regulation // *Hertfordshire Law Journal*, Vol. 4, No. 1, pp. 12-25, 2006 available at: <https://poseidon01.ssrn.com/delivery.php?ID=306070120093083026121083081115083095006031030087027036073099013024094022000118085026043019049012062042054090109105006083067008027080066016052009087125116012105016101002021038009127026082016005082084065117096009065076073020108124027074012121026018086112&EXT=pdf>
10. Online pharmacies: the situation in France. See <http://www.iracm.com/en/online-pharmacies-the-legal-uncertainties-finally-lifted/>
11. More details Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Andrii A. Olefir The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market // *Wiadomości Lekarskie*, Tom LXIX, 2016, Nr 3 (cz. II), p. 585.
12. Rice, B. The growing problem of online pharmacies. *Medical Economics*, 40-45 (2001). See <http://me.pdr.net/me/public.htm/path=content/journals/m/data/2001/0604/webbrx.html>

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Pashkov Vitalii

Department of Civil, Commercial
and Environmental Law,
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine
tel. +380-532-560-148
e-mail: poltava_inst@nulau.edu.ua

Nadesłano: 10.09.2016

Zaakceptowano: 24.01.2017

DEVELOPING THE PROFESSIONAL COMPETENCE OF FUTURE DOCTORS IN THE INSTRUCTIONAL SETTING OF HIGHER MEDICAL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

ROZWÓJ KOMPETENCJI ZAWODOWYCH PRZYSZŁYCH LEKARZY W KONTEKŚCIE TECHNIK KSZTAŁCENIA W AKADEMIACH ORAZ UNIWERSYTETACH MEDYCZNYCH

Halyna Yu. Morokhovets¹, Yuliia V. Lysanets²

¹RESEARCH DEPARTMENT, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

²DEPARTMENT OF FOREIGN LANGUAGES WITH LATIN LANGUAGE AND MEDICAL TERMINOLOGY, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The main objectives of higher medical education is the continuous professional improvement of physicians to meet the needs dictated by the modern world both at undergraduate and postgraduate levels. In this respect, the system of higher medical education has undergone certain changes – from determining the range of professional competences to the adoption of new standards of education in medicine.

Aim: The article aims to analyze the parameters of doctor's professionalism in the context of competence-based approach and to develop practical recommendations for the improvement of instruction techniques.

Materials and methods: The authors reviewed the psycho-pedagogical materials and summarized the acquired experience of teachers at higher medical institutions as to the development of instruction techniques in the modern educational process. The study is based on the results of testing via the technique developed by T.I. Ilyina. Analytical and biblio-semantic methods were used in the paper.

Results: It has been found that the training process at medical educational institution should be focused on the learning outcomes. The authors defined the quality parameters of doctors' training and suggested the model for developing the professional competence of medical students. This model explains the cause-and-effect relationships between the forms of instruction, teaching techniques and specific components of professional competence in future doctors.

Conclusions: The paper provides practical recommendations on developing the core competencies which a qualified doctor should master. The analysis of existing interactive media in Ukraine and abroad has been performed. It has been found that teaching the core disciplines with the use of latest technologies and interactive means keeps abreast of the times, while teaching social studies and humanities to medical students still involves certain difficulties.

KEY WORDS: competence, professional competence, competence-based approach, future doctors.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 101-104

INTRODUCTION

The specific nature of doctor's profession consists in constant merging of clinical, communication, research and scientific skills. Therefore, teachers today face the challenge of building a new model of instruction that will prepare students for medical activities in the modern society and will provide the psychological and pedagogical conditions for the improvement of professional competence.

AIM

The aim of the article is to study the methods for developing the professional competence of medical students, to analyze the existing instruction techniques in the context of competence-based approach and to develop practical recommendations for their enhancement.

MATERIAL AND METHODS

The authors conducted the analysis and review of psycho-pedagogical and educational materials; summarized the acquired experience of teachers at higher medical institutions as to the organization and improvement of instruction techniques in the modern educational process.

RESULTS

Training doctors is a continuous integrated process. An indicator of the quality training of future doctors nowadays is a set of professional competences, and not the level of acquired knowledge and generated skills, as previously thought. Thus, the range of professional parameters in doctors is expanding. The essence of educational process in the competence-based approach is to create the teaching

conditions and situations that can lead to the formation of a particular competence. This approach is characterized by the action-oriented nature of learning outcomes [1]. Competency-based medical education is defined as “an approach to preparing physicians for practice that is fundamentally oriented to graduate outcome abilities and organized around competencies derived from an analysis of societal and patient needs” [2]. In fact, competency-based medical education shifts the emphasis from time-based training and eventually promises “greater accountability, flexibility, and learner-centredness” [2]. This means that a student does not readily adopt the knowledge, but independently develops the concepts needed to solve the problem. The educational process, which is impregnated with research features, becomes the subject of mastering. The general opinion is that research activity is characterized by the focus on new knowledge. It is an active way to search and construct knowledge, foster the new experiences.

In the process of harmonization of higher medical education according to the European system, there was the rejection of the “specialist” educational level; national qualifications framework (NQF) is gradually introduced; consolidation of specialties according to the International Statistical Classification of Education (2010) is performed, and the list of necessary competencies is determined.

Competency is defined as “an observable ability of a health professional, integrating multiple components such as knowledge, skills, values and attitudes” [2]. As a matter of fact, competencies largely depend on the context; therefore they are differently prioritized around the world. For instance, the Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) in the United States identifies six competencies for the physicians of all specialties: (1) Medical knowledge, (2) Patient care, (3) Interpersonal and Communication skills, (4) Professionalism, (5) Practice-based learning and improvement, and (6) System-based practice [3]. In the United Kingdom, the General Medical Council defines three basic competencies: (1) Doctor as a scholar and a scientist, (2) Doctor as a practitioner, and (3) Doctor as a researcher [4, p. 647]. In our opinion, the framework designed by the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada (RCPSC) is one of the best developed and many-faceted. It comprises a wide range of roles that a doctor constantly adopts in their practice [5]: (1) Medical expert (i.e., the central competence); (2) Communicator (skills to collect information from patients and build relationships); (3) Collaborator (the ability to work as a part of team together with other healthcare professionals); (4) Manager (managerial skills aimed at developing the high-quality healthcare setting); (5) Health advocate (doctor’s aspiration to improve health in individual patients and in communities at large); (6) Scholar (doctor’s lifelong education and research work); Professional (ethical aspects of doctor’s behaviour).

The purpose of this combination is to form in future doctors the skill of solving unconventional professional tasks, to foster creative thinking that can realize the humanistic principle: “treat the patient, not the disease” [1].

As one can observe, for modern specialists it is not enough to possess the information; it is necessary to know how to use it and thus form the new knowledge. The system of higher education should prepare specialists who are able to handle large amounts of information, constantly improve themselves, and use the advanced world experience in their practice. As to the training of future doctors, their professionalism, in addition to high-level special medical training, must include the capacity for continuous improvement, research and dedication; communication skills with patients. Professional competence is an integral part of training future doctors, which leads to the ability to solve health problems using the knowledge and professional experience [6].

In its turn, higher medical education is twofold in nature: on the one hand – it is the process of mastering the professional qualification in accordance with the specialty, on the other – it constitutes an integral part of healthcare system. Training future doctors in this context is a challenging integration of the specific features of medical education, current trends in health care practice and international experience in reforming this area. Given the above, it is necessary to unify the terminology with international standards and adjust medical education to the appropriate level. Gradual changes are included in the standards of higher medical education as well. Direction of training at medical universities is healthcare, and during the second and third levels of higher education, the list of specialties narrows, and the “former” specialties pass into the category of specializations. Such reforms in medical education are aimed at European standards, and they should not just formally change the curriculum, but promote the transition from the traditional model of higher medical education to the personality-oriented model. This model is a creative combination of competence and activity approaches in education.

Quality of doctor’s training largely depends on the professionalism of teachers, the use of modern instruction technologies and engaging students in research work (student scientific societies, academic groups, and individual research projects). Regarding the professionalism of teachers, it is advisable to mention the ability to comprehensively influence all components of professional competence in students using the latest technologies. On the basis of the analysis of instruction approaches, we have developed the model of professional competence (Fig. 1). Its components include providing the students with motives and personal goals, gaining deontological knowledge, implementation of reflective behaviour, development of clinical thinking, enriching the terminological vocabulary of healthcare, mastering information and communication technologies (ICT), developing readiness for professional practice. The combination of motives and the issue of students’ motivation in this list are of particular importance.

An important step is the problem of determining the motive of entering a higher medical educational institution, in order to determine professional orientation of medical students and motivation to acquire knowledge. In this

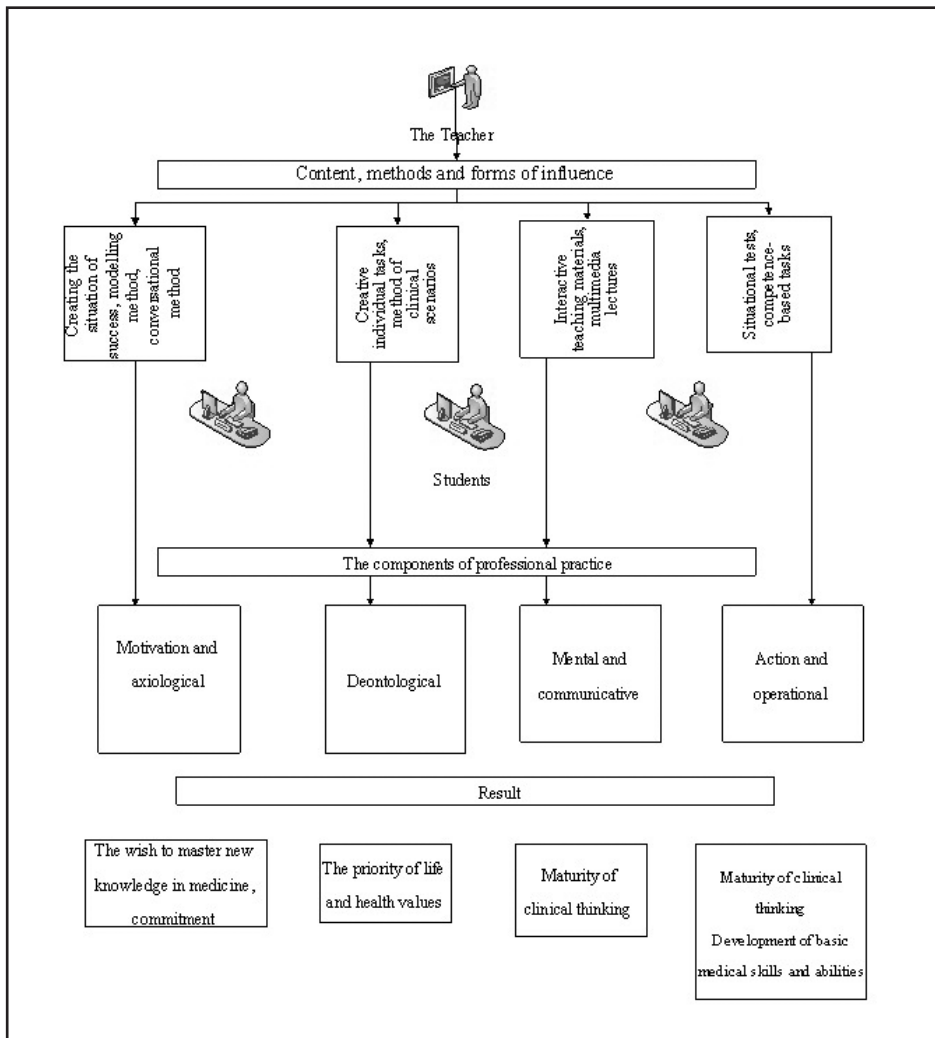


Fig. 1. Model of developing the professional competence of medical students

paper, we applied the method of determining the students' motivation developed by T. Ilyina. When processing the results of the survey, which involved over 120 respondents (students of Medical faculties No.1 and No.2, Dental faculty and College of Medicine) it has been found that only 30% of respondents are satisfied with the choice of profession.

Many students enter higher medical education for a variety of reasons: family tradition, advice of relatives and friends, good knowledge in profiling subjects. But none of them can guarantee the successful mastering of the curriculum or quality professional work in the future. Ultimately, the basic condition for student's development into an expert is an appropriate level of education, and to some extent the desire to become a doctor [7]. During the survey, it has also been found that along with professional and scientific motives (the acquisition of knowledge and its application in practice), prestigious and pragmatic reasons – to gain material benefit, to have a prestigious job and gain useful contacts – were also critical for students. That is why, a large number of students do not seek new knowledge, and do not aspire to communicate with people and improve themselves professionally.

DISCUSSION

Certain difficulties arise when teaching social and human sciences. Non-core subjects often involve lack of interest in learning the material. The teachers face a complex task of interpreting the humanitarian level “people and their health” (social, economic, psychological, educational, spiritual and moral aspects). Thus, a specific kind of niche for teaching science in medicine is formed. For instance, in the study of economic theory by medical students, the formation of certain key competencies is effectively performed, including:

- 1) training – to develop practical skills and gain professional work experience in the specialty. In particular, the analysis of external market of healthcare system by economics methods will help to determine what is appropriate to develop in the country and what is better to import, involving both tangible assets (equipment, medications and facilities) and direct services. Using methodological apparatus of economic theory in the healthcare and medical care, one can resolve the issues of providing medical care in the rational use of limited resources in the most optimal way;

- 2) social – understanding the social significance of the chosen profession, social and economic processes in the medical industry, changes in the healthcare system, the dynamics of costs, volume of services provided, and staff time, which will help to develop the adequate policy management of the sector;
- 3) information and communication – the ability of students to navigate the information space, work with electronic information sources, means of universal information technologies, the ability to search, process, and remember the important information;
- 4) general cultural – formation of economic culture and economic thinking of future physicians.

Developing these competencies is performed by using one's own set of tests, multimedia lectures, and action approach to ensure the practical application of knowledge.

The choice of teaching materials and educational technologies in teaching clinical, medical, biological, anatomical and physiological subjects is wide enough. Teachers around the world actively use interactive educational tools on the basis of different learning platforms. The advantage of such means is the possibility of distance learning, joint research activities, accounting and control of personal criteria of the educational process, the ability to teach students from diverse groups both in the classroom and in extracurricular setting. Many of these tools are developed by teachers from different countries on the basis of Blackboard Learn commercial development. Web-services by Blackboard Company prevent plagiarism using SafeAssign software, which enables teachers to promote among students the understanding of importance of academic integrity and authorship. Integration with the platform Facebook is also effective, since it provides access to the curriculum information, updates, lists and alerts, and the ability of social learning within the interface of Facebook. In Ukraine, these technologies just begin to be implemented and professional medical education still has many unresolved issues. Therefore, the search of new methods for improving the professional competence of doctors involving advanced technologies is still in progress.

CONCLUSIONS

The competence-based approach to teaching students involves mastering the professional competence by future specialists during their training and is implemented in the system of teaching and educational work using instruction techniques and interactive learning tools. To increase the motivation of students to professional self-improvement, it is necessary to relate the curriculum material to future medical activity, to ensure the novelty of teaching material, to simulate problem-solving situations. The formation of professional competence in future doctors should be influenced since the first year of study. The best choice of instruction tools can be a modular program of educational material, the use of professional interactive materials, and the use of ICT in education.

REFERENCES

1. Khomenko K. P. Formuvannya profesinyoyi kompetentnosti maybutnikh likariv. Humanitarnyy visnyk Pereyaslav-Khmel'nyts'koho derzh. Ped. U-tu im. Hryhoriya Skovorody. 2015;Dod. 1 do Vyp. 36.Tom II (62):321–330.
2. Frank J. R., Mungroo R., Ahmad Y., Wang M., De Rossi S., Horsley T. Toward a Definition of Competency-Based Education in Medicine: A Systematic Review of Published Definitions. *Medical Teacher*. 2010;No32(8):631–637.
3. Iobst W.F., Caverzagie K. J. Milestones and Competency-Based Medical Education. *Gastroenterology*. 2013; 145(5):921–924.
4. Harris P., Snell L., Talbot M., Harden R. M. Competency-Based Medical Education: Implications for Undergraduate Programs. *Med Teach*. 2010;32(8):646–650.
5. Frank J.R., Snell L.S., Cate O.T., Holmboe E.S., Carraccio C., Swing S.R. Competency-Based Medical Education: Theory to Practice. *Medical Teacher*. 2010;No32:638–645.
6. Filonenko M.M. Psykhohohiya osobystisnoho stanovlennya maybutn'oho likarya: monohrafiya. Kyiv: Tsentr uchbovoyi literatury;2015:332.
7. Nikitin V.A. Sotsial'naya rabota: problemy teorii i podgotovki spetsialistov. Uchebnoye posobiye. M.: Moskovskiy psikhologo-sotsial'nyy institut;2002:158.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Yuliia Lysanets

15 B Davydovskiy Lane, Ap. 21,

36004 Poltava, Ukraine.

e-mail: julian.rivage@gmail.com

Nadesłano: 20. 09. 2016

Zaakceptowano: 25. 01. 2017

ZARZĄDZANIE RYZYKIEM ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH JAKO PROCES WSPOMAGAJĄCY JAKOŚĆ W SZPITALU – WYBRANE PRZYKŁADY EUROPEJSKIE

RISK MANAGEMENT OF HOSPITAL INFECTIONS AS A SUPPORTING TOOL FOR THE IMPROVEMENT OF HOSPITAL QUALITY – SOME EUROPEAN EXAMPLES

Mateusz Sitek¹, Izabela Witczak², Dorota Kiedik^{2,3}

¹WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH, WROCŁAW, POLSKA

²ZAKŁAD EKONOMIKI I JAKOŚCI W OCHRONIE ZDROWIA, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH, WROCŁAW, POLSKA

³ZAKŁAD ORGANIZACJI I EKONOMIKI OCHRONY ZDROWIA ORAZ SZPITALNICTWA, NARODOWY INSTYTUT ZDROWIA PUBLICZNEGO- PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Zapobieganie zakażeniom szpitalnym i monitorowanie ich jest jednym z głównych filarów bezpieczeństwa w każdej placówce medycznej. Wpływa to na jakość świadczonych usług oraz pomaga minimalizować straty ekonomiczne powstałe na skutek wystąpienia zakażeń (np.: przedłużone hospitalizacje, kosztowne antybiotykoterapie, koszty odszkodowań sądowych). Zakażenia szpitalne występują w każdej placówce medycznej, w szpitalach pod względem ryzyka zakażeń w porównaniu do innych podmiotów leczniczych występuje większe zagrożenie środowiskowe (liczba hospitalizacji na jedno łóżko, ilość środków dezynfekcyjnych, itp.). Liczba i zróżnicowana kategoria zatrudnienia personelu medycznego i pomocniczego, który powinien spełniać określone standardy w zakresie zapobiegania zakażeniom szpitalnym, ma wpływ na częstość występowania zakażeń. Nie da się wyeliminować zakażeń szpitalnych, można natomiast je ograniczać stosując odpowiednie środki zaradcze, począwszy od monitorowania poprzez stosowanie metod zarządzania ryzykiem, które są jednym z elementów wspomagających poprawę jakości w podmiotach medycznych. Zakażenia szpitalne są zagrożeniem nie tylko dla pacjentów, ale również dla pracowników narażonych na ryzyko tzw. ekspozycji zawodowej. Kompleksowe podejście uwzględniające elementy czynnego nadzoru i rzeczywistego monitoringu może przyczynić się do minimalizacji ryzyka wystąpienia zakażeń wewnątrzszpitalnych.

SŁOWA KLUCZOWE: ryzyko, jakość, zakażenia szpitalne.

ABSTRACT

Prevention and control of nosocomial infections is one of the main pillars of security in each medical facility. This affects the quality of services and helps to minimize the economic losses incurred as a result of such infections. (Prolonged hospitalization, expensive antibiotic therapies, court costs of damages). Nosocomial infections occur in every medical facility in the hospitals in terms of risk of infection compared to other medicinal entities are at greater risk of environmental (number of hospitalizations for one bed, the amount of disinfectants, etc.). The number and diverse category of employment of medical and auxiliary, which should meet certain standards for the prevention of hospital infections, has an impact on the incidence of infection. It is impossible to eliminate hospital-acquired infections, but can be limited by appropriate measures, ranging from monitoring through the use of risk management methods, which are one of the elements supporting the improvement of the quality of medical entities. Hospital infection is a threat not only for patients but also for workers exposed to the risk of so-called occupational exposure. A comprehensive approach including elements of active surveillance and effective monitoring can help to minimize the risk of nosocomial infections.

KEY WORDS: risk, quality, nosocomial infections.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 105-111

WSTĘP

Zakażenia szpitalne oraz ryzyko, które ze sobą niosą, to nieodzowny element funkcjonowania placówek medycznych zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Zakażenia nabyte podczas hospitalizacji pacjentów są związane bezpośrednio z wykonywaniem procesów diagnostycznych oraz terapeutycznych i stanowią dla szpitali duże wyzwanie zarówno

organizacyjne, jak i finansowe. Jak słusznie zauważa E. Skrzypek, koszty jakości to termin zawierający wszystkie koszty poniesione przy wytwarzaniu odpowiedniej jakości produktu lub usługi. W takim rozumieniu obejmują one koszty profilaktyki, błędów wewnętrznych, koszty związane z przekroczeniem wymagań klientów oraz wynikające z utraconych korzyści [1]. Wdrożenie sprawdzonych stan-

Tabela I. Statystyki porównawcze zakażeń szpitalnych w Polsce i Europie.

Dane ECDC	Polska	Europa
Liczba hospitalizacji	7 419 229	90 444 202
Średni % raportowanych zakażeń	4,2%	3,5%
95% (CI) raportowanych zakażeń	2,7-6,2%	2,2-5,8%
Średnia liczba osób zakażonych	308 462 osoby	3 200 021
95% (CI) osób zakażonych	201 192 – 459 028 osób	1 948 862 – 5 234 253 osób

Źródło: Opracowanie własne na podstawie raportu Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) „Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012” s. 11, 26.

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> (dostęp na dzień 7.04.2016)

dardów medycznych, ekonomicznych i organizacyjnych dotyczących profilaktyki zakażeń szpitalnych wymaga od personelu medycznego szerokiej wiedzy z dziedziny epidemiologii i mikrobiologii, a także umiejętności poprawnego i skutecznego zarządzania ryzykiem i jakością. Jeszcze do niedawna systemy zarządzania ryzykiem funkcjonowały tylko w poszczególnych segmentach rynku finansowego, tj. w ubezpieczeniach, bankowości, rynku kapitałowym itp. Wraz z postępującą globalizacją w procesie zarządzania szpitalami publicznymi coraz częściej pojawia się kwestia ryzyka decyzyjnego. Przyczyną są nowe wyzwania, związane z dynamicznym rozwojem i popytem na usługi szpitalne [2²].

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH W POLSCE I EUROPIE

Oszacowano, że w latach 2011–2012 w Europie wykrywano średnio 3 200 tys. zakażeń szpitalnych (tab. I). W Polsce podczas co 25 pobytu chorego w szpitalu dochodzi do zakażenia. Dla porównania w Europie dzieje się tak średnio w co 28 hospitalizacji. Z uwagi na starzejące się społeczeństwo oraz nagły przyrost chorych ze zdiagnozowanymi chorobami cywilizacyjnymi i przewlekłymi można przypuszczać, że te wskaźniki będą dalej drastycznie rosły. Warto również zaznaczyć fakt niskiego rozpoznawania zakażeń, a w konsekwencji jego raportowania. W Polsce średni odsetek raportowanych zakażeń waha się między 2,7–6,2%, gdy średnia europejska wynosi 2,2–5,8% [3³].

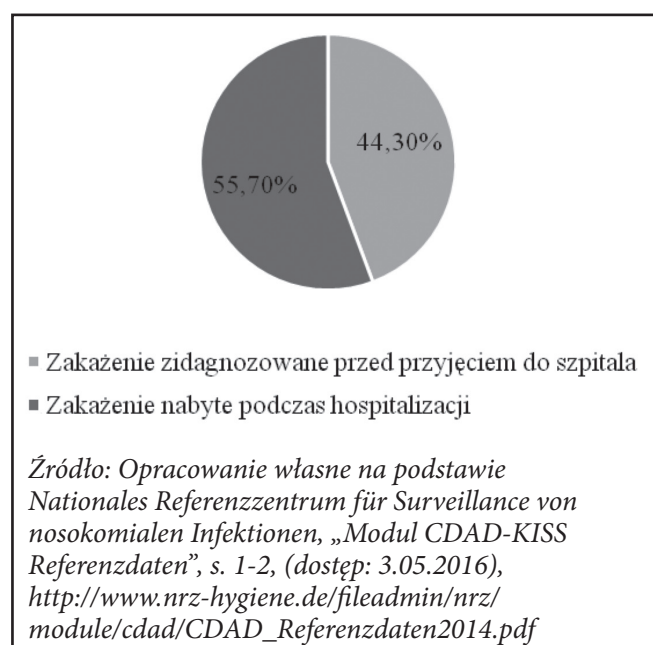
Zgodnie z wytycznymi WHO rozpoznawalność zakażeń szpitalnych powinna wahać się pomiędzy 5 a 10%. Średnia wartość oszacowana przez WHO to 8,7%. Im wyższy współczynnik rozpoznawalności zakażeń szpitalnych, tym lepiej świadczy to o poziomie stanu sanitarno-epidemiologicznego danej jednostki. Placówki, w których wskaźnik ten pozostaje niski bądź wcale nie istnieje, nie przykładają należytej uwagi do tego zagadnienia lub je po prostu ignorują [44].

W dokumencie opublikowanym w 2016r. przez Ministerstwo Zdrowia pt. „Mapy potrzeb zdrowotnych” zapisano, że w 2014 roku w całej Polsce średnia wartość współczynnika zakażeń wewnątrzszpitalnych wyniosła 0,93%. Przy czym najwyższą wartość odnotowano w województwie

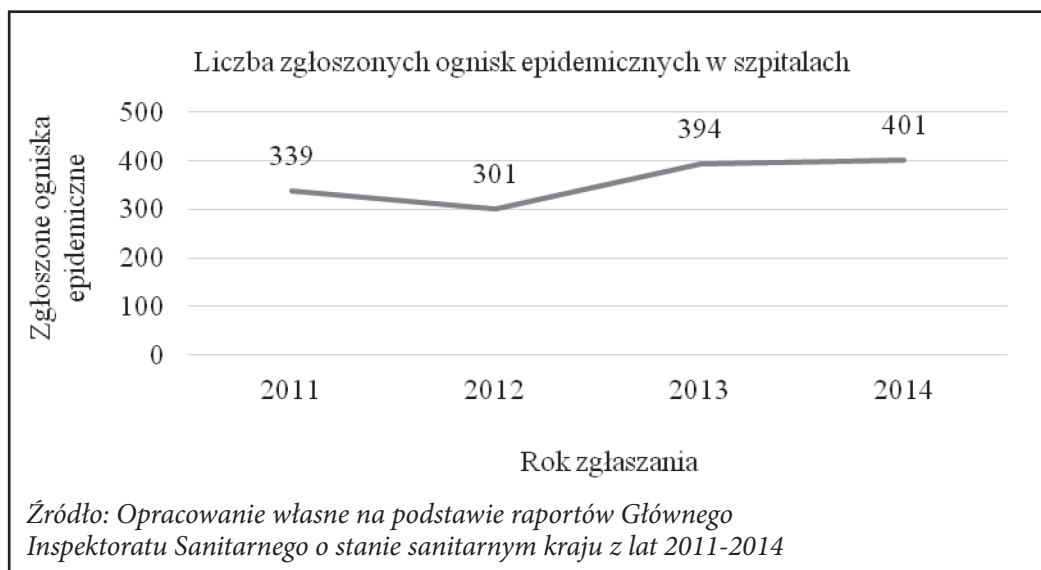
świętokrzyskim (1,49%), a najniższą w województwie podlaskim (0,58%) [55].

Institut Roberta Kocha szacuje, że co roku w Niemczech dochodzi od 400 do 600 tysięcy zakażeń szpitalnych, z czego 15 tysięcy kończy się zgonem pacjenta. Z kolei Towarzystwo ds. Higieny Szpitalnej w Niemczech szacuje, że problem ten dotyka 800 tys. – 1,2 mln. hospitalizowanych, a u 20–30 tys. zakażenie staje się przyczyną zgonu chorego. Do patogenów najczęściej wywołujących zakażenia szpitalne w Niemczech należy gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), który odpowiada za 11% wszystkich infekcji rejestrowanych w kraju. Szacuje się, że co roku około 55 tys. pacjentów jest zakażonych tą bakterią [66].

W roku 2014 w Niemczech doszło do 25361 zakażeń *Clostridium difficile* w stacjonarnych placówkach opieki medycznej. Ponad połowa z nich wystąpiła podczas hospitalizacji pacjenta, a pozostałe 44% zostało zdiagnozowanych w momencie przyjęcia pacjenta do szpitala (ryc.1). Z danych wynika również, że średnio 5 pacjentów na 1000 zostało zakażonych tym patogenem. W porównaniu z rokiem 2013



Ryc. 1. Zakażenie *Clostridium difficile* według momentu nabycia



Ryc. 2. Zgłoszone ogniska epidemiczne w szpitalach w latach 2011–2014.

liczba pacjentów dotkniętych tym zakażeniem zwiększyła się o 2427 przypadków, co stanowi wzrost o 10,5%.

W Polsce, na przestrzeni lat 2011–2014, zaobserwowano wzrost zgłoszonych ognisk epidemicznych. Największy odnotowano w latach 2012–2013, gdy odsetek ten zwiększył się o 23,6% z 301 do 394 odnotowanych ognisk epidemicznych w szpitalach. Natomiast w następnym roku (2014) odsetek ten wzrósł o 1,8% w stosunku do 2013 roku (ryc. 2). Do takiej sytuacji mogła przyczynić się skuteczniejsza zgłaszalność, rozpoznawalność zakażeń, jak również dokładniejsza diagnostyka laboratoryjna, która umożliwia ich wczesne rozpoznawanie [7].

Z Raportu Głównego Inspektora Sanitarnego za lata 2011–2014 wynika, że bakteria *Clostridium difficile* w latach 2012–2014 była najczęściej rozpoznawanym i zgłaszanym ogniskiem epidemicznym w szpitalach [8]. Obserwowany trend wykazuje tendencję wzrostową, co przekłada się na konieczność podejmowania skutecznych działań, które umożliwią rozpoznanie ognisk w placówkach medycznych. Główny Inspektorat Sanitarny zwraca uwagę, że *Clostridium difficile* w roku 2014 dotyczył już wszystkich województw. W roku 2013 ogniska te zostały zidentyfikowane w 15 województwach, poza województwem podlaskim, gdzie nie zaobserwowano żadnego ogniska wywołanego tym patogenem. Państwowa Inspekcja Sanitarna zwróciła również uwagę na konieczność opracowania niezbędnych procedur postępowania z *Clostridium difficile*, w tym także poprawę warunków izolacji pacjenta, wzmożonego nadzoru nad firmami zapewniającymi czystość w placówkach medycznych, jak również możliwość wykonywania badań w celu wykrycia *Clostridium difficile* u wszystkich pacjentów narażonych na czynniki ryzyka, również u tych z występującą biegunką.

SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ I RYZYKIEM W SZPITALU

Działalność podmiotów leczniczych należy do tych o specyficznym etosie, obciążona istotnymi oczekiwaniami społecznymi, których przedmiotem jest zdrowie i życie

ludzkie. Na zarządzających spoczywa z jednej strony odpowiedzialność ekonomiczna jak i odpowiedzialność społeczna – podtrzymywanie stabilnych relacji ze swoim otoczeniem społecznym, których istotnym aspektem jest bezpieczeństwo pacjentów i personelu medycznego [9]. Istotną częścią usług zdrowotnych jest bezpieczeństwo i zaufanie, których utrzymanie jest możliwe przy zapewnieniu odpowiedniej jakości wynikającej z systemu zarządzania jakością, który powinien być fundamentem zarządzania każdym podmiotem leczniczym.

Zarządzający podmiotami leczniczymi muszą mieć świadomość, że nawet perfekcyjnie działający system zarządzania jakością w jednostce nie jest w stanie zapobiec czy wyeliminować ryzyka związanego z działalnością podmiotu leczniczego. Zawsze może wystąpić zdarzenie, które zaburzy nawet idealnie funkcjonujący system. Ważne, aby w takiej sytuacji znaleźć mechanizmy, które zapobiegą całkowitej destabilizacji szpitala. Działanie w warunkach ryzyka polega m.in. na eliminacji kolejnych wydarzeń, które mogą doprowadzić do serii niekontrolowanych szkód dla jednostki, a przede wszystkim dla pacjentów. Przykładami takich szkód-katastrof mogą być: zamknięcie całych oddziałów z powodu zakażeń, poważne uszczerbki na zdrowiu leczonych pacjentów, utracony kontrakt. Kolejnym, bardzo istotnym elementem zarządzania ryzykiem jest wyeliminowanie drobnych, ale powtarzalnych zdarzeń (np. zakażeń szpitalnych), które konsekwentnie wyniszczają podmiot, jego reputację i zagrażają bezpieczeństwu ekonomicznemu. Systematycznie powtarzające się błędy z pozoru i na pierwszy rzut oka drobne, mało istotne mogą generować większe i poważne zagrożenia dla organizacji. Zarządzanie ryzykiem polega na świadomym zapobieganiu obu tym rodzajom zdarzeń: tym dużym identyfikowanym jako katastrofy oraz tym drobnym, które możemy określić jako „bomby z opóźnionym zapłonem” [10].

W celu skutecznego zarządzania ryzykiem zakażeń niezbędne jest wypracowanie mechanizmów działania w obu tych obszarach zapobiegania skutkom katastrof, a przede

Tabela 2. Wybrane normy jakości i standardy odnoszące się do zarządzania ryzykiem.

Lp	Nazwa Normy	Wybrane wymagania w aspekcie systemów zarządzania bezpieczeństwem i ryzykiem .
1	ISO 9001:2015 System zarządzania jakością – wymagania	Norma ta jest uniwersalną i ma zastosowanie w wielu branżach w tym w opiece zdrowotnej. Nowelizacja normy z 2015 roku wprowadziła elementy zarządzania ryzykiem, tj. oparcie zarządzania procesowego na zarządzaniu ryzykiem i prowadzenia oceny i pomiarów ryzyka. Kolejne zmiany to rozwój kompetencji personelu poprzez zarządzanie wiedzą, zwiększenie zaangażowania kierownictwa w zakresie przywództwa i komunikacji, określanie szans i zagrożeń związanych z prowadzoną działalnością, wzmocnienie znaczenia monitorowania i pomiaru wymagań w odniesieniu do ryzyka i efektywności systemu jakości
2	EN 15224:2012 System Zarządzania jakością w ochronie zdrowia	Według tej normy system zarządzania jakością powinien uwzględniać zarządzanie ryzykiem w całej organizacji. Norma wymaga oceny ryzyka przy planowaniu opieki medycznej, szkolenia z zakresu bezpieczeństwa pacjenta i zarządzania ryzykiem, komunikacji interpersonalnej i działań z zakresu oceny ryzyka oraz wszelkich zdarzeń niepożądanych; zarządzanie ryzykiem klinicznym jest kluczowym elementem w systemie zarządzania jakością. Ryzyko kliniczne oznacza ryzyko, które może mieć negatywny wpływ na wyniki jednego z wymagań jakości, w tym: efektywność, bezpieczeństwo, dostępność, terminowość, łatwość dostępu, ciągłość opieki, poszanowanie wartości pacjenta
3	Standard MIR – Managing Infection Risk Standard, (Standard Zarządzania Ryzykiem Zakażeń)	Standard MIR umożliwia organizacjom opieki zdrowotnej poprawę funkcjonowania poprzez adaptację uznanych, dobrych praktyk w obrębie zarządzania ryzykiem zakażeń. Standard oparty jest na 18 elementach związanych ze wszystkimi obszarami projektowania, funkcjonowania i zarządzania placówkami opieki zdrowotnej. Standard ten ukierunkowany jest na definiowanie ryzyka zakażeń, wdrażanie efektywnych mechanizmów identyfikujących, oceniających i zarządzających tym ryzykiem

Opracowanie własne na podstawie: Norma ISO 9001:2015 – Systemy Zarządzania Jakością – Wymagania, Norma PN-EN 15224:2013, Standard DNV-DS-HC401, Standard zarządzania ryzykiem zakażeń, MIR – Managing infection risk standard, 2014 r., Wersja 1.0 PL.

wszystkim wypracowania w jednostce świadomości zapobiegania drobnym powtarzalnym błędom.

