



Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci
dra Władysława
Biegańskiego

TOM LXX, 2017, Nr 3 cz. II

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)

**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)

Pediatrica

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

REGULAMIN PRZYJMIOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz pogładowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
 2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
 3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
 4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac pogładowych – do 36 000 znaków (20 stron).
 5. Strona tytułowa powinna zawierać:
 - tytuł w języku angielskim i polskim,
 - pełne imiona i nazwiska autorów,
 - afiliację autorów,
 6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
 7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200–250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki, wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
 8. Słowa kluczowe (3–6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
 9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
 10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
 11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w pogładowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwo-
- łanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6].
- Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
 13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
 14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
 - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
 - zależności osobiste,
 - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
 - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednim lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
 15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
 16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
 17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf
 18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
 19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
 20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
 21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
 22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.

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

Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery 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 kropki.

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]: Jagiełło 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>

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



SPIS TREŚCI

PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES

Krzysztof Owczarek, Stanisław Wójtowicz, Witold Pawłowski, Dariusz Białoszewski

ZESPÓŁ WYPALENIA ZAWODOWEGO U FIZJOTERAPEUTÓW

BURNOUT SYNDROME AMONG PHYSIOTHERAPISTS

537

Zbigniew Śliwiński, Beata Michalak, Jarosław Pasek, Grzegorz Śliwiński, Sebastian Szajkowski, Aleksander Sieroń

OCENA DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH I RUCHOMOŚCI KRĘGOSŁUPA PACJENTÓW PODDANYCH ZABIEGOM KRIOTERAPII OGÓLNOUSTROJOWEJ

THE INFLUENCE OF PAIN ALIMENTS AND VERTEBRAL MOBILITY IN PATIENTS AFTER WHOLE BODY CRYOTHERAPY

543

Andrzej Nowicki, Paulina Graczyk, Paulina Farbicka

AKCEPTACJA CHOROBY A SKŁONNOŚĆ PŁACENIA WYŻSZYCH SKŁADEK UBEZPIECZENIA ZDROWOTNEGO PRZEZ CHORYCH NA RAKA PŁUCA

ACCEPTANCE OF THE DISEASE AND TENDENCY TO PAY HIGHER HEALTH INSURANCE FEE BY PATIENTS WITH LUNG CANCER

547

Dmytro I. Boiko, Lilia V. Zhyvotovska, Grigorij T. Sonnik, Andrij M. Skrypnikov

CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE AUTOAGGRESSIVE BEHAVIOR IN PATIENTS

WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE WITH CONSIDERING CIRCADIAN RHYTHMS

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I PSYCHOPATOLOGICZNA ZACHOWAŃ AUTOAGRESYWNYCH U PACJENTÓW

Z PIERWSZYM EPIZODEM PSYCHOTYCZNYM W KONTEKŚCIE RYTMÓW OKOŁODOBOWYCH

553

Liudmila Y. Lytvynets

GENE POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC DETOXIFICATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

POLIMORFIZM GENOWY A DETOKSYKACJA KSENOBIOTYKÓW U DZIECI Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ

558

Ivan I. Starchenko, Yulia N. Vitko, Oleksii K. Prylutskiy, Sergii O. Bilokon, Nataliia I. Vynnyk

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN TRIGEMINAL

GANGLION NEURONS IN THE PRENATAL PERIOD OF DEVELOPMENT

CHARAKTERYSTYKA MORFOLOGICZNA I IMMUNOHISTOCHEMICZNA LUDZKICH NEURONÓW

ZWOJU TRÓJDZIELNEGO W OKRESIE ROZWOJU PRENATALNEGO

561

Tetyana O. Kryuchko, Vira P. Kharshman, Inna M. Nesina, Nataliia V. Kuzmenko, Jaroslava M. Oleksienko

REGIONAL FEATURES OF THE MICROBIAL LANDSCAPE OF URINE AND COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTITIS

REGIONALNA CHARAKTERYSTYKA MIKROORGANIZMÓW IDENTYFIKOWANYCH W POSIEWACH MOCZU ORAZ ANALIZA PORÓWNAWCZA

TERAPII PRZECIWBAKTERYJNYCH U DZIECI Z ZAPALENIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO

566

Olexandr A. Jaroshevskiy, Oleksandr S. Payenok, Anna V. Logvinenko

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MULTIMODAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF CERVICAL VERTIGO

EWOLUCJA EFEKTYWNOŚCI MULTIMODALNEGO PODEJŚCIA DO LECZENIA ZAWROTÓW GŁOWY POCHODZENIA SZYJNEGO

571

Елена В. Павленкова, Ирина М. Ткаченко, Алла И. Сидорова, Светлана А. Павленко

ЗАВИСИМОСТЬ КРАЕВОЙ АДАПТАЦИИ КОМПОЗИТНЫХ ПЛОМБ В ПОЛОСТЯХ II КЛАССА ПО БЛЭКУ

ОТ СОСТОЯНИЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА И ИНТЕНСИВНОСТИ КАРИЕСА

THE DEPENDENCE OF THE MARGINAL ADAPTATION OF COMPOSITE FILLINGS IN CARIES CAVITIES OF CLASS II BY BLACK,

ON THE STATE OF ORAL HYGIENE AND INTENSITY OF CARIES

574

Vyacheslav N. Zhdan, Maksim M. Potyazhenko, Galina S. Khaymenova, Nadezhda N. Lyulka, Tatyana V. Dubrovinskaya, Igor V. Ivanitsky

INTENSIFYING APPROACH TO THE THERAPY OF PATIENTS WITH CONSTELLATION OF THE DISEASES:

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OSTEOARTHRITIS

INTENSYFIKACJA PODEJŚCIA DO LECZENIA PACJENTÓW, U KTÓRYCH JEDNOCZEŚNIE WYSTĘPUJE PRZEWLEKŁA

OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC ORAZ CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

578

Iryna I. Delva, Mykhaylo Y. Delva, Volodymyr A. Poltorapavlov

CLINICAL FACTORS RELATED TO POST-STROKE FATIGUE WITHIN THE FIRST 3 MONTH AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR EVENTS

KLINICZNE CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO WYSTĘPOWANIA ZMĘCZENIA W CIĄGU PIERWSZYCH

TRZECH MIESIĘCY OD OSTREGO EPIZODU MÓZGOWO-NACZYNIOWEGO (UDARU)

581

Оксана В. Горша, Василий I. Горша

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО УМОВ З ВИСОКИМ

РІВНЕМ ПРОФЕСІЙНО ОБУМОВЛЕНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

PATHOGENIC FACTORS OF REGULATORY MECHANISMS OF ORGANISM ADAPTATION TO CONDITIONS WITH A HIGH LEVEL OF PSYCHOEMOTIONAL LOAD

586

Александр А. Белов, Татьяна П. Рисинец, Елена Ф. Шкондина, Ирина С. Потоцкая ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФЕНОМЕНОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ PECULIARITIES OF CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL PHENOMENOLOGY OF CHRONIC NEUROPATHIES	592
PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES Mateusz Wilk, Tomasz Kirmes, Karolina Sypel, Izabela Paluch, Małgorzata Chowanec, Czesław Chowanec O NAUCZANIU ETYKI LEKARSKIEJ NA STUDIACH MEDYCZNYCH THE TEACHING OF MEDICAL ETHICS IN MEDICAL SCHOOL	596
Bartosz Czerniak, Dorota Olszewska-Słonina, Anna Cwynar S100A4, MACC-1, REG-4 – OBIECUJĄCE BIOMARKERY PRZERZUTOWANIA W NOWOTWORACH ZŁOŚLIWYCH S100A4, MACC-1, REG-4 - PROMISING BIOMARKERS OF METASTASIS IN CANCERS	604
Elżbieta Zaniewicz KOMPETENCJA KOMUNIKATYWNA A RELACJA LEKARZ – PACJENT NA PRZYKŁADZIE ABORYGENÓW AUSTRALIJSKICH COMMUNICATIVE COMPETENCE AND PHYSICIAN – PATIENT RELATIONSHIP IN ABORIGINAL HEALTH CARE	608
Vitalii Pashkov, Alla Kotvitska, Andrii Harkusha LEGAL REGULATION OF THE PRODUCTION AND TRADE OF MEDICAL DEVICES AND MEDICAL EQUIPMENT IN THE EU AND US: EXPERIENCE FOR UKRAINE REGULACJE PRAWNE PRODUKCJI I SPRZEDAŻY WYROBÓW MEDYCZNYCH I WYPOSAŻENIA MEDYCZNEGO W UE ORAZ USA: DOŚWIADCZENIA DLA UKRAINY	614
Mykhailo M. Koptev, Nataliia I. Vynnyk THE USE OF VARIOUS MODELS OF CHRONIC IMMOBILIZATION STRESS IN EXPERIMENTAL STUDIES WYKORZYSTANIE RÓŻNYCH MODELI STRESU WYWOŁANEGO PRZEWLEKŁYM UNIERUCHOMIENIEM W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH	619
Kateryna V. Pikul, Lyudmyla E. Bobyryeva, Tatiana V. Kushnereva, Valentina I. Il'chenko, Konstantin Yu. Priluckiy ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN AS OF TODAY (LITERATURE REVIEW) INFЕКCJE WIRUSOWE U DZIECI – AKTUALNY PRZEGLĄD LITERATURY	622
Vitalii Pashkov, Yevhen Hrekov, Maryna Hrekova THE DIRECTIONS OF DEVELOPMENT OF LEGAL REGULATION OF PATENTING THE METHODS OF TREATMENT IN UKRAINE CONSIDERING THE EUROPEAN AND WORLD EXPERIENCE KIERUNKI ROZWOJU REGULACJI PRAWNYCH DOTYCZĄCYCH OCHRONY PATENTOWEJ METOD LECZENIA NA UKRAINIE UWZGLĘDNIJĄC DOŚWIADCZENIA EUROPY I ŚWIATA	628
Robert Krysiak, Karolina Kowalcze, Bogusław Okopień POLEKOWE ZMIANY FUNKCJI KORY NADNERCZY DRUG-INDUCED CHANGES IN ADRENAL CORTEX FUNCTION	633
Katarzyna Janczewska, Robert Klimkiewicz, Anna Kubsik-Gidlewska, Agnieszka JANKOWSKA, PAULINA KLIMKIEWICZ, MARTA WOLDAŃSKA-OKOŃSKA NOWE METODY FIZYKALNE W LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW OBWODOWYCH NEW PHYSICAL METHODS IN OSTEOARTHRITIS TREATMENT	644
Czesław Chowanec, Małgorzata Chowanec, Mateusz Wilk OPINIOWANIE W SPRAWACH Z PODEJRZENIA BŁĘDU MEDYCZNEGO. CZ. 1 – MIĘDZY MEDYCYNĄ A SPRAWIEDLIWOŚCIĄ. GIVING MEDICO-LEGAL OPINIONS IN CASES WITH SUSPICION OF MEDICAL MISTAKE. PART 1. BETWEEN MEDICINE AND JUSTICE.	649
Magdalena Krajewska-Włodarczyk, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek DERMATOLOGICZNE I REUMATOLOGICZNE OBJAWY W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH DERMATOLOGICAL AND RHEUMATIC SYMPTOMS IN NEOPLASMAS	655
Robert Dymarek, Kuba Ptaszkowski, Lucyna Słupska, Małgorzata Paprocka-Borowicz, Jakub Taradaj, Tomasz Halski, Joanna Rosińczuk ZEWNĄTRZUSTROJOWA FALA UDERZENIOWA (ESW) JAKO ALTERNATYWNA METODA WSPOMAGAJĄCA TERAPIĘ PORĄŻENIA SPASTYCZNEGO MIĘŚNI KOŃCZYN W WYNIKU UDARU MÓZGU – PRZEGLĄD SYSTEMOWY PIŚMIENNICTWA EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES (ESW) AS AN ALTERNATIVE TREATMENT METHOD FOR IMPROVING THE LIMB MUSCLES' SPASTICITY AFTER CEREBRAL STROKE – A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE	667
Robert Zwolak, Maria Majdan ZASTOSOWANIE RADIOSYNOWIORTEZY WE WSPÓŁCZESNEJ TERAPII PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ STAWÓW CONTEMPORARY USE OF RADIOSYNOVIORTHESIS IN CHRONIC POLYARTHRITIS	677
OPIS PRZYPADKU / CASE STUDY Agnieszka Żak-Gołąb, Krzysztof Dąbrowski, Antoni Hrycek LISTERIOZA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO U PACJENTA Z WRZODZAJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO – OPIS PRZYPADKU LISTERIOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS – CASE STUDY	685