W orzecznictwie sądowym podkreśla się, że „zakład leczniczy jest zobowiązany do dołożenia należytej staranności w celu ochrony pacjentów przed niebezpieczeństwem zakażenia chorobą zakaźną. Jeżeli naruszenie tego obowiązku powoduje zwiększenie ryzyka infekcji, z którym łączy się choroba zakaźna pacjenta, zakład leczniczy ponosi odpowiedzialność za doznaną przez pacjenta szkodę [11¹¹].

W piśmiennictwie niemieckim ryzyko określone zostało jako „łuk fali do sukcesów” (*Bugwelle des Erfolgs*), co wskazuje na fakt, iż ryzyko i zarządzanie nim można przełożyć na sukces, pod warunkiem, że organizacja, która zechce je zminimalizować, najpierw świadomie je zaakceptuje [12¹²].

W definicji WHO zarządzanie ryzykiem określane jest jako działanie mające na celu zapobieganie, usunięcie lub zminimalizowanie występowania szkód (ryzyka) w odniesieniu do bezpieczeństwa pacjenta. Zmniejszenie pojawiania się niepożądanych szkód związanych z opieką medyczną powinno odnosić się do aktualnej wiedzy medycznej, dostępnych środków (zasobów) zarówno tych materialnych, jak i finansowych [13¹³].

Bardzo niebezpieczne jest lekceważenie ryzyka. Ma ono bowiem tendencję do zmiany w zależności od działań podejmowanych w szpitalu. Istotne jest również, aby ryzyko zostało wcześniej wykryte, zanim przyczyni się do spowodowania szkód w placówce medycznej.

Bezpieczeństwo pacjenta stanowi obecnie integralną część procesu zarządzania jakością.

Podnoszenie jakości i poprawa bezpieczeństwa pacjentów poprzez wdrażanie systemów zarządzania jakością jest jedną z lepszych form do zapewnienia opieki zorientowanej na pacjenta. Dzięki połączeniu standardów jakości i zasad zarządzania ryzykiem z określonymi wymogami środowiska fizycznego i klinicznego powstała nowa możliwość tworzenia kultury bezpieczeństwa dla pacjentów i personelu.

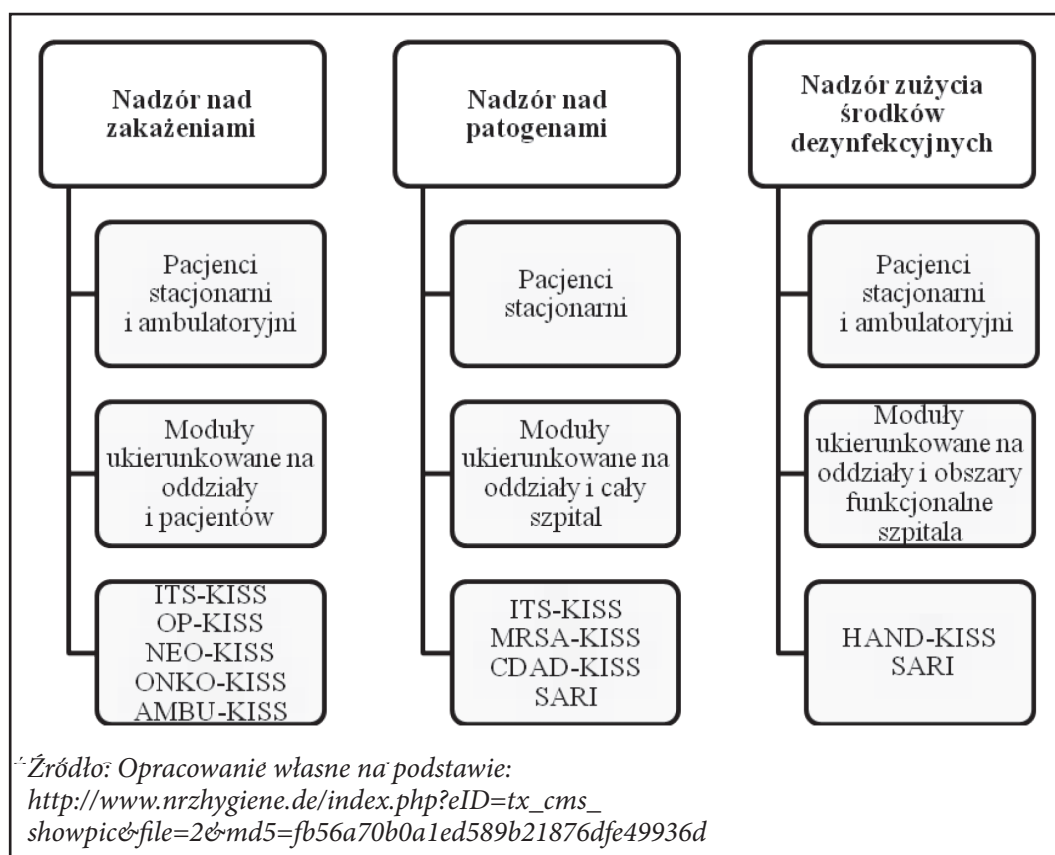
ZARZĄDZANIE RYZYKIEM ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH W NIEMCZECH

Ustawa z dnia 20.07.2000 o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi (*Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. Infektionsschutzgesetz – IfSG*) jest jednym z podstawowych aktów prawnych w Niemczech, który dotyczy tego aspektu [14¹⁴]. Cel powyższej ustawy to wykrywanie we wczesnym stadium i zapobieganie rozprzestrzenianiu się chorób zakaźnych u ludzi w tym zakażeń szpitalnych. Ustawa nakazuje także, aby wszelkie urzędy w kraju i poszczególnych landach, w tym także wspólnoty lekarzy, szpitale, instytuty naukowe, jak również inne urzędy o funkcjach medycznych, zobowiązały się do wzajemnej współpracy w tym zakresie. Artykuł 4 ustawy reguluje zadania i obowiązki Instytutu Roberta Kocha, do których należy:

Tabela 3. Moduły systemu KISS z ich przeznaczeniem.

Moduł	Przeznaczenie
AMBU-KISS	Nadzór zakażeń miejsca operowanego
HAND-KISS	Nadzór nad zużyciem środków dezynfekcyjnych (higiena rąk)
ITS-KISS	Nadzór nad zakażeniami na oddziałach intensywnej opieki medycznej
MRSA-KISS	Nadzór nad zakażeniami szczepem MRSA
ONKO-KISS	Nadzór nad zakażeniami u osób z obniżoną odpornością (posocznica, zapalenia płuc)
NEO-KISS	Nadzór nad zakażeniami u noworodków
OP-KISS	Nadzór nad zakażeniami ran
CDAD-KISS	Nadzór nad zakażeniami <i>Clostridium difficile</i>
SARI	Nadzór nad stosowaniem antybiotyków i opornością patogenów na oddziałach intensywnej opieki medycznej

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/kiss> (dostęp: 3.05.2016)



Ryc. 3. Układ strukturalny modułów KISS.

- rozpoznawanie, zwalczanie oraz zapobieganie dalszemu rozprzestrzenianiu się chorób zakaźnych w tym zakażeń szpitalnych;
 - tworzenie bieżących analiz laboratoryjnych i epidemiologicznych z zakresu zakażeń szpitalnych i chorób zakaźnych;
 - opracowanie odpowiednich form profilaktyki dla poszczególnych chorób zakaźnych w tym zakażeń szpitalnych;
 - określenie i wytyczenie norm dotyczących informowania, zapobiegania, rozpoznawania oraz zwalczania chorób zakaźnych;
 - ustalenie i wdrożenie odpowiednich działań z zakresu stosowania antybiotykoterapii w przypadku wystąpienia zakażeń szpitalnych;
 - pełnienie stałego nadzoru epidemiologicznego w placówkach medycznych.
- W art. 23 ustawy o zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych u ludzi (IfSG) wyszczególnione zostały dwie komisje powołane przez Instytut Roberta Kocha. Pierwszą z nich jest komisja higieny szpitalnej i profilaktyki chorób zakaźnych (KRINKO – *Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention*). Do jej zadań należy m.in. opracowywanie zaleceń dotyczących profilaktyki

zakażeń szpitalnych, a także ustalanie norm organizacyjnych i strukturalnych co do higieny w szpitalach i innych placówkach medycznych. Ustawodawca niemiecki zwraca uwagę na konieczność systematycznej aktualizacji zaleceń, z uwzględnieniem aktualnych analiz epidemiologicznych oraz dostępnych danych przekazywanych przez Instytut Roberta Kocha (art. 23 ust. 1). Drugi powołany organ to komisja ds. zwalczania zakażeń szpitalnych (ART – Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie). Jej główne zadanie polega na określaniu i wprowadzaniu wytycznych dotyczących leczenia zakażeń, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji opornych na działanie antybiotyków. Wprowadzane metody leczenia powinny opierać się na nowatorskich zaleceniach dotyczących wiedzy z zakresu wykrywania, zapobiegania i monitoringu tych patogenów (art. 23, ust. 2)

System KISS (*Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System*) [10] służy do kompleksowego zbierania, analizy i interpretacji danych dotyczących zakażeń szpitalnych. Jest jedną z wewnętrznych form zapewnienia jakości w placówce medycznej [15]. Opracowano go w 1996 roku przez NRZ (*Nationales Referenzzentrum für Surveillance von Nosokomialen Infektionen*) powołane przez Instytut Roberta Kocha. Aktualnie system KISS obejmuje w Niemczech ponad 800 szpitali i 586 oddziałów intensywnej opieki medycznej [16]. Dane zbierane w tym systemie pochodzą z oddziałów szpitali biorących udział w projekcie. Informacje te gromadzone są w formie danych referencyjnych. Aby zwiększyć wiarygodność danych, a tym samym skuteczność nadzoru, skupiono się na poszczególnych obszarach ryzyka związanego z infekcjami szpitalnymi. Warto podkreślić, że placówka medyczna ma możliwość dokonania wyboru modułu KISS w zależności od indywidualnych potrzeb. Jedynym koniecznym wymogiem jest ukończenie przez placówkę kursu wstępnego obejmującego metodologię szczegółowości zapisu oraz zrozumienie treści w nim zawartych. Wszystkie instytucje medyczne, które korzystają z tego systemu, realizują politykę bezpieczeństwa pobytu pacjenta w szpitalu.

W tabeli 3 przedstawiono wybrane moduły systemu KISS wraz z ich przeznaczeniem.

W systemie KISS można wyróżnić 3 podstawowe elementy nadzoru obejmujące: nadzór nad zakażeniami, nadzór nad patogenami oraz nadzór nad zużyciem środków dezynfekcyjnych. Dobór odpowiedniego modułu powinien zostać uprzednio gruntownie przeanalizowany pod względem obszaru, którego będzie dotyczyć. Na rysunku poniżej przedstawiono schemat układu strukturalnego modułów KISS (ryc. 3).

WNIOSKI

Przedstawiona przez autorów tematyka zarządzania ryzykiem zakażeń szpitalnych pokazuje, że są one jednym z istotniejszych problemów, z którymi borykają się placówki medyczne. Niestety dane statystyczne w Polsce są zaniżone, gdyż większość infekcji nie jest odnotowywana lub zostaje pomijana. Brakuje również

pełnego, ogólnopolskiego systemu, który umożliwiłaby ich stały monitoring i analizę, np. na przykładzie rozwiązań w Niemczech. Wydaje się koniecznym w Polsce opracowanie i wdrażanie w placówkach medycznych ogólnopolskich projektów, mających na celu redukcję zakażeń szpitalnych, co w konsekwencji przyczyni się do ograniczenia szkód u pacjentów i podmiotów leczniczych. Nieodzownym w tym aspekcie muszą być systematycznie zbierane dane, stały monitoring, a następnie analiza i działania korygujące i zapobiegawcze. Warto zaznaczyć, że w Polsce problematyka zarządzania ryzykiem zakażeń szpitalnych pozostaje nadal słabo doceniana, co skutkuje niską ich wykrywalnością. System zarządzania ryzykiem zakażeń powinien stać się nieodłączną częścią systemu nadzoru i zarządzania jakością, która funkcjonuje w danej placówce. Jego budowa zależy od rozmiaru, zakresu, a także rodzaju prowadzonej działalności. Istotne jest również, aby zarząd organizacji precyzyjnie określił cele wyznaczone temu systemowi, a także sam zaangażował się w poprawę wyników działalności szpitala w odniesieniu do zagrożeń, jakim są zakażenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Skrzypek E. Jakość i efektywność. Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie- Skłodowskiej, Lublin 2002, 232-233.
2. Bober B. Metody analizy i oceny uwarunkowań ryzyka decyzyjnego w zarządzaniu procesem świadczenia usług w szpitalach publicznych. Wydawnictwo Wyższej Szkoły Bankowej w Poznaniu, Poznań 2013. 11-12
3. European Centre for Disease Prevention and Control, Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, Stockholm: ECDC; 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
4. Sierocka A, Cianciara M. Monitorowanie zakażeń szpitalnych. *Probl Hig Epidemiol* 2010;91(2):323-328.
5. <http://www.mz.gov.pl> (data dostępu 3.01.2017)
6. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gemeinsam Getragen von RKI und Destatis Gesundheit in Deutschland, Berlin 2015, 91-92. <http://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf#PAGE=93> (dostęp 4.05.2016).
7. Główny Inspektorat Sanitarny, Stan sanitarny kraju 2014, http://gis.gov.pl/images/kafelki/stan_sanitarny_kraju.pdf,
8. Główny Inspektorat Sanitarny, Stan sanitarny kraju 2014, http://gis.gov.pl/images/kafelki/stan_sanitarny_kraju.pdf
9. Opolski K., Waśniewski K., Zarządzanie jakością i ryzykiem w usługach zdrowotnych, CeDeWu Sp. zo.o., Warszawa 2011, s.27-28
10. Opolski K., Waśniewski K., Zarządzanie jakością i ryzykiem w usługach zdrowotnych, CeDeWu Sp. zo.o., Warszawa 2011, s.28
11. Wyrok Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 14 października 1992r. Sygn. akt I ACr 374/92 OSA Kr II, poz.44
12. Zapp W (ed.). Risikomanagement in Stationären Gesundheitsunternehmungen: Grundlagen, Relevanz und Anwendungsbeispiele aus der Praxis, Wydawnictwo Medhochzwei, 2011, 281.
13. Dückers M, Faber J, Cruisberg R, Grol L, Schoonhoven M. Wensing, Safety and risk management in hospitals. The Health Foundation, Londyn 2009, 11-12 <http://www.health.org.uk/sites/default/files/SafetyAndRiskManagementInHospitals.pdf>, (dostęp: 29.04.2016).

14. Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 6a des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2229) geändert worden ist
15. Geffers Ch, Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-Resistant Organisms in Germany – Epidemiological Data From KISS (The Hospital Infection Surveillance System), Institut für Hygiene und Umweltmedizin und Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Dtsch Arztebl Int 2011; 108(6):87-93. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/80709> (dostęp: 3.05.2016)
16. Geffers Ch, Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-Resistant Organisms in Germany – Epidemiological Data From KISS (The Hospital Infection Surveillance System), Institut für Hygiene und Umweltmedizin und Nationales Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Dtsch Arztebl Int 2011; 108(6):87-93. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/80709> (dostęp: 3.05.2016)

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dorota Kiedik

Zakład Ekonomiki i Jakości w Ochronie Zdrowia,

Wydział Nauk o Zdrowiu UM,

ul. Kazimierza Bartla 5, 51-618 Wrocław

tel. +48 606 201 143

e-mail: d.kiedik@umed.wroc.pl

Nadesłano: 10.01.2017

Zaakceptowano: 30.01.2017

NIEDROŻNOŚĆ DRÓG ŻÓŁCIOWYCH – OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA, POSTĘPOWANIE

BILIARY ATRESIA – SIGNS AND SYMPTOMS, DIAGNOSIS, CLINICAL MANAGEMENT

Ewa Orłowska, Piotr Czubkowski, Piotr Socha

KLINIKA GASTROENTEROLOGII, HEPATOLOGII, ZABURZEŃ ODŻYWIANIA I PEDIATRII
INSTYTUT POMNIK CENTRUM ZDROWIA DZIECKA, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Niedrożność dróg żółciowych jest przewlekłą wrodzoną cholangiopatią, polegającą na postępującym włóknieniu wewnątrzwątrobowych oraz zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. W niedrożności dróg żółciowych zasadnicze znaczenie ma leczenie chirurgiczne. Wyniki zależą od wieku dziecka w momencie wykonania zabiegu i najlepsze są w pierwszych 2 miesiącach życia. Głównym zadaniem opieki pediatrycznej jest zatem szybka diagnostyka różnicowa i kwalifikacja do operacji, optymalne postępowanie pooperacyjne oraz wczesna kwalifikacja do transplantacji wątroby pacjentów o niepomyślnym przebiegu. W pracy omówiony został obraz kliniczny, diagnostyka oraz postępowanie terapeutyczne w niedrożności dróg żółciowych.

SŁOWA KLUCZOWE: cholestaza, zabieg Kasai, dzieci

ABSTRACT

Biliary atresia is a chronic cholangiopathy leading to progressive fibrosis of both intra- and extrahepatic bile ducts. The cause of the condition is unknown. Fundamental management of biliary atresia is surgical intervention and the outcomes of the treatment depend on the child's age with best results when performed within the first 2 months of life. Thus, the main role of pediatric healthcare is an urgent differential diagnosis and prompt qualification for the surgery, optimal postoperative management and early qualification for the liver transplantation in patients with persistent cholestasis. The authors discuss the clinical presentation, diagnosis and management of biliary atresia.

KEY WORDS: cholestasis, Kasai procedure, children

Wiad Lek 2017, 70, 1, 112-117

WSTĘP

Niedrożność dróg żółciowych (NDŻ) jest przewlekłą cholangiopatią, polegającą na postępującym włóknieniu wewnątrzwątrobowych oraz zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Częstość występowania choroby waha się w przedziale 5–32/100 000 żywych urodzeń. Jak do tej pory przyczyna choroby nie została ustalona, jednak bierze się pod uwagę głównie zaburzoną odpowiedź zapalną na czynniki infekcyjne (np. reowirus, rotawirus, cytomegalowirus) oraz predyspozycje genetyczne [1]. Podstawową metodą leczenia jest hepatoportoenterostomia metodą Kasai. Postęp w ostatnich latach dotyczy głównie optymalizacji opieki pooperacyjnej, a w szczególności oceny efektów farmakoterapii. Ma ona na celu poprawę odpływu żółci po zabiegu, zapobieganie zapaleniom dróg żółciowych oraz ograniczenie postępu choroby, która w zdecydowanej większości przypadków prowadzi do marskości wątroby i konieczności transplantacji.

Diagnostyka choroby wymaga wiedzy i zaangażowania pediatrów oraz neonatologów, natomiast leczenie jest prowadzone przez chirurgów, a następnie zachowawcza terapia jest prowadzona przez ekspertów hepatologów dziecięcych

we współpracy z pediatrami pracującymi w rejonie. Do tych grup czytelników kierujemy publikację. Praca koncentruje się na diagnostyce i leczeniu zachowawczym.

NIEDROŻNOŚĆ DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

ETIOLOGIA

Częstość występowania niedrożności dróg żółciowych (NDŻ) waha się między 5 a 32/100 000 żywych urodzeń z przewagą zachorowalności u dziewczynek [2–6].

Etiologia i mechanizmy patogenetyczne w NDŻ wciąż pozostają niewyjaśnione, a dotychczasowe wyniki badań praktycznie wykluczyły istnienie jednego czynnika odpowiedzialnego za rozwój choroby. Bierze się pod uwagę następujące czynniki: defekt morfogenezy, zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, proces autoimmunologiczny, etiologię wirusową, zaburzenia ukrwienia, uszkodzenie toksyczne [7–10].

Większość przypadków (80%) stanowi tzw. typ niemowlęcy, w którym w wyniku działania pewnego czynnika (np. wirusowego lub toksycznego) zostaje zapoczątkowana

destrukcyjna odpowiedź immunologiczna uszkadzająca drogi żółciowe.

Drugi typ choroby (20%) – embrionalny, związany jest najprawdopodobniej z defektem morfogenezy płodowej, być może przez mutacje w genach regulujących rozwój dróg żółciowych. W zależności od typu klinicznego proponowanych jest kilka mechanizmów uszkodzenia dróg żółciowych (I).

ROZPOZNANIE

Dziecko z cholestazą niemowlęcą zawsze wymaga pilnej diagnostyki różnicowej (II). Prezentacja kliniczna może być podobna w różnych chorobach cholestatycznych, a żadne z badań dodatkowych nie jest patognomoniczne dla NDŻ. Zazwyczaj stwierdza się żółtaczkę, odbarwione stolce, ciemne zabarwienie moczu i hepatomegalię. Takie objawy zawsze wymagają pilnego wyjaśnienia. U każdego noworodka z przedłużającą się żółtaczką powyżej 3 tygodni należy oznaczyć stężenie bilirubiny całkowitej z podziałem na frakcje [11]. W przypadku NDŻ stwierdza się hiperbilirubinemię z przewagą frakcji związanej, podwyższoną aktywność gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) – najczęściej powyżej 300 IU/L oraz aminotransferazy alaninowej (ALAT). Szczególnie należy zwrócić uwagę na kolor stolców, które w zdecydowanej większości przypadków są odbarwione, szare lub jasnożółte. Badania obrazowe nie rozstrzygają o rozpoznaniu NDŻ. Jako pierwsze wykonywane jest USG jamy brzusznej, celem oceny pęcherzyka żółciowego, wykluczenia torbieli dróg żółciowych lub wrodzonych wad w obrębie jamy brzusznej charakterystycznych dla NDŻ (III) [12, 13]. W badaniu scyntygraficznym brak jest pasażu żółci do jelit, jednak jest to obraz wysoce niespecyficzny i występuje również w innych chorobach cholestatycznych [14].

W niektórych przypadkach problematyczne może być różnicowanie z zespołem Alagille’a, w którym cechy charakterystyczne mogą pojawić się w późniejszym wieku, a obraz kliniczny jest podobny do NDŻ [15]. Szczególnie pomocna w razie wątpliwości jest przeszczątkowa biopsja wątroby, która uznawana jest za najczulsze badanie. Jej specyficzność sięga nawet 90–95% [16–18]. Typowy obraz histologiczny w przypadku NDŻ obejmuje proliferację przewodów żółciowych, kanalikowy i komórkowy zastój żółci oraz zapalenie i włóknienie wrotne [19, 20].

Wskazania do wykonania biopsji są odmienne w różnych ośrodkach i w przypadku typowego obrazu klinicznego można od niej odstąpić. Po wykluczeniu innych podstawowych przyczyn cholestazy niemowlęcej (II) ostateczne rozpoznanie jest potwierdzane na podstawie śródoperacyjnej oceny dróg żółciowych.

Wartość innych metod diagnostycznych, takich jak endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) oraz cholangiografia rezonansu magnetycznego (MRCP), jest dyskusyjna i ma zastosowanie tylko w niektórych ośrodkach hepatologicznych.

LECZENIE OPERACYJNE

Podstawą leczenia NDŻ jest zabieg chirurgiczny wprowadzony w 1959 roku przez Morio Kasai [21] i polegający na wszyciu

jelitowej pętli Roux-en-Y w miejsce po usuniętych pozostałościach dróg żółciowych we wnęce wątroby. Zespolenie wątrobowo-wrotno-jelitowe służy jako nowa droga odpływu żółci i daje szansę na odroczenie lub nawet uniknięcie konieczności transplantacji wątroby. W zależności od poziomu uszkodzenia dróg żółciowych wyróżnia się kilka typów anatomicznych, najczęściej jednak występuje całkowite zarośnięcie [22]. Wyniki leczenia korelują z wiekiem dziecka, a największe szanse na powodzenie są w przypadku gdy operacja jest przeprowadzona w ciągu pierwszych 8 tygodni życia. Można wówczas liczyć na skuteczne przywrócenie odpływu żółci i ustąpienie żółtaczki nawet u 60–70% operowanych dzieci [23]. Po 12. tygodniu życia wyniki leczenia zdecydowanie się pogarszają, jednak w niektórych przypadkach wiek dziecka nie przekreśla dobrego efektu zabiegu [24]. Podkreślić należy, że doświadczenie chirurgiczne jest istotnym czynnikiem determinującym odległe efekty leczenia, które powinno się odbywać wyłącznie w ośrodkach wykonujących przynajmniej 5 zabiegów rocznie [2].

Dzieci, u których dochodzi do normalizacji poziomu bilirubiny w pierwszych 3–6 miesiącach po zabiegu mają największe szanse na odroczenie lub uniknięcie transplantacji. Ostatecznie jest ona jednak konieczna w około 80% przypadków przed osiągnięciem dojrzałości, a NDŻ jest najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia wątroby (LTx) u dzieci. Aktualnie wyniki leczenia są bardzo dobre. Oczekiwane przeżycie 20-letnie sięga prawie 80% [2].

POSTĘPOWANIE POOPERACYJNE

Postępowanie pooperacyjne polega przede wszystkim na profilaktyce i leczeniu wstępującego zapalenia dróg żółciowych (WZDŻ), odpowiednim leczeniu żywieniowym i suplementacji witaminowej, obserwacji w kierunku rozwoju nadciśnienia wrotnego oraz wczesnej kwalifikacji do transplantacji wątroby pacjentów o niepomyślnym przebiegu.

STERYDOTERAPIA

Zdania na temat stosowania sterydów po operacji są podzielone. W jednym z nielicznych kontrolowanych badań z podwójną ślepą próbą, Davenport i wsp. [26] przeanalizowali grupę 73 dzieci z NDŻ po zabiegu Kasai. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała doustnie 2 mg/kg prednisonu od 7 do 21 dnia po operacji, następnie 1 mg/kg od 22 do 28 dnia po operacji, drugiej grupie zlecono placebo. Pierwotnymi punktami końcowymi było ustąpienie żółtaczki w 6. i 12. miesiącu oraz ocena odsetka dzieci przeżywających z własną wątrobą w 6. i 12. miesiącu po zabiegu Kasai. Badanie wykazało, że sterydy w powyższej dawce nie wpływają znacząco na zwiększenie odsetka dzieci, które znormalizowały poziom bilirubiny oraz nie zredukowały potrzeby transplantacji wątroby w obserwacji jednorocznej. Zdecydowana większość pozostałych opracowań do badania obserwacyjne. Podsumowaniem dotychczasowych wyników jest metaanaliza obejmująca 16 prac obserwacyjnych oraz jedną z randomizacją [27]. Z uwagi na rozbieżność wyników nie można ustanowić konkretnych wytycznych, a stosowanie sterydów powinno się odbywać w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

WSTĘPUJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Pooperacyjna zmiana warunków anatomicznych oraz zaburzenia odpływu żółci uspasabiają do WZDŻ. Jest to najczęstsze powikłanie w pierwszym roku po operacji, które może mieć gwałtowny, septyczny przebieg. Schematy profilaktyki antybiotykowej różnią się między ośrodkami wykonującymi zabieg Kasai. W IPCZD wszystkie dzieci standardowo otrzymują 6-miesięczną profilaktykę z ewentualną kontynuacją do roku w zależności od przebiegu klinicznego. Najczęściej przewlekle stosowanymi preparatami są amoksylicyna z kwasem klawulanowym, cefalosporyny II-iej generacji oraz trimetoprim-sulfametoksazol stosowane naprzemiennie.

U dzieci po zabiegu Kasai, WZDŻ należy zawsze podejrzewać przy objawach gorączki, nasileniu żółtaczki, spadku pigmentacji stolców, nagłym pojawieniu się świądu, bólów w prawym nadbrzuszu czy też pogorszenia laboratoryjnych wykładników cholestazy. Powikłanie zazwyczaj rozwija się w pierwszym roku po operacji Kasai, z częstością 40–93% [28]. Dokładny mechanizm rozwoju WZDŻ nie został ustalony. Pod uwagę bierze się zakażenie żyły wrotnej, odwodnienie ze zmniejszeniem przepływu żółci, wstępującą infekcją bakteryjną z jelit oraz częściowo zarośnięte drogi żółciowe utrudniające odpływ żółci [29]. Nawracające epizody WZDŻ zdecydowanie pogarszają przebieg choroby i mogą być przyczyną wczesnej kwalifikacji do przeszczepienia wątroby. Pozytywny wynik posiewu krwi uzyskuje się jedynie w 50%. Najczęściej identyfikowane bakterie to: *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonasaeruginosa*, *Enterobactercloacea* i *Enterococcusfaecalis* [30]. W leczeniu empirycznym stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania najczęściej z grupy cefalosporyn III generacji, aminoglikozydów oraz modyfikowanych penicylin. Preferowany jest cefoperazon, który dobrze penetruje do żółci, a w przypadku jego nieskuteczności ocenianej na ok. 25%, skuteczne może być podanie meropenemu [31]. W razie braku poprawy niektóre ośrodki stosują puls metylprednisolonu z 2–4-tygodniową kontynuacją doustną prednisonem. Celem stosowania steroidów jest uzyskanie efektu choleretycznego oraz przeciwzapalnego.

KWAS URSODEZOKSYCHOLOWY

Kwas ursodezoksycholowy (UDCA) po operacji Kasai jest stosowany powszechnie choć skuteczność leczenia nie została jak dotąd potwierdzona u dzieci. Korzyści obserwowane u pacjentów dorosłych z cholestazą [32], działanie żółciopędne oraz cytoprotekcyjne, przemawiają za stosowaniem UDCA choć istnieją obawy, czy u dzieci bez odpływu żółci po zabiegu retencja UDCA w wątrobie nie jest toksyczna. Willot i wsp. [33] podawali UDCA 16 dzieciom po zabiegu Kasai przez 18 miesięcy i porównywali wykładniki biochemiczne funkcji wątroby w momencie przerwania leczenia, w trakcie obserwacji (co 6 miesięcy po przerwaniu leczenia) oraz jeśli następowało kliniczne lub biochemiczne pogorszenie (ocena biochemiczna 6 mies. po powtórny włączeniu UDCA). Po przerwaniu leczenia opisywano znaczne podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost poziomu kwasów żółciowych. Ponowne włączenie UDCA powodowało poprawę w zakresie tych parametrów.

LECZENIE ŻYWIENIOWE

Niedożywienie i niedobory witaminowe to typowe problemy pacjentów z przewlekłą cholestazą. Dzieci z NDŻ są szczególnie narażone na deficyty żywieniowe, które mogą występować już przed zabiegiem Kasai [34]. Interwencje żywieniowe możliwe do zastosowania u dzieci z NDŻ to przede wszystkim zwiększenie podaży kalorycznej poprzez modyfikację diety i/lub żywienie przez sondę dożołądkową. Holt i wsp. [35] oceniali żywienie przez sondę dożołądkową. Dzieci otrzymywały 150% dziennego zapotrzebowania kalorycznego wg WHO, opartego o mieszanki mleczne z dodatkiem tłuszczów średniołańcuchowych (MCT). Sześć tygodni po rozpoczęciu leczenia uzyskano poprawę wzrostu oraz grubości fałdu skórniego mierzonego nad tricepssem, natomiast po 4 miesiącach poprawiła się również masa ciała.

W 2007 r. zostały opublikowane wytyczne żywienia i suplementacji witaminowej dzieci z cholestazą [36]. Podstawowe znaczenie ma odpowiednia modyfikacja diety ze zwiększeniem kaloryczności, podażą średniołańcuchowych triglicerydów (MCT) oraz suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach A, D, E, K.

U niemowląt, u których nie uzyskano odpływu żółci po zabiegu, wymagających kwalifikacji do transplantacji wątroby, konieczny jest dokładny nadzór żywieniowy i w przypadku stwierdzenia niedoborów rozpoczęcie intensywnego leczenia niejednokrotnie z zastosowaniem ciągłych metod żywienia nocnego, a nawet częściowego żywienia pozajelitowego.

NADCIŚNIENIE WROTNE

Rozwój nadciśnienia wrotnego ma związek z postępującym charakterem choroby i jest poważnym powikłaniem często będącym bezpośrednim wskazaniem do LTx. Może się ono rozwinąć również wiele lat po skutecznym zabiegu Kasai, gdy uzyskano przewrót odpływu żółci z wątroby. Klinicznie najczęściej stwierdza się narastające powiększenie śledziony z wtórnym hypersplenizmem, wodobrzusze, zwolnienie przepływu wrotnego w USG. U około 75% pacjentów w ciągu 2 do 3 lat po hepatoportoenterostomii stwierdza się endoskopowo żylaki przełyku, choć tylko u połowy z nich dochodzi do krwawienia z przewodu pokarmowego [37]. Najczęstszą lokalizacją żyłaków jest przełyk, żołądek oraz pętla Roux. Shneideri wsp. [38] analizowali grupę 163 dzieci po zabiegu Kasai, nie wymagających transplantacji, u których stwierdzono cechy nadciśnienia wrotnego. Nadciśnienie wrotne rozpoznawano jeśli u pacjenta stwierdzono w przeszłości powikłania nadciśnienia wrotnego (krwawienie z żyłaków przełyku lub żołądka, wodobrzusze lub zespół wątrobowo-płucny) lub gdy występowały dwie cechy kliniczne (śledziona >2 cm poniżej łuku żebrowego i liczba płytek krwi <150000 płytek/MI). W powyższym badaniu nadciśnienie wrotne stwierdzono u 2/3 pacjentów, a najczęstszym powikłaniem był krwotok z żyłaków przełyku – 19,6%. 1/3 pacjentów, u których wystąpiło krwawienie, przeżyła jeszcze 5 lat z własną wątrobą, jeśli poziom bilirubiny w momencie krwotoku nie przekraczał 2 mg%. Rozwój fizyczny tych dzieci zaskakująco mieścił się w granicach normy, największe odchylenie dotyczyło wzrostu pacjentów.

Tabela I. Potencjalne mechanizmy patogenetyczne w atrezji dróg żółciowych.