PRACE ORYGINALNE
ORIGINAL ARTICLES

ZESPÓŁ WYPALENIA ZAWODOWEGO U FIZJOTERAPEUTÓW

BURNOUT SYNDROME AMONG PHYSIOTHERAPISTS

Krzysztof Owczarek¹, Stanisław Wójtowicz¹, Witold Pawłowski², Dariusz Białoszewski³¹ ZAKŁAD PSYCHOLOGII MEDYCZNEJ, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA² STUDIUM MEDYCZYNY KATASTROF, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA³ ZAKŁAD REHABILITACJI, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

STRESZCZENIE

Wstęp: Wypalenie zawodowe jest zespołem wyczerpania emocjonalnego, depersonalizacji i obniżonego poczucia dokonania osobistych. Objawy wypalenia zawodowego to wyczerpanie psychiczne i fizyczne, którym towarzyszą zaburzenia psychosomatyczne oraz problemy emocjonalne. Wypalenie zawodowe występuje najczęściej u osób zatrudnionych w zawodach, których istotą jest praca z ludźmi (human services), na skutek zmagania się ze stresem oraz doświadczeniami licznych niepowodzeń w pracy. Celem badań była analiza zjawiska wypalenia zawodowego w grupie fizjoterapeutów oraz udział czynników demograficznych i warunków pracy, które mogą sprzyjać występowaniu tego zjawiska.

Materiał i metoda: Badania przeprowadzono za pomocą kwestionariusza do oceny wypalenia zawodowego autorstwa Owczarek i Olczyk. Zbadano 212 czynnych zawodowo fizjoterapeutów. Wiek badanych wahał się od 20 do 56 lat (137 kobiet i 75 mężczyzn), staż pracy od kilku miesięcy do ponad 30 lat.

Wyniki: Łączny wynik wypalenia wyniósł 115,66 (SD 21,78), w skali Stosunek do pracy uzyskano – 36,82, Obciążenie pracą – 34,76, Kontakt z pacjentem – 27,54, natomiast w skali Postawa wobec stresu – 16,54, co oznacza, że uzyskano wynik w dolnej strefie wyników średnich w zakresie poziomu wypalenia zawodowego. Kobiety miały wyższy poziom wypalenia zawodowego niż mężczyźni. Ankietowani, którzy twierdzili, że warunki ich pracy nie sprzyjają osiągnięciu sukcesów terapeutycznych (poziom wyposażenia, wielkość pomieszczeń zabiegowych, aparatura zabiegowa), mieli wyższy poziom wypalenia zawodowego. Średni wynik poziomu wypalenia zawodowego wśród fizjoterapeutów jest niższy od wszystkich wyników uzyskanych w innych grupach zawodowych pracowników ochrony zdrowia, porównywanych za pomocą tego samego narzędzia diagnostycznego.

Wnioski: Wypalenie zawodowe fizjoterapeutów wymaga niewątpliwie dalszych badań, uwzględniających rodzaj i jakość miejsc pracy, ale także poziom referencyjności zawodowej wśród fizjoterapeutów.

SŁOWA KLUCZOWE: wypalenie zawodowe, fizjoterapia, czynniki demograficzne, warunki pracy

ABSTRACT

Background: Burnout is a syndrome of emotional exhaustion, depersonalization, and a reduced sense of personal accomplishment. Symptoms of burnout include mental and physical exhaustion, accompanied by psychosomatic disorders and emotional problems. Burnout occurs most often in people employed in occupations requiring working with people (human services) as a result of coping with stress and experience numerous failures at work. The aim of the research is the analysis of burnout among physiotherapists and demographic factors and conditions that may contribute to the burnout.

Material and Methods: 212 (137 woman and 75 man) physiotherapists completed an anonymous questionnaire to assess burnout created by Owczarek and Olczyk. The age of respondents ranged between 20 to 56 years, with work experience from several months to more than 30 years.

Results: Total score of burnout was 115,66 (SD 21,78). On the scale of attitude to work 36,82 was achieved, workload - 34,76, contact with the patient - 27,54, and an attitude towards stress - 16,54, which means that the result obtained fit in the lower zone including average results concerning the level of burnout. Women had a higher level of professional burnout than men. Respondents who reported that their working conditions are not conducive to achieving therapeutic success (quality of equipment, size of treatment rooms, treatment technologies), exhibited a higher level of burnout. The average result of the level of burnout among physiotherapists is lower than all the results obtained in other occupational groups of health care workers, lead with the same diagnostic tool.

Conclusions: Burnout syndrome among practicing physiotherapists require further study, taking into account the type and quality of jobs, but also the level of referral among professional physiotherapists.

KEYWORDS: burnout, physiotherapy, demographics, working conditions

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 537-542

WSTĘP

Zjawisko wypalenia zawodowego jest badane i stale poznawane od ponad czterdziestu lat. W tym czasie początkowe koncepcje uległy zmianie a definicje doprecyzowano. Coraz więcej wiadomo o przyczynach powstawania i coraz

łatwiej, i trafniej, rozpoznajemy symptomy oraz skutki działania czynników wypalenia zawodowego. Wypalenie zawodowe, zgodnie z koncepcją Maslach [1] jest zespołem wyczerpania emocjonalnego, depersonalizacji i obniżonego poczucia dokonania osobistych, który może wystąpić

u osób kontaktujących się w procesie pracy z innymi ludźmi. Objawy wypalenia to wyczerpanie fizyczne i psychiczne, którym towarzyszą zaburzenia psychosomatyczne, takie jak np. bezsenność, nadciśnienie, dolegliwości żołądkowe [2, 3] oraz problemy emocjonalne, m.in. uczucia izolacji, nudy, niepokoju, wycofania, drażliwości, jak również stany depresyjne i myśli samobójcze [4]. Rolę stresu w rozwoju wypalenia zawodowego podkreśla Sęk [5–7]. Autorka ta twierdzi, że wypalenie zawodowe pojawia się u osób zatrudnionych w zawodach, których istotą jest praca z ludźmi (human services), na skutek niepowodzeń w zmaganiu się ze stresem w pracy.

Badania nad wypaleniem zawodowym prowadzone są przede wszystkim na osobach związanych ze służbą zdrowia, takich jak pielęgniarki [8–10], lekarze [12], ratownicy medyczni [13, 14], ale także wśród osób wykonujących inne zawody, w których istotnym elementem jest kontakt z człowiekiem, takie jak: nauczyciel [15, 16] policjant [17], strażak [18], pracownicy służby więziennej [19]. Badania wśród fizjoterapeutów, którzy także narażeni są na sytuacje stresowe związane z bezpośrednim kontaktem z pacjentem są stosunkowo rzadkie. Kowalska [20], stosująca w swoich badaniach kwestionariusz Maslach, stwierdziła, że poziom wypalenia zawodowego w badanej grupie jest niższy w grupie fizjoterapeutów niż wśród przedstawicieli innych grup zawodowych narażonych na występowanie stresu zawodowego. Przyczyny takiego stanu rzeczy widzi w większej satysfakcji z pracy z powodu zauważalnych i wymiernych jej efektów, a także w stosowaniu w grupie fizjoterapeutów skutecznych strategii radzenia sobie ze stresem (np. masaż czy techniki relaksacyjne). Natomiast wśród czynników, które mogą zwiększać poziom wypalenia zawodowego u fizjoterapeutów, autorka wymienia metody pracy (stosujący kinezyterapię mieli gorsze wyniki w zakresie wypalenia niż stosujący fizykoterapię czy masaż), praca w zwiększonym wymiarze czasowym, rodzaj dolegliwości pacjentów (pracujący z pacjentami neurologicznymi i ortopedycznymi prezentowali większy poziom wypalenia zawodowego) oraz różnorodność rehabilitowanych pacjentów (u pracujących z mniej zróżnicowaną grupą obserwowano lepsze wyniki).

W badaniach Pustułki-Piwnik, Ryna, Krzywoszańskiego i Stożek [21] czynnikami istotnymi dla poziomu wypalenia zawodowego fizjoterapeutów (przede wszystkim w zakresie depersonalizacji i poczucia osiągnięć osobistych) okazały się właściwości socjodemograficzne: płeć (wyższy poziom wypalenia obserwowano u kobiet), poziom wykształcenia (szybciej wypalali się technicy) i zmienne związane z pracą: staż pracy (wyższe wyniki obserwowano u pracowników z dłuższym stażem), miejsce pracy (osoby bardziej podatne na wypalenie zawodowe pracujące w szpitalach) i wiek pacjentów (bardziej podatni na wypalenie byli pracujący z osobami dorosłymi). W przypadku zmiennych związanych z procesem pracy zawodowej większy wpływ wypalenia notowano w zakresie depersonalizacji i wyczerpania emocjonalnego. Także w badaniach Timensky'ego i wsp. [22] i Ibikunle i wsp. [23] wyższe wyniki uzyskano w zakresie tych dwóch czynników.

Badania wypalenia zawodowego prowadzone w innych krajach europejskich [22, 24–26], wskazują na wyższy poziom wypalenia zawodowego fizjoterapeutów niż w Polsce, niemniej ogólnie fizjoterapeuci prezentują niższy poziom wypalenia zawodowego niż inne grupy zawodowe. Wyjątkiem są badania we Włoszech. W tym kraju zaobserwowano poziom wypalenia zawodowego wyższy u fizjoterapeutów niż u pielęgniarek [27, 28]. Różnice te mogą wynikać w pewnym stopniu z odmiennej organizacji opieki zdrowotnej.

CEL PRACY

Celem przedstawionych poniżej badań było oszacowanie nasilenia objawów wypalenia w grupie zawodowej fizjoterapeutów oraz analiza czynników demograficznych i warunków pracy, które mogą sprzyjać występowaniu wypalenia zawodowego.

MATERIAŁ I METODA

GRUPA BADANA

W badaniu udział wzięło 212 czynnych zawodowo fizjoterapeutów, pracujących w publicznych lub niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej bądź prowadzących własną działalność. Wiek badanych wahał się od 20 do 56 lat, a staż pracy od kilku miesięcy do ponad 30 lat. Fizjoterapeuci biorący udział w badaniu stosowali kinezyterapię, fizykoterapię lub wykonywali oba rodzaje zabiegów (tab. I).

NARZĘDZIA BADAWCZE

Badanie miało charakter kwestionariuszowy. Narzędzie składało się z dwóch części. Pierwsza część to Kwestionariusz Wypalenia Zawodowego Owczarka i Olczyk [10, 11], służący do pomiaru poziomu wypalenia zawodowego. Składa się on z 36 pozycji ocenianych na 7-punktowej skali (1 oznacza odpowiedź „zdecydowanie nie”, 7 – „zdecydowanie tak”). Wynik kwestionariusza przybiera wartości od 36 do 252 pkt (średnia 144 pkt). Kwestionariusz składał się także z czterech podskal: stosunek do pracy (12 pozycji), obciążenie pracą (9 pozycji), kontakt z pacjentem (9 pozycji) i postawa wobec stresu (5 pozycji). Większy wynik uzyskany na skali oznaczał wyższy poziom wypalenia zawodowego. Druga część zawierała 10 pytań dotyczących danych demograficznych, ogólnych warunków pracy i poziomu zadowolenia.

PROCEDURA

Badanie przeprowadzono na przełomie 2013 i 2014 roku w Warszawie i jej okolicach. Respondenci dobrowolnie wzięli udział w anonimowej ankiecie i zostali poinformowani, że w każdej chwili mogą odstąpić od jej wypełniania.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie ze standardami etycznymi stosowanymi w badaniach psychologicznych.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy.

Zmienna		Liczba [N]	Odsetek [%]
Płeć	Kobiety	137	64,6
	Mężczyźni	75	35,4
Wiek	20–30 lat	90	42,5
	31–40 lat	52	24,5
	41–50 lat	33	15,6
	Ponad 50 lat	37	17,4
Stan cywilny	Zamężne/żonaci	119	56,1
	Wolni	80	37,7
	Rozwiedzeni	13	6,2
Staż pracy	Do 10 lat	116	54,7
	11–20 lat	38	17,9
	21–30 lat	35	16,5
	Powyżej 30 lat	23	10,8
Metoda pracy	Kinezyterapia	123	58,0
	Fizykoterapia	38	17,9
	Obie metody	51	24,1
Zadowolenie z warunków pracy	Tak	127	59,9
	Nie	85	40,1

Tabela II. Statystyki opisowe dla skal wypalenia zawodowego.

Kategoria wypalenia	Minimum	Maksimum	Średnia	Odchylenie standardowe
Łączny wynik wypalenia zawodowego	67	186	115,66	21,78
Stosunek do pracy	16	66	36,82	9,79
Obciążenie pracą	15	57	34,76	8,32
Kontakt z pacjentem	9	45	27,54	5,42
Postawa wobec stresu	5	28	16,54	4,12

Tabela III. Porównanie wyników fizjoterapeutów z wynikami innych badań.

	Ogólny	Stosunek do pracy	Obciążenie pracą	Postawa wobec stresu	Kontakt z pacjentem
Fizjoterapeuci	116	37	35	17	28
Pielęgniarki. Oddział ratunkowy	129	40	34	20	35
Pielęgniarki. Oddział wewnętrzny	142	45	36	31	30
Ratownicy	129	38	30	23	38
Lekarze pogotowia	131	44	30	20	37
Kierowcy karetek	125	35	28	24	38
Dyspozytorzy	157	51	39	25	42

ANALIZA STATYSTYCZNA

Ponieważ analizowane dane nie spełniały warunków stosowania parametrycznych testów statystycznych (brak rozkładu normalnego, nierównoliczność grup), wykorzystano testy nieparametryczne. Do zbadania zależności statystycznej pomiędzy analizowanymi cechami zastosowano test χ^2 . Do zbadania

zależności między czynnikami wpływającymi na poziom wypalenia zawodowego zastosowano test U Manna-Whitney'a lub test Kruskala-Wallisa. Jako najniższy parametr wniosku statystycznego przyjęto wartość $p < 0,05$. Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą pakietu statystycznego Statistica 8.0 firmy StatSoft, na który WUM posiada licencję.

Tabela IV. Poziom wypalenia zawodowego a płeć badanych (test U Manna-Whitney'a).

Płeć	Liczba [N]	Średnia	Odchylenie standardowe	Z	p
kobieta	137	118,50	21,60	-2,68	0,007
mężczyzna	75	108,99	20,22		

Tabela V. Poziom wypalenia zawodowego a zadowolenie z warunków pracy (test U Manna-Whitney'a).

Kategoria wypalenia	Liczba [N]	Średnia	Odchylenie standardowe	Z	p
Zadowoleni z pracy	127	106,67	18,55	-7,165	,0001
Niezadowoleni z pracy	85	127,78	19,52		

Tabela VI. Poziom wypalenia zawodowego u fizjoterapeutów a liczba miejsc równoczesnego zatrudnienia fizjoterapeuty (test Kruskla Wallisa).

Liczba miejsc pracy	Liczba [N]	Średnia	Odchylenie standardowe	Z	p
1 miejsce pracy	143	117,62	22,75	9,65	0,02
2 miejsca pracy	54	110,91	18,05		
3 miejsca pracy	9	98,67	18,53		
4 miejsca pracy	6	118,50	6,66		

WYNIKI

POZIOM WYPALENIA ZAWODOWEGO WŚRÓD FIZJOTERAPEUTÓW

Fizjoterapeuci biorący udział w badaniu uzyskali w kwestionariuszu wyniki od 67 do 186 pkt. Średnia wynosiła 115,66 pkt (odchylenie standardowe – 21,78), co oznacza, że uzyskano wynik w dolnej strefie wyników średnich w zakresie poziomu wypalenia zawodowego. Jeśli wyniki podzielimy na niskie (36–108 pkt), średnie (109–180 pkt) i wysokie (181–252 pkt), okazuje się, że niski poziom wypalenia zawodowego uzyskało 89 fizjoterapeutów, średni – 122, a wysoki zaledwie jeden (tab. II).

Również wyniki uzyskane przez badanych fizjoterapeutów w czterech podskalach wskazują na stosunkowo niski poziom wypalenia zawodowego.

Kwestionariusz wypalenia zawodowego Owczarka i Olczak nie posiada polskich norm, aby więc ocenić poziom wypalenia zawodowego badanych fizjoterapeutów, wyniki tego badania porównano z wynikami innych pracowników służby zdrowia [11, 14], badanych tym samym narzędziem (tab. III).

Ogólny poziom wypalenia zawodowego jest niższy od wszystkich wyników z porównywanych badań, takich jak wyniki dla skal „postawa wobec stresu”, „kontakt z pacjentem”, a także, z jednym wyjątkiem, skali „stosunek do pracy”. Inaczej jest w przypadku skali „obciążenie pracą”. Tylko pielęgniarki z oddziałów wewnętrznych i dyspozytorzy, a więc grupy o największym poziomie wypalenia zawodowego, odczuwają większe obciążenie pracą niż fizjoterapeuci.

POZIOM WYPALENIA ZAWODOWEGO A WŁAŚCIWOŚCI SOCJODEMOGRAFICZNE

Analiza statystyczna wykazała zależność między płcią ankietowanych a ich poziomem wypalenia zawodowego

Wśród fizjoterapeutów biorących udział w badaniu, kobiety wykazują istotnie wyższy poziom wypalenia zawodowego niż mężczyźni ($p < 0,01$).

Wyniki przedstawiono w tabeli IV.

Zaobserwowano tendencję pomiędzy zwiększonym poziomem wypalenia zawodowego a wiekiem ankietowanych i długością ich stażu zawodowego, ale związek ten nie okazał się istotny statystycznie.

POZIOM WYPALENIA ZAWODOWEGO A WARUNKI PRACY

Rodzaj wykonywanej terapii (fizjoterapia, kinezyterapia) nie okazał się czynnikiem istotnym statystycznie dla poziomu wypalenia zawodowego.

Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między poziomem wypalenia zawodowego badanych a ich oceną warunków pracy sprzyjających osiągnięciu sukcesów terapeutycznych (poziom wyposażenia, wielkość pomieszczeń zabiegowych, aparatura zabiegowa). Ankietowani, którzy stwierdzili, że warunki ich pracy nie sprzyjają osiągnięciu sukcesów terapeutycznych, wykazują znacznie wyższy poziom wypalenia zawodowego (tab. V).

Analiza statystyczna wyników wykazała istotną zależność ($p < 0,02$) między liczbą miejsc pracy a wypaleniem zawodowym. Najwyższy średni poziom wypalenia zawodowego mieli fizjoterapeuci, którzy pracują w jednym miejscu pracy bądź w czterech, a najniższą pracujący w trzech miejscach (tab. VI). Niewielka liczba osób, które miały więcej niż dwie prace, każe jednak patrzeć na tę zależność z dużą ostrożnością.

DYSKUSJA

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na stosunkowo niski poziom wypalenia zawodowego fizjoterapeutów,

co jest spójne z wynikami badaczy używających innych metod pomiaru poziomu wypalenia zawodowego, a także z wynikami badań przeprowadzanych w innych krajach. Wpływają na to przede wszystkim lepsze wyniki w zakresie kontaktu z pacjentem i radzenia sobie ze stresem. Lepszy kontakt z pacjentami może być skutkiem mniejszej uciążliwości czy też bolesności wykonywanych zabiegów, z drugiej strony lepszego stanu pacjentów. Może też być efektem większego zaangażowania i większego poziomu umiejętności interpersonalnych fizjoterapeutów, jak też wzajemnych interakcji podczas dość długiego leczenia, które pozwala na lepsze poznawanie pacjentów i wchodzenie z nimi w relacje osobiste. W przypadku tej grupy zawodowej znaczącym czynnikiem ryzyka wypalenia zawodowego jest zapewne poczucie obciążenia pracą, którego poziom jest większy niż w innych porównywanych grupach zawodowych.

Czynnikiem różnicującym poziom wypalenia zawodowego fizjoterapeutów okazała się płeć. Kobiety miały istotnie wyższy poziom wypalenia. Wynik ten różni się od wyniku badań Kowalskiej [20], ale jest spójny z wynikami badań Pustułki-Piwnik i wsp. [21]. Zwiększoną podatność kobiet na czynniki wypalenia zawodowego stwierdzono w badaniach dotyczących innych grup zawodowych pracujących w ochronie zdrowia [14]. Zjawisko większej podatności ulegania wypaleniu zawodowemu przez fizjoterapeutki można tłumaczyć z jednej strony łączeniem aktywności zawodowej z relatywnie większymi niż mężczyźni obowiązkami domowymi, z drugiej tym, że rzadko sprawują funkcje decyzyjne, mają mniejsze możliwości awansu pionowego oraz wprowadzania własnych pomysłów, np. usprawnień w pracy. Taki stan rzeczy pozbawia je często możliwości prowadzenia właściwej profilaktyki wypalenia zawodowego, a co za tym idzie bardziej naraża na wyczerpanie emocjonalne i obniżenie poczucia osobistych dokonań.