Mechanizm	Argumenty przemawiające	Typ kliniczny
Defekt morfogenezy	<ul style="list-style-type: none"> • Współwystępowanie pozawątrobowych zaburzeń embrionalnych • Nieprawidłowa przebudowa płytki płodowej • Mutacje genów odpowiedzialnych za lateralizację narządową (CFC1, ZIC3) oraz zaburzenia lateralizacji • Wzmocniona ekspresja genów regulatorowych u dzieci z embrionalną formą choroby • Model zwierzęcy niedrożności dróg żółciowych i odwrócenia trzew u myszy pozbawionej genu INV (ang. INVknockout mice) 	PŁODOWY (EMBRIONALNY) 20% przypadków
Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona ekspresja wewnątrzkomórkowych cząsteczek adhezyjnych • Zwiększona częstość alleli HLA-B12, B8 i DR3 • Dominujący fenotyp Th1 nacieków zapalnych w wątrobie • Możliwość zapobiegania zapalnej niedrożności dróg żółciowych u myszy z deficytem IFN-gamma • Zwiększona częstość alleli HLA-B12, B8 i DR3 – możliwy mechanizm autoimmunologiczny 	NIEMOWLĘCY (NABYTY) 80% przypadków
Infekcja wirusowa	<ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalowirus, reowirus, rotawirus i inne zakażenia stwierdzone u dzieci z NDŻ • Niedrożność dróg żółciowych u myszy wywołana zakażeniem rotawirusowym 	

Tabela II. Diagnostyka różnicowa cholestazy niemowlęcej.

Przyczyny zewnątrzwątrobowe	Przyczyny wewnątrzwątrobowe
<ul style="list-style-type: none"> • Niedrożność dróg żółciowych • Torbiel przewodów żółciowych • Noworodkowe stwardniające zapalenie dróg żółciowych (NSC) • Kamica żółciowa • Spontaniczna perforacja przewodu wątrobowego wspólnego • Wrodzone zwężenia przewodów żółciowych, ucisk zewnętrzny 	<p>Zakażenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytomegalia • toksoplazmoza • Herpes Simplex, HHV-6 • HBV, HIV • parwowirus B19 • bakteryjne (listeria, kiła) <p>uogólnione (np. zakażenie układu moczowego)</p> <p>Zaburzenia metaboliczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • galaktozemia • tyrozynergia • fruktozemia • cytrulinemia • niedobór alfa 1 antytrypsyny • mukowiscydoza • niewydolność przysadki • defekt syntezy kwasów żółciowych • cytopatia mitochondrialna <p>Choroby spichrzeniowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba Niemann-Pick typ C • choroba Gaucher • choroba Wolmana <p>Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (PFIC) typ 1,2,3</p> <p>Zespoły genetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespół Alagille'a • zespół Agenesis • zespół Zellwegera • ARC (arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis) • Zespół McCune Albright <p>Uszkodzenie toksyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • endotoksemia • żywienie pozajelitowe • polekowe (antybiotyki) <p>Inne – wrodzone włóknienie wątroby, zespół Caroliego, zespół zagęszczony żółci, przemijająca cholestaza wewnątrzwątrobowa</p>

Tabela III. Wady wrodzone występujące u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych.

Wady wrodzone w NDŻ
Dodatkowe śledziony
Odwroćenie trzew
Niedokonany zwrot jelit
Wada serca
Przeddwunastnicza żyła wrotna
Brak żyły głównej dolnej

Podstawą leczenia żyłaków przełyku jest endoskopowa obliteracja – EVL oraz w wyjątkowych sytuacjach skleroterapia. Profilaktyczne zastosowanie propranololu, blokeru receptorów beta, nie ma potwierdzenia skuteczności w kontrolowanych badaniach u dzieci, jednak jego zastosowanie może być uzasadnione u wybranych pacjentów, szczególnie w profilaktyce wtórnej krwawienia z żyłaków przełyku.

KWALIFIKACJA DO TRANSPLANTACJI WĄTROBY

NDŻ jest najczęstszym wskazaniem do transplantacji wątroby u dzieci, a 10-letnie przeżycie sięga nawet 95%. W ocenie pilności transplantacji u dzieci do 12. roku życia wykorzystuje się model PELD [39], który obejmuje następujące parametry: stężenie bilirubiny całkowitej, INR, stężenie albumin, ocenę rozwoju fizycznego oraz wiek. Po ukończeniu 12 lat używana jest skala MELD. W przypadku pogarszającej się funkcji wątroby, nawracających wstępujących zapaleń dróg żółciowych czy braku kontroli powikłań nadciśnienia wrotnego (krwawienia z żyłaków przełyku, zespół wątrobo-płucny, odporne na leczenie wodobrzusze) również konieczna jest kwalifikacja do transplantacji wątroby. Z uwagi na wiek dzieci oraz problemy z dostępnością narządów od dawców zmarłych podstawą jest dawstwo rodzinne.

PODSUMOWANIE

NDŻ pozostaje najczęstszą przyczyną cholestazy niemowlęcej, a zarazem głównym wskazaniem do transplantacji wątroby u dzieci. Podstawą leczenia są zabiegi operacyjne, hepatoportoenterostomia oraz transplantacja wątroby, jednak niezwykle istotna jest również opieka pediatryczna. Odległe wyniki leczenia są bardzo dobre i w zdecydowanej większości przypadków należy oczekiwać osiągnięcia dojrzałości.

PIŚMIENNICTWO

- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009;14(374):1704-1713.
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The Frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000;355:25-29.
- Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. *J Pediatr*. 1982;100:749-753.
- Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr*. 2002;141(2):217-222.

- Chiba T, Ohi R, Kamiyama T, Nio M, Ibrahim M. Japanese biliary atresia registry. In *Biliary atresia*. Edited by Ohi R. Tokyo (Japan): ICOM Associates, 1991, 79-86
- Vic P, Gestas P, Mallet EC, Arnaud JP. Atresie des voies biliaries en Polynésie française. Etude rétrospective de 10 ans. *ArchPediatr*. 1994;1:646-651.
- Czubkowski P, Pawłowska J. Współczesne poglądy na temat etiologii niedrożności dróg żółciowych. *Med Sci Rev Hepatol*. 2008;8:72-77.
- Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH et al.. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions. Summary of a symposium. *Hepatology*. 1996;23:1682-1692.
- Bezerra JA. Potential Etiologies of biliary atresia. *Pediatr Transplant* 2005;9:646-651.
- Mack C, Sokol R. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res*. 2005;57(5):87R-94R.
- Pawłowska J, Czubkowski P, Jankowska I. „Żółte dziecko”. *Standardy Medyczne* 2007;4(4):436-441
- Davenport M, Savage M, Mowat AP et al. Biliary atresia splenic malformation syndromes: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery*. 1993;113:662-668
- Karrer FM, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia and polysplenia syndrome. *J Pediatr Surg*. 1992;27(4):539-40
- Kamińska J, Pawłowska I, Jankowska E et al. Hepatobiliary scanning in the diagnosis of biliary atresia – IIIrd Congress of PASL: „Progress in the treatment of liver diseases”. *Med Scien Mon*. 2001;7(Supl. 1):110-113.
- Subramaniam P, Knisely A, Portmann B et al. Diagnosis of Alagille syndrome–25 years of experience at King’s College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(1):84-89.
- Balistreri WF, Bove K, Ryckman FC. Biliary Atresia and Other Disorders of the Extrahepatic Bile Ducts. *Liver Disease in Children*; Lippincott, Williams & Wilkins 2001, 253-274
- Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*. 1997;10:793-799.
- Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A et al. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology. Committee. *JPediatrGastroenterolNutr*. 2015;60(3):408-420.
- Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts. Variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology*. 1992;16:1069-1083.
- Cielecka-Kuszyk J, Czubkowski P, Bacewicz L et al. Comparison of histological changes in liver biopsy specimens in patients with biliary atresia of poor and good prognosis. *Ann Diagn Paediatr Pathol*. 2006;10(1-2):37-42.
- Kasai M, Suzuki M. A new operative procedure for „incorrectable type” of congenital biliary atresia. *Hepatic portoenterostomy*. *Shujitsu*. 1959;13:733-739.
- Chardot C. Biliary Atresia. *Orph J Rare Dis*. 2006;1:28
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The Frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000;355:25-29
- Davenport M, Puricelli V, Farrant P et al.. The outcome of the older (> or =100 days) infant with biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2004;39(4):575-581.
- Chardot C, Buet C, Serinet MO, Golmard JL, Lachaux A, Roquelaure B, Gottrand F, Broué P, Dabadie A, Gauthier F, Jacquemin E. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol*. 2013 Jun;58(6):1209-17
- Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology*. 2007;46(6):1821-1827.

27. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol*. 2011;25(8):440-444.
28. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World J Pediatr*. 2008;4(1):149-155.
29. Rothenberg SS, Schroter GP, Karrer FM, Lilly JR. Cholangitis after the Kasai operation for biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 1989;24(8):729-732.
30. Lee JY, Lim LT, Quak SH, Prabhakaran K, Aw M. Cholangitis in children with biliary atresia: health-care resource utilisation. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(3):196-201.
31. Wong KK, Fan AH, Lan LC, Lin SC, Tam PK. Effective antibiotic regime for postoperative acute cholangitis in biliary atresia—an evolving scene. *J Pediatr Surg*. 2004;39(12):1800-1802.
32. Poupon RE, Lindor KD, Parés A, Chazouillères O, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatology*. 2003;39:12-16.
33. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonneville M, Sfeir R. Gottrand Effect of Ursodeoxycholic Acid on Liver Function in Children After Successful Surgery for Biliary Atresia. *Pediatrics*, 2008;122: 1236-1241.
34. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:203-208.
35. Holt RI, Miell JP, Jones JS, Mieli-Vergani B, Baker AJ. Nasogastric feeding enhances nutritional status in paediatric liver disease but does not alter circulating levels of IGF-I and IGF binding proteins. *Clin Endocrinol*. 2000;52:217-224.
36. Baker A1, Stevenson R, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2007;11(8):825-834.
37. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP. Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. *J Pediatr Surgery* 1989;24:438-442.
38. Shneider BL1, Abel B, Haber B et al. Childhood Liver Disease Research and Education Network. Portal hypertension in children and young adults with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):567-573.
39. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:173-181

ADRES DO KORESPONDENCJI:**Ewa Orłowska**

Instytut „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka”

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii

Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

tel.: 692 432 187

e-mail: ewa_orlowska@gazeta.pl

Nadesłano: 14.05.2015**Zaakceptowano:** 20.06.2015

EUTANAZJA – PRÓBA UPORZĄDKOWANIA POJĘCIA

EUTHANASIA - AN ATTEMPT TO ORGANIZE ISSUE

Tomasz Kirmes¹, Mateusz Wilk², Czesław Chowaniec¹

¹ KATEDRA I ZAKŁAD MEDYCyny SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZYNY, KATOWICE, POLSKA

² SKN MEDYCyny SĄDOWEJ PRZY KATEDRZE MEDYCyny SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZYNY, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Artykuł jest próbą uzupełnienia i holistycznego omówienia zagadnienia dotyczącego problemu eutanazji, w szczególności przedstawienia i omówienia zagadnień etyczno-prawnych, głównie w stosunku do systemu prawnego obowiązującego w Polsce. Tematyka eutanazji od dawna budzi duże zainteresowanie społeczeństwa, ponieważ dotyczy jednego z najważniejszych etapów życia, czyli momentu śmierci. Wśród lekarzy problematyka eutanazji wzbudza jeszcze większe emocje. Zmusza do kładzenia na szali z jednej strony życia jako wartości najważniejszej, a z drugiej strony prawa do autonomii jednostki i jej decydowania o własnym losie, a ponadto dotyczy naszej empatii dla cierpienia. Eutanazja została podzielona na trzy formy działania: eutanazja czynna, eutanazja bierna oraz samobójstwo z pomocą lekarza. Jakakolwiek forma eutanazji jest w Polsce nielegalna, zarówno z punktu widzenia Kodeksu Karnego, jak i Kodeksu Etyki Lekarskiej. Zakres możliwych konsekwencji karnych dla sprawcy jest bardzo szeroki od odstąpienia od wymierzenia kary do dożywotniego pozbawienia wolności, a wynikać może z odmiennej kwalifikacji prawno-karnej eutanazji. Kwalifikację czynu eutanazji (zabójstwa uprzywilejowanego) opiera się na warunkach umyślności działania sprawcy, żądania chorego, silnej empatii dla cierpienia chorego oraz decyzji w oparciu o aktualną wiedzę medyczną. Warto wspomnieć o procedurze „nie reanimować”, która w przypadku terapii daremnej jest prawnie dopuszczalna, jednak w innej formie i okolicznościach może zostać zakwalifikowana jako eutanazja bierna.

SŁOWA KLUCZOWE: etyka, eutanazja, samobójstwo z pomocą lekarza, decyzja o nieleczeniu, uporczywa terapia

ABSTRACT

This article is an attempt to complete and holistically discuss problem of euthanasia, especially its ethical and legal aspects, comparing to Polish law. The subject of euthanasia arouse interest of the society because it touches one of the most important aspects of life, which is the death. Even bigger emotions are aroused amongst physicians. They are forced to put on the line the life as biggest value on the one side and autonomy of human being on the other. It also touches the empathy for suffering. The euthanasia was divided into three forms: active euthanasia, passive euthanasia and assisted suicide. Any form of euthanasia is illegal in Poland according to both the Penal Code and Code of Medical Ethics. Range of possible penal consequences perpetrator is very wide from waiver of punishment to life imprisonment and it comes from different penal qualification of the euthanasia. Qualification of the euthanasia is based on terms of intent of perpetrator's act, request of patient, strong empathy for suffering if the patient and decision based on up-to-date medical knowledge. It is valuable to mention "do-not-resuscitate" DNR procedure, which in case of medical futility is legally accepted in Poland, but in other form may be qualified as passive euthanasia.

KEY WORDS: ethics, euthanasia, physician-assisted suicide, non-treatment decision, medical futility

Wiad Lek 2017, 70, 1, 118-127

Art. 150 K.k.:

Par 1. Kto zabija człowieka na jego żądanie i pod wpływem współczucia dla niego, podlega karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do 5 lat.

Par 2. W wyjątkowych wypadkach sąd może zastosować nadzwyczajne złagodzenie kary, a nawet odstąpić od jej wymierzenia.

Art. 151 K.k.:

Kto namową lub przez udzielenie pomocy doprowadza człowieka do targnięcia się na własne życie, podlega karze pozbawienia wolności od 3 miesięcy do 5 lat [1].

SŁOWEM WSTĘPU

O eutanazji pisano i mówiono już wiele. Brakuje jednak w polskim piśmiennictwie medycznym publikacji omawiających holistycznie zjawisko eutanazji, a znajomość prawno-etyczna problemu jest często niedokładna. Autorzy artykułu postanowili uzupełnić tę lukę, omawiając dostępne informacje dotyczące zagadnienia eutanazji, w szczególności podjęli próbę przedstawienia i omówienia problematyki etyczno-prawnej, głównie w odniesieniu do obowiązującego w Polsce systemu prawnego.

Tematy z obszaru tanatologii od dawna wywołują emocje i budzą duże zainteresowanie społeczeństwa, ponieważ

dotykają najważniejszych kwestii – spraw życia i śmierci. Wśród lekarzy, w pewnym stopniu „strażników”, gwarantów bezpieczeństwa zdrowia i życia, problematyka eutanazji wzbudza jeszcze większe emocje. Zmusza do kładzenia na szali z jednej strony życia chorego, jako wartości najważniejszej dla każdego lekarza, a z drugiej strony prawa do autonomii i samostanowienia oraz do wolnego wyboru chorej osoby, jej decydowania o własnym losie, a także naszej empatii dla jej cierpienia, której w naszym zawodzie nigdy nie powinno zabraknąć.

Od początków medycyny problematyka eutanazji spędza sen z powiek naszym Mistrzom i Ojcom Medycyny, gdyż już w przysiędze Hipokratesa czytamy m.in.: *Nigdy nikomu, także na żądanie, nie dam zabójczego środka ani też nawet nie udzielię w tym względzie rady* [2]. Od tamtych czasów na świecie ścierają się dwie ideologie/filozofie o prymat najwyższej wartości – ideologia priorytetu życia z ideologią wolnego wyboru i decyzji o własnym losie. Od zawsze istniały schorzenia sprawiające ogromny ból i cierpienie, a jednocześnie niedające w danych czasach realnych szans czy możliwości wdrożenia skutecznej terapii i wyleczenia. Także i dziś istnieją takie choroby. Wystarczy wspomnieć zaawansowaną chorobę nowotworową, w postaci np. przerzutów nowotworowych do kości lub zmian naciekających pnie i sploty nerwowe. Często generuje to dolegliwości bólowe o tak wielkim nasileniu, iż obecnie stosowane leki przeciwbólowe nie są w stanie całkowicie uśmierzyć cierpienia, a jedynie w jakimś stopniu je ograniczyć. Dodajmy, że zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe stale wzrasta, a w ostatnich dziesięcioleciach wzrost ten prawdopodobnie przyspieszył, co w Polsce na tle średniej dla innych krajów Unii Europejskiej jest szczególnie widoczne [3]. Obecnie na tle wszystkich chorób, choroby nowotworowe stanowią stosunkowo mały odsetek schorzeń, jednak cechują się one niewspółmiernie większymi uciążliwościami bólowymi i cierpieniem psychicznym. Ponadto bardzo dużą grupę stanowią choroby, które w stopniu całkowitym lub częściowym doprowadzają do skrajnego stopnia inwalidztwa biologicznego, np. stwardnienie rozsiane lub następstwa urazów kręgosłupa szyjnego z tetraplegią. Należy również wspomnieć o znacznej grupie osób dotkniętych już od momentu narodzin chorobą, w tym inwalidztwem. Oczywiście można by wymienić jeszcze wiele stanów i schorzeń, w których osoby stają przed dylematem wyboru dalszego życia lub też skrócenia go. Dla lekarzy to również problem i wyzwanie. Z jednej strony chcemy chronić zdrowie i życie jako najwyższą wartość, na tym polega przecież istota naszej pracy, z drugiej strony nasza empatia, tak silna w zawodzie lekarza jak w żadnym innym, nie pozwala nam przejść obok cierpienia i bólu całkowicie obojętnie. To nie tylko problem teoretycznych rozważań w obszarze etyki czy filozofii medycyny, ale również istotny dylemat poprawności zachowania w praktyce zawodowej.

Zarówno u chorych, jak i u lekarzy pojawia się wtedy wiele pytań o fundamentalnym znaczeniu. *Czy życie ludzkie jest tylko wtedy warte życia, kiedy nie odczuwamy cierpienia? Czy życie któremu towarzyszy cierpienie jest gorsze od życia pozbawionego tego obciążenia? Czy wolny wybór cho-*

rej osoby i jej swoboda decydowania o własnym losie mają wartość priorytetową? Czy człowiek może odebrać życie innemu człowiekowi z litości dla niego oraz na jego wyraźną prośbę? Czy, a jeśli tak to, który lekarz miałby dokonać aktu eutanazji, skoro lekarz zobowiązał się życie ludzkie strzec, a nie je odbierać? Na te pytania każdy człowiek, a w szczególności lekarz musi sobie odpowiedzieć indywidualnie. W niniejszym artykule, jak już wspomnieliśmy powyżej, podejmujemy próbę przedstawienia etyczno-prawnych rozważań na temat eutanazji z uwzględnieniem norm prawnych i poglądów doktryny obowiązujących w Polsce.

PODSTAWY I DEFINICJE

Termin "eutanazja", wywodzący się od greckiego słowa euthanasia (εὐθανασία), oznacza „dobrą śmierć” lub „łatwą śmierć” i polega na przyspieszeniu śmierci chorego człowieka [4–8]. Niezwykle ważną składową eutanazji, którą kieruje się wykonawca, np. lekarz, jest działanie wyłącznie moralnie godziwe, wynikające z okazywanej empatii, litości i podbudowane współczuciem do cierpiącego, chorego człowieka. Oczywiście eutanazja może być podjęta tylko na wyraźne żądanie osoby zainteresowanej, lekarz nie może sam podjąć decyzji o wykonaniu eutanazji.

Należy zaznaczyć, iż omawiane poniżej procedury eutanazji oraz wspomaganego samobójstwa, pomimo że zwykle ograniczające się do relacji personel medyczny (lekarz, pielęgniarka) i pacjent, to mogą być również popełnione przy każdej innej relacji [1, 6, 7, 9]. Warto zauważyć, że, jak wynika z regulacji prawnych zawartych w art. 150 i 151 Kodeksu karnego (K.k.), sprawcą czynów eutanazji lub wspomaganego samobójstwa może być ktokolwiek, a odbiorcą czynu (pokrzywdzonym) również może być ktokolwiek, nawet niekoniecznie chory. Jednak z uwagi na grono czytelników, do których skierowana jest ta publikacja, czyli środowisko lekarskie, w poniższym omówieniu autorzy skupią się w głównej mierze na relacji lekarz – pacjent, jako relacji, która wzbudza w ww. środowisku prawdopodobnie największe emocje i dylematy etyczne. Przy rozpatrywaniu prawno-karnym czynów eutanazji i wspomaganego samobójstwa należy mieć jednak w świadomości powyższe uwagi.

Eutanazja dzieli się na czynną i bierną [4–7]. Eutanazja czynna to celowe, przemyślane i w pełni świadome działanie w celu spowodowania śmierci szybciej aniżeli nastąpiłaby ona z przyczyn naturalnych. Ten typ eutanazji jest nazywany również „zabójstwem z litości”. Bezpośrednim skutkiem tego czynu jest śmierć pacjenta. Eutanazja bierna jest świadomym zaniechaniem działania lekarza, a istotą tego zjawiska jest zaprzestanie stosowania medycznych środków i procedur w celu dalszego podtrzymywania życia pacjenta w sposób sztuczny [5, 6, 9]. Jest ona również nazywana ortotanazją lub zaniechaniem dystanazji, czyli zaprzestaniem utrzymywania pacjenta przy życiu dzięki ciągłemu zastosowaniu koniecznych środków nadzwyczajnych. Również w tym przypadku skutkiem takiego działania jest śmierć chorego. Zasadnicza różnica pomiędzy tymi dwoma typami eutanazji polega na tym, że w przypadku eutanazji czynnej chory mógłby jesz-

cze nadal żyć, abstrahując oczywiście od jakości tego życia, gdyby lekarz nie podjął działań, które spowodowałyby jego śmierć; natomiast w przypadku eutanazji biernej pacjent mógłby żyć, gdyby lekarz nie zaprzestał działań życie to podtrzymujących.

Należy jednak zauważyć również różnicę polegającą na zamiarowości czynu przestępnego. W eutanazji czynnej zamiar jest bezpośredni, polegający na działaniu, zaś w eutanazji biernej zamiar jest wynikowy i polega na kierunkowym zaniechaniu działania. Warto zaznaczyć, że w obu ww. typach eutanazji ostatecznym celem i intencją sprawcy jest pozbawienie życia człowieka [9]. Dla konsekwencji wynikających z przepisów Kodeksu karnego te czyny zasadniczo się nie różnią: *Art. 9. §1. Czyn zabroniony popełniony jest umyślnie, jeżeli sprawca ma zamiar jego popełnienia, to jest chce go popełnić albo przewidując możliwość jego popełnienia, na to się godzi.* i oba typy eutanazji są tożsamo kwalifikowane z art. 150. §1. Kodeksu karnego [1, 4].

Wyróżniamy również trzecią możliwość/formę działania, opisywaną jako tzw. wspomaganie samobójstwa. Polega ono na namowie lub pomocy drugiej osobie w jakikolwiek sposób w popełnieniu czynu samobójstwa. Gdy sytuacja ta dotyczy relacji lekarz – pacjent, np. poprzez dostarczenie przez lekarza choremu środków lub informacji o środkach albo sposobach niezbędnych do zakończenia życia szybciej niż nastąpiłoby to z przyczyn naturalnych, wynikających z „normalnego” przebiegu choroby zasadniczej, jest nazywane wtedy lekarską pomocą do samobójstwa (LPS) i zostanie omówione poniżej. Należy oddzielić tę formę działania od eutanazji *sensu stricto*, gdyż w obecnych regulacjach prawnych jedynym artykułem Kodeksu karnego, który można przypisać sprawcy powyższego działania jest art. 151 K.k. [1]. Warto zauważyć, że zgodnie z dyspozycją tego artykułu do wyczerpania znamion przestępstwa wspomaganego samobójstwa nie jest konieczne ani żądanie chorego ani też współczucie lekarza do pacjenta, a w skrajnym przypadku, tj. w przypadku namowy, nie jest nawet konieczna wola chorego – potencjalnego samobójcy, co w oczywisty sposób staje w opozycji do procedury eutanazji czynnej i biernej, w której głównymi pobudkami działania są właśnie empatia lekarza oraz żądanie chorego. W Polsce, tak jak sama eutanazja, tak również wspomaganie samobójstwa jest penalizowane, jednak ustawodawca dostrzega różnicę w tych czynach i przyjęta kwalifikacja wspomaganego samobójstwa wynika, o czym wspomniano powyżej, z zapisów art. 151 K.k. [1]. Należy jednak zauważyć, że zagrożenie wymiarem kary w art. 150 i 151 K.k. zasadniczo nie różni się (różnica w postaci nadzwyczajnego złagodzenia kary bądź odstąpienia od jej wymierzenia w przypadku eutanazji zostanie omówiona poniżej). Ponadto warto zastanowić się nad brakiem, w przypadku wspomaganego samobójstwa, zasady akcesoryjności, a mianowicie samo samobójstwo jest czynem niekaranym (prawnie indyferentnym), a już pomoc w samobójstwie podlega karze. Zostaje to zauważone w piśmiennictwie: *karygodność współdziałania [pomocy] nie stanowi w tym przypadku pochodnej (nieistniejącej) karygodności samego sprawstwa [samobójstwa]* [10]. Być może ta niekonsekwencja prawna

wynika z obawy przed nadużyciami osoby „pomagającej”, która przecież nie musi, jak już wyżej wspomniano, działać z „dobrych” pobudek, lecz dążyć do odniesienia jakiś osobistych korzyści. Z uwagi, że art. 151 K.k. tylko niekiedy odnosi się do relacji personel medyczny – pacjent, a zwykle dotyczy jednak innych sytuacji międzyludzkich, gdzie o działanie z nagannych pobudek łatwiej, karalność za pomoc w samobójstwie wydaje się być tutaj uzasadniona. Wspomagane samobójstwo, w którym uczestniczy lekarz (LPS) ma swoją odrębną nazwę i akronim w języku anglosaskim, tj. PAS (*physician-assisted suicide* – samobójstwo z pomocą lekarza) [11, 12]. PAS jest legalny w niektórych krajach, w których eutanazja *sensu stricto* nie jest legalna, jak np. Szwajcaria.

Zdaniem autorów niejako w opozycji do powyższych rozważań wspomaganego samobójstwa staje relacja lekarz – pacjent i lekarskiej pomocy do samobójstwa (LPS, PAS), którą trudno rozpatrywać taką formę wspomaganego samobójstwa, tylko i wyłącznie w myśl art. 151 K.k. Spojrzenie autorów znajduje również potwierdzenie w dostępnym piśmiennictwie [10, 13]. Należy zauważyć, że w przypadku LPS czyn ten jest tożsamy w skutkach i poniekąd zbliżony do eutanazji, ponieważ również tutaj ostatecznym celem jest śmierć człowieka, jednak zasadniczo różni się w bezpośrednim sprawcy czynu, którym w tym wypadku jest sam zainteresowany. Wydaje się za zasadne uznanie, że w przypadku LPS lekarz pomagając choremu w popełnieniu samobójstwa kieruje się jednak względami moralnie słusznymi (empatia, współczucie), a działanie nieuleczalnie chorego, cierpiącego pacjenta w stanie terminalnym w tym przypadku wynika raczej z jego racjonalnej i przemyślanej woli oraz związanego z tym żądania. Oczywistym jest, że zdarzą się sytuacje gdzie pomoc w samobójstwie nie będzie wynikać z empatii i żądania, a z czysto nagannych pobudek, jak np. materialny zysk lekarza, bądź namowa bliskich chorego w celu uzyskania przez nich materialnych korzyści, jednak zdaniem autorów w tym przypadku raczej wyjątek potwierdza regułę i takie sytuacje w przypadku Polski stanowią tylko odsetek problemu. Wątpliwości interpretacyjne art. 151 K.k. pokazuje również skrajna jego interpretacja przez Krzysztofa Poklewskiego-Koziół, który uważa, że ww. art. nie może być wykorzystywany przez sąd do skazania personelu medycznego za pomoc w samobójstwie w myśl LPS, ponieważ uwolnienie chorego od cierpienia leży przecież skądinąd w jego interesie (10). Jednak z uwagi na brak przepisu szczególnego w stosunku do relacji lekarz-pacjent i LPS, jesteśmy zmuszeni korzystać w tej kwestii z art. 151 K.k., jako w zgodnego z zasadą *a maiori ad minus*, co oznacza, że skoro jakakolwiek forma namowy lub pomocy w samobójstwie jest karalna w myśl art. 151 K.k., to jej szczególna forma jaką jest LPS również jest tożsamo oceniana. Wydawać by się mogło, że dodanie do art. 151 K.k. analogicznego do art. 150 K.k. § 2 mogłoby chociaż częściowo rozwiązać ten problem.

Problem eutanazji zauważa i podnosi do dyskusji również EAPC (*European Association for Palliative Care* – tłum. *Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej*) (11,12). Zaznacza, że świadczenia z zakresu eutanazji, w tym PAS,

nie powinno być nigdy włączone do opieki paliatywnej, a osoby zwracające się po takie świadczenia powinny zawsze mieć najpierw dostęp do fachowej opieki paliatywnej, w tym również opieki psychologicznej dla siebie i bliskich.

OCENA PRAWNO-ETYCZNA CZYNU EUTANATYCZNEGO

Na początku chcielibyśmy zaznaczyć, że nasza ocena prawna zjawiska eutanazji odnosi się do ustawodawstwa polskiego. Autorom jest wiadomo, że w niektórych krajach sama eutanazja lub jej różne formy są prawnie dopuszczalne, a nawet akceptowane w środowisku medycznym. Założeniem niniejszej publikacji jest jednakże omówienie problemu odnosząc się do polskich realiów z uwzględnieniem mogących się pojawić wątpliwości w codziennej praktyce lekarskiej.

Należy zaznaczyć, że w polskim prawodawstwie czyn eutanazji uważany jest za przestępstwo zabójstwa, jednak w typie uprzywilejowanym. Oznacza to, że przy spełnieniu wszystkich kryteriów czynu eutanatycznego, odpowiedzialność karna sprawcy, jest łagodniejsza niż byłaby w przypadku popełnienia „normalnego” zabójstwa (art. 148 K.k.).

Ponadto autorzy pragną zwrócić uwagę, na pełną legalność procedury eutanazji w niektórych europejskich państwach, w tym Holandii, Belgii i Luksemburgu (7,11,12). Eutanazji mogą być tam poddane osoby pełnoletnie, wyjątkowo młodsze, poczytalne, doświadczające niemożliwego do zniesienia cierpienia psychicznego lub/i fizycznego z powodu stanu zdrowia (choroba, wypadek), będącego wg obecnej wiedzy medycznej nieodwracalnym i bez jakichkolwiek perspektyw poprawy. Warto zauważyć, że w 2015 roku zgony w wyniku eutanazji i jej pochodnych stanowiły w Holandii już 3,4 % wszystkich zgonów, a odnotowuje się w tym wypadku dalszy wzrost zjawiska i to niekoniecznie liniowy. Jest to w naszej ocenie zdecydowanie niepokojąca tendencja, i jeśli dodać wprowadzone w ostatnich latach nowe przepisy tj. rozszerzenie wskazań do eutanazji m.in. o otępienie i depresję (Belgia, Holandia) oraz zezwolenie na tę procedurę u dzieci i młodzieży (Belgia), a także pomysły rozszerzenia o kolejne procedury np. osoby poddawane eutanazji jako dawcy narządów (Belgia) oraz utworzenie „pogotowia eutanatycznego” (Holandia), skala trudności w ujednoczeniu rozbieżności w założeniach normatywnych dla całej Europy, wydaje się nieosiągalna i niemożliwa.

Biorąc pod uwagę naszą kwalifikację prawno-karną eutanazji, w tym ocenę działań lekarskich, zakres możliwych konsekwencji dla sprawcy przestępstwa jest bardzo szeroki i może dotyczyć (1):

- w sytuacji śmierci chorego:
 - zabójstwa (art. 148 K.k.) - zagrożonego karą od 8 lat do 25 lat pozbawienia wolności lub dożywotniego pozbawienia wolności,
 - zabójstwa eutanatycznego (art.150 § 1 K.k.) – zagrożonego karą od 3 miesięcy do 5 lat pozbawienia wolności,
 - zabójstwa eutanatycznego dodatkowo uprzywilejowanego (art.150 § 2 K.k.) – powodującego nad-

zwyczajne złagodzenie kary lub odstąpienie od jej wymierzenia,

- wspomaganego samobójstwa (art. 151 K.k.) - zagrożonego karą od 3 miesięcy do 5 lat pozbawienia wolności.
- w sytuacji braku realizacji skutku w postaci śmierci chorego („nieudana” eutanazja):
 - narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku na zdrowiu (art. 160 § 1 K.k.) – zagrożonego karą do 3 lat pozbawienia wolności, a w przypadku osoby na której „ciąży obowiązek opieki nad osobą narażoną”, m.in. lekarz, czyn ten jest kwalifikowany (art. 160 § 2 K.k.) i powoduje zwiększenie wymiaru kary, tj. od 3 miesięcy do 5 lat pozbawienia wolności,
 - wystąpienia choroby realnie zagrażającej życiu (art. 156 § 1 pkt 2 K.k.) – zagrożonego karą od 1 roku do 10 lat pozbawienia wolności.
- może dojść do niemożliwości udowodnienia umyślności działania, co może spowodować inną odpowiedzialność karną np. z art. 155 K.k., tj. za nieumyślne spowodowanie śmierci człowieka – zagrożone karą od 3 miesięcy do 5 lat pozbawienia wolności.
- w sytuacji braku możliwości udowodnienia winy - brak jakiegokolwiek odpowiedzialności karnej.

Z powyższych rozważań wynikają dwie niekonsekwencje ustawodawcy; możliwe że zamierzone? Pierwsza niekonsekwencja i brak spójności aksjologicznej na gruncie prawa karnego wynika z możliwości nadzwyczajnego złagodzenia kary a nawet odstąpienia od jej wymierzenia w przypadku zabójstwa eutanatycznego, a nie dopuszcza takiego „złagodzenia” w przypadku wspomaganego samobójstwa, w tym LPS. Wynika z tego, że osoba która „własnymi rękami” dokonuje czynu eutanazji może liczyć na dodatkowe uprzywilejowanie, a osoba która „jedynie” pomaga w samobójstwie już na „łagodniejsze potraktowanie” przez wymiar sprawiedliwości liczyć nie może. Nie została wyjaśniona przyczyna takiego rozwiązania tej kwestii, ale zdaniem autorów można przypuszczać, że to legislacyjne uprzywilejowanie zostało świadomie pozostawione dla czynów eutanazji biernej, która w polskim prawie karnym nie została wyodrębniona. Jednak należy zauważyć, że jest to sytuacja mało „sprawiedliwa”, że przez brak § 2 w art. 151 K.k., tożsamego do obecnego w art. 150 K.k., LPS może być karany dotkliwiej niż eutanazja czynna. Drugą niekonsekwencją jest możliwe wyższy wymiar kary w przypadku „nieudanej” eutanazji i wystąpienia choroby realnie zagrażającej życiu – jako skutku określonego działania, niż w przypadku osiągnięcia zamierzonego celu, tj. śmierci chorego. Zdaniem autorów można jednak sądzić, że sam zapis art. 156 K.k. nie został prawdopodobnie stworzony przez ustawodawcę w celu penalizacji działań eutanatycznych.