Zaobserwowano istotną zależność między liczbą miejsc pracy a poziomem wypalenia zawodowego. Można założyć, że wytłumaczeniem jest, w przypadku jednego miejsca pracy, symptom wypalenia manifestujący się brakiem chęci do wprowadzenia zmian w swoim środowisku pracy, a w przypadku czterech miejsc, brakiem czasu na konieczną regenerację psychiczną i fizyczną po wykonywanej aktywności zawodowej. Co prawda mała liczebność niektórych porównywanych grup nakazuje ostrożność w interpretacji, ale warto skupić się nad tym zagadnieniem w kolejnych badaniach. Efektem ich mogłoby być chociażby ustalenie, czy czynnikiem istotnym dla wypalenia zawodowego fizjoterapeutów jest liczba miejsc pracy, czy raczej ich jakości tzw. „miodności”.

Kolejnym czynnikiem istotnym dla poziomu wypalenia zawodowego jest ocena warunków pracy. Badani, którzy byli niezadowoleni z poziomu wyposażenia i wielkości pomieszczeń zabiegowych, mieli wyższe wyniki poziomu wypalenia. Zaobserwowano istotną statystycznie zależność między poziomem wypalenia zawodowego badanych a ich oceną warunków pracy sprzyjających osiąganiu sukcesów terapeutycznych (organizacja pracy, współpracownicy, poziom wyposażenia, wielkość pomieszczeń zabiegowych, aparatura zabiegowa). Niewątpliwie mniej korzystne wa-

runki pracy mają wpływ na efektywność pracy, a ta ma znaczenie dla poczucia własnych osiągnięć.

Zastanawiający jest brak związku między wiekiem badanych i stażem ich pracy a poziomem wypalenia. Taki związek zaobserwowano w wielu badaniach prowadzonych w innych grupach zawodowych, a staż pracy jest uważany za jeden z czynników ryzyka syndromu wypalenia. Być może w przypadku fizjoterapeutów istotniejsze znaczenie mają inne czynniki, wymienione powyżej lub inne, nieuwzględnione w badaniu.

Istotny wpływ na osiągnięte wyniki mogła mieć znaczna niejednorodność grupy, w której przeważali młodzi pracownicy z krótkim stażem, jak również znaczna dysproporcja osób zajmujących się tylko kinezyterapią i fizykoterapią.

WNIOSKI

Wyniki badania pokazują, że fizjoterapeuci osiągają niższe wyniki w zakresie poziomu wypalenia zawodowego w porównaniu do innych grup zawodowych pracujących w ochronie zdrowia. Należy jednak zwrócić uwagę na czynniki stanowiące ryzyko wypalenia zawodowego (specyfika związana z płcią, warunki pracy oraz liczba miejsc pracy), które mogą ten stan rzeczy zmienić.

Wypalenie zawodowe fizjoterapeutów wymaga niewątpliwie dalszych badań, uwzględniających rodzaj i jakość miejsca pracy, ale także poziom referencyjności (poziom wykształcenia zarówno zawodowego jak i podyplomowego). Należy też wziąć pod uwagę także inne czynniki mogące powodować ryzyko wypalenia zawodowego wśród fizjoterapeutów.

PIŚMIENNICTWO

1. Maslach C. Wypalenie – w perspektywie wielowymiarowej. In: Sęk H (ed.) Wypalenie zawodowe. Przyczyny i zapobieganie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006, 13–31.
2. Farber BA. Burnout in psychotherapists: Incidence, types, and trends. *Psychother Priv Pract*, 1990;8(1):35–44.
3. Pines AM, Aronson E. Burnout: From tedium to personal growth. New York: Free Press, 1981.
4. Rosenberg T, Pace M. Burnout among mental health professionals: Special considerations for the marriage and family therapist. *J Marital Fam Ther* 2006;32(1):87–99
5. Sęk H. Poznawcze i kompetencyjne uwarunkowania wypalenia w pracy z chorymi. *Post Psych Neurol* 2005, 14: 93–98
6. Sęk H. Wypalenie zawodowe – psychologiczne mechanizmy i uwarunkowania. Poznań: Zakład Wydawniczy K. Domke, 1996.
7. Sęk H, Beisert M, Pasikowski T, Ścigała I. Mechanizmy stresu i wypalenia zawodowego w modelu poznawczo-kompetencyjnym. *Kolokwia Psychologiczne. Psychologia Poznawcza w Polsce*. Warszawa: Instytut Psychologii PAN, 1997.
8. Jaracz K, Górna K, Konieczna J. Burnout, stress and styles of coping among hospital nurses. *Rocz Akad Med Białyst* 2005;50(Suppl. 1):216–219
9. Lewandowska A, Litwin B. Wypalenie zawodowe jako zagrożenie w pracy pielęgniarki. *Ann Acad Med Stet. Rocz Pom Akad Med Szczecin* 2009;55(3):86–89
10. Owczarek K, Olczyk K, Wójtowicz S. Badanie zjawiska wypalenia zawodowego u pielęgniarek pracujących w wybranych oddziałach szpitalnych. *Med Dydak Wych* 2009;1:28–38.

11. Owczarek K, Olczyk K. Zjawisko wypalenia zawodowego u pielęgniarek. *Med Dydakt Wych* 2008;40(11):28–37.
12. Świderski T, Langer D, Popkowska-Zerbin H. Wypalenie zawodowe a poczucie koherencji u lekarzy. *Nowiny Psychol.* 1999;3:69–74.
13. Żurowska-Wolak M, Wolak B, Mikos M, Juszczak G, Czerw A. Stress and a burn-out syndrome at work among paramedics. *J Edu Health Sport.* 2015;5(7):43–50.
14. Chylińska J, Krupa A, Owczarek K. Poziom wypalenia zawodowego wśród pracowników pogotowia ratunkowego – porównanie różnych grup zawodowych. *Med Dydakt Wych* 2011;1:28–38.
15. Milczarek J. Poziom wypalenia zawodowego nauczycieli przedszkoli. *Ruch Pedagog* 2005;3–4:47–54.
16. Sekułowicz M. Wypalenie zawodowe nauczycieli pracujących z osobami z niepełnosprawnością intelektualną. Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, 2002.
17. Ogińska-Bulik N. Wpływ spostrzeganego stresu w pracy i radzenia sobie na poziom wypalenia zawodowego w grupie funkcjonariuszy policji. *Czas Psychol.* 2003;1:111–118.
18. Ogińska-Bulik N, Kaflik-Pieróg M. Stres w pracy, poczucie własnej skuteczności a zespół wypalenia zawodowego u strażaków. *Acta UL, Fol Psychol* 2003;7:37–47.
19. Nawój J. Psychospołeczne i zdrowotne koszty wykonywania zawodu funkcjonariusza więziennego. *Auxil Soc.* 2000;1:77–90.
20. Kowalska J. Wypalenie zawodowe wśród polskich fizjoterapeutów. *Post Rehab* 2011;3:43–45.
21. Pustułka-Piwnik U, Ryn ZJ, Krzywoszański Ł, Stożek J. Burnout syndrome in physical therapists – demographics. *Med Prac* 2014;65(4):453–462.
22. Timenetsky KT, Castro CA, Eid RC, Carnieli-Cazati D. Prevalence of burnout syndrome among physiotherapist working in intensive care units and step down unit. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(Suppl 1):A722.
23. Ibikunle P, Umeadi O, Akosile C. Prevalence and Pattern of Burnout Syndrome among Nigerian Physiotherapists.. *Internet J Chiroprac.* 2012;1(2).
24. Mandy A, Saner M, Lucas K. Burnout and self-efficacy in Norwegian physiotherapists. *Internat J Therap Rehab,* 2004;11(6):251–257.
25. Serrano Gisbert MF, de Los Fayos EJ, Hidalgo, Montesinos MD. Burnout in Spanish physiotherapists. *Psicothema.* 2008;20(3):361–368.
26. Pavlakis A, Raftopoulos V, Theodorou M. Burnout syndrome in Cypriot physiotherapists: a national survey. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:63. doi: 10.1186/1472-6963-10-63.
27. Włoszczak-Szubzda A, Jarosz MJ, Goniewicz M, Goniewicz K. Evaluation of communication and acceptance of the patients by medical personnel. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2016;67(4):427–433.
28. Gwarda K, Sienkiewicz Z, Kaczyńska A, Gotlib J. Zespół wypalenia zawodowego wśród personelu pielęgniarskiego zatrudnionego w oddziałach intensywnej terapii Burnout syndrome among nurses working in intensive care units. *Piel XXI W.* 2015; 2015;2(51):56–60.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Witold Pawłowski

Studium Medycyny Katastrof

ul. Żwirki i Wigury 81 A

02-091 Warszawa

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

e-mail: witold.pawlowski@wum.edu.pl

Nadesłano: 08.12.2017

Zaakceptowano: 25.05.2017

OCENA DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH I RUCHOMOŚCI KRĘGOSŁUPA PACJENTÓW PODDANYCH ZABIEGOM KRIOTERAPII OGÓLNOUSTROJOWEJ

THE INFLUENCE OF PAIN ALIMENTS AND VERTEBRAL MOBILITY IN PATIENTS AFTER WHOLE BODY CRYOTHERAPY

Zbigniew Śliwiński^{1,2,3}, Beata Michalak², Jarosław Pasek⁴, Grzegorz Śliwiński⁵, Sebastian Szajkowski⁶, Aleksander Sieron⁷

¹ WYDZIAŁ LEKARSKI I NAUK O ZDROWIU, UNIWERSYTET JANA KOCHANOWSKIEGO, KIELCE, POLSKA

² STACJONARNY OŚRODEK REHABILITACJI WIELOSPECJALISTYCZNEGO SAMODZIELNEGO PUBLICZNEGO ZESPOŁU OPIEKI ZDROWOTNEJ, ZGORZELEC, POLSKA

³ WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIWERSYTET MEDYCZNY, WROCŁAW, POLSKA

⁴ INSTYTUT WYCHOWANIA FIZYCZNEGO TURYSTYKI I FIZJOTERAPII AKADEMIA IM. JANA DŁUGOSZA, CZĘSTOCHOWA, POLSKA

⁵ UNIWERSYTET TECHNICZNY, DREZNO, NIEMCY

⁶ WYDZIAŁ MEDYCZYNY OSTEOPATYCZNEJ WYDZIAŁ FIZJOTERAPII, PODKOWIAŃSKA WYŻSZA SZKOŁA MEDYCZNA, PODKOWA LEŚNA, POLSKA

⁷ WYDZIAŁ LEKARSKI Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM W ZABRZU KATEDRA I ODDZIAŁ KLINICZNY CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, ANGIOLOGII I MEDYCZYNY FIZYKALNEJ ORAZ OŚRODEK DIAGNOSTYKI I TERAPII LASEROWEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Sprawność ruchowa człowieka zależy od wielu czynników, w tym także od aktualnego stanu zdrowia. Zmiany w obrębie kręgosłupa powodujące ograniczenia ruchomości i ból mogą znacząco pogorszyć stan funkcjonalny, sprawność ruchową, jak i jakość życia chorego. Prowadzenie aktywnego trybu życia, stosowanie się do zaleceń prozdrowotnego stylu życia oraz korzystanie z zabiegów medycyny fizycznej może znacząco wpłynąć na poprawę stanu zdrowia.