Bardzo ważne jest wyjaśnienie samej kwalifikacji czynu eutanazji; i tak aby postępowanie lekarza mogło zostać zakwalifikowane jako tzw. zabójstwo uprzywilejowane w rozumieniu art. 150 K.k., muszą zostać spełnione cztery poniższe warunki [1, 7, 9]:

1. lekarz musi umyślnie pozbawić życia chorego pacjenta,
2. motywem skłaniającym lekarza musi być wyraźne żądanie chorego,
3. szczególną pobudką dla realizacji czynu musi być współczucie, które lekarz żywi do bardzo cierpiącej osoby,
4. decyzja lekarza musi być podjęta w oparciu o aktualną wiedzę medyczną, w tym znajomość stopnia zaawansowania choroby, jej charakteru, braku szans leczniczych, beznadziejności rokowania oraz intensywności cierpień i uciążliwości związanych z chorobą.

Co istotne, jeśli jakikolwiek z powyższych warunków nie zostałby spełniony, lekarzowi może grozić odpowiedzialność z art. 148 K.k., który implikuje znacznie surowszą odpowiedzialność karną.

Naświetlając szerzej tę problematykę wskazujemy, że pierwszy warunek dotyczy umyślności postępowania lekarza, kiedy śmierć chorego pozostaje w bezpośrednim związku przyczynowym z działaniem (eutanazja czynna) lub zaniechaniem (eutanazja bierna). Gdy umyślność działania sprawcy nie może zostać obiektywnie wykazana, to odpowiedzialność karna nie może być rozpatrywana jako czyn eutanazji.

W drugim założeniu przesłanką racjonalizującą eutanatyczne zachowanie się lekarza musi być żądanie chorego. Samo „żądanie” to szczególny przejaw uzewnętrznionej woli o większej ekspresji niż prośba, a zwłaszcza przyzwolenie na konkretne działanie. Musi więc nie tylko spełniać wszelkie wymogi prawne aktu wyrażenia woli, lecz odznaczać się ponadto szczególną ekspresyjnością, dobitnością i swoistą presją na adresata żądania oraz być wynikiem wyraźnej inicjatywy intelektualnej chorego. Ponadto żądanie musi być wyrażone przez osobę posiadającą wystarczającą zdolność rozeznania co do jego znaczenia i skutku określonego postępowania i zachowania. Nie można więc uwzględniać „żądań” osoby upośledzonej umysłowo, chorej psychicznie lub działającej pod wpływem innego zakłócenia czynności psychicznych, jeśli okoliczności te powodują brak możliwości rozpoznania przez chorego znaczenia tak sformułowanego żądania. W nawiązaniu do regulacji wynikającej z art. 32 Ustawy o Zawodzie lekarza i lekarza dentystry bezskuteczne będzie również żądanie osoby, która nie ukończyła 16 roku życia [14]. Żądanie musi być dobrowolnym wyrazem woli pozbawionym nie tylko jakiegokolwiek przymusu, ale i sugestii z zewnątrz, podjętym po rozważeniu wszelkich okoliczności w sytuacji pełnego poinformowania chorego o jego stanie zdrowia, szansach terapeutycznych oraz rokowaniach. Ponadto musi być sformułowane w sposób poważny, bez jakiegokolwiek wpływu osób/czynników zewnętrznych czy chwilowego załamania, powinno być więc powtórzone w stosownym odstępie czasu. Brak wystąpienia czynnika „żądania” chorego, czyli brak jego woli, co do zastosowania czynu eutanatycznego wobec niego, skazuje kwalifikację z art. 150 K.k. na niemożliwą i może być rozpatrywane w kategorii „normalnego” zabójstwa.

Oczywiście niezależnie od powyższego, obiektywizującego czynnika, niezbędną przesłanką uznania zabójstwa za eutanatyczne musi być subiektywna przesłanka współczu-

cia lekarza dla chorego, co podnosi trzeci warunek. Działanie sprawcy czynu eutanatycznego musi wynikać wyłącznie z „racji moralnie godziwych”, tj.: empatii, współczucia bądź litości. Wbrew podnoszonym niekiedy sugestiom, nie może ona być zastąpiona żadną inną „wartością” (np. względem na wysokie koszty leczenia).

Omówienie czwartego warunku nie jest w zasadzie w pełni możliwe, ponieważ kalkulacja w oparciu o aktualną wiedzę medyczną jest w każdym przypadku indywidualna. Zakres i poziom aktualnej wiedzy medycznej nieustannie się zmienia, sam proces chorobowy jest dla poszczególnych schorzeń odmienny, a dodatkowo u każdego chorego może przebiegać w sposób mocno zróżnicowany. Najważniejsze, aby lekarz był świadom obecnej nieuleczalności choroby oraz nadmiernych, ponadprzeciętnych cierpień z nią związanych, nieuzasadnionych niczym innym poza samym procesem chorobowym.

W omawianym kontekście istotne znaczenie ma również problematyka wspomaganego samobójstwa, czyli pomocy w samobójstwie, w tym również samobójstwo z pomocą lekarza (PAS). Istotą zagadnienia w przypadku pomocy lekarskiej jest dostarczenie pacjentowi samych środków „śmiercionośnych”, przepisanie ich na odpowiednim formularzu, w tym niekiedy recepcie lub tylko udzielenie informacji o takich substancjach i sposobach niezbędnych choremu do realizacji czynu odebrania sobie życia. Lekarz nie dokonuje aktu eutanazji „własnoręcznie”, jak ma to miejsce w klasycznym przypadku eutanazji. W realiach obowiązującego w Polsce stanu prawnego pomoc w targnięciu się na własne życie, jak już wyżej wspomniano, może wyczerpywać znamiona czynu zabronionego określonego w art. 151 K.k. [1].

Należy zaznaczyć, że właśnie wspomagane samobójstwo z pomocą lekarza (LPS, PAS) zdaje się zyskiwać coraz większe znaczenie praktyczne na świecie, gdyż dopuszcza się ją coraz szerzej w ustawodawstwie niektórych państw [5, 7, 8, 11, 12, 15]. W Szwajcarii, o ile eutanazja sensu stricto jest nielegalna, to PAS jest od dawna dozwolony i w pełni legalny, zarówno dla swoich obywateli, jak i obcokrajowców, a na terenie Szwajcarii działają wyspecjalizowane organizacje („kliniki”), z założenia non-profit, świadczące takie „usługi” również obcokrajowcom i ich rodzinom [16]. Pomoc zainteresowanym nieuleczalnie chorym ludziom w popełnieniu samobójstwa polega na podaniu do wypicia roztworu pentobarbitalu sodu. W niektórych państwach wykonanie procedury PAS nie jest ścigane ustawowo lub też autonomia wolnego wyboru jednostki jest stawiana priorytetowo np. Niemcy, Szkocja, Kanada, cztery stany Stanów Zjednoczonych. Ponadto również w państwach, w których jest w pełni legalna eutanazja (Holandia, Belgia, Luksemburg), procedura PAS jako jej forma także jest legalna.

Poważne trudności interpretacyjne odnoszą się do sformułowania „wyjątkowe wypadki” zawartego w art. 150 § 2 K.k. [1, 2, 7, 9]. Taka sytuacja mogłaby być warunkowana wyjątkowo silnym naciskiem motywacyjnym na lekarza, będącym efektem np. szczególnie intensywnych żądań chorego, nad wyraz silnego współczucia będącego np. kon-

sekwencją niezwyklej więzi emocjonalnej lekarza i chorego bądź też szczególnie dolegliwych cierpień doznawanych przez pacjenta przy równoczesnej beznadziejności rokowań i braku szans terapeutycznych, w tym na uchwytne dłuższe przeżycie. W takim przypadku, jeśli lekarz związany był bardzo silną więzią emocjonalną z pacjentem (matka, ojciec, żona, mąż, dzieci, rodzeństwo), chory bardzo mocno cierpiał, a jednocześnie stan pacjenta nie wskazywał na jakąkolwiek możliwość skutecznej pomocy medycznej, to wobec lekarza, który dopuścił się czynu eutanatycznego może zostać zastosowane nadzwyczajne złagodzenie kary lub też odstąpienie od jej wymierzenia.

Kodeks Etyki Lekarskiej (KEL) wypowiada się jednoznacznie w sporze eutanatycznym [17]. Art. 31 KEL stwierdza, że: *Lekarzowi nie wolno stosować eutanazji, ani pomagać choremu w popełnieniu samobójstwa* [2, 4, 6, 9]. W tym krótkim, jednoznacznie brzmiącym i niepozostawiającym jakichkolwiek wątpliwości interpretacyjnych zdaniu, KEL zawiera obowiązującą lekarzy normę etyczną, dotyczącą zarówno eutanazji, jak i samobójstwa wspomaganego. Należy również pamiętać o pewnej bardzo ważnej przesłance etycznej, a mianowicie dopóty pacjent, nawet w sytuacji klinicznej skrajnie beznadziejnej, jest przytomny i ma zachowaną zdolność do wyrażenia swojej woli, lekarzowi nie wolno przerwać dostępnego mu w danej chwili leczenia. Dodatkowo, zgodnie z brzmieniem art. 30 KEL *Lekarz powinien dołożyć wszelkich starań, aby zapewnić choremu humanitarną opiekę terminalną i godne warunki umierania. Lekarz winien do końca łagodzić cierpienia chorych w stanach terminalnych i utrzymywać, w miarę możliwości, jakość kończącego się życia* – co wskazuje na pożądany i oczekiwany od lekarza kierunek sposobu działania w określonych sytuacjach klinicznych, w tym w obszarze stanów terminalnych i leczenia hospicyjnego [6, 9].

Oczywiście, konieczne jest zaznaczenie, że nakazy postępowania opisane w KEL są nakazami etycznymi. W Polsce obowiązuje w pewnym stopniu dualizm norm; prawny i etyczny, a lekarza wykonującego zawód w naszym kraju obowiązuje przestrzeganie obu tych systemów norm. Wzajemna relacja prawa powszechnego oraz KEL była wielokrotnie omawiana w piśmiennictwie [18–20] oraz była kilkakrotnie przedmiotem zainteresowania Sądu Najwyższego (SN) oraz Trybunału Konstytucyjnego (TK). W orzeczeniu z 1992 r. TK stwierdził, że ustawa o izbach lekarskich pozwala na inkorporowanie norm etycznych z KEL do systemu prawa [19], co oznacza, że normy zawarte w KEL posiadają walor normy prawnej, sankcjonowanej przez państwo. Już w 1993 r. TK stwierdził, że przepisy o izbach lekarskich *nie mają zastosowania w zakresie w jakim zachowanie się lekarza jest zgodne z nakazem lub zakazem albo upoważnieniem obowiązującej ustawy* [21]. Wynika z tego, że nieprzestrzeganie norm etycznych zostało zabezpieczone sankcjami, jako tzw. przewinienie zawodowe, za którego popełnienie lekarz podlega odpowiedzialności zawodowej przed sądem lekarskim. Jednak lekarz nie może odpowiadać zawodowo za naruszenie norm etycznych, jeśli jego postępowanie wynikałoby czy też znajdowałoby umocowanie w prawie powszechnym, np. w obowiązującej ustawie. Podsumowując, KEL jest aktem, który powinien być bezwzględnie

przestrzegany przez lekarzy. Pomimo że nie stanowi *stricto* prawa powszechnego, to został przejęty w systemie prawnym do określenia norm etycznych, również jako uzupełnienie przepisów prawa. Warto jednak zauważyć, że lekarz postępując zgodnie z prawem, ale sprzecznie z KEL, nie może ponieść sankcji w systemie określonym przez prawo. W sytuacji takiej sprzeczności prawnej lekarz, aby uniknąć sankcji prawnych, musi przestrzegać systemu prawa powszechnego i tylko wówczas nie narazi się na odpowiedzialność prawną przed sądem powszechnym ani też sądem korporacyjnym izby lekarskiej. Obecnie system prawno-etyczny w kwestiach eutanatycznych jest zgodny, przez co nie powoduje problemów czy wątpliwości interpretacyjnych, także w kwestii oceny odpowiedzialności prawno-karnej czy zawodowej lekarza. Problem może pojawić się, jeśli w naszym prawodawstwie powszechnym uznana zostanie jakakolwiek forma dopuszczalności czynu eutanatycznego, np. coraz bardziej „popularne” prawnie i akceptowane przez społeczeństwo i środowiska medyczne innych krajów wspomaganie samobójstwo.

TERAPIA DAREMNA (UPORCZYWA) A PROCEDURA DNR

Ważnym aspektem w praktyce lekarskiej jest problematyka terapii daremnej (uporczywej), której zaniechania nie należy mylić z eutanazją bierną. Rozważając to zagadnienie pojawia się kwestia procedury DNR „do-not-resuscitate – nie reanimować” [22]. Zasadne są pytania: *Czy lekarz musi za wszelką cenę utrzymywać pacjenta przy życiu stosując wszelkie dostępne środki nadzwyczajne, jeśli pacjent jest w stanie terminalnym? Czy, jeśli terminalnie chory pacjent nie wyrazi zgody na reanimację, to można/należy ją prowadzić? Czy, jeśli pacjent jest nieprzytomny, w stanie terminalnym, a każdy kolejny np. zawał pogarsza jego stan, to czy lekarz musi ratować pacjenta i tym samym przedłużać agonię chorego?*

Problem ten starał się rozwiązać samorząd lekarski. W art. 32 Kodeksu Etyki Lekarskiej zawarto normy takiego postępowania, stwierdzając: *1. W stanach terminalnych lekarz nie ma obowiązku podejmowania i prowadzenia reanimacji i uporczywej terapii i stosowania środków nadzwyczajnych. 2. Decyzja o zaprzestaniu reanimacji należy do lekarza i jest związana z oceną szans leczniczych* [17].

Dodatkowo regulowane jest to Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2012 roku w sprawie standardów postępowania medycznego w Anestezjologii i Intensywnej Terapii, które stwierdza w §7., że *Lekarz specjalista anestezjologii i intensywnej terapii przejmuje na wezwanie prowadzenie resuscytacji i podejmuje decyzję o jej zakończeniu* [23]. Zawęży to niejako grupę lekarzy, którzy mogą zaprzestać reanimacji do wąskiego grona specjalistów. Jest to o tyle istotne, że pacjentami w stanie ciężkim, często terminalnym, zajmują się przede wszystkim lekarze specjalności anestezjologii i intensywnej terapii.

Wdrażana jest wówczas tzw. procedura DNR, która polega na tym, że gdy zgodnie z aktualnymi zasadami wiedzy medycznej, chorobowa przyczyna powodująca stan poważnego zagrożenia życia jest nieuleczalna, tj.

nie jest odwracalna, ciężko chory pacjent zaś jest trwale głęboko nieprzytomny (odmóżdżony, odkorowany) i jego powrót do świadomego życia jest niemożliwy – to w takiej sytuacji lekarz jest zwolniony z powinności podejmowania i prowadzenia reanimacji lub uporczywej terapii za pomocą środków nadzwyczajnych, zwłaszcza, gdy stosowanie takich środków może narazić pacjenta lub jego rodzinę na niepotrzebny ból lub cierpienie. Leczenie takie byłoby nieadekwatne (nieproporcjonalne) do potrzeb pacjenta i stanowiłoby terapię daremną (uporczywą). Do leczenia takiego zaliczamy m.in.: krążenie pozaustrojowe, monitorowanie ciśnienia śródczaszkowego, mechaniczne wspieranie układu krążenia, stymulację endokawitarną serca, terapię nerkozastępczą, farmakologiczne wspieranie układu krążenia, żywienie pozajelitowe, krwawe monitorowanie. Należy zaznaczyć, że ogólna intensywna opieka medyczna, w tym przede wszystkim płynoterapia i leczenie bólu, nie stanowią terapii daremnej i są przynależne pacjentowi w każdym stanie klinicznym, również terminalnym. Ograniczenie terapii daremnej wyraża się w dwóch formach postępowania lekarskiego, polegających na odstąpieniu od dotychczas prowadzonej procedury lub niepodejmowaniu nowej procedury.

Sama procedura DNR, którą można określić jako niewdrażanie resuscytacji w stosunku do danego pacjenta, jeśli wystąpiło u niego zatrzymanie krążenia lub oddechu, występuje w dwóch odmianach. Pierwszą z nich jest tzw. DNR *directive* (zwana również *living will* lub *advance directive*) [22]. Polega na sporządzeniu oświadczenia przez pacjenta lub w razie niemożności przez jego opiekuna prawnego dla pacjenta np. nieprzytomnego, zawierające sprzeciw na stosowanie resuscytacji, uporczywej terapii oraz środków nadzwyczajnych. Uporczywą terapię należy interpretować tutaj jako działanie medyczne, które niejako usilnie (za wszelką cenę) stara się utrzymać pacjenta przy życiu, mimo stale pogarszającego się stanu chorego będącego okresem terminalnym przechodzącym w etap powolnej agonii. Powodować to może przedłużenie agonii pacjenta i narażenie na dodatkowe niepotrzebne cierpienie. Drugą formą jest tzw. DNR order [22]. Jest to wiążące polecenie medyczne o niewykonywaniu resuscytacji wystawiane przez lekarza (na życzenie pacjenta, rodziny lub też samodzielnie, ze względu na daremnność dalszego leczenia).

Lekarz może więc pozwolić takiemu choremu umrzeć. Należy jednak pamiętać, że dopóki pacjent, nawet beznadziejnie chory, jest przytomny, ma zachowany kontakt z otoczeniem i zachowuje zdolność świadomego wyrażenia swej woli, to zgodnie z polskim stanem prawnym lekarzowi nie wolno przerwać obiektywnie dostępnego w danej sytuacji leczenia, ponieważ spełniałoby to kryteria eutanazji biernej. Stosowanie procedury DNR poprzez zaprzestanie intensywnej i uporczywej terapii za pomocą środków nadzwyczajnych w odniesieniu do chorego w stanie terminalnym, nie powodujące jakiegokolwiek odpowiedzialności karnej lekarza, pamiętając, że możliwe jest jedynie w odniesieniu do pacjentów trwale i nieodwracalnie nieprzytomnych. Należy zwrócić uwagę, że podejmowanie tego rodzaju terapii byłoby bowiem w tym przypadku jedynie

przedłużeniem okresu umierania, a nie przedłużeniem procesu terapeutycznego. Ponadto stosowanie terapii daremnej (uporczywej) nie znajduje żadnego uzasadnienia etycznego, moralnego, prawnego ani również ekonomicznego. Działania lekarza stosującego procedurę DNR muszą być podejmowane jawnie, po wszechstronnej konsultacji, także w formie konsylium, starannie udokumentowane i wpisane do dokumentacji medycznej chorego. Takie działanie nie jest uważane za eutanazję bierną i w polskim prawodawstwie nie podlega karze.

Z uwagi na stosowaną w niektórych państwach procedurę nieleczenia (zaprzestania leczenia lub niepodejmowania go) w szerszym znaczeniu niż tylko w przypadkach terapii daremnej i związanej z nią procedury DNR, warto pokrótce omówić także to zagadnienie. Decyzja o nieleczeniu (*non-treatment decision* – NTD) z definicji może wystąpić zarówno przy niepodjęciu (*treatment withholding*), jak i zaprzestaniu leczenia (*treatment withdrawal*) osoby z powodu medycznej daremności tej terapii (w tym właśnie miejscu znajduje się procedura DNR, choć nie tylko ona) albo też w wyniku dobrowolnej, w pełni świadomej prośby osoby chorej (i tu często z punktu widzenia polskiego prawodawstwa będziemy już mówić o eutanazji biernej). W sprawie procedury NTD klarownym jest, że nie może tu być mowy o eutanazji czynnej, ponieważ do przyspieszenia śmierci osoby chorej, poprzez zaniechanie procedur leczniczych i przedłużających życie, dochodzi na drodze akceptacji śmierci jako nieuniknionego i w pełni naturalnego stanu [11, 12]. O ile w przypadku terapii daremnej i związanej z nią procedury DNR, w tym przypadku będącej podtypem procedury NTD, taki stan jest w pełni akceptowalny moralnie (także na gruncie polskiego prawodawstwa), o tyle zastosowanie procedury NTD w innych przypadkach nie jest już tak jednoznaczne. Zarówno zaprzestanie, jak i nie podjęcie leczenia u osoby w pełni świadomej, pomimo jej wielkiego cierpienia podczas nieuleczalnej choroby i związanego z tym niestosowania wielokrotnie nieskutecznych oraz niechcianych procedur leczniczych, pomimo że często wynikające z wysokiej empatii i niekiedy akceptowane społecznie, może już nie być akceptowalne w rozumieniu kodeksu karnego i zostać zakwalifikowane jako eutanazja bierna.

ŚWIADOMOŚĆ CHOREGO TERMINALNEGO A SEDACJA PALIATYWNA

Ostatnim niezmiernie ważnym aspektem dotyczącym procedur eutanazji oraz wspomaganego samobójstwa z udziałem lekarza jest problematyka leczenia chorego terminalnego w ostatnich dniach i godzinach jego życia, w tym stosowania leków opioidowych oraz sedacji paliatywnej. Zdaniem autorów problematyka eutanazji w kontekście relacji lekarz – pacjent, w „naszych warunkach”, będzie się sprowadzała najczęściej do przypadków chorób nowotworowych oraz w mniejszym stopniu do chorób, które w stopniu całkowitym lub częściowym powodują trwale inwalidztwo biologiczne. W tej części chcielibyśmy poruszyć w głównej mierze problemy sedacji paliatywnej

oraz utraty świadomości chorego z tym związanej.

Na wstępie należy zaznaczyć, że o ile stosowanie leków opioidowych w bólu przewlekłym pochodzenia nienowotworowego może powodować obawy związane z lękiem przed uzależnieniem i ryzykiem ciągłego nadużywania ww. leków [24], o tyle ich wykorzystanie przy końcu życia wydaje się nie budzić już tak dużych obaw i być bardziej akceptowanym przez samych chorych. Wykorzystanie opioidów w stanach przedagonalnych i agonalnych jest stosowane praktycznie u każdego pacjenta, jednak warto mieć na uwadze, że u chorego nowotworowego w stanie przedterminalnym wykorzystanie leków opioidowych również może być w pełni uzasadnione [25] Poland (650.000 inhabitants, 1 200 cancer death per year. Należy zauważyć, że takie leczenie powoduje zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą, prawdopodobnie rzadsze myślenie o tym co nadejdzie oraz zwiększenie chęci do życia, co może w konsekwencji znacznie polepszyć jakość życia. Co do zasady głównymi celami medycyny paliatywnej jest właśnie oprócz samej likwidacji bólu, również ogólne złagodzenie objawów choroby oraz wsparcie psychiczne chorego, a leki opioidowe wydają się spełniać również po części to zadanie. Przy stosowaniu opioidów zawsze należy pamiętać o zasadach stosowania leków przeciwbólowych zgodnie ze stopniem natężenia bólu i nie stosowanie ich, gdy nie są konieczne i można zastosować leczenie usmierzające ból o słabszym nasileniu, czyli postępowanie zgodnie z zasadami opublikowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) „drabiny analgetycznej” [26].

Jak już wspomniano powyżej medycyna paliatywna powinna zapewnić choremu właściwy komfort schyłku życia [27, 28]. Dzieje się to przy współpracy doświadczonego, interdyscyplinarnego zespołu, który oprócz opieki medycznej powinien zapewnić również wsparcie psychologiczne i duchowe dla pacjenta i jego rodziny. Niestety wraz z postępem choroby często mogą pojawić się objawy odporne na leczenie lub trudne do opanowania, których nie udaje się usmierzyc z zachowaniem świadomości pacjenta, przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod terapeutycznych [9, 28]. W takiej sytuacji jedyną dostępną metodą ulgi w cierpieniu w ostatnich dniach życia może okazać się sedacja paliatywna (terminalna), nazywana również ostateczną terapią [27, 28]. Polega ona na wprowadzeniu pacjenta, z wykorzystaniem leków sedatywnych (barbiturany, benzodiazepiny) i/lub większych dawek opioidowych (morfina), w stan celowego i kontrolowanego zmniejszenia lub utraty świadomości [9, 27, 28]. Wyróżniamy trzy stopnie takiego ograniczenia świadomości: sedację płytką, umiarkowaną i głęboką, które wykorzystujemy w zależności od potrzeb chorego. Niekiedy czasowa (doraźna) sedacja jest wykorzystywana przy bardzo silnych dolegliwościach bólowych, które słabo reagują na leczenie opioidami [27]. Dużym problemem z wykorzystaniem sedacji może być niebezpieczeństwo wystąpienia objawów stanowiących zagrożenie życia chorego, jak np. depresja oddechowa, w szczególności u bardzo ciężko chorych pacjentów [27–29]. Aby zmniejszyć to ryzyko, konieczna jest odpowiednio dobrana terapia, dobrze kontrolowana

przez doświadczony zespół specjalistów medycyny paliatywnej. W piśmiennictwie można znaleźć podział sedacji na pierwotną, czyli zamierzoną, i wtórną, w przypadku której na skutek zwiększenia ilości leku objawowego, np. opioidu dochodzi do sedacji [28].

Należy zauważyć, że wykorzystanie sedacji terminalnej powoduje swoisty konflikt między efektywnym zmniejszeniem cierpienia, a spowodowaniem zaburzeń świadomości i związanych z tym przyspieszeniem zgonu [27]. Z jednej strony uzyskujemy skutek pożądaný w postaci ulgi w bólu, a z drugiej jednak strony powodujemy u chorego ograniczenie lub pozbawienie go świadomości. Najważniejszą zasadą takiej sedacji, aby mogła być etycznie akceptowalna, jest *nie przyspieszanie śmierci chorego*. Jest to główna zasada odróżniająca sedację paliatywną od procedury eutanazji, w której też przecież chodzi o swoistą „ulgę” w cierpieniu. W przypadku eutanazji celem działania jest skrócenie życia, co nie znajduje jakiegokolwiek akceptacji w medycynie paliatywnej, której celem jest usmierzanie wszelkiego cierpienia [28]. Niestety, co pokazują relacje z innych krajów europejskich, sedację paliatywną można wykorzystać również w celach eutanatycznych, co jest nie tylko niezgodne z obowiązującym w Polsce prawem oraz z całą pewnością nieetyczne, ale również znacząco może zmniejszyć zaufanie do tej procedury oraz opieki paliatywnej jako całości [9, 27]. Ponadto pewne kontrowersje budzi wykorzystanie procedury sedacji w przypadku cierpienia innego niż fizyczne, czyli duchowego i psychicznego. Jednak należy mieć na uwadze, że takie cierpienie również znacząco odbija się na jakości życia [28].

Czasami nawet wśród personelu medycznego sedacja paliatywna jest określana jako „powolna eutanazja”, w szczególności gdy zostaje ograniczone sztuczne żywienie i nawodnianie chorego. W piśmiennictwie również można odnaleźć dwie formy sedacji, tj. sedacja paliatywna *sensu stricto* oraz sedacja „na śmierć” (powolna eutanazja) [9, 28]. Pierwsza forma została szeroko omówiona powyżej. Sedacja „na śmierć” – powolna eutanazja, jest wprowadzeniem chorego w stan głębokiej sedacji, lecz w odróżnieniu od formy etycznie właściwej, tutaj następuje przerwanie nawodnienia, żywienia i wszelkiej innej opieki medycznej nad chorym. Należy mieć na uwadze, że w przypadku sedacji terminalnej również może dochodzić do przerywania nawodnienia i żywienia, lecz wynika to tylko i wyłącznie ze wskazań medycznych, a nie celowego zaniechania opieki [28].

Oczywistym jest, że zamiar wprowadzenia chorego w stan sedacji paliatywnej należy uzgodnić z nim samym i jego rodziną. Konieczność dokumentowanej świadomej zgody chorego i/lub rodziny znajduje również potwierdzenie w piśmiennictwie, chociaż nie zawsze taka zgoda jest pozyskiwana [28–30]. Świadomość wyboru chorego między ciągłą walką z chorobą a opieką terminalną wymaga pełnej znajomości rozpoznania, rokowania i dalszego sposobu postępowania [30]. Dla pacjenta będącego już w stanie przedagonalnym lub agonalnym świadomość wyboru jest szczególnie ważna, ponieważ może dotyczyć ostatnich chwil jego życia (chory z sedacji paliatywnej może się już nie wybudzić). Uzyskanie świadomej zgody w takich warunkach, w szczególności

przy ogromnym bólu fizycznym, psychicznym oraz silnym zmęczeniu chorego, a także przy cierpieniu jego rodziny, jest szczególnie trudne, o ile nie niemożliwe. Jednak konieczność ulgi w cierpieniu chorego, w postaci sedacji paliatywnej, wymaga od lekarza wszelkich możliwych starań w jej uzyskaniu. Należy pamiętać, że do takiego działania obliguje lekarza również KEL w przytoczonym powyżej art. 30.

WNIOSKI

Podsumowując powyższe rozważania bezspornym jest, że problematyka związana z eutanazją jest trudna, budząca kontrowersje, a także niemałe emocje w społeczeństwie, ale także w środowisku medycznym. Nadto jest ona wyjątkowo złożona, gdyż obejmuje zagadnienia prawno-karne oraz przesłanki zachowań etycznych i powinności deontologicznych lekarza. Podejmując się jej omówienia, dalecy jesteśmy od oceny poprawności i zasadności obowiązujących norm prawnych i moralnych, w tym odnoszących się do kwestii prymatu życia człowieka jako dobra najwyższego, podlegającego szczególnej ochronie prawnej nad prawem konkretnego człowieka do samostanowienia i wyrażania własnej woli. Wydaje się, że dla każdego człowieka, w szczególności lekarza, dobro w postaci życia ludzkiego musi być najważniejsze w praktyce zawodowej, z drugiej strony jednak właśnie nasze człowieczeństwo pozwala nam na dokonywanie wolnych wyborów. Na przedstawione w tekście pytania każdy będzie musiał odpowiedzieć sobie indywidualnie.

Należy jednak pamiętać, że obecny w Polsce system prawny zakazuje eutanazji w każdej formie/postaci. Zarówno eutanazja czynna, jak i bierna są czynami zabronionymi, kwalifikowanymi w myśl art. 150 K.k., a ponadto każda forma pomocy w eutanazji lub choćby namawiania do niej jest penalizowana zgodnie z dyspozycją art. 151 K.k. Dodatkowo Kodeks Etyki Lekarskiej wypowiada się jednoznacznie negatywnie o jakiegokolwiek formie eutanazji i całkowicie jej zakazuje. Procedury typu zaprzestania terapii daremnej i DNR są w Polsce stosowane w odniesieniu do niewielkiego odsetka osób, których problem eutanazji mógłby teoretycznie dotyczyć.

1. Z uwagi że najważniejszą zasadą i obowiązkiem każdego lekarza jest niesienia ulgi w cierpieniach, co wynika z ogólnych zasad etyki oraz znajduje potwierdzenie również w Kodeksie Etyki Lekarskiej, w sytuacji choroby terminalnej i związanej z nią agonii, dobrym rozwiązaniem z punktu widzenia opieki paliatywnej wydaje się być kontrolowana sedacja paliatywna [27–30]. Jest to postępowanie, które staje niejako w opozycji do eutanazji i u chorych zdecydowanych na „szybką śmierć” może stanowić swoiście alternatywne rozwiązanie, będące w zgodzie z zasadami etyki zawodowej.

Przedstawiając unormowania etyczno-prawne, jakie obowiązują w Polsce, w sposób świadomy pominięliśmy próby rozważań moralnych lub religijnych, które każdy rozsądza zgodnie z własnym sumieniem. Warto dodać, że Zgromadzenie Parlamentarne Rady Europy w sprawie Praw Chorych i Umierających w jednej z rezolucji, a także

Europejskie Towarzystwo Opieki Paliatywnej w dokumentach podnosi ten problem, wskazując na potrzebę wspierania chorych i umierających przez rodziny oraz przyjaciół, a także że najważniejsza dla chorego w stanie terminalnym jest spokojna, dobra śmierć w dogodnych warunkach. Ponadto dodaje się, że państwo poprzez odpowiednią politykę prorodzinną może wspierać rodziny opiekujące się chorymi i umierającymi krewnymi, a także że należy zwrócić uwagę na priorytety i potrzeby pacjentów odnośnie opieki nad nimi u kresu ich życia, co niestety często jest ignorowane [11, 12, 31].

Należy zawsze pamiętać, że wszystkie definicje i terminy zgodne z normatywem ustawowym, powinny być oceniane i kwalifikowane zarówno w aspekcie moralnym, jak i prawno-karnym. Konieczne jest ich rozpatrywanie indywidualne, ponieważ życie każdego człowieka jest indywidualną i odrębną wartością.

PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 6 czerwca 1997 r. Kodeks karny. (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 ze zmianami);
2. Fenigsen R. Przysięga Hipokratesa: rozważania o etyce i eutanazji. 1st edn. Warszawa: Świat Książki; 2010, 336.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe ogółem [Internet]. Available from: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-ogolem-2/>
4. Brzeziński T. Problemy etyczne tanatologii. In: Etyka lekarska. Wydanie I. PZWL; 2002. p. 195–224.
5. Szeroczyńska M. Eutanazja i wspomagane samobójstwo na świecie. Studium prawno-porównawcze. Kraków: Universitas; 2004, 480.
6. Śledzianowski J. Eutanazja - dobra śmierć czy zabójstwo człowieka. Kielce: Jedność; 2010, 80.
7. Bunikowski D. Eutanazja i samobójstwo. In: Podstawowe kontrowersje dotyczące ingerencji prawa w sferę moralności. 1st edn. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika; 2010, 231–67.
8. Banović B, Turanjanin V. Euthanasia: Murder or Not: A Comparative Approach. Iran J Public Health [Internet]. 2014;43(10):1316–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056652>
9. Malczewski J. Eutanazja. Gdy etyka zderza się z prawem. 1st edn. Wolters Kluwer SA; 2012, 280.
10. Malczewski J. Problemy z prawną kwalifikacją lekarskiej pomocy do samobójstwa (art. 151 k.k.). Prokur Prawo. 2008;11:20–35.
11. Radbruch L, Leget C, Bahr P et al. Eutanazja i samobójstwo z pomocą lekarza – biała księga European Association for Palliative Care - Kres życia - Etyka - Medycyna Praktyczna dla lekarzy. Med Prakt [Internet]. 2016;6(6):110–25. Available from: http://www.mp.pl/etyka/kres_zycia/144547,eutanazja-i-samobojstwo-z-pomoca-lekarza-biala-ksiega-european-association-for-palliative-care
12. Radbruch L, Leget C, Bahr P et al. Euthanasia and physician-assisted suicide: A white paper from the European Association for Palliative Care. Palliat Med [Internet]. 2016;30(2):104–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26586603>
13. Wąsek A. Prawnokarna problematyka samobójstwa. Warszawa: Wydawnictwo Prawnicze; 1982. 165 p.
14. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty. (Dz. U. 1997 Nr 28, poz. 152 ze zmianami);
15. Fisher R. Euthanasia and physician-assisted suicide: Are they next? Geriatr Aging. 2006;9(6):427–31.

16. Organizacja Dignitas [Internet]. Available from: <http://www.dignitas.ch/>
17. Kodeks Etyki Lekarskiej z dnia 2 stycznia 2004 r. Tekst jednolity, zawierający zmiany uchwalone w dniu 20 września 2003 r. przez Nadzwyczajny VII Krajowy Zjazd Lekarzy [Internet]. Warszawa: NRL; 2004. Available from: http://www.oil.org.pl/xml/nil/wladze/str_zl/zjazd7/ke
18. Hartman J. Dlaczego krytykuję Kodeks [Internet]. Med Prakt. 2013. Available from: <http://www.mp.pl/kurier/87649,hartman-dlaczego-krytykuje-kodeks>
19. Wrześniewska-Wal I. Kodeks Etyki Lekarskiej niezgodny z Konstytucją [Internet]. Prawo Med. Available from: <http://www.prawoimedicyna.pl/?str=artykul&id=129>
20. Tymiński R. Kodeks Etyki Lekarskiej - okiem prawnika [Internet]. Available from: http://www.prawalekarzy.pl/artykuly/kodeks-etyki-lekarskiej-okiem-prawnika-70#disqus_thread
21. Orzeczenie z dnia 17 marca 1993. W sprawie ustawy o izbach lekarskich [Internet]. (Dz. U. 1993 NR 023, poz. 103); Available from: <http://prawo.money.pl/orzecznictwo/trybunal-konstytucyjny/orzeczenie;z;dnia;1993-03-17,w,16,92,214,orzeczenie.html>
22. Siewiera J, Kubler A. Terapia daremna a leczenie uporczywe. In: Terapia daremna dla lekarzy i prawników. 1st ed. Edra Urban & Partner; 2015. p. 126.
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2012 r. Rozporządzeniem w sprawie standardów postępowania medycznego w Anestezjologii i Intensywnej Terapii. (Dz.U. 2013 poz. 15);
24. Malec-Milewska M. Zasady stosowania opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym w Polsce [Internet]. 2012. Available from: <http://www.mp.pl/bol/badania/72530,zasady-stosowania-opioidow-w-przewleklym-bolu-nienowotworowym-w-polsce>
25. Woźniak SP. Transdermal fentanyl (Durogesic) for pain control in patients with cancer. Contemp Oncol [Internet]. 2003;6(3). Available from: <http://www.termedia.pl/Transdermal-fentanyl-Durogesic-for-pain-control-in-patients-with-cancer,3,65,1,1.html>
26. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults.
27. Łuczak J, Kotlińska-Lemieszek A. Opieka Paliatywna / Hospicyjna / Medycyna Paliatywna. Now Lek. 2011;80(1):3–15.
28. Stachowiak A, Mrówczyńska E. Sedacja w opiece paliatywnej – nadzieje i zagrożenia. Med Paliatyw. 2011;1:1–10.
29. Grabowska BM. Sedacja paliatywna w terapii bólu u pacjentów będących w końcowych stadiach nieuleczalnych chorób leczonych w stacjonarnych oddziałach opieki paliatywnej w Polsce – analiza własna na podstawie danych uzyskanych w 2010 r. Med Paliatyw. 2013;5(1):20–7.
30. Grądalski T, Kochan K, Wesołek E, Kleja J. Zgoda chorego na leczenie u kresu życia. Med Paliatyw Prakt. 2010;4(3):119–24.
31. Grzymkowska M. Standardy bioetyczne w prawie europejskim. Wolters Kluwer; 2009, 340.

ADRES DO KORESPONDENCJI**Tomasz Kirmes**

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice
tel.: (+48) 663-059-846
e-mail: tkirmes@med.sum.edu.

Nadesłano: 20.09.2016**Zaakceptowano:** 15.11.2016

ODPOWIEDZIALNOŚĆ CYWILNA ZA SZKODY WYNIKAJĄCE Z UPADKÓW SZPITALNYCH

LIABILITY FOR DAMAGES RESULTING FROM HOSPITAL FALLS

Anita Gałęska-Śliwka¹, Marcin Śliwka²

¹ZAKŁAD PODSTAW PRAWA MEDYCZNEGO COLLEGIUM MEDICUM IM. LUDWIKA RYDYGIERA W BYDGOSZCZY, UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA, TORUŃ, POLSKA

²ZAKŁAD PRAWA MEDYCZNEGO, WYDZIAŁ PRAWA I ADMINISTRACJI, UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA, TORUŃ, POLSKA

STRESZCZENIE

Celem pracy jest analiza przesłanek odpowiedzialności odszkodowawczej podmiotów leczniczych za szkody wynikające z upadków szpitalnych. W opracowaniu podsumowano dorobek orzecznicy sądów polskich. Autorzy wskazali czynniki charakterystyczne dla roszczeń wynikających z upadków. W pracy omówiono m.in.: prawne konsekwencje niezapewnienia pacjentowi tzw. bezpieczeństwa pobytu oraz obowiązki szpitali względem pacjentów szczególnie narażonych na upadki. Przeanalizowano problemy, z którymi borykają się osoby dochodzące odszkodowania za szkody powstałe w wyniku tego rodzaju zdarzeń w tym m.in.: ograniczenia natury dowodowej w zakresie wykazania przesłanek odpowiedzialności, argument o nieprzewidywalności zdarzenia szkodzącego oraz wpływ działań podejmowanych w szpitalu na ograniczenie ryzyka wystąpienia upadku.

SŁOWA KLUCZOWE: upadek, zdarzenie medyczne, odpowiedzialność cywilna, szkoda

ABSTRACT

The aim of the work is to analyze the conditions for liability of medical institutions for damages resulting from hospital falls. The study identifies achievements of Polish jurisprudence. The authors also pointed to factors specific for claims of this type. The paper discusses: legal consequences of failure to provide security of patient stay and the responsibilities of hospitals in relation to patients especially vulnerable to falls. It also analyzes the problems faced by patients claiming compensation for damages resulting from such events: constraints of the evidence in establishing the conditions for liability, the argument unpredictability of event and the detrimental impact of the actions taken in the hospital to reduce the risk of falling.

KEY WORDS: fail, adverse event, civil liability, damage

Wiad Lek 2017, 70, 1, 128-132

WSTĘP

Upadki w szpitalu są jednymi z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych. W piśmiennictwie międzynarodowym szacuje się, iż statystycznie na 1000 osobodni przypada od 5 do 18 upadków [1]. Na przykład można badania prowadzone w Wielkiej Brytanii wskazują, że w szpitalu liczącym 800 łóżek może dochodzić do blisko 1260 upadków rocznie. W skali kraju oznacza to blisko 200.000 tego typu zdarzeń [2]. Wprawdzie w aż 95% przypadkach upadki nie skutkowały wystąpieniem poważnych szkód na osobie, ale aż 1250 incydentów skończyło się wystąpieniem poważnych uszczerbków na zdrowiu. W 26 przypadkach konsekwencją upadku był zgon pacjenta [2].

W Polsce brak jest oficjalnych statystyk. Badania prowadzone w pojedynczych ośrodkach w kraju wskazywały, że upadki występowały z częstotliwością około 1,36 na 1000 osobodni, co może wskazywać na problem niedostatecznego zgłaszania występujących zdarzeń niepożądanych. Jak wskazują autorzy, upadki dla większości pacjentów nie wiązały się z bezpośrednimi ciężkimi następstwami,

jednakże 8 (13%) chorych doznało poważnych urazów, między innymi doszło do złamań kości kończyn dolnych, urazów twarzoczaszki oraz przypadków krwawienia do centralnego systemu nerwowego [3].

PRAWNE ASPEKTY UPADKU W SZPITALU

Od strony formalnoprawnej, upadek w szpitalu może zostać zakwalifikowany jako niezapewnienie pacjentowi tzw. bezpieczeństwa pobytu, co może przesądzić o winie organizacyjnej podmiotu leczniczego [4, 5]. Jak wskazuje K. Bączyk-Rozwadowska wina ta polegać może na zaniedbaniu przez szpital ciężących na nim obowiązków w zakresie organizacji procesu leczenia oraz na wadliwym funkcjonowaniu instytucji leczniczej jako całości [6]. Orzecznictwo w tej materii jest bogate, a pierwsze wyroki zapadały jeszcze przed wybuchem II wojny światowej [7]. Sprawy, w których sądy dopatrywały się winy organizacyjnej szpitala dotyczyły m.in. braków kadrowych [8], niewłaściwego nadzoru nad pacjentem [9], zastosowania

wadliwych urządzeń medycznych [10], nieprawidłowej identyfikacji pacjenta [11], nieuzasadnionej odmowy przyjęcia pacjenta do szpitala [12].

To, że w wyniku upadku pacjent doznał szkody, nie przesądza jeszcze o odpowiedzialności odszkodowawczej szpitala. Geneza upadków jest bardzo zróżnicowana, nie wszystkim można zapobiec, nawet przy dołożeniu wysokiej staranności przez personel medyczny. Jak trafnie zauważył Sąd Apelacyjny w Katowicach w orzeczeniu z dnia 17 października 2013 r. [13] „w ramach tego ogólnego rysu odpowiedzialności zakładu leczniczego wskazać także trzeba, że zakład ten jest zobowiązany, poza świadczeniem usług leczniczych, do zapewnienia pacjentowi „bezpieczeństwa pobytu”, jest to obowiązek starannego działania”.

Ustalając, czy do upadku doszło ze względu na winę organizacyjną, czy też z powodu czynników niezależnych od podmiotu leczniczego należy wziąć pod uwagę indywidualne okoliczności danej sprawy, w tym m.in.: wiek pacjenta, predyspozycje do upadków, dotychczasowe doświadczenia, infrastrukturę szpitalną oraz politykę informacyjną prowadzoną w szpitalu. Ze wzmogłą wnikliwością należy podchodzić do upadków pacjentów szczególnie narażonych na tego rodzaju zdarzenia: osób w podeszłym wieku, cierpiących z powodu ograniczonej zdolności ruchowej czy też osób borykających się z zaburzeniami psychicznymi.

Pierwsze orzeczenia sądów powszechnych dotyczyły wypadków i innych zdarzeń z udziałem pacjentów cierpiących na zaburzenia psychosomatyczne. Wiele z nich dotyczyło prób samobójczych. W orzeczeniu Sądu Najwyższego z dnia 19 listopada 1969 r. [9] czytamy: „Szpital jest obowiązany zapewnić choremu nieprzytomnemu całkowitą opiekę, wyłączającą wyrządzenie sobie krzywdy i nie może powoływać się na fakt, że chory sam wyskoczył oknem, jako na jego przyczynienie się do powstania szkody”. W literaturze przedmiotu trafnie wskazuje się, iż od podmiotów leczniczych udzielających świadczeń zdrowotnych takim pacjentom wymaga się staranności wyższej miary, tak by możliwe było zapobieganie najczęściej występującym zdarzeniom niepożądanym. Uwagi te nakazują szerszą refleksję nad stosowanymi w szpitalu procedurami przyjmowania oraz nadzorowania pacjentów zwłaszcza w przypadku, gdy dali oni swoim wcześniejszym zachowaniem powody do zastosowania wzmoczonego nadzoru. Trend ten jest wyraźnie widoczny również w najnowszym orzecznictwie sądowym. Przykładowo, w jednej ze spraw, Sąd Apelacyjny w Krakowie [14] zajmował się roszczeniem pacjentki przyjętej z rozpoznaniem zespołu urojeniowo-depresyjnego. Ze względu na agresywne zachowanie oraz niszczenie przedmiotów w otoczeniu personel zdecydował o zastosowaniu kilkugodzinnego przymusu bezpośredniego. Kolejnego dnia chora, wykorzystując nieuwagę personelu medycznego, wyskoczyła oknem, doznając poważnych szkód ortopedycznych. Sąd Apelacyjny trafnie stwierdził, iż specyfika oddziału psychiatrycznego, na którym przebywają pacjenci nie zawsze świadomi swego zachowania, wymaga wypracowania takich procedur postępowania czy współdziałania, by niezależnie od sytuacji pacjenci nie

byli pozostawieni bez dozoru. W ocenie sądu zdarzenie z udziałem pacjentki pokazało, że personel powodowego Szpitala takich procedur nie wypracował; „Pomimo iż na oddziale przebywało trzech pracowników, pacjentka nieświadoma swego działania i niezauważona wybiła szybę w oknie i zdołała wyskoczyć. Nawet tak szczególna sytuacja, jak zaangażowanie personelu w przyjmowaniu „problemowego” pacjenta nie zwalnia szpitala od odpowiedzialności – dlatego personel powinien wypracować takie procedury, by w przypadku takich zdarzeń inni pacjenci nie pozostawali bez nadzoru.”

Niektórym zdarzeniom podmiot leczniczy nie jest w stanie zapobiec, mimo wcześniej występujących niepokojących symptomów. Jedną z analizowanych spraw dotyczyła pacjentki, która w związku z przebytą zapaścią, umieszczony został na oddziale intensywnej terapii. Po odzyskaniu stabilności oddechowej przeniesiono go na oddział kardiologii. W tym czasie stwierdzono u niego dezorientację, co do czasu i miejsca, spowolniałość, zaburzenia krótkotrwałej pamięci, a także okresy pobudzenia. W ramach leczenia podawano mu leki psychotropowe i relanium. Po poprawie stanu zdrowia, w trzeciej dobie pobytu, pacjent otrzymał zgodę lekarza na udawanie się do toalety w asyście pielęgniarskiej. Podczas jednej z wizyt w toalecie w czasie powrotu wykorzystując swoją przewagę fizyczną wyrwał pielęgniarsce klamkę przeznaczoną m. in.: do otwierania okien. Otworzył jedno z nich i zaczął schodzić po rusztowaniu znajdującym na zewnątrz budynku. W rezultacie spadł z wysokości pierwszego piętra. Sąd Apelacyjny w Krakowie w orzeczeniu z dnia 31 stycznia 2014 r. (15) podkreślił, że „brak winy personelu medycznego i pielęgniarskiego pracującego na oddziale szpitala strony pozwanej jest wystarczającą podstawą do stwierdzenia, że nie odpowiada ona za szkodę, jakiej doznał powód. Nie można również uznać, iż normalnym następstwem zgody przez lekarza prowadzącego na wyjścia przez pacjenta do toalety pod nadzorem pielęgniarki było, przy wykorzystaniu siły fizycznej wobec niej, wyjście pacjenta przez okno i związana z tym szkoda w postaci upadku z rusztowania okalającego część budynku szpitalnego.”

Poza osobami cierpiącymi na zaburzenia psychosomatyczne sądy rozpoznawały również roszczenia osób w podeszłym wieku oraz z ograniczoną zdolnością do samodzielnego poruszania się. W przypadku takich pacjentów również wymagano od szpitali szczególnej staranności. Uwaga ta dotyczy nie tylko zachowania personelu medycznego, ale również wyposażenia podmiotu leczniczego w niezbędną infrastrukturę. W jednej ze spraw, która zakończyła się upadkiem pacjentki niezdolnej do w pełni samodzielnego poruszania się, okazało się, iż w pozwany szpital nie działała w pełni sprawnie instalacja przywoławcza (przewody nie były podłączone do gniazdek i nie były zamontowane sznureczki, pociągnięcie których uruchamiałoby dźwięk sygnalizacji). Powódka w nocy dwukrotnie sygnalizowała wołaniem konieczność udania się do toalety. Około 4 nad ranem ponownie poczuła potrzebę skorzystania z toalety, postanowiła udać się do toalety samodzielnie. Kobieta poślizgnęła się i upadła na

podłogę w łazience. Sąd Apelacyjny w Szczecinie w orzeczeniu z dnia 11 lutego 2014 r. [16] stwierdził, że pozwana placówka z pewnością nie zapewniła powodce właściwej organizacji systemu opieki. Co istotne, Sąd nie podzielił zapatrywania szpitala, iż na gruncie odpowiedzialności deliktowej z art. 415 k.c. konieczne jest wskazanie konkretnego przepisu prawa, który miałby zostać naruszony przez pozwaną, gdyż wystarczające jest wykazanie naruszenia powszechnie uznanych reguł pozanormatywnych. Należy więc, przyjmując, że chodzi o odtworzenie ciągu zdarzeń prowadzących do upadku, możliwych do wyobrażenia dla przeciętnej osoby zarządzającej podmiotem leczniczym. Skoro badania poświęcone problematyce upadków wskazują jednoznacznie, że niemal jedna trzecia upadków występowała w czasie, gdy chory samodzielnie udawał się do toalety [17], a na szkody tego rodzaju szczególnie narażone są osoby starsze, to od personelu medycznego oraz podmiotu leczniczego należy oczekiwać aktywnych działań, które będą zmierzały do zapobiegania tego rodzaju zdarzeniom.

Osoby szczególnie narażone na upadki to nie tylko pacjenci cierpiący na zaburzenia psychosomatyczne czy chorzy w podeszłym wieku. W przeszłości sądy uwzględniały również roszczenia podnoszone przez osoby, które ze względu na czynniki przemijające były przejściowo zagrożone szkodą wynikającą z upadku. Przykładowo, w sprawie rozpoznawanej przez Sąd Apelacyjny w Rzeszowie [18] badano przypadek pacjentki, która doznała upadku w trakcie zaawansowanej ciąży. W wyniku zdarzenia chora doznała złamania podudzia lewego. Sąd Apelacyjny przyznając jej 50000 zł tytułem zadośćuczynienia uwzględnił m.in.: „utrzymujące się do chwili obecnej dolegliwości bólowe, obawy przed komplikacjami wynikającymi z tego, że wypadek zdarzył się w okresie ciąży, trudności w opiece nad nowo urodzonym dzieckiem, a także fakt iż cierpienia fizyczne i psychiczne były większe z uwagi na niemożność zażywania środków przeciwbólowych, ze względu na dobro nienarodzonego dziecka».

Linia orzecznicza sądów powszechnych dopiero się kształtuje. Dość często obserwujemy sytuacje, w których roszczenia odszkodowawcze pacjentów są oddalane. Wśród czynników uwzględnianych w tego typu sytuacjach znajdują się m.in.:

1. argument o nieprzewidywalności zdarzenia, które skutkowało upadkiem,
2. niespełnienie wymogów dowodowych,
3. działania podejmowane przez podmioty lecznicze, ograniczające ryzyko wystąpienia upadku.

Ad.1. Podmiot leczniczy jest zobowiązany podejmować działania, które zapobiegać będą najczęstszymi postaciami upadków. Nieodzowne jest w tym zakresie bieżące śledzenie wyników badań poświęconych temu zagadnieniu oraz analiza zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez personel medyczny. Konieczne jest również wdrażanie działań naprawczych oraz monitorowanie ich skuteczności.

Taka aktywność szpitala świadczy o dołożeniu należytej staranności przez kadrę medyczną oraz zarządzającą podmiotu leczniczego. Z drugiej strony nie sposób za-

pobiegać wszelkiego rodzaju zdarzeniom niepożądanym. Uwagi te biorą pod uwagę również sądy oddalające powództwa pacjentów, którzy doznali szkód w wyniku niespodziewanych i nietypowych upadków. W sprawie zakończonej wyrokiem Sądu Apelacyjnego w Poznaniu z dnia 4 lipca 2013 r. [19] pacjentka udała się do poradni w celu usunięcia szwów po przeprowadzonym zabiegu usunięcia zmiany skórnej. Po wejściu do gabinetu zabiegowego kobieta bez trudu zajęła pozycję leżącą na stole zabiegowym, pomimo tego, że kozetka była o około 20–30 cm wyższa od normalnej i miała wysokość około 80 cm. Po zajęciu przez pacjentkę właściwej pozycji pielęgniarka przystąpiła do wykonania zabiegu. W jego trakcie odwróciła się i podeszła do znajdującego się dwa kroki dalej stolika zabiegowego, aby sięgnąć po gazik. W tym momencie u chorej wystąpiły drgawki, przygryzła język, straciła przytomność i spadła ze stołu zabiegowego na podłogę. Pacjentka doznała m.in.: szkód natury ortopedycznej. Jak podkreślił w swoim orzeczeniu, Sąd ustalony stan faktyczny przemawia za jednoznacznym przyjęciem, że przyczyną upadku powódki ze stołu zabiegowego było wystąpienie u niej drgawek oraz utrata przytomności. Co istotne, personel medyczny nie uzyskał w wywiadzie od pacjentki informacji o jej stanie zdrowia, która mogła przemawiać za przyjęciem, że takie zdarzenie podczas wizyty pacjentki w gabinecie może nastąpić. Jak podkreślił Sąd „jednocześnie nie sposób poczynić zarzutu osobom wykonującym czynności medyczne (...), że ich zachowanie – działanie bądź zaniechanie – mogło w zawiniony sposób choćby zwiększyć prawdopodobieństwo wypadku. Jednocześnie nie budzi wątpliwości, że w gabinecie zabiegowym były spełnione rygory bezpieczeństwa właściwe dla tego typu placówek, co wynika z protokołu odbioru obiektu budowlanego pod względem sanitarno-higienicznym. Innymi słowy wskazać należy, że do drgawek i utraty przytomności przez powódki nie doszło na skutek zachowania osoby przeprowadzającej zabieg usunięcia szwów. A właśnie opisany wyżej atak był przyczyną spadnięcia ze stołu zabiegowego przez powódki i powstania uszkodzenia ciała.”

Ad.2. Faktami mającymi istotne znaczenie dla rozstrzygnięcia sprawy w medycznym procesie odszkodowawczym będą:

- zdarzenie wyrządzające szkodę, za które podmiot świadczący usługi medyczne jest odpowiedzialny (czyn niedozwolony, ewentualnie niewykonanie lub nienależyte wykonanie zobowiązania),
- szkoda majątkowa lub niemajątkowa,
- związek przyczynowy między zdarzeniem a szkodą [4,20].

Zgodnie z ogólną regułą art. 6 kodeksu cywilnego poszkodowany pacjent jest zobowiązany udowodnić wspomniane wyżej przesłanki odpowiedzialności odszkodowawczej. Relatywnie prostym zadaniem powinno być wykazanie szkody. W tym celu przeprowadza się analizę, której celem jest porównanie stanu, w jakim znajdowałby się pacjent, gdyby nie wadliwe postępowanie lekarza, a stanem jaki powstał w wyniku tego postępowania [21]. Często zdarza się, iż ustalenie wysokości szkody, przy zastosowaniu reguł ogólnych, jest zabiegiem utrudnionym. Dlatego

sąd, na podstawie art. 322 kodeksu postępowania cywilnego, może zasądzić odpowiednią sumę według własnej oceny opartej na rozważeniu wszystkich okoliczności sprawy. Warunkiem zastosowania omawianej normy jest niemożliwość ścisłego udowodnienia wysokości żądania lub przynajmniej zaistnienie dużych utrudnień w tym względzie [22]. Art. 322 kodeksu postępowania cywilnego (k.p.c.) będzie szczególnie przydatny w sytuacji, kiedy precyzyjne ustalenie wysokości szkody nie będzie możliwe ze względu na ewentualne późniejsze szkody, których powód mógł doznać. W orzeczeniu z dnia 21.V.1969 r. [23], Sąd Najwyższy stwierdził: „Jeżeli szkoda jest wypadkową dwóch czynników, a mianowicie nie zawinonego przez pozwanego samego urazu oraz zawinionych przez niego zaniedbań w leczeniu, sąd nie ma obowiązku dokładnego wskazania, w jakim procencie przypisuje szkodę każdemu z tych czynników. Jest to zresztą z reguły niemożliwe. Sąd powinien natomiast, stosując art. 322 k.p.c., zasądzić odpowiednią sumę odszkodowania według swojej oceny, opartej na rozważeniu wszystkich okoliczności sprawy”.

O ile udowodnienie szkody jest zadaniem relatywnie prostym, o tyle wykazanie pozostałych przesłanek odpowiedzialności cywilnej podmiotu leczniczego może przysporzyć sporych problemów poszkodowanemu. W cytowanym już orzeczeniu Sądu Apelacyjnego w Poznaniu [19] stwierdzono, iż: „Decydującym dla rozstrzygnięcia jest ustalenie, że nie zachodzi adekwatny związek przyczynowy, rozumieniu art. 361 § 1 KC pomiędzy usunięciem szwów po przeprowadzonym zbiegu usunięcia, zmiany skórnej w (...) w (...) a upadkiem powódki ze stołu zabiegowego na podłogę, którego skutkiem było uszkodzenie ciała skarżącej. Bez spełnienia warunku, że między określonym zdarzeniem obciążającym (przypisanym przez przepis prawny) zobowiązanego do odszkodowania a powstałą szkodą istnieje związek przyczynowy, roszczenie odszkodowawcze nie powstaje”.

Podobnie rzecz się ma z wykazaniem okoliczności zdarzenia, które wyrządziło szkodę. Uwaga ta dotyczy w szczególności upadków, które występują w niewyjaśnionych okolicznościach lub zdarzeń nieobjętych pamięcią pacjenta. Modelowym przykładem tego rodzaju problemów są upadki ze stołu operacyjnego. W sprawie zakończonej wyrokiem Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r. [24] pacjentka zarzucała szpitalowi, iż w trakcie zabiegu pobrania fragmentu śluzówki z kikuta pochwy i sromu dwukrotnie spadła ze stołu operacyjnego. W chwili, gdy leciała na plecy, ktoś chwycił ją za prawe ramię, poczuła ból i staw ramienny został zwichnięty, a prawa górna kończyna zrobiła się bezwładna. Odpierając zarzuty, szpital argumentował, iż zgodnie z obowiązującą procedurą postępowania, pacjentka na salę operacyjną przywożona jest po premedykacji przez pielęgniarkę, czasami pomaga w tym lekarz lub inna pielęgniarka. W służbie pacjent przenoszony jest z łóżka na łóżko, które jest stołem operacyjnym. Na sali operacyjnej pacjent nie jest ponownie przenoszony z jednego miejsca na drugie. Pacjentki do operacji ginekologicznej układane są w tzw. pozycji ginekologicznej. Polega ona na zgięciu kończyn dolnych w stawach biodrowym i kolanowych,

które przymocowuje się specjalnymi pasami do uchwytów na stole zabiegowym. Dodatkowo pacjentkę zabezpieczają podpórki oraz chusty, którymi przywiązywane są jej części ciała. Podmiot leczniczy podkreślał jednocześnie, iż podczas tego typu zabiegu w Centrum Onkologii nie doszło do upadku pacjenta ze stołu operacyjnego ani w tym, ani w innym przypadku. Wyjaśnienia te zostały przyjęte przez Sąd Okręgowy i Apelacyjny. Podkreślano, że upadek ze stołu wykluczyli świadkowie, którym dano wiarę, gdyż ich zeznania, zdaniem Sądu, były logiczne i tworzyły spójną całość. Natomiast zeznania powodów co do konsekwencji upadku ze stołu Sąd uznał za niewiarygodne, twierdząc, że są one sprzeczne z zapisami dokumentacji medycznej. Wskazywanych przez powodów skutków (w szczególności obrzęku rdzenia, mózgu czy też złamania kręgosłupa) nie potwierdził lekarz neurochirurg. Ponadto, jak zauważył specjalista, odruchy podczas badania bólu, wbrew demonstrowanej przez powódkę niemożności poruszania kończynami górnymi, świadczyły o obecności ruchu.

Ad. 3. Do działań, które potencjalnie zmniejszają ryzyko przyjęcia odpowiedzialności podmiotu leczniczego za powstałą szkodę należy zaliczyć m.in. wspomnianą wcześniej praktykę analizowania przyczyn występowania zdarzenia niepożądanego w rozumieniu standardu PJ5 z Zestawu Standardów Akredytacyjnych [25]. Analizując zebrany materiał orzecznicy, wyraźnie widać, iż sądy polskie powoli zdają sobie sprawę z potrzeby wdrażania w szpitalach systemu zgłaszania i monitorowania zdarzeń niepożądanych. O ile samo nieutrzymywanie w podmiocie leczniczym takiej procedury nie może oczywiście stanowić podstawy do przyjęcia odpowiedzialności szpitala, o tyle nieanalizowanie przyczyn upadków może stanowić okoliczność obciążającą. W cytowanym wcześniej orzeczeniu Sądu Apelacyjnego w Rzeszowie [18] odniesiono się do upadku na korytarzu szpitalnym. Już w przeszłości dochodziło w tym miejscu do niebezpiecznych sytuacji. Miały one miejsce ze względu na splot niekorzystnych czynników architektonicznych (śliska powierzchnia, brak barierek zabezpieczających, nachylenie podłoża etc.). Analizując całość orzeczenia, można dojść do wniosku, iż brak praktyki zgłaszania, analizowania przyczyn upadków oraz wyciągania wniosków naprawczych, może stanowić okoliczność obciążającą podmiot leczniczy, przesądzając jednocześnie o przyjęciu jego winy organizacyjnej.

Wśród czynników, które mogą wyłączyć odpowiedzialność cywilną podmiotu leczniczego bądź istotnie ograniczyć jej zakres, należy wskazać działania informacyjne podejmowane względem pacjentów, którzy są w stanie zapobiegać własnym upadkom. Instrukcje ustne oraz pisemne, asysta personelu medycznego czy graficzne oznaczenie miejsc szczególnie niebezpiecznych bywają uwzględniane przez sądy powszechne. Świadome ignorowanie przez pacjenta uzyskanych instrukcji może doprowadzić do wyłączenia odpowiedzialności szpitala lub stwierdzenia, iż chory w istotnym stopniu przyczynił się do powstania lub zwiększenia szkody. W wyroku z dnia 18 grudnia 2013 r. Sąd Apelacyjny w Łodzi [26] oddalił roszczenie powódki, która doznała m.in. złamania żeber w wyniku upadku ze

stołu do akupunktury. Po zakończonym zabiegu chora, która dotychczas leżała na brzuchu, przekręciła się na łóżku i uniosła podpierając się rękoma, po czym zaczęła przesuwać się w kierunku nóg łóżka, gdzie ustawione były drewniane stopnie służące do zejścia. Siedząc już na krawędzi łóżka, powódka nie sięgała stopami podłogi. Jedynym jej podparciem były własne ręce. Gdy usiłowała się przesunąć jeszcze bliżej drewnianych stopni, straciła równowagę i spadła w przestrzeń między leżankami. W ocenie sądu „zabieg, po zakończeniu którego doszło do zdarzenia wyrządzającego szkodę, był piątym zabiegiem, któremu poddała się powódka. Wobec tego należy przyjąć, że znany jej był zarówno przebieg zabiegu, jak i postępowanie przed nim i po jego zakończeniu. Z relacji samej powódki wynika jednoznacznie, że po zakończeniu każdego zabiegu, który był wykonywany w pozycji leżącej na brzuchu, powódka musiała się obrócić, a następnie przesunąć w kierunku nóg łóżka, aby mogła zejść na schodki. Pomagała jej w tym pielęgniarka, która stała pośrodku łóżka. Zejście ze schodków wymagało pomocy pielęgniarki, aby powódka schodząc z tych schodków nie upadła do przodu.” Sąd oddalając roszczenie doszedł do wniosku, iż feralnego dnia powódka, mimo polecenia lekarza, nie poczekała na pomoc pielęgniarki.

WNIOSKI

Niewątpliwie liczba publikowanych wyroków sądowych dotyczących upadków szpitalnych rośnie z roku na rok. Linia orzecznicza dopiero się kształtuje, a większość spraw nie trafiła jeszcze przed oblicze Sądu Najwyższego. Nie mniej jednak można ostrożnie pokusić się o pierwsze wnioski. Nie ulega wątpliwości, że każdy podmiot leczniczy jest zobowiązany do zapewnienia pacjentowi tzw. bezpieczeństwa pobytu. Obowiązek ten rozciąga się również na działania zapobiegające najczęstszym formom upadków. Zadanie to powinno być szczególnie aktywnie realizowane wobec pacjentów najbardziej narażonych na takie ryzyko. Analizowanie przyczyn upadków pozwala ustalić w szpitalu miejsca, w których tego rodzaju zdarzenia występują najczęściej. Zaniechanie wdrażania działań naprawczych powinno być kwalifikowane jako jeden z czynników pozwalających przypisać podmiotowi leczniczemu winę organizacyjną. Powyższa uwaga dotyczy również obowiązku udzielania pacjentowi informacji o ryzyku związanym z poszczególnymi etapami hospitalizacji.

Warto jednak nadmienić, że obowiązek zapewnienia pacjentowi bezpieczeństwa pobytu nie jest zobowiązaniem rezultatu. Podmiot leczniczy, mimo prowadzenia działań prewencyjnych, nie jest w stanie zapobiec wszystkim upadkom. W ocenie autorów szpital powinien odpowiadać co najwyżej za normalne typowe następstwa własnych działań. Nie sposób mu przypisać odpowiedzialności za szkody rzadkie, których wystąpienia nie sposób objąć wyobraźnią typowej osoby zarządzającej podmiotem leczniczym. Jednocześnie od sądu orzekającego należy oczekiwać wnikliwej oceny zachowania nie tylko szpitala, ale również analizy sytuacji, w której znalazł się poszkodowany.

PIŚMIENICTWO

1. Oliver D. Assessing the risk of falls in hospital: time for a rethink? *Can J Nurs Res.* 2006;38(2):89-94.
2. Healey F, Scobie S. The third report from the Patient Safety Observatory, Slips, trips and falls in hospital. Londyn, National Patient Safety Agency, 2007.
3. Dzieża-Grudnik A, Czekaj D, Wójcik-Bugajska M, Grodzicki T. Upadki w trakcie hospitalizacji – częstość występowania i konsekwencje. *Przeegl Lek* 2014;71(10):537-540.
4. Nesterowicz M. Prawo medyczne, Toruń, TNOiK, 2016.
5. Nesterowicz M. Odpowiedzialność kontraktowa i deliktowa. (Uwagi de lege ferenda i o stosowaniu prawa). *PIP* 1999;1:17-24.
6. Bączyk-Rozwadowska K. Odpowiedzialność cywilna za szkody wyrządzone przy leczeniu, Toruń, Tonik, 2013.
7. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 6 grudnia 1935 r. (I I 1383/35).
8. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 18 kwietnia 2002 r. (I ACa 214/02).
9. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 19 listopada 1969 r., (II CR 294/69).
10. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 11 maja 1983 r. (IV CR 118/83).
11. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 24 lutego 2005 r. (V KK 375/04).
12. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 11 grudnia 2002 r., (ICKN 1386/00).
13. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Katowicach z dnia 17 października 2013 r. (I ACa 594/13).
14. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 11 września 2013 r. (I ACa 740/13).
15. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Krakowie z dnia 31 stycznia 2014 r. (I ACa 1495/13).
16. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Szczecinie z dnia 11 lutego 2014 r. (I ACa 835/13).
17. Grochans E., Kardela B., Starczewska M., Szkup Jabłońska M., Jurczak A., Kuczyńska M., Analiza upadków pacjentów hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym, *Hygeia Public Health* 2012, 47(3): 360-364.
18. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Rzeszowie z dnia 17 października 2013 r., I ACa 298/13.
19. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Poznaniu z dnia 4 lipca 2013 r. I ACa 569/13.
20. Morawski L. Ciężar dowodu - niektóre problemy dowodowe. *Studia Cywilistyczne* 1982;32:189-211.
21. Słiwka M. Ciężar dowodu w procesach medycznych. *Arch Med Sadowej Kryminol* 54(1):53-63.
22. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 26 stycznia 1976 r., (I CR 954/75).
23. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 21 maja 1969 r., (II CR 155/69).
24. Orzeczenie Sądu Najwyższego z dnia 26 października 2011 r. (III CSK 3/11).
25. Dudzik-Urbaniak E, Kutaj-Wąsikowska H, Kutryba B, Piotrowski M. Zestaw standardów akredytacyjnych – szpitale. Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, Kraków 2009.
26. Orzeczenie Sądu Apelacyjnego w Łodzi z dnia 18 grudnia 2013 r. (I ACa 732/13).