Materiał i metoda: Badaniami objęto grupę 42 chorych (21 kobiet i 21 mężczyzn) w wieku 45–65 lat z zespołem bólowym kręgosłupa o różnej etiologii. Wszystkich badanych poddano trzydziestu zabiegom krioterapii ogólnoustrojowej wykonywanych w kriokomorze, a następnie ćwiczeniom ogólnousprawniającym przez 30 minut na sali gimnastycznej. Dokonano oceny występujących dolegliwości bólowych w skali VAS oraz ruchomości kręgosłupa lędźwiowego przy pomocy testu Schobera. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki: Analiza statystyczna wykazała istotne zmniejszenie odczuwanych dolegliwości bólowych po zabiegach krioterapii ogólnoustrojowej w grupie mężczyzn. Zmniejszenie odczuwanych dolegliwości bólowych wpłynęło na poprawę zakresu ruchomości kręgosłupa ocenianych testem Schobera ($p < 0,05$). W grupie kobiet nie uzyskano wyników statystycznie dokonując oceny dolegliwości bólowych jak i oceny ruchomości kręgosłupa ($p > 0,05$).

Wnioski: Krioterapia ogólnoustrojowa zmniejszyła odczuwane dolegliwości bólowe oraz poprawiła ruchomość w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w grupie mężczyzn. W grupie kobiet wyniki okazały się nieznaczące statystycznie.

SŁOWA KLUCZOWE: ból, krioterapia ogólnoustrojowa, zespoły bólowe kręgosłupa

ABSTRACT

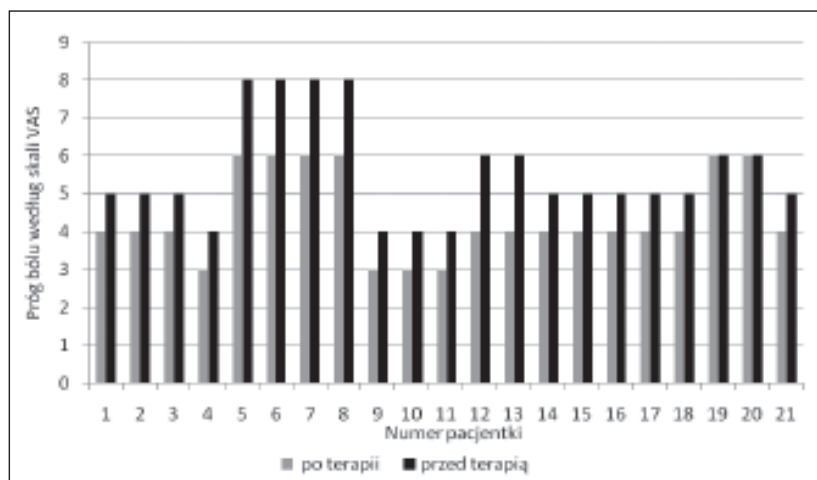
Introduction: The motive efficiency depends from many factors, in this currently also form the state of health. The change in grounds of vertebral column causing the limitations of mobility and pain can significance worsen the functional state, motive efficiency and quality of patient's life. The leadership of active mode of life complying to recommendations the preventive style of life as well as the using with interventions of physical medicine influences on improvement significance the state of health.

Material and Methods: It the examination groups were 42 patients (21 women and 21 men) in age from 45–65 years with low back pain about different etiology. All studied were thirty interventions of whole body cryotherapy and then practices kinesiotherapy exercises by 30 minutes subjected on gymnastic room. To evaluation of stepping pain ailments was the scale VAS executed, mobility of lumbar spine with help of Schober test as well as was executed. All results were statistical analysis subjected.

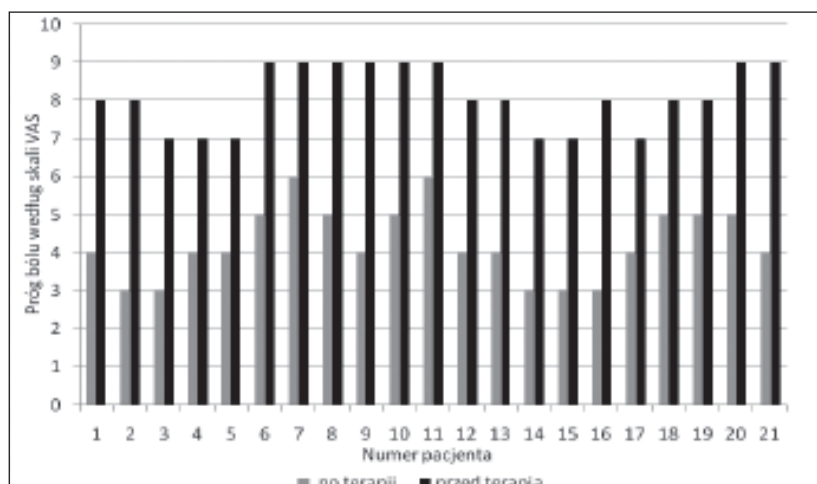
Results: After whole body cryotherapy the pain ailments in scale VAS were statistical significant in men group. The decrease of pain ailments influenced on improvement column mobility vertebral spine with use a Schober test ($p < 0,05$). The statistical analysis were not significant in women group of pain ailments and the opinion of mobility of vertebral column spine ($p > 0,05$).

Conclusions: Whole body cryotherapy reduced significance pain ailments and mobility of lumbar spine in men group. In women group the got results were not statistical significant.

KEY WORDS: pain, whole body cryotherapy, low back pain



Ryc. 1. Subiektywna ocena odczuć bólu dla kobiet w skali VAS.



Ryc. 2. Subiektywna ocena odczuć bólu dla mężczyzn w skali VAS.

WSTĘP

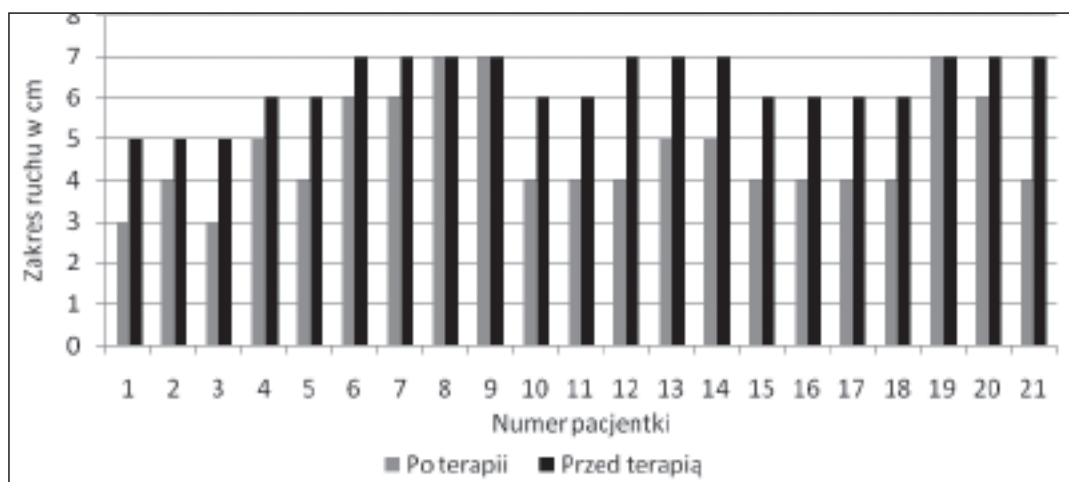
Choroby przewlekłe dotyczące dolegliwości bólowych kręgosłupa dotyczą coraz większej liczby osób. W krajach wysoko rozwiniętych choroby układu ruchu stanowią ponad 50% schorzeń o charakterze przewlekłym. Są one najczęstszą przyczyną niepełnosprawności z powodu odczuwanych dolegliwości bólowych [1, 2]. W Polsce około 8 milionów ludzi jest dotkniętych schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego. Nie bez znaczenia dla organizmu są także zmiany ewolucyjne (zmiany degeneracyjne), a także naturalne procesy biologiczne związane ze starzeniem się organizmu [3, 4].

Krioterapia ogólnoustrojowa to bodźcowe, stymulujące powierzchniowe stosowanie temperatur kriogenicznych (poniżej -100°C) w czasie 2–3 minut celem wywołania i wykorzystania fizjologicznych reakcji organizmu na zimno w celu wspomagania leczenia podstawowego i ułatwienia leczenia ruchem [5, 6]. Intensywne działanie zimna o temperaturze poniżej -100°C nie tylko wspomaga proces leczenia wielu chorób, ale również wykorzystane jest w ramach odnowy biologicznej, także w sporcie. Fizjologiczne reakcje organizmu

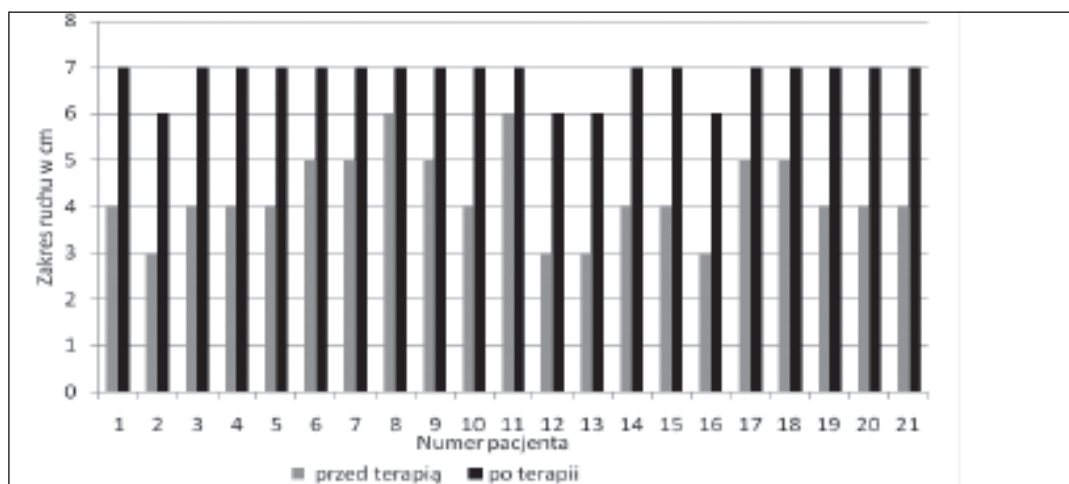
w wyniku działania niskich temperatur (które zabezpiecza ośrodek termoregulacji) dają możliwość przez kilka godzin po zabiegu wykonywać bezbolesnie (w większym zakresie) wykonywać ćwiczenia lecznicze i inne wysiłki fizyczne [7–9].

MATERIAŁ I METODA

Badaniom poddano 42 osoby (21 kobiet i 21 mężczyzn w wieku od 45 do 65 lat) w Ośrodku Rehabilitacji dla Dzieci i Dorosłych Wielospecjalistycznego Samodzielnego Publicznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Zgorzelcu z zespołami bólowymi kręgosłupa o różnym podłożu. Średnia wieku kobiet i mężczyzn wynosiła około 55 lat. Czas trwania choroby w obu przypadkach wynosił powyżej dwóch lat. U chorych pracujących zawodowo dominowało przeciążenie statyczne, pozostali chorzy wykonywali pracę, w której dominowało przeciążenie dynamiczne. Podczas kwalifikacji do badań lekarz przeprowadził dokładny wywiad dotyczący choroby zasadniczej i chorób współistniejących, które mogłyby być przeciwwskazaniem do badań i korzystania z zabiegów w komorze kriogenicznej.