ADRES DO KORESPONDENCJI

Anita Gałęska-Słiwka

Zakład Podstaw Prawa Medycznego CM UMK
ul. Świętojańska 20, 85-077 Bydgoszcz
II piętro, pok. 23 B
e-mail: anita.galeska.sliwka@gmail.com

Nadesłano: 28.11.2016

Zaakceptowano: 16.12.2016

LEGAL FEATURES OF THE DRUG ADVERTISING

KWESTIE PRAWNE DOTYCZĄCE REKLAMY PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Vitalii M. Pashkov, Andrii A. Olefir, Oleksiy Y. Bytyak

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: In the article described current trends of advertising in the pharmaceutical market and foreign experience of legal regulation of these relations. As for the advertising of medicines identified it's symptoms, types, basic rules and prohibitions. Modern pharmaceutical companies can not successfully carry out economic activities without advertising. Besides we can mention some fundamental changes in society (information overload, universal access to internet, social media, freedom of movement of goods, labor and finance), also self-medication becomes more popular. At the same time, the number of deaths after improper and uncontrolled use of drugs ranks fifth in the world among the causes of death.

Aim: Investigate current trends of advertising on the pharmaceutical market, find advertising signs, basic restrictions and prohibitions on advertising of medicines, as well as foreign experience of legal regulation of these relations.

Material and methods: Despite the fact that pharmaceutical advertising were studied by such scholars as M. Abraham, L. Bradley, C. Dunn, J. Donoh'yu, D. Castro, M. Lipski, K. Taylor and others, number of issues related features of drug advertising, remained without proper theoretical studies.

Results: Based on the analysis can come to the conclusion that advertising of medicinal products are the subject of special attention from the state. Drugs, unlike other products, are a group of specialized consumer products. Risks increase when patients under the influence of «aggressive» advertising resort to self-medication. If a complete ban on advertising of medicines is inappropriate, you should set stricter requirements for the content of advertising and product placement rules. That is, in the national legislation to implement regulatory requirements of Directive 2001/83 / EC.

Conclusions: Legal regulation of drug advertising can be improved by such legal means: - should provide for a mechanism of public control over the observance of ethical standards in the advertising of medicinal products; - Prohibit the advertising of medicines for children, as well as drugs for the treatment of infectious, parasitic diseases and pathogens of these diseases, chronic insomnia, cardiovascular diseases, and those costs are reimbursed by government programs or trade names may lead to mix with prescription drugs; - Adopt ethical standards (codes) promotion of drugs for pharmaceutical companies; - Advertising to the public shall not contain any reference to cost or pricing features for medicines.

KEY WORDS: advertising, drugs, prescription, prescription drug, OTC drug regulation, Directive 2001/83/EC.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 133-138

INTRODUCTION

Nowadays modern pharmaceutical enterprises can not function successfully without using advertisement. Decrease of the consumer demand on particular segments of the market, necessity to obtain the feedback from a consumer, wish to have measurable results in some spheres of activity and demand new effective approaches to marketing development and information distribution about medicines with the help of advertisement [1]. According to fundamental changes in society, by virtue of colossal informational volume, the absence of borders and easy access the Internet, social webs such as Facebook become the most widespread means of advertisement distribution of different kinds of products, including medicines; it leads to the popularity of self-treatment. According to the WHO data, the death rate from irregular and uncontrolled administration of medicines occupies the fifth position in the world among death causes. Drug advertisement in the world is subject to strict control from the side of the state [2].

AIM

Investigate current trends of advertising in the pharmaceutical market, advertising signs, basic restrictions and prohibitions on advertising of medicines, as well as foreign experience of legal regulation of these relations.

MATERIAL AND METHODS

Despite the fact that pharmaceutical advertising relationships explored such scientists, as M. Abraham, L. Bradley, C. Dunn, J. Donoh'yu, D. Castro, M. Lipski, K. Taylor and others, a number of issues related features of drug advertising, remained without proper theoretical studies.

RESULTS AND DISKUSSION

In countries with developed market economies the legal regulation of advertising has come a long way of development, and nowadays it is an effective mechanism that

combines elements of self and government regulation. Developing countries tend to extract lessons from the experience of advanced countries. Also they take into account national, religious, geographic, economic and other features of the native countries.

Advertising means information about the person, the product (services etc.) distributed in any form and in any manner which is designed to support consumer awareness of advertising and interest in respect of such persons or goods. More specific definition was adopted in paragraph 1 of Article 86 of the Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use: advertising of medicinal products shall include any form of door-to-door information, canvassing activity or inducement designed to promote the prescription, supply, sale or consumption of medicinal products; it shall include in particular: - the advertising of medicinal products to the general public, - advertising of medicinal products to persons qualified to prescribe or supply them, - visits by medical sales representatives to persons qualified to prescribe medicinal products, - the supply of samples, - the provision of inducements to prescribe or supply medicinal products by the gift, offer or promise of any benefit or bonus, whether in money or in kind, except when their intrinsic value is minimal, - sponsorship of promotional meetings attended by persons qualified to prescribe or supply medicinal products, - sponsorship of scientific congresses attended by persons qualified to prescribe or supply medicinal products and in particular payment of their travelling and accommodation expenses in connection therewith. All parts of the advertising of medicinal product comply with particulars listed in the summary of product characteristics (name of the drug along with the potency of the drug and dosage form, qualitative and quantitative composition of active pharmaceutical ingredients and filler components, dosage form, detailed clinical data, pharmacological properties etc.).

This is the list of information that can not be considered as advertising. In particular, it is: - the labelling and the accompanying package leaflets, - correspondence, possibly accompanied by material of a non-promotional nature, needed to answer a specific question about a particular medicinal product, - factual, informative announcements and reference material relating, for example, pack changes, adverse-reaction warnings as part of general drug precautions, trade catalogues and price lists, as they do not include no product claims, - information relating to human health or diseases, provided that there is no reference, even indirect, to medicinal products.

As you know advertisement gives general information about medicines. More detailed information can be received from consultation with a healthcare professional and in particular in the case of nonprescription medicines from the product label and leaflet. Incidentally, Directive 2001/83/EC contains rules which are compulsory not only for the EU Member States, but also it is a kind of standard of progressive regulation. The current spectrum of drug

advertisements aimed at consumers can be divided into three categories [3]: (1) health-seeking advertisements educate consumers about disease or medical condition; (2) reminder advertisements provide the name of the drug and other minimum information but say nothing about the drug's use, effectiveness, or safety; (3) product-specific advertisements mention a drug therapy by name, describe its therapeutic use(s), and make representations about its safety and effectiveness [4].

Pharmaceutical policies reflect the enduring tensions between government objectives of supporting economic activity, on the one hand, and ensuring public's access to safe, effective and affordable drugs, on the other [5]. Spectrum of options ranges from non-state regulation to co-regulation and state-based regulation. Typically, states do not provide total ban on advertising of drugs, although government regulations include certain restrictions. Thus, medicine is a specific good and circulation of them is advisable to limit. Therefore approaches to advertisement of medicines in some countries are stricter than in others. It should also be noted that in Europe and the US, some drugs do not promote for ethical reasons, although it is not prohibited. Thus, Article 97 of Directive 2001/83/EC requires from member-states effective means of continuous monitoring of the advertising of medicines (previous system checks the prohibition of illegal advertising).

In Bulgaria requirements to the regulation of medicines advertising spelled in the Human Medicine Act according to which prior to the release advertising material passes matching stage [6]. The Expert Council of the Bulgarian Drug Agency investigates promotional material. This body consists of representatives of the agency, media sphere and public health, consumer organizations. On the basis of the opinion of the expert council the Agency issues decision. Any changes in the approved advertisement will pass appropriate approval before publication.

In the Taiwan (Pharmaceutical Administration Act, Articles 66, 67) any advertisement for over-the-counter drugs must be preapproved by the Department of Health. The entire ad, including all words and images, must be submitted. Once approved, an advertisement may be re-run multiple times for one year, which is the term of an advertising permit. An ad may be submitted for one-year extensions of the permit multiple times. If the permit for an ad is not issued, the ad must be revised and re-submitted prescription advertising for prescription drugs is restricted to academic medical journals. These can be presumably read only by doctors and specialists, and therefore are unlikely to have any sway over consumers [7].

Promotional activities in the People's Republic of China are under a strict regulation of the government (Advertisement Law of the People's Republic of China, Regulation on the Control over Advertisements, Measures for Administration of Printed Advertisements). The laws state that advertisements of pharmaceutical products on radio, television programs, newspapers, periodicals, and other media, as well as other specific advertisements should be tested in the relevant state bodies for legality of their

detention. Otherwise it will not be published. The general requirements for advertisement include the following: - if you use in advertising digital data, statistical data, survey results, excerpts from texts, quotes, you must comply with their authenticity, correctness and identify their primary source; - content of advertising should provide a spiritual and physical recovery of the people, improve quality of goods and services, protect the legitimate interests of consumers, adhere social and professional ethics, protect prestige and interests of the state; - advertisement must not be detrimental to the spiritual and physical health of people with disabilities and minors; - advertisement consists of readily recognizable signs, on the basis of which consumer would recognize it. Advertisement, which is distributed in media, should be specially marked and distinguish from other information, because it must not be misunderstood by consumer [8].

At the same time in international law we can find tendency to unification of national laws in different states, and therefore developed uniform rules of advertising regulation in force regardless of frontiers. As examples of international documents regulating advertising activity can lead the International Code of Advertising Practice of the International Chamber of Commerce (1986), the European Convention on Transfrontier Television (1989), the Madrid Agreement Concerning the International Registration of Marks (1891), the Agreement on Cooperation states-participants of the Commonwealth of Independent states in the field of advertising regulation (2003). States do not adopt common rules for regulation of advertising, but also create common official bodies to resolve disputes, provide legal assistance for each others in detection and prevention of violations.

An important role in this context plays the European Convention on Human Rights (1950), which recognizes the right to freedom of expression, and also set an effective mechanism for the implementation of this right. Article 10 «Freedom of Expression» states the following: «1. Everyone has the right to freedom of expression. This right shall include freedom of opinion's expression and distribution of information and ideas without interference by public authority and regardless of borders. 2. Exercising of these freedoms may be subject to such formalities, conditions, restrictions or penalties as are prescribed by law and necessary in democratic society in the interests of health protection or morals, protection of other's rights» [9]. That is, advertising is guaranteed by the right of freedom of expression, however, has a lower level of protection in comparison with non-profit views. Restrictions under advertising must be prescribed by the law, comply with legitimate goals and be necessary in democratic society. For example, the aim of protecting the reputation and rights of others were set as justified to limit advertising.

Thus, we can identify three systems of supervision (control) over the advertising of medicinal products: (1) preliminary assessment (before placing advertisement); (2) common control, that acts after placing advertising according to the clearly formalized procedures or market

surveillance; (3) complete lack of control over advertising. The last one in the context of drugs is unacceptable.

It is necessary to mention advantages and disadvantages of advertising.

The benefits of advertising include: - provide additional awareness for patients on medications that they are interested in; - encourage patients to turn official sources of information about drugs (texts which are not intended on getting about drug will be banned); - patients will pay more attention to their health status, people become more informed about morbidity; - provide current information for patients about new drugs, their properties, or manufacturers; - make visibility of brands (trademarks); - helps consumers in choosing needed products; - encourage the development of competition on the quality and price of products; - ensure responsible use of medicines and awareness of patients for more skilled communication with medical staff; - urge additional investments in promotion; - patients become more actively involved in the healing process. Similarly, the advocates of drug advertising argue that advertisements are useful because they educate consumers. On their opinion, consumer advertisement empower patients in speaking with their doctors [10], also that prescription drug ads is an appropriate and highly valued source of information for health care consumers [11]. In other words, advertising ensure the right of every citizen on information. Any advertisement can not provide comprehensive information, but it should stimulate interest in looking for broader information. Therefore advertisement must contain reference on package leaflet or consultation of physician, pharmacist.

The disadvantages of medicine's advertising include: (1) possibility of unfair promotion of medicinal products to the general unprepared audience. American consumers are bombarded daily with advertisements for prescription drugs that treat high cholesterol, diabetes, depression, pain, erectile dysfunction, and a host of other conditions. While the majority of pharmaceutical promotional expenditures still aimed at physicians [12]; (2) patients often practice self-treatment and rarely go to doctor. However, the civilized world 20 years ago adopted concept of responsible self-treatment to curb public spending on health. Advertising can not prevent healing process when the health system guarantees the availability of health services for people; (3) pharmaceutical companies control ways of information obtained by doctors, pharmacists, patients and persons involved in sector of research and development. Scepticists say that pharmaceutical industry co-opted these movements (the patients «and consumers» rights movements in health care) by means of DTCA, using the language of individual rights to support commercial activities [13]. However, companies are ultimately responsible to their shareholders, not to patients, and shareholders «desires for increased sales are often at odds with patients» needs for rational drug prescribing, there is an inherent conflict [14]; (4) expenses on advertisement influence at higher prices on drugs; (5) irrational use of drugs may worsen patient's conditions. Around 100,000 of people die every

year from the adverse effects of prescription drugs. This number is higher than of all murders, auto accidents, airplane crashes combined [15]. According to the WHO data, the death rate from irregular and uncontrolled administration of medicines occupies the fifth position in the world among death causes. Drug advertisement aimed to make control more strict from the side of the state [16]; (6) advertisement mislead consumers into taking costly prescription drugs that they do not need. Pharmaceutical marketers seek all ways to sell products. They turn normal human experiences with things like hair loss or shyness into diseases [17].

We would like to define the following types of advertisements:

1) advertisements for unspecified range of people that usually apply to OTC drugs, which have been recognized as safe and effective for use by patient alone without medical supervision. In developed countries advertisement of OTC drugs is allowed, but it tightly controlled by authorities in the field of health. Prescription and some OTC drugs have banned in most countries. In particular, such lists include as followings: (1) medicinal products contain narcotic drugs, psychotropic substances and precursors; (2) using of drugs can cause a syndrome of addiction, except drugs for external (local) application; (3) drugs are intended for using by women during pregnancy and lactation; (4) drugs are intended to treat tuberculosis, sexually transmitted diseases, especially infectious diseases, HIV/AIDS, cancer and other tumoral diseases, chronic insomnia, diabetes, adiposity (including drugs for weight loss), impotence (erectile dysfunction) etc. These drugs in the form of separate list must be approved by authorized authority in the sphere of health protection. Such body passes the decision on classification of the drug (advertising of which is prohibited or allowed) after public registration (re-registration) of medicinal product.

For example, in Great Britain the Cancer Act (1939) prohibited any advertisement to public that contains offer to treat any person for cancer or to prescribe any remedy for this, or to give any advice connected with treatment. Medicines which contain psychotropic or narcotic substances cannot be advertised to general public, with the exception of products listed in schedule III to the Narcotic Drugs Convention [18]. According to the article 66 of the Danish Medicines Act, advertising to general public shall not be allowed for medicinal products that: - are available only on prescription; - are inappropriate for use unless patient has firstly consulted with doctor to prove diagnosis or treatment, or - are comprised by Act on Euphoriant Substances. The general public means anyone who is not a doctor, dentist, veterinarian, pharmacist, nurse, veterinary nurse, pharmaconomist, midwife, bioanalyst, clinical dietitian, radiographer or a student within one of these fields. The purpose of the Act is to ensure that the citizens: - have access to safe and effective medicinal products of a high quality; - have access to objective and adequate information about medicinal products, and - are protected against misleading advertising and other illegal forms of

marketing medicinal products. Also Article 87 of the Directive 2001/83/EC contains the following prohibition on advertising of medicines in such situations: - marketing authorization on the drug has not been granted in accordance with the Community law; - if the expenses on certain drug can be compensated from the budget; - if the drugs are distributed directly by pharmaceutical manufacturers with the purpose of advertising (vaccination measures approved by the competent authorities of the Member State can be qualified as an exception).

Incidentally, the total ban on advertising of medicines, including OTC drugs, does not comply with the European practice. This measure should be accompanied by exercising of drugs only on prescription. According to the theory, prescription drug ads should be banned. However, some researchers [19] admit that advertising of prescription drugs is a form of free speech that should never be restricted, unless it will be fraudulent. All EU members permitted advertising of OTC drugs. In some countries there are small restrictions. It does not include drugs dispensed by prescription. In Ukraine, just as in EU, advertisements of prescription medicines are prohibited. Moreover, Ukraine has already stricted regulation – adopted the list of criteria which prohibit the promotion of certain OTC drugs.

Who will receive all benefits after banning the advertisements of medicines? It may be advantageous for manufacturers of medicines that have not already passed technological improvements. Besides they do not maintain standards of quality, and therefore suffer more competition from high-tech drugs on the market. As a result of the prohibition of advertising manufacturers will more likely maintain their level of sales for some time, because people would not be able deprive the information about existing and applying other medicines with similar storage. Also such initiative is associated with redistribution of the media market. However, the idea of maximum limitation of medicine's advertisements was approved by medical professionals who extended a monopoly on prescriptions. U.S. family physicians believed that DTC advertising was not a good idea [20]. Drugs, which are designed and intended for use without medical intervention for diagnostic purposes, destination or monitoring of treatment, if necessary - on the advice of a pharmacist, can be legally advertised to population. That is, advertisements of prescription drugs can not be aimed at the end consumer, but must be addressed to medical prescribers.

2) advertisement designed for professionals in the sphere of healthcare (physicians and pharmacists). In particular, the restrictions on public advertisement do not apply to advertisement of medicines, which are placed in specialized publications for medical institutions and doctors, and are distributed at seminars, conferences on medical topics. Active means of promotion are as follows: exhibitions, conferences, symposia, congresses with the participation of pharmaceutical companies, which inform practitioners about their products.

In the Directive 2001/83/EC mentioned the following rules of promotion of medicinal products for professionals

in the sphere of health protection, namely: (1) employers must provide adequate training for medical sales representatives; (2) medical sales representatives can not supply, offer or promise gifts, pecuniary advantages or benefits to persons qualified to prescribe or supply medicines, unless they are inexpensive and relevant to the practice of medicine or pharmacy; (3) the marketing authorization holder shall establish, within his undertaking, scientific service in charge of information about the medicinal products which were placed by him on the market; (4) free samples shall be provided on an exceptional basis only to persons qualified to prescribe them and on the following conditions: (a) the number of samples for each medicinal product every year must be limited; (b) any supply of samples shall be in response to a written request, signed and dated, from the prescribing agent; (c) those supplying samples must maintain an adequate system of control and accountability; (d) each sample must be no larger than the smallest presentation on the market; (e) each sample must be marked as «free medical sample – not for sale» or with another text, which have the same meaning; (f) each sample shall be accompanied by copy of the summary of product characteristics; (g) no samples of medicinal products containing psychotropic or narcotic substances within the meaning of international conventions, such as the United Nations Conventions of 1961 and 1971, may be supplied.

Gifts to physicians have been, for many years, a foundation of pharmaceutical marketing. Gifts can be offered to physicians in exchange for giving attention at promotional material or presentations [21]. Some critics of drug ads argue about the negative effect on physician-patient relationships because doctors may not prescribe medicines to their patients, which they have seen in the ads. Some detractors of drugs advertisements perceive a heavy promotional expenditure made by pharmaceutical companies as an indicator of increased drug prices [22].

Requirements on drug advertising were developed worldwide with great rigor and detalisation. The problem is that some advertising spots exaggerate the effectiveness of medicines and medical equipment. Such activities can be qualified as offences. Also in advertising spots we can often see so-called «happy» patients, which supposedly solved chronic diseases by using these drugs. This policy misleads buyers and damages their legitimate interests. Advertisers often exaggerate safety or therapeutic properties of medicines, or suggest on the exclusivity of the drug. In this field there are two issues that must be solved. The first one is an anticompetitive action of advertisers that violate competition rules. And the second one is violation of consumer's rights.

We would like to mention the following manifestations of unfair competition. Firstly, unlawful use of trademarks, advertising materials without permission (consent) of entity which previously has started using them in economic activities that lead or could lead confusion with activities of the entity. Secondly, comparative advertising contains a comparison of the goods, works, services or activities of another entity without permission. Comparisons will not

be consider as illegal, if presented information on goods, works, services confirmed on actual data was reliable, objective, useful for consumer. Thirdly, dissemination of misleading information under which we mean the report about incomplete, inaccurate, false information about entities which can affect or may affect behavior of individuals regarding buying or selling goods and services of the entity.

Such misleading information, in particular, include the following data: - incomplete, inaccurate or false information about product, manufacturer, origin, seller, method of manufacture, source and way of acquisition, quantity, consumer properties, quality, completeness, suitability for use, standards, characteristics, and also essential terms of the contract; - incomplete, inaccurate or false information about financial status or economic activities of the entity; - information about relations which are not existing; - references to the production, purchase, sale or delivery of goods, works and services, which were not presented on the day of dissemination of information. Advertisement content should be controlled and this information must not mislead, at the same time it can display data about healing properties of the drug. Usually advertising should contain objective information about drug, medical device, method of prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation. It must be clear that the message is an advertisement and advertised product is medicinal tool, medical device, a method of prevention, diagnosis, treatment or rehabilitation. Also must be indicated special requirement to consult with physician before using of medicinal product or medical device, and recommendation for mandatory review instructions to the drug with disclaimer as follows: «Self-medication can be harmful to your health», which takes at least 15 percent of the area (length) of all advertisement.

Legislation in most countries contains such restrictions on advertising of medicines: - advertisement can not include references to therapeutic effects in relation to disease that is difficult to treat; - it is forbidden to post messages stating that consultation with physician or pharmacist is not necessary or that therapeutic effect of the drug or medical device guaranteed; - it is forbidden to call some drugs as the most effective; - it is prohibited to post images of changing humans body (parts) as result of disease or injury; - it is prohibited to suggest statements that contribute to occurrence or fear of getting sick, if we will not use particular drugs; - it is prohibited to allocate statements that promote capabilities for self-diagnosis and self-treatment; - it is banned to show any participation of physicians or references on specific cases of successful use of drugs, or gratitudes, letters, excerpts of them with recommendations, stories about using advertised goods or services. Also it is not allowed to publish names or images of popular people.

CONCLUSION

Advertisements of medicinal products are the subject of special attention from state. Drugs, unlike other goods, belong to the group of specialized consumer products. Their

improper use can determine significant health damage. These risks increase when patients under the influence of «aggressive» advertising begin self-treatment. Restricting advertising of OTC medicines is a significant step towards solving problem of self-treatment. Legal regulation of drug advertising can be improved in several ways: - gain control over entities to monitor observance of legislation on advertising, particularly by introduction stringent sanctions for violations of the law and creation of effective forms and means of control over medicine's advertisement; - special authority of state control in the sphere of drugs turnover or health protection should monitor the compliance of legislation on advertising of medicinal products. It does not alter the activity of authorized bodies on competition protection, consumer rights or television and radio; - should be provided a new specific criteria for banning advertisements of medicines and mechanism of public control over the observance of ethical promotion and advertising. Also should be set state control platform for the resolution of ethical issues; - provide the prohibition on advertising of drugs for children of all ages; - provide ethical standards (codes) on promotion of medicines for pharmaceutical companies. At least this is the most effective tool for resolving disputes in advertising of medicines if the laws on these issues were not settled; - should be banned an advertising of drugs for dangerous infectious and parasitic diseases and carriers of pathogens of these diseases, chronic insomnia, sleep disorders and cardiovascular diseases; - advertisements of prescription drugs can be allowed only for specialists in the sphere of healthcare; - advertising of reimbursement OTC drugs and those, trade names of which coincide with prescription drugs should be banned. The same consequences apply to sampling of free samples, aimed at the end user, as well as the distribution of any coupons for received free medicines; - provide the prohibition of medicine's advertising, proposition on which may create the impression that there are numerous cases of serious transmission diseases.

REFERENCES

1. Niklaus P. Lang, European Interactive Digital Advertising Alliance Launches, *Journal of clinical Periodontol*, 36 (2009) 3 – 8 http://www.easa-alliance.org/News/News/page.aspx/46?xf_itemId=157&xf_selectionDatapartId=91.
2. Golichenko M., Merkinaite S., In Breach of International Law: Ukrainian Drug Legislation and the European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (2011) 8-13 <http://www.countthecosts.org/ru/resource-library/breach-international-law-ukrainian-drug-legislation-and-european-convention-protection>.
3. Bradley L., Zito J., Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertising, *Medical Care*, 35 (1) (1997) 86 – 92.
4. Wilkes M., Bell R., Kravitz R., Direct-To-Consumer Prescription Drug Advertising: Trends, Impact, and Implications, *Health affairs* 19 (2) (2000) 110 – 128.
5. Abraham M., The off-line impact of online ads, *Harvard Business Review* (2008) <http://www.hrb.org/2008/04/the-off-line-impact-of-online-ads>.
6. Medicinal Products in Human Medicine Act Bulgaria, *Pharmine* <http://www.pharmine.org/uploads/2014/05>.
7. Laura Wen-yu Young, *Advertising law: Taiwan*, World Trade Press <http://www.wangandwang.com/files/2013/04>.
8. Advertisement Law of the People's Republic of China (as amended on September 1, 2015) WIPO <http://www.wipo.int/wipolex/en/details.jsp?id=15654>.
9. The European Convention on Human Rights and its Five Protocols, Council of Europe <http://www.hri.org/docs/ECHR50.html>.
10. Limbu Y., Prescription drug advertising: pros, cons and avenues for future research, New Mexico State University, Department of Marketing 436 – 447 <http://www.researchgate.net/file.PostFile>.
11. Bonaccorso S., Sturchio J., For and Against: Direct to Consumer Advertising Is Medicalising Normal Human Experience: Against, *British Medical Journal* 324 (2002) 1 – 37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1122846/>.
12. Donohue J., A History of Drug Advertising: The Evolving Roles of Consumers and Consumer Protection, *PMCID Milbank Q.*, 84 (2006) 659 – 699.
13. Halpern S., Medical Authority and the Culture of Rights, *Journal of Health Politics Policy and Law* 29 (2004) 4 – 5.
14. T'Hoën E., Direct-to-Consumer Advertising: For Better Profits or for Better Health, *American Journal of Health-System Pharmacy* 55 (1998) 594 – 597.
15. Limbu Y., Prescription drug advertising: pros, cons and avenues for future research, New Mexico State University, Department of Marketing 436 – 447 <http://www.researchgate.net/file.PostFile>.
16. Golichenko M., Merkinaite S., In Breach of International Law: Ukrainian Drug Legislation and the European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms (2011) 8-13 <http://www.countthecosts.org/ru/resource-library/breach-international-law-ukrainian-drug-legislation-and-european-convention-protection>.
17. Angell M., *The Truth about Drug Companies*, New York: Random House (2004) 123 – 126.
18. The Human Medicines Regulations, *Legislation.gov.uk* 1916 (2012) <http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2012/1916/contents/made>.
19. Dunn W., Advertising is Good Medicine: Enter Stage Right (2006) <http://www.enterstageright.com/archive/articles/0901/0901drugcoadvertising.htm>.
20. Lipsky M., Taylor C., The Opinions and Experiences of Family Physicians Regarding Direct-to-Consumer Advertising, *Journal of Family Practice* 45 (6) (1997) 495 – 499.
21. Ziegler M., Lew P., Singer B., The Accuracy of Drug Information from Pharmaceutical Sales Representatives, *Journal of the American Medical Association* 273 (16) (1995) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715044>.
22. Relman A., Angell M., How the drug industry distorts medicine and politics – America's Other Drug Problem, *The New Republic* 587 (4) (2002) 27 – 41.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Pashkov Vitalii

Department of Civil, Commercial and Environmental Law,
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine
tel. +380-532-560-148
e-mail: poltava_inst@nula.edu.ua

Nadeslano: 10.09.2016

Zaakceptowano: 28.01.2017

TERMINOLOGICAL COLLOCATIONS IN MEDICAL LATIN AND ENGLISH: A COMPARATIVE STUDY

KOLOKACJE W TERMINOLOGII MEDYCZNEJ W JĘZYKU ŁACIŃSKIM ORAZ W JĘZYKU ANGIELSKIM: BADANIE PORÓWNAWCZE

Olena M. Bieliaieva, Yuliia V. Lysanets, Ivanna V. Znamenska, Inesa V. Rozhenko, Nataliia M. Nikolaieva

DEPARTMENT OF FOREIGN LANGUAGES WITH LATIN LANGUAGE AND MEDICAL TERMINOLOGY, UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The present paper examines the linguistic status of terminological collocations in medical Latin and English, discusses the most productive term-formation models and ways of Latin-English translation.

Aim: The authors aim to provide the comparative analysis of Latin and English terminological collocations and suggest their classification in terms of the idiomaticity level and semantic valency.

Materials and methods: The research is based on the corpus of terminological collocations in Latin and English medical discourse using structural, etymological, typological, comparative methods, as well as the method of semantic analysis and conceptual metaphor theory.

Results: The research has resulted in the delineation of the following groups of terminological collocations in medical Latin and English: (1) terminological collocations with lower degree of idiomaticity — analytical units whose semantics correlates with the amount of free meanings of the components; (2) terminological collocations with semantic cohesion of the components due to metaphorical nature of the terminological element with active / passive valency; (3) clinical idioms — terminological collocations with higher degree of idiomaticity. Within the latter group, we suggest to discern eponymic, toponymic, zoomorphic, botanic and mythonimic subtypes of terminological collocations.

Conclusions: A promising area of future research is the development of bilingual explanatory dictionaries with Latin and English equivalents of terminological collocations, as well as the information about the semantics of their components.

KEY WORDS: medical terminology, terminological collocations, idiomatic expressions, onomastic component.

Wiad Lek 2017, 70, 1, 139-143

INTRODUCTION

Terminological collocations are usually defined as heterogeneously structured units which include proper terms and nomenclature names, and constitute 60-75% (in certain terminological systems this number reaches 95%) of the total amount of terminological units [5; 6]. Terminological collocations have repeatedly been the subject of linguistic analysis: the classification of terminological collocations [3; 6; 10], and their linguistic nature [1; 2; 5; 8] have been investigated, although the latter remains a controversial issue. Meanwhile, the issue of classifying the terminological collocations in Latin and English languages of medicine has not been the subject of special study, which renders the present paper relevant.

AIM

The **aim** of the research is to investigate the linguistic nature of terminological collocations in Latin and English, and provide classification of anatomical, histological, clinical, and pharmaceutical units in these languages.

MATERIAL AND METHODS

The material of the research is the corpus of terminological collocations operating in Latin and English languages of medicine. Structural, etymological, typological, comparative methods, as well as the method of semantic analysis and conceptual metaphor theory have been applied.

RESULTS AND DISCUSSION

Collocations in medical terminology possess a number of specific features. First of all, it is necessary to bear in mind that approximately 95% of English terms are borrowed from or created on the basis of classical languages — Latin and Greek. Hence, most medical terms are international in almost all European languages. Some special expressions are used by medical professionals only in Latin, such as “in vivo”, “in vitro”, “per os”, “per rectum”, “ex tempore”, “exitus letalis”, “loco typico”, “per vias naturales”, “status praesens aegrōti”, “in situ” etc. Due to these linguistic processes, medical terms are highly motivated and are semantically “transparent” [4]. In terms of syntactic models used in

terms, in most cases, two variants can be observed: the substantive and the attributive. The substantive model in Latin is represented by two nouns (in Nominative and Genitive cases) which are usually transformed into the attributive pattern in English: “cervix uteri” — “uterine cervix”, “cirrhosis hepatis” — “hepatic cirrhosis”. Attributive components constitute a substantial layer of medical terminology in both languages (with due consideration of word order peculiarities): “tonsilla palatina” — “palatine tonsil”; “myopia progressiva” — “progressive myopia”, “solutio oleosa” — “oily solution”. The substantive model of collocations is sometimes complemented by participial clauses and participles with nouns which is preserved in English as well: “arteria comitans nervi ischiadici” — “accompanying artery of ischiadic nerve”. Numerous terminological collocations consist of two attributive components: “hepatitis activa chronica” — “chronic active hepatitis”, “arteria iliaca externa” — “external iliac artery”. Substantive terminological collocations in Latin are characterized by the following model: the noun in Nom. Sing. + noun in Gen. Sing. At the same time, the English equivalents of such terms quite often demonstrate the tendency to attributive structure: “embolia cerebri” — “cerebral embolism”; “abscessus pulmonum” — “pulmonary abscess”. Another productive term-formation model in Latin — noun in Nom. Sing. + noun in Gen. Sing. + adjective (participle) — is also rendered differently in English: “ruptura uteri spontanea” — “spontaneous rupture of the uterus”; “syndromum nervi nasociliaris” — “nasociliary syndrome”.

There are different views on the nature of terminological collocations in the scientific literature: some researchers refer to them as traditional expressions, or ready-made units of language [3]. Others define terminological collocations as a special kind of idioms, whose formation is caused by the need for nomination of scientific objects [4; 8], as terminological phraseological units — heterogeneously structured but semantically and syntactically indivisible phrases [5], which contribute to the specification and expressiveness of concepts. Terminological collocations are also defined as “phraseologized” phrases formed by semantic condensation, resulting in the fact that several components express one and the same concept [1]. We strongly agree with the position of scientists [2; 7; 8; 9], who believe that terminological collocations are eliminated from the category of free expressions, as they are not generated in the speech, but are only regularly reproduced in the professional language as an integral unit of nomination; they are driven by component composition, semantic and formal relations that allows us to consider terminological collocations as idiomatic complexes with varying degrees of idiomaticity.

We suggest to distinguish terminological collocations with lower degree of idiomaticity — analytical units whose semantics *in corpore* correlates with the amount of free meanings of the components. The main difference of such terminological collocations from free non-terminological units consists in the fact that they are always associated with a specific concept, and therefore they are semantically-integral. Elements of

terminological collocations can occur in various combinations, without changing their self-sustained meaning in both languages under consideration. Within the framework of this terminological category, further division is necessary. The first subgroup contains terminological units which preserve the similar structure in Latin and English languages of medicine (loanwords). For example: “arcus aortae” — “arch of aorta” / “arcus costalis” — “costal arch” / “arcus dentalis” — “dental arch” / “arcus venosus” — “venous arch” / “arcus alveolaris” — “alveolar arch” / “arcus zygomaticus” — “zygomatic arch” / “arcus vertebrae” — “vertebral arch” / “radix arcus vertebrae” — “radix of vertebral arch” / “vertebra cervicalis” — “cervical vertebra”; “processus transversus” — “transverse process”; “tuberculum anterius processus transversus” — “the anterior tuberculum of the transverse process”. The second subgroup contains terminological units of English origin: “os alveolare” — “alveolar bone”; “ren dexter” — “the right kidney”; “genu dextrum” — “the right knee”; “articulatio genus” — “knee joint”; “manus dextra” — “the right hand”; “oculus dexter” — “the right eye”, etc.

The next type is represented by terminological collocations with semantic cohesion of the components due to metaphorical nature of terminological element with active / passive valency. The majority of such units in English are also borrowed from Latin: “nucleus caudatus” — “the caudate nucleus”; “vermis cerebelli” — “cerebellar vermis”; “saccus lacrimalis” — “lacrimal sac”; “fundus oculi” — “eye ground”; “sella turcica” — “Turkish saddle” (a depression in the sphenoid bone of the human skull, resembling a saddle); “insulae pancreaticae” — “pancreatic islets”; “porta hepatis” — “the porta hepatis”. Meanwhile, a number of terminological collocations are of English origin, although directly translated from Latin: “cauda pancreatis” — “tail of pancreas”; “calculus renalis” — “kidney stone”; “dens sapientiae” — “wisdom tooth”. These terminological collocations are usually represented by nomenclature names (anatomical, histological and embryological).