Ryc. 3. Pomiar ruchomości lędźwiowego odcinka kręgosłupa przed terapią dla kobiet i po niej.



Ryc. 4. Pomiar ruchomości lędźwiowego odcinka kręgosłupa przed terapią dla mężczyzn i po niej.

Bezpośrednio przed wejściem do kriokomory badanych podzielono na grupy liczące po 5 osób (zgodnie z metodyką prowadzenia zabiegów). Wszystkie osoby poddano trzydziestu zabiegom krioterapii ogólnoustrojowej, a następnie ćwiczeniom ogólnousprawniającym prowadzonym w sali gimnastycznej przez 30 minut. Zabiegi podzielono na trzy cykle po dziesięć w każdej serii. Każdy zabieg w kriokomorze był wykonany jeden raz dziennie przez 3 minuty w temperaturze -120°C – -130°C .

Przed rozpoczęciem i po zakończeniu badań dokonano oceny odczuwanych dolegliwości bólowych według wzrokowo-analogowej skali VAS (0 – oznacza brak bólu, 10 – jego maksymalne nasilenie). Dokonano także pomiaru ruchomości dolnego odcinka kręgosłupa lędźwiowego, wykonując test Schobera.

Komisja bioetyczna Opolskiej Izby Lekarskiej wyraziła zgodę na przeprowadzenie eksperymentu medycznego.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizę wyników badań przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu Statistica PL. Test W Shapiro-Wilka posłużył

do badania charakteru rozkładu badanych zmiennych. Do zbadania znamienności statystycznej uzyskanych wyników wykorzystano test Willcoxa i test χ^2 . Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

WYNIKI

Analizując otrzymane wyniki w skali VAS dla kobiet, można stwierdzić, że ból zmniejszył się średnio o 1,2 pkt w stosunku do bólu odczuwanego przed terapią. U mężczyzn natomiast po terapii ból zmniejszył się średnio o 4 pkt w stosunku do wartości przed terapią. Uzyskana różnica w grupie mężczyzn osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$).

Zakres ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa dla kobiet po 30-dniowej terapii zwiększył się o 2 cm. W przypadku mężczyzn zakres ruchomości zwiększył się średnio o 3 cm. W analizowanej grupie mężczyzn różnice w wynikach przeprowadzonych pomiarów ruchomości osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p < 0,05$). Zmian istotnych nie odnotowano w grupie kobiet ($p > 0,05$).

DYSKUSJA

W nowoczesnej fizjoterapii krioterapia ogólnoustrojowa stosowana jest nie tylko jako metoda, która powoduje zmniejszenie odczuwanych dolegliwości bólowych, ale także wykorzystywana jest w odnowie biologicznej celem ochrony organizmu przed skutkami stresu oraz w sporcie wyczynowym [7, 10–12]. Wiadome jest, że procesy fizyczne i chemiczne które zachodzą w organizmie człowieka w większym lub mniejszym stopniu zależą od temperatury. Jej wpływ jest istotny w wielu procesach mających wpływ na metabolizm, transport, wielkość potencjałów bioelektrycznych, szybkość reakcji chemicznych i powstających w organizmie związków biochemicznych [8, 13, 14].

Przedstawione wyniki pracy stanowią potwierdzenie korzystnego działania leczniczego krioterapii ogólnoustrojowej u pacjentów z zespołami bólowymi kręgosłupa. Potwierdzeniem otrzymanych wyników jest praca Stanek i wsp., którzy oceniali skuteczność krioterapii ogólnoustrojowej u pacjentów z rozpoznaniem zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [15]. U chorych bezpośrednio po zabiegu w kriokomorze ogólnoustrojowej zmniejszyło się odczuwanie dolegliwości bólowe. Efekt przeciwbólowy trwał przez kilka godzin w wyniku blokowania przepływu impulsów bólowych w rdzeniu kręgowym, a następnie we wzgórzu, zgodnie z teorią bramki kontrolnej Walla i Melzacka. Poprawa krążenia i metabolizmu wpływa korzystnie na opóźnienie procesu zmęczenia podczas wykonywania pracy mięśni i obniżenia reakcji stresowych związanych z wysiłkiem fizycznym [6, 16]. W zespołach bólowych dolnego odcinka kręgosłupa ma to szczególne znaczenie, ponieważ dysbalans mięśniowy spowodowany przetrwałym bólem powinien być wyrównany tak, aby ustąpił i zabezpieczył pacjenta przed kolejnymi epizodami bólu. Fakty te potwierdzają badania innych autorów nad skutecznością krioterapii w leczeniu zespołów bólowych dokumentujących w swoich pracach podwyższenie progu odczuwania bólu [4, 9, 11, 12, 17]. Wykorzystując efekt przeciwbólowy i obniżenie napięcia mięśni podczas zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej, można znacznie lepiej przygotować pacjentów do następnie wykonywanych ćwiczeń ruchowych (kinezyterapii).

Wszystkie wspomniane wyżej mechanizmy prowadzące do ustępowania dolegliwości bólowych, miejscowych objawów stanu zapalnego i wzmożonego napięcia mięśni w przebiegu choroby, a także do poprawy wydolności fizycznej i sprawności osób poddanych krioterapii ogólnoustrojowej mogą przyczyniać się do wyraźnej poprawy nastroju i stanu zdrowia chorych.

WNIOSKI

Krioterapia ogólnoustrojowa z następową kinezyterapią zmniejszyła odczuwane dolegliwości bólowe i wpłynęła na poprawę ruchomości kręgosłupa w grupie mężczyzn. W grupie kobiet wyniki te okazały się również korzystne, aczkolwiek niezamienne statystycznie.

PIŚMIENNICTWO

1. Morris M, Pellow J, Solomon EM et al. Physiotherapy and a Homeopathic Complex for Chronic Low-back Pain Due to Osteoarthritis: A Randomized, Controlled Pilot Study. *Altern Ther Health Med.* 2016;22(1):48-56.
2. Illés TS, Schiopu D, Ouahes R et al. Therapeutic algorithm for low back pain. *Rev Med Brux.* 2015;36(4):307-12.
3. Gawroński W. Miejscowe zastosowanie zimna w leczeniu i rehabilitacji stanów pourazowych oraz chorób narządu ruchu. *Rehabilitacja Medyczna.* 2003;7(2):56-58.
4. Pasek J, Pasek T, Sieroń A. Krioterapia miejscowa i ogólnoustrojowa u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów. *Rehab Prakt* 2009;2:32–34.
5. Biały D, Zimmer K, Zagrobelny Z. Krioterapia ogólnoustrojowa w Polsce. *Med Sport.* 1999;15(94):21.
6. Sieroń A, Cieślarski G (eds) Zastosowanie zimna w medycynie - kriochirurgia i krioterapia. a-medica Press, Bielsko-Biała 2003.
7. Almekinders L.C. Anti-inflammatory treatment of muscular injuries in sport. *Sports Med.* 1993;15(3):139–144.
8. Bauer J, Skrzek A. Fizjologiczne podstawy krioterapii. *Med Sport.* 1999;15(94):3–7.
9. Tomaszewski W, Kruk J. Krioterapia skuteczna metoda w leczeniu i rehabilitacji urazów i schorzeń narządu ruchu. *Med Sport.* 1993;9:30–35.
10. Baranov AY, Malysheva TA. Stimulation of human skin tissues temperatures field changes under cryotherapeutic effect St.Petersburg University Low Temp, and Food Tech, 2001.
11. Jezierski Cz. Wpływ kriostymulacji i kinezyterapii na sprawność stawów kolanowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Acta Bio-Optica.* 2008;3(14):206-208.
12. Michalik B, Michalik J, Tokarski R. Poziom satysfakcji i redukcja bólu u pacjentów ze schorzeniami narządu ruchu objętych kriorehabilitacją. *Fizjot Pol.* 2005;5(2):260–265.
13. Sieroń A, Pasek J, Mucha R. Krioterapia w rehabilitacji. *Rehab Prakt.* 2007;3:34–38.
14. Sieroń A, Stanek A, Cieślarski G et al. Kriorehabilitacja – rola krioterapii we współczesnej rehabilitacji. *Fizjoterapia.* 2007;15(2):3-8.
15. Stanek A, Cieślarski G, Matyszkiewicz B. et al. Subjective estimation of therapeutic efficacy of whole-body cryotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Balneol Pol.* 2005;1(2):24-32
16. Kwolek A, Pabis M, Pop T. Możliwości wykorzystania krioterapii w rehabilitacji chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. *Fizjoterapia.* 1998;6(3):17–22.
17. Lizis P, Całka-Lizis T. Wpływ krioterapii na zmiany zakresu ruchu i siły mięśniowej kobiet z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego. *Fizjoterapia.* 2000;8:3–6.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Jarosław Pasek

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach Katedra i Oddział
Kliniczny Chorób Wewnętrznych Angiologii i Medycyny Fizykalnej
oraz Ośrodek Diagnostyki i Terapii Laserowej w Katowicach
ul. Stefana Batorego 15, 41-902 Bytom;
tel. 32 786-16-30,
e-mail: jarus_tomus@o2.pl

Nadesłano: 21.01.2016

Zaakceptowano: 02.06.2017

AKCEPTACJA CHOROBY A SKŁONNOŚĆ PŁACENIA WYŻSZYCH SKŁADEK UBEZPIECZENIA ZDROWOTNEGO PRZEZ CHORYCH NA RAKA PŁUCA

ACCEPTANCE OF THE DISEASE AND TENDENCY TO PAY HIGHER HEALTH INSURANCE FEE BY PATIENTS WITH LUNG CANCER

Andrzej Nowicki¹, Paulina Graczyk¹, Paulina Farbicka²

¹ ZAKŁAD PIELĘGNIARSTWA ONKOLOGICZNEGO COLLEGIUM MEDICUM W BYDGOSZCZY, UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA, TORUŃ, POLSKA

² PAŃSTWOWA WYŻSZA SZKOŁA ZAWODOWA W KOSZALINIE, 10 WOJSKOWY SZPITAL KLINICZNY Z POLIKLINIKĄ, BYDGOSZCZ, POLSKA

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Dzięki wiedzy o zależności pomiędzy akceptacją choroby a chęcią współpłacenia za leczenie u chorych na raka płuca możemy próbować ocenić, czy wprowadzenie wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego byłoby zasadne i akceptowalne.

Cel pracy: Sprawdzenie skłonności chorych na raka płuca do płacenia wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego, w zależności od ich akceptacji choroby.

Materiały i metoda: Badanie przeprowadzono w 2016 roku w Centrum Onkologii w Bydgoszczy i Kujawsko-Pomorskim Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy. W badaniu uczestniczyło tych samych 87. chorych przed operacją raka płuca i po niej. Do badania użyto autorskiego kwestionariusza ankiety oraz Skali Akceptacji Choroby.

Wyniki: Mężczyźni stanowili 75% badanych, 65% było w wieku 50–69 lat. Przed operacją 34. (39,1%) chorych stwierdziło, że są skłonni płacić wyższą składkę na ubezpieczenie, natomiast po operacji 65 (74,7%); $p < 0,001$. Przed operacją 34 pacjentów (39%) skłonnych było płacić wyższą składkę, najwięcej – 21. (61,8%) o 10%, natomiast najmniej – 2 (5,9%) o 100%. Natomiast po operacji spośród 65 (74,7%) chorych 30 (46,2%) wyraziło chęć opłacania składki wyższej o 10%, natomiast najmniej – 9 (13,8%) o 25%. Przed operacją 34 chorych było skłonnych płacić składkę na ubezpieczenie zdrowotne większą średnio o 26%, natomiast po operacji – 65 osób wyższą średnio o 36,5%.

Wnioski: Chorzy o niższej akceptacji choroby, mieszkający w mieście, z wykształceniem średnim i będący po operacji są bardziej skłonni do płacenia wyższych składek na ubezpieczenie zdrowotne. Ponad połowa chorych po operacji, z mniejszą akceptacją choroby na przeciętnym poziomie, jest skłonna płacić na ubezpieczenie zdrowotne składki średnio wyższe o 36%.

SŁOWA KLUCZOWE: rak płuca, ubezpieczenie zdrowotne, akceptacja choroby

ABSTRACT

Introduction: Thanks to knowledge on the relationship between acceptance of disease and the willingness to co-pay for treatment in patients with lung cancer we can try to assess whether their introduction would be justified and acceptable.

The aim: The purpose of the study was to examine the propensity of patients with lung cancer to pay higher rate of health insurance depending on their acceptance of the disease.

Materials and Methods: The study was conducted in 2016 at the Oncology Center in Bydgoszcz and the Kujawsko-Pomorskie Pulmonology Center in Bydgoszcz. The study involved the same group of 87 patients before and after surgery because of lung cancer. The original questionnaire and the Acceptance of Illness Scale were used in the study.

Results: Men accounted for 75% of the respondents, 65% of them were 50–69 years old. Before the surgery 34 (39.1%) patients stated that they are willing to pay a higher rate for health insurance, and 65 (74.7%) patients after the surgery ($p < 0.001$). Among the 34 (39%) patients who were willing to pay a higher premium, before the surgery the most of them 21 (61.8%) by 10% higher, while least 2 (5.9%) by 100% higher. In contrast, after the surgery among the 65 (74.7%) patients 30 (46.2%) expressed a willingness to pay premiums by 10%, while the lowest 9 (13.8%) by 25% higher. Before the surgery 34 patients were willing to pay health insurance by 26% higher on average while 65 patients had an average increase of 36.5%.

Conclusions: Patients with lower acceptance of the disease, living in the city, with secondary education and undergone surgery are more likely to pay higher health insurance. More than half of the patients with lower acceptance of the disease are willing to pay higher premiums on health insurance by an average of 36%.

KEY WORDS: lung cancer, health insurance, acceptance of the disease

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 547–552

WSTĘP

Nowotwory płuca są rozpoznawane w Polsce u około 6000 kobiet i u 15000 mężczyzn w ciągu roku. Nowotwory złośliwe stanowią drugą co do wielkości przyczynę

zgonów w Polsce. W 2014 r. liczba kobiet, które zmarły na raka płuca, przekroczyła o ponad 1300 liczbę kobiet, które zmarły z powodu raka piersi. W populacji mężczyzn w ostatnim czasie zmniejszył się odsetek palących, co spo-

Tabela I. Dane socjodemograficzne.

Zmienna		Liczba	%
Płeć	kobieta	21	24,1
	mężczyzna	66	75,9
Wiek	30-49 lat	9	10,3
	50-69 lat	58	66,7
	powyżej 70 lat	20	23,0
Wykształcenie	podstawowe / zawodowe	41	47,1
	średnie	33	37,9
	wyższe	13	14,9
Miejsce zamieszkania	wieś	23	26,4
	miasto	64	73,6
Aktywność zawodowa	pracuję	57	65,5
	nie pracuję	30	34,5

wodowało utrzymujący się od ponad 15 lat spadek częstości zachorowań i zgonów na nowotwór płuc, który w 2014 r. był najczęściej rejestrowanym nowotworem u mężczyzn (14681 zachorowań). Stanowił również największy odsetek zgonów nowotworowych (15827 zgonów). Natomiast wśród kobiet był drugim najczęściej rejestrowanym nowotworem (7322 zachorowań) i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych w tej populacji (7349 zgonów) [1]. Rak płuca jest nowotworem, który rokuje źle, z powodu swojej złośliwości oraz zazwyczaj zbyt późnego wykrycia choroby. Rokowanie zależy również od stopnia zaawansowania, typu histologicznego i leczenia. Nawet w przypadku wyleczenia raka płuca wielu chorych pozostaje niezdolnych do pracy [2].

W Polsce świadczenia sektora zdrowotnego są finansowane głównie ze środków publicznych. Ich udział stanowi około 70% i jest stosunkowo duży w porównaniu do innych krajów [3]. W modelu społecznych ubezpieczeń zdrowotnych źródłem

Tabela II. Skłonność płacenia składki.

Stwierdzenie	Odpowiedź	Przed operacją		Po operacji		p
		Liczba chorych	odsetek [%]	Liczba chorych	odsetek [%]	
Skłonność płacania wyższej składki na ubezpieczenie zdrowotne	tak	34	39,1	65	74,7	<0,001
	nie	53	60,9	22	25,3	
Skłonność podwyższenia składki na ubezpieczenie zdrowotne		N=34		N=65		0,003
	o 10%	21	61,8	30	46,2	
	o 25%	3	8,8	9	13,8	
	o 50%	8	23,5	15	23,1	
	o 100%	2	5,9	11	16,9	
	średnia %/ SD	26,0/ 25,19		36,5/ 32,91		

Tabela III. Różnice w liczbie chorych skłonnych do płacenia wyższej składki na ubezpieczenie zdrowotne oraz deklarujących średnią wyższą składkę przed operacją i po niej a wybrane zmienne.

Zmienna	Liczba chorych, którzy po operacji zmienili zdanie (wyższa składka)	p	Liczba chorych, którzy po operacji zmienili zdanie (wyższa średnia składka)	p
Płeć	kobieta	0,142	4	0,715
	mężczyzna	<0,001	11	0,021
Wiek	30-49 lat	0,109	5	0,043
	50-69 lat	<0,001	6	0,295
	powyżej 70 lat	0,059	4	0,465
Wykształcenie	podstawowe/ zawodowe	<0,001	2	1,0
	średnie	0,007	7	0,018
	wyższe	0,109	6	0,249
Miejsce zamieszkania	miasto	<0,001	14	0,041
	wieś	0,003	1	-
Aktywność zawodowa	nie pracuję	0,011	6	0,208
	pracuję	<0,001	9	0,086

Tabela IV. Płeć, wiek, wykształcenie, aktywność zawodowa i miejsce zamieszkania a skłonność płacenia wyższej składki ubezpieczenia zdrowotnego przed operacją i po niej.

Zmienna		Przed operacją		Po operacji	
		liczba/odsetek [N/%]	p	liczba/odsetek [N/%]	p
Płeć	kobieta	10/ 47,6	0,363	14/ 66,7	0,336
	mężczyzna	24/ 36,4		51/ 77,3	
Wiek	30-49 lat	6/ 66,7	0,429	9/ 100,0	0,182
	50-69 lat	20/ 34,5		42/ 72,4	
	powyżej 70 lat	8/ 40,0		14/70,0	
Wykształcenie	podstawowe/ zawodowe	11/ 26,8	0,015	28/ 68,3	0,177
	średnie	15/ 45,5		26/ 78,8	
	wyższe	8/ 61,5		11/ 84,6	
Miejsce zamieszkania	miasto	30/ 46,9	0,014	50/ 78,1	0,227
	wieś	4/ 17,4		15/ 65,2	
Aktywność zawodowa	nie pracuję	11/ 36,7	0,743	21/ 70,0	0,469
	pracuję	23/ 40,4		44/ 77,2	

Tabela V. Średnie punktowe stwierdzeń akceptacji choroby – przed operacją i po niej.

Stwierdzenie	Przed operacją	Po operacji
	Średnia/ SD	Średnia/ SD
Mam kłopoty z przystosowaniem się do ograniczeń narzuconych przez chorobę	3,05/ 1,10	2,24/ 1,03
Z powodu swojego stanu zdrowia nie jestem w stanie robić tego, co najbardziej lubię	2,99/ 0,92	2,30/ 1,02
Choroba sprawia, że czasem czuję się niepotrzebny	3,20/ 1,02	2,63/ 1,10
Problemy ze zdrowiem sprawiają, że jestem bardziej zależny od innych niż tego chcę	3,20/ 1,06	2,30/ 1,16
Choroba sprawia, że jestem ciężarem dla swojej rodziny i przyjaciół	3,47/ 1,04	2,89/ 1,30
Mój stan zdrowia sprawia, że nie czuję się człowiekiem pełnowartościowym	3,30/ 1,17	2,75/ 1,28
Nigdy nie będę samowystarczalnym w takim stopniu, w jakim chciałbym być	3,15/ 1,15	2,23/ 1,16
Myślę, że ludzie przebywający ze mną są często zakłopotani z powodu mojej choroby	3,85/ 1,30	3,55/ 1,26

finansowania jest opłacanie składki ubezpieczeniowej. Akceptacja opłaty składki jest spowodowana ryzykiem nieuchronnej choroby, kosztownego leczenia, diagnostyki. Zebrane środki powinny być tak skalkulowane, aby zapewnić dostateczne finansowanie opieki zdrowotnej. Obecnie pojawiły się trudności w zbilansowaniu tej kwoty, związane ze starzeniem się populacji, postępem technologicznym w diagnostyce zwiększającym wykrywalność, a więc z pojawieniem się większej liczby chorych onkologicznych wymagających długoterminowego leczenia. Zmniejsza się liczba osób zdolnych do pracy, a zwiększa liczba korzystających ze świadczeń. Na rynku pojawiły się komercyjne ubezpieczenia mające na celu przyspieszenie uzyskania świadczeń medycznych. Ich zaletami jest transparentność przychodów, motywacja do podjęcia pracy, sprzyjanie presji zdefiniowania ryzyka zdrowotnego. Pokrycie wszystkich kosztów leczenia ze środków publicznych jest coraz bardziej utrudnione, więc wydaje się koniecznym przerzucenie części odpowiedzialności finansowania opieki zdrowotnej na podmioty prywatne [3].

Aż 90% zachorowań na raka płuca związanych jest z inhalacją dymu tytoniowego. Leczenie raka płuca kosztuje około 350 mln zł rocznie i rośnie, dlatego trzeba zastanowić się, czy warto umożliwić świadomym zagrożenia chorobą palaczom

partycypację w kosztach leczenia? Może koniecznym byłoby wprowadzenie dodatkowych, dobrowolnych ubezpieczeń zdrowotnych [4]? Obecnie zdrowie ma szczególny związek z ekonomią, a świadomość ryzyka wystąpienia choroby u palaczy i wiedza na temat kosztów leczenia może przekładać się na chęć płacenia wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego.