The group described above also includes a special subtype of terminological collocations with unique nominative component — nouns or adjectives mostly of Greek origin that do not have the word-forming relationships with other units or are characterized by the monovalent bond. For example: “vena azygos” — “azygos vein”; “vena hemiazygos” — “hemiazygos vein”; “os hyoideum” — “hyoid bone”; “musculus psoas major (minor)” — “greater (smaller) psoas muscle” (the tradition to identify the types of muscles by means of the comparative degrees of adjectives is preserved in English as well); “galea aponeurotica” — “galea aponeurotica” (a tough layer of dense fibrous tissue which covers the upper part of the human cranium) and others. Due to certain isolation, such units occupy an intermediate position between analytical names and terminological phraseological units. These types of terminological collocations also operate in the anatomical and histological subsystems.

In this context, the issue of lexical and semantic valency in terminological units is of particular important. For instance: “os ethmoidale” — “ethmoid bone”, BUT “lamina cribrosa” — “cribriform plate”; “fissura cerebri” — “cerebral fissure”, BUT “rima glottidis” — “glottic chink”. As one can easily observe,

the code of language requires certain transformations due to terminological tradition and semantic background. Therefore, it is relevant to develop the bilingual explanatory dictionaries which will provide not only the equivalents of terminological collocations, also the information on the semantics of their components. For example, the adjective “ethmoidalis”, Greek in origin, refers to the ethmoid bone in general (“os ethmoidale”), but only its plate resembles a sieve, which is defined as “lamina cribrosa”. “Rima” refers to a narrow gap, whereas “fissure” — a gap resulting from the splitting. From the linguistic point of view, the term “rima glottidis” is based on a tautology (since *glottis* as such means “a cleft between the vocal folds”), but it is essential in terms of anatomy. The hyoid bone (“os hyoideum”) obtained its name because of the similarity between its bent shape, the snout of a swine and resemblance to the Greek letter “epsilon”, which is written in the Greek word “pig” (in Latin transcription — “hys”). As a result, there are numerous derivatives, such as: “mylohyoideus” (“mylohyoid”); hyoglossus (“hyoglossal”), “geniohyoideus” (“geniohyoid”), “stylohyoideus” (“stylohyoid”). At the same time, the terminological collocations “glandula sublingualis” (“sublingual gland”), “arteria sublingualis” (“sublingual artery”), “ganglion sublinguale” (“sublingual ganglion”), “ductus sublingualis” (“sublingual duct”), “fossa sublingualis” (“sublingual fossa”) possess quite another lexical valency and nomenclature tradition.

Another special type is represented by clinical idioms — terminological collocations with higher degree of idiomaticity that are used for nomination of symptoms, syndromes, sets of symptoms, such as “ulcus mutum” — “mute ulcer” (ulcer that develops without any symptoms and is detected only via gastroscopic study or in case of sudden perforation); “ulcus serpens” — “serpiginous ulcer” or “creeping ulcer” (ulcer which gradually extends to one side, while on the opposite end there is healing); “risus sardonius” — “sardonic grin” (characteristic facial expression, resembling a smile, which is caused by convulsive contraction of facial muscles and is observed in patients with tetanus); “claudicatio intermittens” — “intermittent claudication” (is observed in patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities; is characterized by periodic pain that appears in the calf muscles when walking or on exertion); “cor cer(e)visarium” — “beer heart” (severe alcohol myocardiodystrophy, characterized by marked dilatation of heart, its impaired rhythm and conduction, heart failure); “crusta lactea” — “milk crust” (clearly delineated area of red skin with small scales; is in exudative-catarrhal diathesis in infants); “delirium mussitans” — “muttering delirium” (soundless whispering, lack of response to external stimuli, mindless repetitive movements; observed in feverish conditions); “pulmo madidus” — “fluid lung” (syndrome that develops due to microcirculatory disorders and lung atelectasis, accompanied by increased bronchial secretions, aspiration of vomit and disrupted drainage function of the lungs); “respiratio amphorica” — “amphoric respiration” (very low, soft bronchial breathing, which resembles the sound of an empty bottle; is observed in pulmonary tuberculosis); “conjunctivitis vernalis” — “spring conjunctivitis” (a recurrent, bilateral, and self-limiting inflam-

mation of conjunctiva, characterized by periodic seasonal incidence; typically occurs in warm weather, in particular, in summer — thus, the term is a misnomer). The defining feature of clinical idioms is the presence of periphrastic description, expanded interpretation, definition. In these terminological collocations, the connections between the components cannot be determined via logical thinking without prior knowledge of such relations.

Terminological collocations with even higher degree of idiomaticity, whose meaning cannot be deduced from the components due to weakened relation with the concept, form an extremely common group in medical terminology. These are binomial (trinomial, quadrimomial) terminological units with onomastic component which are always formed by means of secondary nomination [11]. We suggest to discern the following onomastic components in medical Latin and English:

a) **eponymic** collocations — according to the international tradition, medical terminology uses names of outstanding scientists and doctors who discovered or described the disease, symptom, syndrome, invented the treatment method, introduced the research method: “facies Hippocratica” — “Hippocratic face”, which is observed in case of severe acute peritonitis and often indicates the imminent death, is characterized by pale gray skin, sharp features, sunken eyes, cold drops of sweat on the forehead; “succussio Hippocrätis” — “Hippocratic succussio” (is observed in patients under conditions of simultaneous appearance of fluid and air in the pleural cavity); “unguis Hippocraticus” — “hippocratic nail” (nail deformity in which the nail plate in the middle part becomes wider and prominent); “leberi morbus” — “Leber’s disease” (hereditary optic atrophy which is detected during birth or after birth and characterized by atypical form of pigmentation, atrophy of the optic nerve, retinal vascularization); “Behçeti syndrömum”, “Behçeti morbus” — “Behçet’s syndrome”, “Behçet’s disease” (autoimmune disease from systemic vasculitis group which is characterized by recurrent course and is manifested through erosion sores on the mucous membranes of the oral cavity and genital organs, diseases of the eye (uveitis, iridocyclitis) and involvement of joints and internal organs in the pathological process; etiology of the disease at this stage of medicine development is not fully elucidated); “Sydenhami chorea” — “Sydenham chorea” (currently is regarded as the best researched form of rheumatic encephalitis; it usually occurs in children aged from 5 to 15 (girls fall ill twice as often as boys).

In this context, certain terminological divergences are possible. For instance, “Basedowi morbus” — “Basedow’s disease” or “Graves’ disease” (*syn.* hyperthyroidism), a disease which is based on hyperfunction and hyperplasia of the thyroid gland, is characterized by metabolic disorders. The terms “Basedow’s syndrome” and “Basedow’s disease” are more common in Europe, whereas “Graves’ disease” is applied in the U.S. which should be taken into account when instructing medical students. This discrepancy is due to the objective historical fact: the Irish doctor Robert James Graves reported a case of hyperthyroidism in 1835, and the German physician Karl Adolph von Basedow

independently described the same disease in 1840. All these peculiarities should be taken into account when translating Latin and English medical terms, since the processes of modern medical terminology formation are largely determined not only by the original lexical basis, but also by social changes in the world at large and influence of medical schools in some countries.

b) **toponymic** collocations, represented by geographical names that indicate the spread of the disease (symptom, syndrome) in a particular location, a geographic point where the disease (symptom, syndrome) was first discovered: “cholera Asiatica” — “Asiatic cholera”; “encephalitis Japonica” — “Japanese encephalitis”; “Madura mycosis” — “Madura foot” (a chronic disease that affects the subcutaneous tissue, skin and contiguous bone — the name which stems from the name of Indian city Madurai where the disease was first described in 1842); “macula mongolica” — “Mongolian spots” (dark-bluish or mulberry-colored spots on the lower back, first described in Asian newborn infants); “febris Coloradensis” *syn.* “febris montana” — “Colorado tick fever” *syn.* “mountain fever” (viral disease common in the western US states; it is caused by tick bites and is characterized by acute febrile condition).

c) **zoomorphic** collocations are used to express the assessment of the human body by means of animalistic images, for example “cutis anserina” — “goose skin”; “cor bovinum” *syn.* cor taurinum — “bovine heart” (a massive hypertrophy of the left ventricle of the heart due to volume overload); “cor tigrinum” — “tiger heart” (heart, on whose section under endocardium, primarily on papillary and pectineal muscles there thin yellow and white stripes, reminiscent of tiger skin; it is observed in high level of fatty infarction); “facies leonina” — “leonine face” (distorted face, which is observed in patients with leprous form leprosy of leprosy; it is characterized by thickening of the nose, change in the form of the cheeks, lips and chin, deepening of wrinkles and folds).

However, it is necessary to observe that plenty of metaphorical terms may not be reflected in the English language: for instance, “labium leporinum” *syn.* “labium fissum” — “cleft lip” and “hare-lip”, whereas “faux lupina” *syn.* “palatum fissum”, “palatoschisis” — only “cleft palate” or “palatoschisis”; “pes equinus” — “tip foot” (the foot that touches the ground only with soft fingers and the front half of the sole). On the contrary, English terminology can produce its own metaphorical collocations: “pectus carinatum” *syn.* “pectus gallinaceum” — “chicken breast” or “pigeon breast” (anterior protrusion of the sternum); “pes grypi” — “bird arm” (curvature of the fingers after radial nerve palsy); Latin “varicella” can be rendered as “varicella”, “chicken-pox” and “water-pox” in English.

d) **botanic** components are represented by the names of plants, their parts or fruits: “hepar moschatum” — “nutmeg liver” (a liver dysfunction due to venous congestion); “molar moriforme” — “mulberry molar” (presence of rudimentary enamel cusps on the first molars; a dental condition, associated with congenital syphilis); “haemangioma racemosum” — “branchy hemangioma” (throbbing knot

of soft consistency, which is localized in some organ and causes its increase). Sometimes, a Latin term can be transformed into English collocation, for instance “urticaria” (*Urtica* — “nettle”) — “nettle rash”.

e) **mythonimic**, formed on the basis of associations with fictional objects, such “caput Medusae” — “Medusa head” (the formation of a network of varicose veins around the umbilicus, which is observed in case of compromised blood circulation in the portal vein caused by its blockage with a blood clot or external compression (e.g., tumor), as well as in patients with cirrhosis); “complexus Antigonaē” — “Antigone comple”; (daughter’s unconscious sexual attraction to her father; unlike the Electra complex, no hostility to the mother is not expressed); “complexus Clytaemnestrae” — “Clytemnestra complex” (wife’s hostility to her husband and the desire to kill him in order to maintain sexual relations with her lover); “complexus Dianae” — “Diana complex” (woman’s desire to become a man; it is manifested in cases of sexual identity disorder to the extent of changing one’s sex, and in other cases, it is reflected in the woman’s desire to master a “male” profession); “complexus Oedipi” — “Oedipus complex” (one of the main infantile complexes, described Freud; it implies the son’s sex appeal to his own mother and hostility toward his father); “complexus Electrae” — “Electra complex” (female version of Oedipus complex which is manifested in the girl’s hostility to the mother and excessive affection to his father, typically found in girls aged from three to five; “complexus Medae” — “Medea complex” (mother’s hostility to her children to the extent of the desire to kill them, and the act of aggression against children addressed to her husband, whom she wants revenge); “complexus Orestae” — “Orestes complex” (son’s desire to kill his mother), etc. Furthermore, the combinations of the abovementioned components are also possible, as in “pommum Adami” — “Adam’s apple” and the like.

Terminological collocations are nominative heterogeneously structured units, regularly reproduced in oral or written professional discourse. They are endowed with extremely high terminological potency which is caused by their ability to almost entirely cover a specific conceptual field of a certain terminology. Depending on the relationships that exist between their components, terminological collocations are considered as idiomatic complexes with varying degrees of cohesion.

CONCLUSIONS

The proposed classification of terminological collocations (anatomical and histological, clinical, pharmaceutical) in Latin and English is based on the differentiated approach according to their degrees of idiomaticity and semantic valency. A promising area of future research is the development of bilingual explanatory dictionaries with Latin and English equivalents of terminological collocations, as well as the information about the semantics of their components.

REFERENCES

1. Gak VG. Teoreticheskaya grammatika frantsuzskogo yazyka. Sintaksis. 2-ye izd., ispravl. i dorab. M: Vysshaya shkola; 1986: 221.
2. Gorshkova TM. K voprosu o prirode terminologicheskogo slovosochetaniya. Termin i slovo. 1983: 54–59.
3. Dubrovina LV. Angliyskiye meditsinskiye terminologicheskiye sochetaniya s imenem sobstvennym (na materiale terminov-nazvaniy bolezney). Stil' nauchnoy rechi. M.: Nauka; 1978: 142–148.
4. D'yakov AS, Kyyak TR., Kudelko Z.B. Osnovy terminotvoreniya: Semantichni ta sotsiolinhvistychni aspekty. K.: Vyd. dim "KM Akademiya"; 2000: 218.
5. Leychik VM., Nikulina YeA. Issledovaniye terminologizmov v paradigmatiche: yavleniye antonimii. Vestnik MGU. Ser. 19. Lingvistika i mezhkul'turnaya kommunikatsiya. 2005; № 1: 30–43.
6. Nikulina IM. Subkontynuum informatyky y obchyslyval'noyi tekhniky u frantsuz'kiy, ukrayins'kiy ta rosiys'kiy movakh: Avtoref. dys. ... kand. filol. nauk: 10. 02.07. Donets'k: Donets. nats. un-t.; 2004: 21.
7. Sergevnina VM. Terminovedeniye i metodika prepodavaniya inostrannogo yazyka. Termin i slovo. Gor'kiy: Izd-vo GGU im. N.I. Lobachevskogo; 1981: 60–67.
8. Solntsev VM. Yazykkak sistemno-strukturnoye obrazovaniye. M.: Nauka; 1971: 292.
9. Ter-Minasova SG. Semantika funktsional'nykh staley i optimizatsiya prepodavaniya inostrannykh yazykov. M.: Izd-vo Moskovskogo un-ta; 1986: 152.
10. Timoshchuk YeP. Voprosy onomasiologicheskoy tipologii sostavnogo anatomicheskogo termina. Russkoye yazykoznanie. K.: Lybid': 1991; № 22: 107–114.
11. Caffarelli E, Harvalik M. Onomastic terminology: an international survey. Rivista Italiana di Onomastica. 2007; 8 (1): 181–220.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**Yuliia Lysanets**

15 B Davydovskiy Lane, Ap. 21

36004 Poltava, Ukraine.

e-mail: julian.rivage@gmail.com

Nadeslano: 20. 09. 2016**Zaakceptovano:** 30. 01. 2017

OPISY PRZYPADKÓW
CASE REPORTS**PERIODIC FEVER, APHTHOUS STOMATITIS, PHARYNGITIS
AND CERVICAL ADENITIS (PFAPA) SYNDROME IN CHILDREN****ZESPÓŁ PFAPA U DZIECI: OKRESOWA GORĄCZKA, AFTOWE
ZAPALENIE JAMY USTNEJ, ZAPALENIE GARDŁA, ZAPALENIE
WĘZŁÓW CHŁONNYCH SZYI****Vira B. Semianchuk**

STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION "IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY",

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION FACULTY, IVANO-FRANKIVSK, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome refers to a group of primary immunodeficiencies, namely autoinflammatory diseases. Most pediatricians and otolaryngologists do not suspect PFAPA syndrome when treating recurrent pharyngitis (according to Ukrainian classification – tonsillitis) and stomatitis. Therefore, patients with a given syndrome receive unnecessary treatment (antibiotic therapy or antiviral drugs) and the diagnosis is made late.

The aim of the research was to provide pediatricians, family physicians and otolaryngologists with information on the importance of early diagnosis of PFAPA syndrome.

Materials and methods: The analysis of the prevalence and diagnosis of PFAPA syndrome in Ukraine and worldwide has been made as well as a late diagnosis of PFAPA syndrome in a child living in Ivano-Frankivsk, Ukraine has been described (case report).

Results: The Case report 7-year-old boy, who grows and develops normally. The symptoms of pharyngitis including high body temperature (>40 °C), sore throat and white spots on the tonsils appeared for the first time at the age of two years. The boy received antibacterial drugs about 10 times a year. During a four-year period of recurrent episodes of the disease antimicrobial susceptibility testing to determine susceptibility of the oropharyngeal flora to the antibiotics were continuously performed, different blood tests for herpes viruses, Epstein-Barr virus infection and cytomegalovirus in particular were made using the enzyme immunoassay (EIA) and polymerase chain reaction (PCR) in addition to long-term treatment.

Conclusions: An example of late diagnosing PFAPA syndrome (four years after the onset of first symptoms) resulting in regular examinations, medical manoeuvres, outpatient and inpatient treatment, use of antibiotic therapy including intravenous injections on a monthly basis has been studied.

KEY WORDS: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis

Wiad Lek 2017, 70, 1, 144-147

INTRODUCTION

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome refers to a group of primary immunodeficiencies, namely autoinflammatory diseases. PFAPA syndrome ranks first in the prevalence of autoinflammatory diseases among children [1, 6, 15, 18]. It was first described by Marshall GS et al. (sometimes it is called Marshall's syndrome) in 1987. In Western Europe and the USA PFAPA syndrome has gained a greater interest throughout 1990-2000. In Ukraine several publications dedicated to autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome appeared in 2010 [2, 13]. However, most pediatricians and otolaryngologists do not suspect PFAPA syndrome when treating recurrent pharyngitis (according to Ukrainian classification – tonsillitis). Immunologists and rheumatologists possess more detailed information about the given pathology; however, patients with periodic fever consult them a few years after the onset of the disease. The episodes of PFAPA syndrome are regarded as pharyngitis or stomatitis; therefore children receive antibacterials on a monthly basis. In Ukraine, in case of mild cervical adenitis the diagnosis of Epstein-Barr virus

infection is usually made. The PCR method is used by the majority of physicians to detect the presence of causative agent in saliva. Long-term treatment with immunostimulants and antiviral drugs of disputable efficacy is prescribed on the sole basis of a positive PRC test. In both cases children receive unnecessary treatment and the diagnosis is made late.

AIM

The aim of the research was to provide pediatricians, family physicians and otolaryngologists with information on the importance of early diagnosis of PFAPA syndrome.

MATERIALS AND METHODS

The analysis of the prevalence and diagnosis of PFAPA syndrome in Ukraine and worldwide has been made as well as a late diagnosis of PFAPA syndrome in a child living in Ivano-Frankivsk, Ukraine has been described (case report).

RESULTS

Causes and origins of the disease have not been fully elucidated yet. In patients with clinically verified diagnosis of PFAPA syndrome gene mutations typical for other periodic fever syndromes were detected: mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever – the MEFV gene; mutations in the gene encoding tumour necrosis factor (in patients with hereditary periodic fever syndrome) – the TNFRSF1A gene; mutations in the gene contributing to the development of hyperimmunoglobulin D syndrome – the MVK gene; mutations in the gene present in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome – the NLRP3 gene. [1, 5, 10, 13, 16]. The above-mentioned gene mutations allow us to suggest that PFAPA syndrome is a mild manifestation of other periodic fever syndromes. However, mutations in six other genes (WNK1, ZNF384 g, TTN, GOLGAL6L1, C11orf40, KIAA1751) were detected by other researchers. It indicates the fact that PFAPA syndrome is a polygenic disease [5, 18].

The pathogenesis of the disease is further studied, however, non-infectious hyperproduction of interleukin 1 (IL-1 β) is proven to play the major role in developing the pathology [5, 9, 11, 12]. The examination to study the microorganisms of the oral cavity in children with PFAPA syndrome has revealed some insignificant features which may intensify the inflammatory processes in the tonsils. In these children cyanobacteria prevailed compared to the control group, however, these data should be updated [17].

The diagnosis of PFAPA syndrome is made on the basis of typical criteria:

- periodic episodes of high fever (>39 °C);
- pharyngitis;
- aphthous stomatitis;
- cervical adenitis;
- onset of symptoms in children under 5 years of age;
- exclusion of cyclic neutropenia;
- absence of any manifestations of the disease during attack-free interval;
- normal physical and mental development of a child.

It is important to emphasize that the more publications concerning this pathology appear, the more refinements can be added to each criterion. The episodes of periodic fever usually last for 3 to 5 days; in rare cases they can last for 7 days [5, 18, 19]. A high body temperature is a major and mandatory criterion. Other symptoms manifest themselves in different ways. Most children develop pharyngitis (65 to 100% of cases) and cervical adenitis (62 to 100% of cases), stomatitis (38 to 68 % of cases) is diagnosed more rarely [13]. The prevalence of symptoms may vary depending on ethnic peculiarities and geographic areas. Thus, the comparison of the features between patients with PFAPA syndrome from Turkey and the USA has revealed that in patients from Turkey pharyngitis was more frequent while cervical adenitis, headache, and nausea/vomiting were less frequent compared to patients from the USA [1]. Symptoms such as headache, stomachache, arthritis, nausea, diarrhea, and rash may also be present [3, 14, 18, 20]. Laboratory testing reveals an increase in the number of

leukocytes, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and levels of C-reactive protein [13, 21]. The duration of attack-free interval being constant in most children is 21 days. However, some authors indicate that it lasts up to 8 weeks and its duration increases during summer months [5, 7]. Before the onset of clinical symptoms patients may complain of feeling unwell, namely a depressed mood, fatigue, drowsiness.

The first symptoms appear mainly at the age of 2-3 years. A few isolated cases of manifestation in children at the age of 6 months were also described [14, 18]. The syndrome was previously thought to be self-eliminated in childhood, however, there is a growing number of publications concerning similar symptoms in adults (first appeared symptoms or those continuing from childhood) [3, 4, 15].

An important criterion being proposed for diagnosis of PFAPA syndrome is oral administration of prednisolone at a dose of 1-2 mg/kg. In about 85% of patients after taking prednisolone, during the period of unpleasant feelings, before fever in particular, temperature dramatically reduces and all symptoms and signs of the disease disappear. However, prednisolone can reduce the attack-free interval and, therefore, is more often used for diagnostic purpose rather than for treatment [2, 5, 14].

Cimetidine (histamine type-2 receptor blocker) and colchicine were used to treat the given syndrome [5, 6, 13]. They were effective in only one-third of patients and, therefore, their use was discontinued. Currently there are attempts to use canakinumab (a novel IL-1 β inhibitor) which showed its efficacy, however, the number of examined patients is not enough to recommend it for routine use [3, 11, 12]. Tonsillectomy remains to be relevant. The remission was observed in most children, however, there is no evidence that tonsillectomy led to disappearance on the manifestations of PFAPA syndrome [2, 8, 17, 19]. There are also cases of recurrence of symptoms a few years after tonsillectomy [4].

CASE REPORT

Mother of a 7-year-old boy O. consulted a pediatric immunologist complaining of periodic episodes of high fever (>39 °C), sore throat amplifying considerably during swallowing, deterioration of nasal breathing. As indicated in the medical history the symptoms and signs have been present for 2 days when the body temperature increased sharply causing fatigue and sore throat. The antipyretic drugs (nurofen and paracetamol) were not effective in reducing body temperature.

As indicated in the medical history a boy was born from the first normal full-term pregnancy and non-complicated delivery. The child grows and develops normally. The symptoms of pharyngitis including high body temperature (>40 °C), sore throat and white spots on the tonsils appeared for the first time at the age of two years. District pediatrician suspected angina and, therefore, on the second day of the disease onset antibacterial drug amoxicillin was prescribed for ten days. It should be noted that antibacterial drugs did not improve the child's condition. A high body temperature

and white spots on the tonsils persisted for 3 days. Thereafter, the child developed analogue symptoms every month. To eradicate the causative agent different groups of antibacterial drugs were prescribed for 7 to 14 days. Characteristic feature of the given episodes of pharyngitis was a slow and gradual decrease in body temperature on the fifth day only regardless of prescribed therapy. The mother confessed that sometimes she did not follow the doctor's recommendations using throat antiseptics only. However, about 10 times a year the boy received antibacterial drugs. During a four-year period of recurrent episodes of the disease antimicrobial susceptibility testing to determine susceptibility of the oropharyngeal flora to the antibiotics were continuously performed, different blood tests for herpes viruses, Epstein-Barr virus infection and cytomegalovirus in particular were made using the enzyme immunoassay (EIA) and polymerase chain reaction (PCR) in addition to long-term treatment. Due to frequent episodes of angina the boy was periodically examined to check him for signs of rheumatic fever: urinalysis, electrocardiogram (ECG), echocardiography (EchoCS), anti-streptolysin O (ASLO), C-reactive protein (CRP). Most examinations were performed during attack-free interval; there were detected no significant deviations in the parameters. During the period of a high temperature leukocytosis and the left shift were observed. Despite monthly episodes of the disease the boy's general condition was not deteriorated and physical development corresponded to his age.

PHYSICAL EXAMINATION

At the moment of examination the child's condition was moderately severe. The stature was normal. The patient was of normosthenic constitution. Body weight was considered to be satisfactory. The tissue turgor was normal. There were no edemata. Body temperature was 38.9°C. Skin was pale pink. The mucosa of the oropharynx: severe tonsillar hyperemia and hypertrophy, white spots. The tongue was moist and clean. Cervical lymph nodes were found enlarged (1.5 cm in diameter), palpable, freely movable, not agglomerated with each other and the surrounding tissues. Nasal breathing was found to be comfortable; there was no nasal discharge. When percussing the lungs clear respiratory sounds were heard over the lungs; when auscultating the lungs vesicular breathing was heard; wheezing was not auscultated. The respiratory rate was 22 breaths per minute. Heart sounds were sonorous, rhythmic; the heart rate was 94 beats per minute. The abdomen was soft and non-tender. The liver did not protrude beyond the costal margin; the liver edge was smooth, elastic. The spleen was found to be not enlarged. There was no costovertebral angle tenderness both on the right and left sides of the body. The stool was well formed. The process of excreting urine was normal.

The additional methods of examination being performed on the third day of the disease included:

- complete blood count: hemoglobin – 119 g/l (normal range is 110-130 g/l); erythrocytes – 4.47 T/l (normal range is 3.9-4.5 T/l); colour index – 0.80; thrombocytes – $395 \cdot 10^9/l$ (normal range is $180-380 \cdot 10^9/l$); leucocytes – $34.93 \cdot 10^9/l$ (normal range is $4.9-9.6 \cdot 10^9/l$); ESR – 34 mm/hour (normal range is 2-10 mm/hour);
- band neutrophils 15%; segmented neutrophils 73%; eosinophils 1%; basophils 0%; lymphocytes 6%; monocytes 4%; plasma cells – 1%;
- urinalysis – the results were within the normal range;
- biochemical analysis of blood: total protein – 60 g/l (normal range is 60-80 g/l); ALT – 25 IU, AST – 17 IU (normal range is up to 40 IU); creatinine 70 micromol/l; urea – 2.8 mmol/l; total bilirubin – 14.62 micromol/l; (direct bilirubin – 3.41 micromol/l); indirect bilirubin – 11.21 micromol/l; potassium – 4.21 mmol/l; sodium – 138.9 mmol/l; chlorides – 96.8 micromol/l; calcium – 2.29 mmol/l; alkaline phosphatase 124 IU/l (normal range is 54-369 IU/l);
- antinuclear antibodies (ANA) were not detected; C-reactive protein 11 g/l (normal range is up to 5 g/l); rheumatoid factor - negative reaction; anti-streptolysin O – 2.34 IU (normal range is up to 200 IU);
- immunogram: Ig G – 12.12 g/l (normal range is 10.0-16.0 g/l); Ig A – 1.59 (normal range is 1.3 -2.8 g/l); Ig M – 1.33 (normal range is 1.0-2.3 g/l); the phagocytic index - 55% (normal range is 40-70%), the phagocytic number – 8.0 (normal range is 8-12);
- EIA: aCMV IgG – 136.04 (negative <20.0 IU/l); aCMV IgM – not detected, VEB IgG-EA – not detected; IgG-EBNA – 70.97 IU/ml (negative <3.5); IgM-VCA – not detected;
- PCR - EBV (blood) – not detected; CMV (blood) - not detected, HHV-6 (blood) – not detected; HSV-I, HSV-II – not detected;
- procalcitonin – 0.003 ng/ml (normal range is <0.05);
- oropharyngeal culture: saprophytic microflora 106;
- sterile urine culture: there was no growth;
- X-ray of the chest in the direct projection: there were no obvious focal and infiltrative changes in the pulmonary fields, sinuses were free of fluid. Cardiac borders were within normal limits;
- ECG: sinus rhythm and HR of 96 beats per minute were detected; electrical systole was normal. Normogram;
- abdominal ultrasound: the position of the liver was typical; it did not protrude beyond the costal margin; normal liver echogenicity was observed. Bile ducts were not condensed. The gallbladder was oval-shaped; there was no thickening and induration of the gallbladder wall; the content was homogeneous. The pancreas was visible throughout its whole length, the structure was homogeneous. The spleen was not enlarged - $103 \cdot 46$ mm. There were detected no structural changes. The kidneys were located typically; the size corresponded to the age. The kidney hollow system was not distended. The urinary bladder was 40 cm³;
- thyroid ultrasound – the thyroid gland was not enlarged. The volume of the right lobe was 2.8 cm³, the volume of the left lobe was 2.3 cm³, echostructure was homogeneous. The total volume of the thyroid gland was 5.1 cm³ (normal range is up to 7 cm³). The structure was isoechoic. The thyroid isthmus was 2 mm.
- EchoCS: the total contractility was found to be normal. The ejection fraction of 65% (normal range is 55-70%) was observed. The chambers of the heart were not distended. The myocardial walls were not thickened.

On the basis of complaints, past medical history, results of physical and laboratory examinations PFAPA syndrome was suspected. The intramuscular injection of dexamethasone at a dose of 4 mg twice a day was administered to a child when he developed the highest fever for diagnostic purpose resulting in decreased body temperature and less pronounced symptoms without using any antibacterial drugs. The next episode which included not only the above-mentioned symptoms but also aphthous stomatitis confirmed the diagnosis of PFAPA syndrome. The boy is treated under the supervision of an immunologist. The question of performing tonsillectomy which may stop these episodes is still under consideration. The professional opinion of otolaryngologist is also of great importance.

CONCLUSIONS

Thus, Marshall's syndrome (PFAPA syndrome) can be suspected in the presence of the following recurrent symptoms: fever, pharyngitis (according to Ukrainian classification – tonsillitis), cervical adenitis, aphthous stomatitis. The awareness of the given syndrome prevents unnecessary treatment (antibiotic therapy or antiviral drugs) as well as long-term examination of a child.

Prospects of research. We are going to conduct genetic studies of patients with clinically verified diagnosis of PFAPA syndrome

REFERENCES

1. Batu ED, Eroglu FK, Tsoukas P6 et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) syndrome: analysis of patients from two geographic areas. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; Apr.: 1002-1006.
2. Dusser P, Hentgen V, Neven B, et al. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine* 2016; Apr: 1297-319.
3. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Israel Medical Association journal* 2008; 10: 358–360.
4. Terreri MT, Bernardo WM, Len CA, et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Brazilian Journal of Rheumatology* 2016; Jan-Feb; 56(1): 52-57.
5. Boiko YaYe. Autoinflammatory syndromes: clinic, diagnosis, treatment. *Children's doctor* 2013; 5: 20-26.
6. Maydannik VG. Modern aspects of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (Marshall' syndrome) in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013; 3(3): 63-74.
7. Di Gioia S.A, Bedoni N, Annette von Scheven-Gête, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Scientific Reports* 2015 May 19; 5: 10200.
8. Kovacs L, Hlavat A, Baldovic M, et al. Elevated immunoglobulin D levels in children with PFAPA syndrome. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2010; 31: 743-746.
9. Salehzadeh F, Vahedi M, Hosseini-Asl S, et al. PFAPA and 12 Common MEFV Gene Mutations Our Clinical Experience. *Iranian Journal of Pediatrics* 2014; 24(1): 64-68.
10. Kolly L, Nathalie Busso N, Annette von Scheven-Gete A, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012; Sep 21: 124-127.
11. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators of Inflammation* 2015; 5: 864-872.
12. Lopalco G, Rigante D, Vitale A, et al. Canakinumab efficacy in refractory adult-onset PFAPA syndrome. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015; Jul 22: 178-184.
13. Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2016; March 30: 634-639.
14. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports* 2016; Apr;18(4): 18-24.
15. Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M, et al. Case of resistant adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2012; 30: 593-598.
16. Mehregan FF, Ziaee V, Ahmadinejad Z, et al. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome in Iranian Children First Report of Iranian Periodic Fever and Autoinflammatory Registry (IPFAIR). *Iranian Journal of Pediatrics* 2014; Oct;24(5): 598-602.
17. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmunity Reviews* 2012; 12(1): 52-55.
18. Yazgan H, Kele E, Yazgan Z, et al. C-reactive protein and procalcitonin during attacks in PFAPA syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2012; 76(8): 1145-1147.
19. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome: a population-based study. *Acta Paediatrica* 2013; 102: 187-92.
20. Colotto M, Maranghi M, Durante C, et al. PFAPA syndrome in a young adult with a history of tonsillectomy. *Intern. Med.* 2011; 50(3): 223–225.
21. Garavello W, Pignataro L, Gaini L. et al. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Journal of Pediatrics* 2011; 159: 138-142.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vira Semianchuk

PO Box No 657,
76019 Ivano-Frankivsk, Ukraine
tel.: +30996337900;
e-mail: virasem.if@gmail.com.

Nadesano: 15. 09. 2016

Zaakceptowano: 23. 01. 2017

RZADKI PRZYPADEK GRUCZOŁOWEGO RAKA PŁUCA O POWOLNYM PRZEBIEGU, Z PRZERZUTAMI DO JELITA GRUBEGO

RARE CASE OF SLOWLY PROGRESSING LUNG CANCER WITH COLON METASTASES

Katarzyna Krawczak¹, Bożenna Karczmarek-Borowska^{1,2}, Ewa Maciąg¹, Wiesław Guz³

¹ KLINIKA ONKOLOGII KLINICZNEJ, PODKARPACKIE CENTRUM ONKOLOGII, RZESZÓW, POLSKA

² ZAKŁAD ONKOLOGII INSTYTUTU FIZJOTERAPII WYDZIAŁU MEDYCZNEGO UNIwersYTETU RZESZOWSKIEGO, RZESZÓW, POLSKA

³ INSTYTUT PIELĘGNIARSTWA I NAUK O ZDROWIU UNIwersYTETU RZESZOWSKIEGO, RZESZÓW, POLSKA

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie i przyczyną największej liczby zgonów z powodu nowotworów. W momencie postawienia diagnozy u około połowy pacjentów stwierdza się obecność przerzutów odległych. Najczęściej lokalizują się one w kościach, wątrobie, mózgu i nadnerczach. W opisanym przypadku przedstawiono powolny, wieloletni przebieg gruczołowego raka płuca. Po postawieniu wstępnej diagnozy, chory przez 3 lata pozostawał bez leczenia. Poza powolnym wzrostem, na uwagę zasługuje fakt bezobjawowego rozsiewu nowotworu do jelita grubego, jako nietypowej lokalizacji przerzutów raka płuca. Dzięki wczesnemu wykryciu zmian metastatycznych i wdrożeniu odpowiedniego postępowania, uzyskano prawie 3-letnie przeżycie chorego od momentu stwierdzenia przerzutów w przewodzie pokarmowym.

SŁOWA KLUCZOWE: rak płuca, przerzuty odległe, przerzuty do jelita grubego

ABSTRACT

Lung cancer is one of the most frequent cancers in the world and the first cause of death of neoplastic origin. In half of patients at the time of diagnosis distant metastases are determined. Most frequent localizations are bones, liver, brain and adrenal glands. In described case there was documented slow, long-term development of lung adenocarcinoma. After initial diagnosis the patient remained without treatment for three years. Aside from slow progression of the disease the fact of asymptomatic metastases to the colon as a very rare localization should draw attention. Due to a fast diagnosis of metastases and introduction of a proper treatment 3 year patient survival was achieved.

KEY WORDS: lung cancer, metastases, colon metastases

Wiad Lek 2017, 70, 1, 148-151

WSTĘP

Rak płuca od wielu lat pozostaje najczęściej występującym nowotworem na świecie i jest na pierwszym miejscu jako przyczyna zgonu z powodu choroby nowotworowej [1]. Ponad trzykrotnie częściej rak płuca dotyka mężczyzn, jednak w ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zachorowań u kobiet, przy jego spadku u mężczyzn.

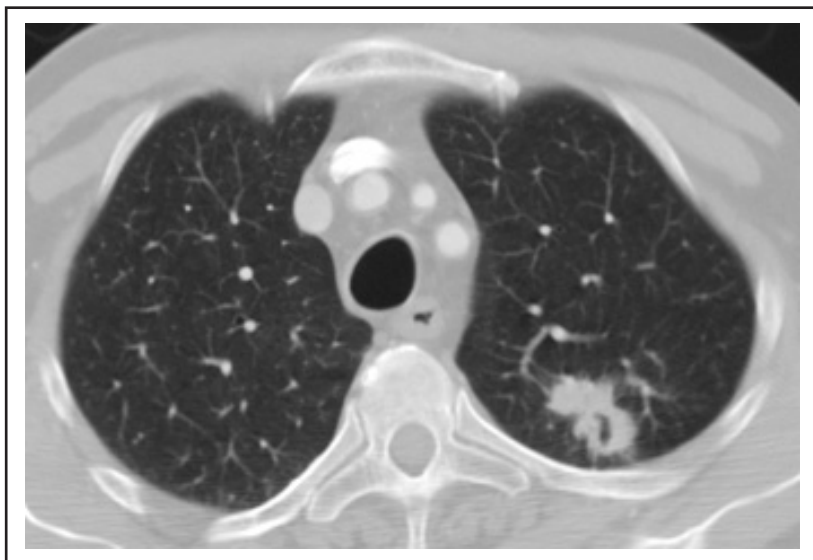
Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest palenie tytoniu. Rakotwórcze składniki dymu tytoniowego, przyswajane w sposób czynny i bierny, są przyczyną około 90% zachorowań. Względne ryzyko zachorowania u palących w stosunku do niepalących wynosi 24 dla mężczyzn i 12,5 dla kobiet [2, 3]. Zapadalność na raka płuca wiąże się również, choć w mniejszym stopniu, z narażeniem na fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, w postaci zawodowej ekspozycji na azbest, metale ciężkie, takie jak: nikiel, kadm, ołów, arsen, krzemionkę czy promieniowanie jonizujące (ze szczególnym uwzględnieniem radonu) [5–8].

Podział kliniczno-patologiczny wyodrębnia raki drobnokomórkowe, stanowiące około 20% wszystkich raków

płuca oraz niedrobnokomórkowe (NDRP), wśród których dominują trzy typy: gruczołowy (40%), płaskonabłonkowy (30%) i wielkokomórkowy (10%) [8].

Rak płuca we wczesnym stadium może przebiegać w sposób bezobjawowy lub dawać kliniczne objawy choroby. Najczęstsza manifestacja raka płuca to kaszel (45–75% chorych), duszność (30–50%), ból (25–50%), krwioplucie, a także objawy paranowotworowe (10–20%). Zmiana charakteru i nasilenia kaszlu może być również symptomem choroby. Objawy raka płuca mogą wynikać także z naciekania nowotworu na sąsiadujące struktury klatki piersiowej oraz przerzutów do narządów odległych [9]. W momencie postawienia diagnozy, u około 50% pacjentów z rakiem płuca stwierdza się obecność przerzutów odległych [10]. Najczęściej lokalizują się one w węzłach chłonnych, opłucnej, płucach, kościach, mózgu, wątrobie i nadnerczach [11, 12].

Przedstawiamy przypadek powolnego przebiegu raka gruczołowego płuca z nietypowym przerzutowaniem do jelita grubego. Badanie histopatologiczne pozwoliło potwierdzić metastatyczny charakter zmian w poprzeczniczy.



Ryc. 1. TK klatki piersiowej (2008r.)
– skan poprzeczny, okno płucne.
Guz z rozpadem w płacie górnym płuca lewego.



Ryc.2. TK jamy brzusznej (2011r.)
– skan poprzeczny, okno brzuszne.
Pogrubienie ściany okrężnicy poprzecznej
(naciek nowotworowy).

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 65-letni, od kilkudziesięciu lat palący około 40 papierosów na dobę, w październiku 2008 r. został przyjęty na oddział kardiologii z powodu świeżo przebytego zawału mięśnia sercowego (NSTEMI). Wykonano zabieg dwunaczyniowej angioplastyki wieńcowej. W trakcie rutynowych badań, wymaganych do zabiegu kardiologicznego, w RTG klatki piersiowej stwierdzono nacieki górnego płata płuca lewego. Poszerzono diagnostykę o TK klatki piersiowej, uwidaczniając w segmencie 1/2 płuca lewego kilka guzków, tworzących konglomerat o wymiarach 31x16x39 mm, co nie pozwoliło na jednoznaczną ocenę zmiany (ryc. 1). Zaplanowano dalszą diagnostykę na oddziale pulmonologii, na którą pacjent się nie zgłosił. Hospitalizowany na oddziale gruźlicy i chorób płuc w sierpniu 2011 r., gdzie trafił z powodu silnych bólów w klatce piersiowej. Po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki, drogą biopsji ściany klatki piersiowej rozpoznano gruczolowego raka płuca lewego w lokalizacji, odpowiadającej

zmianie widocznej w badaniu z 2008 r. Z uwagi na miejscowe zaawansowanie, pacjenta zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. W październiku 2011 r. wykonano lobektomię górną lewą z limfadenektomią śródpiersia i częściową resekcją żebra III – V po stronie lewej. Wynik badania histopatologicznego pooperacyjnego: rak gruczolowy naciekający o średnim stopniu zróżnicowania, martwica stanowiła 80% utkania, ustalono stopień zaawansowania – pT3N0M0 R0L0V0 (IIB). Chory nie zgłosił się do Poradni Onkologicznej celem kwalifikacji do leczenia uzupełniającego. W listopadzie 2011 r., z powodu torbieli wątroby, opisywanych w wykonanej wcześniej tomografii komputerowej klatki piersiowej, wykonano pacjentowi badanie TK jamy brzusznej, które uwidocznilo koncentryczne pogrubienie ściany poprzecznej (ryc. 2.). Następnie wykonano kolonoskopię, która nie zobrazowała patologii. Kolejne badanie kolonoskopowe w marcu 2012r., uwidocznilo patologiczne struktury w obrębie jelita grubego - histopatologicznie *adenocarcinoma male differentiatum*

exulcerans coli ascenditis. W kwietniu 2012 r. wykonano hemikolektomię prawostronną. W pooperacyjnym badaniu mikroskopowym i immunohistochemicznym: *adenocarcinoma probabliiter metastaticum intestini crassi*. Nie wykonywano dodatkowych badań immunohistochemicznych i molekularnych. Całość obrazu sugerowała przerzut raka gruczołowego płuca do jelita grubego. Następnie chorego zakwalifikowano do standardowego leczenia systemowego. Otrzymał 6 kursów chemioterapii wg schematu PG (cisplasty 30 mg/m² przez 3 dni, gemcytabina 1250 mg/m² dzień 1. i 8., cykle powtarzane co 21 dni) w okresie od czerwca do października 2012 r. Kontrolne badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z listopada 2012 r. nie wykazało cech wznowy ani rozsiewu nowotworowego. Od czasu wykonania badania pacjent nie zgłosił się do Poradni Onkologicznej. Zmarł we wrześniu 2014 r., po 6 latach od radiologicznego i po 3 latach od histopatologicznego rozpoznania choroby nowotworowej.

DYSKUSJA

Przedstawiony przypadek kliniczny zasługuje na szczególną uwagę ze względu na rzadkość występowania zmian przerzutowych niedrobnokomórkowego raka płuca w jelicie grubym. Rak gruczołowy, obok wielkokomórkowego, stanowi najbardziej dynamiczną postać wśród niedrobnokomórkowych raków płuca. Najczęstszą lokalizacją odległych zmian przerzutowych są kości, wątroba, mózg i nadnercza [11].

Częstość występowania przerzutów NDRP do przewodu pokarmowego wynosi 0,3–1,77%. W materiałach sekcyjnych stwierdza się wyższy odsetek występowania zmian przerzutowych w tej lokalizacji, który wynosi 4,7–14% [13, 14].

W piśmiennictwie opisywano przypadki przerzutów umiejscowionych w przełyku, żołądku, jelicie cienkim, jelicie grubym i wyrostku robaczkowym [14–20]. Najczęściej są to zmiany bez manifestacji klinicznej, wykrywane incydentalnie w badaniach obrazowych, wykonywanych także z przyczyn innych niż onkologiczne. W przypadku naszego pacjenta również wykonano badanie tomograficzne jamy brzusznej, pomimo braku objawów klinicznych, sugerujących obecność przerzutów w obrębie przewodu pokarmowego. Częstość występowania objawowych przerzutów jest bardzo niewielka i waha się między 0,2–0,5% [21–23].

Anthler i wsp. przeprowadzili analizę danych sekcyjnych 423 pacjentów z pierwotnym rakiem płuca, u których w 58 przypadkach potwierdzono obecność przerzutów w przewodzie pokarmowym. Najczęstszą lokalizacją był przełyk (47%) i jelito cienkie (19%). Jedynie u 5% pacjentów obecne były przerzuty w jelicie grubym, we wszystkich przypadkach manifestujące się klinicznie [14]. Opisywana przez Ryo i wsp. częstość występowania zmian przerzutowych w jelicie grubym, na podstawie przebadanych 1635 pacjentów z rakiem płuca, wyniosła zaledwie 0,5% [24]. W innej publikacji, opracowanej przez Yang i wsp., jedynie u 6 chorych potwierdzono obecność przerzutów w obrębie przewodu pokarmowego, w grupie analizowanych 339 pacjentów. Tylko jeden z nich miał przerzuty w kątnicy, anatomicznie będącej fragmentem jelita grubego [10].

Najczęściej występujące objawy przerzutów w obrębie przewodu pokarmowego zależą od umiejscowienia zmian i są podobne jak w przypadku nowotworów pierwotnie wywodzących się z tej lokalizacji. Może to być zatem krwawienie o różnym nasileniu, bóle i dyskomfort w obrębie jamy brzusznej czy dysfagia. Często zdarza się jednak, że pierwszym objawem jest ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, perforacja przewodu pokarmowego czy niedrożność jelit, będące wskazaniem do pilnej interwencji chirurgicznej [10, 24–27].

W opisanym przypadku mamy do czynienia z bezobjawowymi zmianami w jelicie grubym. Wyniki badań obrazowych i endoskopowych sugerowały obecność zmiany o charakterze pierwotnym, a dopiero wynik badania histopatologicznego preparatu pooperacyjnego, potwierdził rozpoznanie rozsiewu raka płuca.

Na uwagę zasługuje fakt najprawdopodobniej długotrwałego przebiegu choroby od momentu stwierdzenia w badaniach radiologicznych zmiany naciekowej w szczycie płuca lewego, potwierdzonej histopatologicznie jako *adenocarcinoma* dopiero po 3 latach. Wyniki badań wskazują, że średni czas przeżycia chorych z rakiem gruczołowym, poddanych radykalnej resekcji, wynosi 12 miesięcy [28]. Inne badania wskazują, że czas przeżycia chorych z rozpoznaniem przerzutem niedrobnokomórkowego raka płuca do przewodu pokarmowego jest bardzo krótki i wynosi 4 miesiące [10]. Z uwagi na wczesne wykrycie rozsiewu i wdrożone postępowanie chirurgiczne, chory przez kilka miesięcy po zabiegu otrzymywał jeszcze leczenie systemowe. W przedstawionym przypadku, nie wykonywano dodatkowych badań molekularnych ani immunohistochemicznych, które mogłyby mieć wpływ na wybór metody leczenia systemowego, z uwagi na brak dostępności do takich metod w tamtym okresie. Wydaje się, że lepsze poznanie biologii nowotworu płuca o długoletnim przebiegu, mogłoby pomóc w odkryciu czynników modyfikujących i spowalniających przebieg choroby oraz otworzyć nowe opcje terapeutyczne.

Analiza powyżej opisaney historii pacjenta może również sugerować potrzebę poszerzenia panelu badań obrazowych u pacjentów we wczesnych stadiach zaawansowania choroby, celem wykrycia niemych ognisk nowotworu i ich skutecznego leczenia.

PIŚMIENICTWO

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J et al. Mortality from smoking in developed countries 1950 – 2000. Oxford University Press, Oxford, 1994.
3. US DHHS. Reducing the health consequences of smoking. 25 years of progress. A report of the Surgeon General. USDHHS Pub. 89-8411, Washington 1989.
4. Steenland K., Loomis D, Shy C et al. Review of occupational lung carcinogenesis. *American Journal of Industrial Medicine* 1996;29:474-490.
5. International Agency for Research of Cancer (IARC). Chromium, nickel and welding. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Volume 49. IARC, Lyon 1990.
6. Alavanja MCR. Biologic damage resulting from exposure to tobacco smoke and from radon: implication for preventive interventions. *Oncogene.* 2002;21:7365-7375.

7. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: volume 68; Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. World Health Organization, International Agency for Research of Cancer, Lyon 1997.
8. Batura – Gabryel H, Foremska-Iciek J. *Annales*. Lung cancer in the elderly increasing epidemiological problem of 21st century. *Ann Acad Medic Bialost*. 2005;50:Suppl.1:152-155.
9. Jassem J, Krzakowski M. Rozpoznawanie i ocena zaawansowania nowotworów płuca. *Nowotwory płuca i opłucnej*. 1st edn., Gdańsk: Wydawca Via-Medica 2009, 25-26.
10. Yang CJ, Hwang JJ, Kang WY et al. Gastro-intestinal metastasis of primary lung carcinoma: clinical presentation and outcome. *Lung Cancer*. 2006;54(3):319-323.
11. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ et al. Distribution of metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(1):246-250.
12. Schulz G. The frequency and localization of hematogenic distant metastases of bronchial carcinoma. *Z Erkr Atmungsorgane*. 1989;172(2):99-105.
13. McNeill PM, Wagman LD and Neifeld JP Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer*. 1987;59:1486-1489.
14. Antler AS, Ough Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal metastases from malignant tumors of the lung. *Cancer*. 1982;49:170-172.
15. Fletcher MS. Gastric perforation secondary to metastatic carcinoma of the lung: a case report. *Cancer*. 1980;46:1879–1882.
16. Barrio J, Arriola JA, San Vicente MT et al. Bleeding of the upper digestive tract due to gastric metastasis of squamous lung carcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:405–407.
17. Ishii T, Kida K, Katsura H et al. Large cell carcinoma of the lung with metastasis of the gastric submucosa. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1999;36:416–419.
18. Yamamoto M, Matsuzaki K, Kusumoto H et al. Gastric metastasis from lung carcinoma. Case report. *Hepato-Gastroenterol*. 2002;49:363-365.
19. Casella G, Di Bella C, Cambareri AR et al. Gastric metastasis by lung small cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4096-4097.
20. Liu W, Zhou W, Qi WL, Ma YD, Xu YY. Gastrointestinal hemorrhage due to ileal metastasis from primary lung cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21(11):3435-3440
21. Kim MS, Kook EH, Ahn SH et al. Gastrointestinal metastasis of lung cancer with special emphasis on a long-term survivor after operation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(2):297-301.
22. Berger A, Cellier C, Daniel C et al. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung: clinical findings and outcome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1884-1887.
23. Lee PC, Lo C, Lin MT, Liang JT, Lin BR. Role of surgical intervention in managing gastrointestinal metastases from lung cancer. *World J Gastroenterol*. 2001;17(38):4314-4320.
24. Ryo H, Sakai H, Ikeda T, Hibino S, Goto I, Yoneda S, Noguchi Y. Gastrointestinal metastasis from lung cancer. *Nihon KyobuShikkan Gakkai Zasshi*. 1996;34(9):968-972.
25. Schellhaas E, Loddenkemper C, Schmittl A, Buhr HJ, Pohlen U. Bowel perforation in non-small cell lung cancer after bevacizumab therapy. *Invest New Drugs*. 2008 DOI: 10.1007/s10637-008-9162-z.
26. Habesoglu MA, Oguzulgen KI, Ozturk C, Akyurek N, Memis L. A case of bronchogenic carcinoma presenting with acute abdomen. *Tuberk Toraks*. 2005;53(3):280-283.
27. Lee PC, Lo C, Lin MT et al. Role of surgical intervention in managing gastrointestinal metastases from lung cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17:4314-4320.
28. Gibas A, Chwirot P, Rzyman W. Wyniki wycięcia płuca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Kardiochir Torakochir Pol*. 2009;6(2):142-148.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Krawczak

Klinika Onkologii Klinicznej
Podkarpackie Centrum Onkologii
ul. Chopina 2 35-055 Rzeszów
e-mail: maolle23@gmail.com

Nadesłano: 18.04.2016

Zaakceptowano: 07.12.2016

СЛУЧАЙ САМОУБИЙСТВА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ОСТРЫМИ ПРЕДМЕТАМИ

SUICIDE CASE WITH MULTIPLE INJURIES WITH SHARP OBJECTS

Валентина В. Черняк¹, Александр Е. Девяткин¹, Галия М. Мустафина², Артём Г. Никифоров²

¹ ВИСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ «УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА, УКРАИНА

² ОБЛАСТНОЕ БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПОЛТАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АДМИНИСТРАЦИИ

РЕЗЮМЕ

В работе судебно – медицинского эксперта при осмотре трупа на месте его обнаружения и при дальнейшем исследовании в морге зачастую возникают определённые трудности, связанные с решением ряда вопросов, в том числе и с установлением рода смерти.

Приведенный случай наглядно демонстрирует, что во время первичного осмотра трупа на месте его обнаружения наличие на теле множественных повреждений различного характера, как правило, первоначально наводят следователя на подозрение, что произошло убийство. Дальнейший опрос окружавших его в последнее время лиц, изучение данных осмотра места происшествия и результатов исследования трупа позволили сделать объективные выводы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колото-резаные раны, самоповреждения, осмотр трупа.

SUMMARY

The work of forensic - medical expert examination of the corpse at the place of its discovery and further research in the morgue often there are certain difficulties associated with the solution of a number of issues, including the establishment of a kind of death.

Bringing the case demonstrates that, during the initial examination of the corpse to the place of its discovery the presence of multiple injuries on the body of a different nature, as a rule, initially suggest investigators to suspect that the murder occurred. But further questioning around him lately those studying survey data and scene study results allowed the corpse to make objective conclusions.

KEY WORDS: prick – cutting wound, autobrock, examination of cadaver

Wiad Lek 2017, 70, 1, 152-155

ВСТУПЛЕНИЕ

При проведении экспертизы трупа при наличии множественных различных повреждений, возникают определённые трудности с решением ряда вопросов, в том числе и с определением рода смерти. Из общего количества экспертиз трупов с наличием множественных разнохарактерных телесных повреждений в подавляющем количестве случаев повреждения были нанесены посторонней рукой, но иногда встречаются случаи самоубийства. При попытке совершения самоубийства, особенно при использовании острых предметов, не является редкостью нанесение множественных повреждений на одном участке тела, но как правило они одного вида. Наличие множества разнохарактерных телесных повреждений при суициде встречается довольно редко, и такие случаи считаются казуистическими.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

С точки зрения обстоятельств дела и вопросов, поставленных для решения перед судебно-медицинской экспертизой, наше внимание привлёк случай проведенного осмотра трупа на месте его обнаружения. Судебно-медицинская экспертиза трупа (фотографирование трупа в процессе исследования, наружное и внутреннее исследование, дополнительные методы исследования) проводились в областном бюро судебно-медицинских экспертиз Департамента здравоохранения Полтавской областной государственной администрации.

По обстоятельствам дела: в нежилом частном доме был обнаружен труп мужчины 1968 г.р. с наличием множественных ран на шее, передней поверхности груди и на обеих руках (предплечья и локтевые сгибы). При осмотре места обнаружения трупа: двери в дом открыты,



Рисунок 1.
Труп мужчины



Рисунок 2. Резаные раны на правой переднебоковой поверхности шеи

стёкла в рамках окон преимущественно отсутствуют. В первой комнате от входа, напротив окна на ковровом покрытии, перед диваном находится массивная лужа крови в виде сплошного блестящего свёртка. По периферии лужи обнаружены многочисленные наложения крови в виде отдельных капель, пятен, мазков. Кроме того, кровь в виде сливных помарок, отдельных капель и потёков обнаружено на сидении, спинке и боковой (ближе к двери) поверхности дивана. На сидении дивана находится фрагмент ножа (клинок) из металла светло-серого цвета, сломанный на уровне рукоятки (обозначенный № 1). Клинок длиной 11,6 см., максимальной шириной 1,7 см., толщина лезвия 0,5 мм. Поверхность клинка покрыта наложениями крови и незначительным количеством микрочастиц, похожих на волосы. От описанной лужи крови до входа в следующую комнату (которая находится напротив входа в дом) на ковровом покрытии и дальше на полу усматривается



Рисунок 3. Резаная рана на левой переднебоковой поверхности шеи

дорожка из следов крови в виде отдельных, округлых пятен различного диаметра, мазков и в виде частичных отпечатков следов обуви. На ручке комнатных дверей обнаружены наложения крови в виде 4-х следов от пальцев руки. На нижней части косяка дверей обнаружены помарки крови в виде потёков, направленных сверху вниз. На полу в комнате обнаружен труп в горизонтальном положении на спине, с расправленными верхними и нижними конечностями. Из одежды на трупе имеются брюки из джинсовой ткани с расстёгнутой застёжкой, причём одеты наизнанку. На передней поверхности брюк многочисленные помарки крови. На коже трупа помарки крови на лице, шее и на подошвенной поверхности обеих стоп, а также в несколько слоёв разнонаправленные подсохшие помарки и потеки крови на передней поверхности груди и предплечьях (от нижней трети плеча до кончиков пальцев). Кожа трупа резко бледная с выраженным «мраморным» оттенком, холодная на ощупь. Трупные пятна на задней поверхности тела, бледно-фиолетового цвета, островчатые, при надавливании исчезают и восстанавливают свою окраску через 52 сек. Ректальная температура +15°C (температура

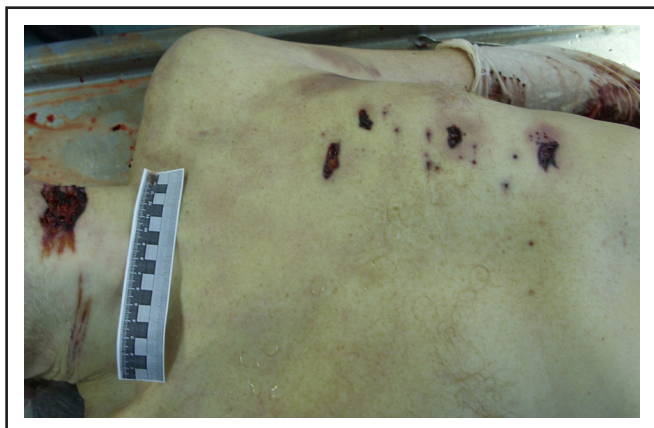


Рисунок 4. Проникающие колото-резаные раны



Рисунок 5. Поверхностные колотые раны

в комнате во время осмотра +4⁰С). Трупное окоченение хорошо выражено во всех обычно исследуемых группах мышц, кроме пальцев стоп, где едва выражено [1,2]. (Рис. №1)

На полу, в том числе и под трупом, имеются многочисленные разнохарактерные помарки крови, а также разбросанные вещи и обувь с наложениями крови на подошве. Рядом с трупом находится кухонный нож (обозначенный № 2) с длиной клинка 12 см. и максимальной шириной 1,3 см. По всей поверхности ножа определяются наложения крови.

При судебно-медицинской экспертизе трупа были обнаружены многочисленные повреждения:

- три параллельных друг другу резаных раны на правой переднебоковой поверхности шеи в средней трети, которые образовались от действия твердого предмета с утончённым краем, каким могло быть лезвие ножа, от не менее чем 5-кратного действия лезвия ножа; (Рис.№2)
- резаная рана на левой переднебоковой поверхности шеи в верхней трети, которая образовалась от действия твёрдого предмета с утончённым краем, которым могло быть лезвие ножа; в ране отмечается не менее чем 12-кратное действие лезвия ножа; (Рис.№3)
- проникающие колото-резаные раны, в количестве 4-х (условно обозначенные как № 1, № 4, № 11 и № 19) на передней поверхности груди в проекции от 3 до 9 рёбер слева от окологрудинной до среднеключичной линий, с повреждением левого лёгкого и левой доли печени по ходу раневых каналов, которые образовались от действия колюще-режущего предмета, которым мог быть клинок ножа, причём в каждой из ран имело место не менее чем 2-х кратное действие клинка ножа. При исследовании этих ран обнаружено, что их раневые каналы имеют одинаковое направление: спереди-назад, несколько сверху-вниз и слева-направо (к срединной линии тела); (Рис.№4)
- поверхностные колотые раны в количестве 21 на передней поверхности груди, в проекции от 3 до 9 рёбер слева от окологрудинной до среднеключичной линий, которые образовались от не менее чем 21-кратного действия колющего плоского предмета с острым концом, которым могло быть острие клинка ножа; (Рис.№5)

- резаная рана на левой руке в области локтевого сгиба, ближе к наружной поверхности, которая образовалась от действия твёрдого предмета с утончённым краем, которым могло быть лезвие ножа, причём в ране отмечается не менее чем 5-кратное действие лезвия ножа;
- резаная рана на передне-наружной поверхности левого предплечья в средней трети, которая образовалась от действия твёрдого предмета с утончённым краем, которым могло быть лезвие ножа, причём в ране отмечается не менее чем 4-кратное действие лезвия ножа;
- резаная рана на передней поверхности левого предплечья на границе нижней и средней трети, которая образовалась от действия твёрдого предмета с утончённым краем, которым могло быть лезвие ножа, причём в ране отмечается не менее чем 8-кратное действие лезвия ножа;
- резаная рана на передне-внутренней поверхности левого предплечья, которая образовалась от действия твёрдого предмета с утончённым краем, которым могло быть лезвие ножа, причём в ране имело место не менее чем 3-кратное действие лезвия ножа;
- 18 поверхностных резаных ран в области левого предплечья, которые образовались от действия твёрдого предмета с утончённым краем, которым могло быть лезвие ножа;

Все раны, по своим характеристикам имели характер прижизненных, образовались незадолго до наступления смерти, в относительно короткий промежуток времени от неоднократного действия острого и лезвия ножа [3,4].

Кроме этого, были обнаружены кровоподтёки неопределённой формы сине-фиолетового цвета, с желтизной по периферии (в области лобного бугра справа, в височной области слева, спереди от уха с распространением до угла нижней челюсти, на передней поверхности левого плеча в средней трети, на передней поверхности правого колена), которые образовались за несколько дней до наступления смерти от действия тупых предметов.

Учитывая данные осмотра на месте обнаружения трупа, данные проведенной экспертизы, результаты дополнительных методов исследования были сделаны выводы, что вначале гр-ну В. лезвием ножа, обозначенным №1, были причинены резаные раны

шеи, потом резаные раны левой руки, когда он находился в вертикальном или близком к такому положению (например сидел на диване), и уже в последнюю очередь (лезвием ножа, обозначенным №2) – колотые и колото-резаные раны передней поверхности грудной клетки, когда он находился в горизонтальном или близком к такому положению.

Каких-либо телесных повреждений, которые свидетельствовали про защиту руками от ударов, перемещения тела путём волочения при судебно-медицинской экспертизе трупа гр-на В. не обнаружено.

При судебно-токсикологическом исследовании мочи от трупа гр-на В. обнаружен этиловый спирт в концентрации 0,6 промилле (в крови этиловый спирт не обнаружен).

Из материалов уголовного дела, кроме других фактов, стало известно, что в 1999 году гр-н В. находился на лечении в психиатрической больнице с диагнозом «передозировка опиатами», имеет судимость. Приблизительно за две недели до смерти гр-н В. на фоне «семейных проблем» начал злоупотреблять алкоголем. За несколько дней до смерти имела место ссора с соседом сожительницы. Последние сутки был нервный, высказывался, что никому не нужен и что имеет намерение уйти из жизни. Вечером накануне вёл себя замкнуто, нервничал, не поддерживал разговор. Утром было замечено его отсутствие в доме. Вечером того дня труп гр-н В. был обнаружен в заброшенном доме на соседней улице. По результатам проведенных экспертиз: отпечатки пальцев и обуви в комнатах, а также все следы биологического происхождения, обнаруженные в доме, на ножах, одежде и теле гр-на В. принадлежат самому потерпевшему.

Тщательно проанализировав все данные материалов уголовного дела, сопоставив их с данными судебно-медицинской экспертизы трупа и результатами других исследований и экспертиз, были сделаны выводы, что, несмотря на многочисленность, раны образовались вследствие причинения их рукой самого потерпевшего, то есть вследствие самоповреждения (самоубийство). Этот вывод подтверждает следующее:

- компактное расположение ран на теле потерпевшего;
- доступность анатомических частей тела, на которых обнаружены телесные повреждения, нанесенные собственной рукой потерпевшего;
- наличие так называемой «пробы пера», в виде многочисленных колотых и поверхностных резаных ран;
- неоднократное действие лезвия ножа в резаных и колото-резаных ранах;
- параллельное расположение резаных, колотых и колото-резаных ран относительно друг к другу;
- одинаковое направление раневых каналов проникающих колото-резаных ран;
- отсутствие телесных повреждений, характерных для подавления сопротивления потерпевшего и его принудительного удержания;
- отсутствие факторов (телесных повреждений и сильнодействующих веществ), которые могли бы

- привести к помрачению или потере сознания;
- отсутствие каких либо телесных повреждений на трупе, которые не могли бы образоваться от руки самого потерпевшего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай ещё раз наглядно демонстрирует, что при осмотре трупа на месте его обнаружения наличие множественных повреждений на различных частях тела не всегда обозначает, что они нанесены посторонней рукой. Исходя из вышеизложенного, можно сделать выводы, что для определения рода смерти не всегда достаточно результатов исследования трупа, а необходимо изучение обстоятельств, которые ей предшествовали. Смерть гр. В., является казуистическим случаем суицида, о чем свидетельствуют результаты тщательного осмотра места происшествия, детального анализа и сопоставления результатов всех проведенных исследований с материалами уголовного расследования.

Данная работа выполнялась в рамках НИР: Изучение закономерностей морфогенеза органов, тканей и сосудисто-нервных образований организма в норме, эксперименте и под действием внешних факторов. Морфо-экспериментальное обоснование действия новых хирургических шовных материалов при использовании их в клинической практике. № государственной регистрации 0113U001024, кафедра медицины чрезвычайных ситуаций с оперативной хирургией и топографической анатомией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачинский В. Т., Кулик О. Ф., Савка И. Г., Ванчулак О. Я. Первичный осмотр трупа на месте его обнаружения. Научно – методическое пособие. Черновцы: БГМУ, 2010. 212 с.
2. Филипчук О. В., Шевчук Н. Н. Пособие по судебно – медицинской криминалистике: сборник методических документов с комментариями и дополнениями. Львов, Добра справа, 2011. 580 с.
3. Черняк В. В., Мустафина Г. М., Лукачина Е. И. Суицидальный случай утопления человека. Світ медицини та біології, 2014. №1(43), С.94.
4. Мустафина Г. М., Черняк В. В., Лукачина Е. И. Казуистический случай смерти насильственной смерти человека: сборник материалов международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития современной медицины», 26 июня 2015г., Львов.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Девяткин Александр

Кафедра урологии с курсом судебной
медицины ВГУЗУ «УМСА»
ул. Шевченко 23, 36000 Полтава, Украина
тел.: +38(050)8512267
e-mail: sas3060@i.ua

Nadestano: 18.08.2016

Zaakceptowano: 10.01.2017

Szanowni Państwo!

W imieniu Jego Magnificencji Rektora Państwowej Medycznej Wyższej Szkoły Zawodowej w Opolu oraz Komitetów - Naukowego i Organizacyjnego IV Międzynarodowej Konferencji Medical Science Pulse, serdecznie zapraszamy do aktywnego udziału w naszym naukowym projekcie dedykowanym Młodym Naukowcom.

**Konferencja odbędzie się 18-19 maja 2017r. w Opolu, na terenie PMWSZ.
Szczegółowy program oraz informacje organizacyjne znajdują się na stronie internetowej: http://www.e-event24.pl/4th_MSP_Conference**

Konferencja skierowana jest do studentów, naukowców, pracowników dydaktycznych i wszystkich zainteresowanych różnymi aspektami dotyczącymi projektów naukowych oraz publikowania ich wyników. Mając na uwadze ogromne zainteresowanie tematyką I, II i III Międzynarodowej Konferencji Pulsu Uczelni w latach 2014-2016, organizatorzy proponują, obok teoretycznych wykładów, intensywne szkolenia znacząco podnoszące kompetencje uczestników w zakresie prezentowanej tematyki, w tym warsztaty dotyczące: opracowania projektów i publikacji z zakresu nauk biomedycznych, procesu pielęgnowania jako elementu pracy kazuistycznej (w tym klasyfikacji ICNP) oraz analiz statystycznych wyników badań ilościowych.

Niezwykle wysoki poziom merytoryczny, goście z Europy i USA, panele szkoleniowe, dyskusje i debaty oraz atrakcyjna cena - te cechy wyróżniają naszą Konferencję w skali krajowych propozycji. Uczestnicy otrzymają certyfikaty wraz z punktami edukacyjnymi.

**Ze względu na duże zainteresowanie Konferencją, przypominamy,
że niższa cena obowiązuje jedynie do 15 marca 2017r.**

Zapraszamy do Opola!

**Komitet Naukowy i Organizacyjny IV Międzynarodowej Konferencji Medical Science Pulse
Opole, 18-19 maja 2017r.**

Kontakt:

**Bożena Ratajczak
774523535**

ratajczakb@wsm.opole.pl

Sprostowanie

W Wiadomościach Lekarskich 6/2016 w artykule
"Postępowanie fizjoterapeutyczne w przebiegu leczenia objawowej ostrogi piętowej"
(Wiad Lek. 2016;69(6):758-764)

omyłkowo zamieszczono nieprawidłową kolejność autorów.

Prawidłowy zapis to:

"Postępowanie fizjoterapeutyczne w przebiegu leczenia objawowej ostrogi piętowej"
Natalia Kociuga, Jerzy Kociuga, Anna Kubsik, Marta Woldańska-Okońska