CEL BADANIA

Głównym celem było sprawdzenie skłonności chorych na raka płuca do płacenia wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego, w zależności od ich akceptacji choroby. Celem drugorzędowym pytanie: czy istnieje związek pomiędzy płcią, wiekiem, wykształceniem, aktywnością zawodową, miejscem zamieszkania, aktualną sytuacją chorobową, a skłonnością do płacenia wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego?

MATERIAŁ I METODA

Badaniom poddano 87. chorych w wieku 30 do 70 lat, przed operacją i operacji raka płuca i po niej w Centrum

Tabela VI. Poziom akceptacji choroby przed operacją i po niej.

	Przed operacją		Po operacji		p
Poziom	N	%	N	%	
Niski	12	13,8	38	43,7	<0,001
Przeciętny	49	56,3	39	44,8	
Wysoki	26	29,9	10	11,5	
Średnia akceptacji/ SD	26,2/ 6,49		20,89/ 6,44		

Tabela VII. Poziom akceptacji choroby u chorych w zależności od skłonności płacenia wyższej składki ubezpieczenia zdrowotnego przed operacją i po niej.

	Przed operacją				Po operacji			
Wyższa składka	tak		nie		tak		nie	
Akceptacja choroby	liczba [N]	odsetek [%]	liczba [N]	odsetek [%]	liczba [N]	odsetek [%]	liczba [N]	odsetek [%]
Niski	6	17,6	6	11,3	16	47,1	22	41,5
Przeciętny	21	61,8	28	52,8	14	41,2	25	47,2
Wysoki	7	20,6	19	35,8	4	11,8	6	11,3
Razem	34	100,0	53	100,0	34	100,0	53	100,0
Średnia akceptacji/ SD	24,32/ 6,42		27,4/ 6,30		20,88/ 6,01		20,89/ 6,75	
p	0,069				<0,001			

Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy oraz w Kujawsko-Pomorskim Centrum Pulmunologii w Bydgoszczy, w 2016 roku.

Włączono do badania: osoby oczekujące na leczenie chirurgiczne po rozpoznaniu raka płuca i te same osoby po zakończonym leczeniu chirurgicznym w okresie nie krótszym niż 14 i nie dłuższym niż 60 dni po operacji.

Pierwszym kwestionariuszem była ankieta własna, podzielona na dwie części: dane socjodemograficzne i dotyczące ubezpieczenia zdrowotnego. Druga ankieta to standaryzowany kwestionariusz Skali Akceptacji Choroby zawierający 8 pytań, dotyczących negatywnego postrzegania choroby. Jego wynikiem jest określenie akceptacji choroby [5].

Badanie było w pełni anonimowe. Rozprowadzenie i gromadzenie ankiet było przeprowadzone przez osoby spoza środowiska badanego, które nie znały jego danych osobowych. Osoby badane były informowane o możliwości i sposobie wypełnienia ankiet.

W analizie opisowej zastosowano tabele, w których przedstawiono liczebność i procent odpowiedzi na poszczególne pytania kwestionariuszy. Zastosowano także średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. Współzależność pomiędzy dwiema zmiennymi obliczono za pomocą współczynnika korelacji R. Spearmana. Zastosowano również nieparametryczny test Wilcoxa stanowiący nieparametryczną alternatywę testu t-Studenta dla zmiennych powiązanych. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Większość badanych chorych – 66 (75,9%) – stanowiły kobiety. Najliczniejszą grupę – 58 (66,7%) – stanowili badani

w wieku 50–69 lat, najmniej liczną – 9 (10,3%) – w wieku 30–49 lat. Najwięcej badanych – 41 (47,1%) – posiadało wykształcenie podstawowe/zawodowe, najmniej – 13 (14,9%) – wykształcenie wyższe. Większość chorych – 64 (73,6%) – mieszkała w mieście. Najliczniejszą grupę – 57 (65%) – stanowiły osoby pracujące (tab. I).

UBEZPIECZENIA ZDROWOTNE

Przed operacją – 34 osoby (39,1%) stwierdziły, że są skłonne płacić wyższą składkę na ubezpieczenie zdrowotne, natomiast po operacji – 65. (74,7%); $p < 0,001$. Przed operacją 34 (39%) chorych skłonnych było płacić wyższą składkę ubezpieczenia zdrowotnego, wśród nich najwięcej – 21. (61,8%) skłonnych było płacić o 10% wyższą, natomiast najmniej – 2. (5,9%) o 100% wyższą. Natomiast po operacji wśród 65. (74,7%) chorych – 30. (46,2%) wyraziło chęć opłacania składki wyższej o 10%, natomiast najmniej – 9. (13,8%) o 25%. Przed operacją 34. chorych było skłonnych płacić składkę na ubezpieczenie zdrowotne większą średnio o 26%, natomiast po operacji – 65 osób średnio o 36,5% (tab. II).

Wśród osób, które po operacji zmieniły zdanie i wyraziły chęć opłacania wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego najwięcej – 29 – było mężczyzn, 24 chorych było w wieku 50–69 lat, 19 z wykształceniem podstawowym/zawodowym, 24 mieszkających w mieście oraz 23 pracujących ($p < 0,001$). Wśród osób, które po operacji zmieniły zdanie i wyraziły chęć płacenia średniej wyższej składki ubezpieczenia zdrowotnego najwięcej było mężczyzn (11); $p = 0,021$, 6 chorych w było wieku 30–49 lat ($p = 0,295$), 7 z wykształceniem średnim ($p = 0,018$), 14 mieszkających w mieście ($p = 0,041$) i 9 pracujących ($p = 0,086$) (tab. III).

Przed operacją płeć chorych, wiek oraz aktywność zawodowa nie miały wpływu na chęć płacenia wyższej składki ($p > 0,05$), natomiast miały miejsce zamieszkania

(miasto) i wykształcenie ($p < 0,05$). Po operacji, żadna ze zmiennych nie wpłynęła na chęć płacenia wyższej składki; $p > 0,05$ (tab.IV).

AKCEPTACJA CHOROBY

Ze wszystkich stwierdzeń dotyczących akceptacji choroby przed operacją najwyżej chorzy ocenili zdanie: myślę, że ludzie przebywający ze mną są często zakłopotani z powodu mojej choroby (średnia 3,85) oraz choroba sprawia, że jestem ciężarem dla swojej rodziny i przyjaciół (średnia 3,47). Natomiast najniżej poczucie: mam kłopoty z przystosowaniem się do ograniczeń narzuconych przez chorobę (średnia 3,05) oraz z powodu swojego stanu zdrowia nie jestem w stanie robić tego, co najbardziej lubię (średnia 2,99). Ze wszystkich stwierdzeń akceptacji choroby po operacji, najwyżej chorzy ocenili poczucie: myślę, że ludzie przebywający ze mną są często zakłopotani z powodu mojej choroby (średnia 3,55) oraz choroba sprawia, że jestem ciężarem dla swojej rodziny i przyjaciół (średnia 2,89). Natomiast najniżej poczucie: mam kłopoty z przystosowaniem się do ograniczeń narzuconych przez chorobę (średnia 2,24) oraz, że nigdy nie będę samowystarczalnym w takim stopniu, w jakim chciałbym być (średnia 2,23) (tab.V).

Przed operacją przeciętny poziom akceptacji choroby miało 49 (56,3%) chorych, -12. (13,8%) niski. Natomiast po operacji -39. (44,8%) przeciętny i 38. (43,7%) wysoki. Poziom akceptacji choroby różnił się przed i po operacji u 58 osób. U 29. poziom akceptacji był taki sam, u 45. nastąpił spadek akceptacji, natomiast u 13. osób wzrósł ($p < 0,001$). Przed operacją średnia punktowa akceptacja choroby wyniosła 26,2 punktu (górny, przeciętny poziom akceptacji). Po operacji średnia punktowa akceptacja choroby wyniosła 20,89 punktu (dolny, przeciętny poziom akceptacji) ($p < 0,001$) (tab. VI).

AKCEPTACJA CHOROBY A SKŁONNOŚĆ DO PŁACENIA SKŁADKI NA UBEZPIECZENIE ZDROWOTNE PRZED OPERACJĄ I PO NIEJ

Przed operacją 21 (61,8%) chorych z wyrażających skłonność do płacenia wyższej składki miało przeciętny poziom akceptacji choroby i 28 (52,8%) z niewyrażających skłonności. Natomiast po operacji odpowiednio 74 (41,2%) i 25 (47,2%) chorych. Przed operacją wyższą średnią – 27,4 akceptacji choroby miały osoby w grupie z brakiem skłonności do płacenia wyższej składki, a ze skłonnością do płacenia – 24,32 punktu. Natomiast po operacji wyższą średnią – 20,89 miały osoby z brakiem skłonności do płacenia wyższej składki, a ze skłonnością – 20,89 punktu. Średnia punktowa akceptacji choroby po operacji obniżyła się znacząco u osób nie wyrażających skłonności do płacenia wyższej składki ($p = 0,001$) (tab. VII).

DYSKUSJA

W badaniu większość chorych stanowili mężczyźni, co ma potwierdzenie w epidemiologii raka płuca. Byli

w większości w wieku 50–69 lat, aktywni zawodowo i mieszkający w mieście.

Ubezpieczenie jest istotnym czynnikiem decydującym o dostępie do opieki zdrowotnej. Jest również jedną z potencjalnych przyczyn rozbieżności w wynikach opieki nad chorym na raka płuca [6]. Nieopłacanie składki zdrowotnej powoduje ograniczenie lub całkowity brak dostępu do opieki zdrowotnej. Z naszych badań wynika, że przed operacją ponad połowa badanych nie była skłonna płacić wyższej składki, natomiast po operacji większość zdecydowana była dopłacać do leczenia. Ta decyzja nie była zależna od: płci, wieku i aktywności zawodowej, a zależna od wykształcenia (wyższe) i miejsca zamieszkania (miasto). Może to świadczyć o wyższej świadomości zdrowotnej tej grupy osób, także dzięki edukacji promującej zdrowy styl życia. Przed operacją najchętniej deklarowano zwiększenie składki blisko o jedną trzecią, natomiast po operacji chęć płacenia wyższej składki wzrosła prawie o jedną drugą jej wysokości. Tu już płeć, wiek, wykształcenie, miejsce zamieszkania i aktywność zawodowa nie miały wpływu na podjęcie decyzji o wysokości zwiększenia składki.

Pacjenci z ubezpieczeniem publicznym lub bez ubezpieczenia w porównaniu z chorymi z ubezpieczeniem prywatnym (dodatkowym, z większą składką), mają gorsze rokowania w zachorowaniu na raka płuca. Posiadają wyższe wskaźniki zachorowalności, charakteryzują się późniejszym etapem diagnozy i niższym przeżyciem. Ta grupa chorych rzadziej poddawana jest procedurom leczniczym i częściej występują tu choroby towarzyszące, przewlekłe, które są mniej podatne na leczenie [6]. Ubezpieczenie publiczne lub jego brak w porównaniu z prywatnym (większym, dodatkowym) może spowodować wzrost umieralności na raka lub chorobę przewlekłą. Zwiększenie stężenia CRP, palenia tytoniu, niskiej jakości dieta oraz wyższe wskaźniki BMI są bardziej rozpowszechnione u osób z ubezpieczeniem publicznym. Ponadto czynniki te związane są z większym ryzykiem zachorowania na raka i śmiertelności z powodu choroby przewlekłej [7]. Stan ubezpieczenia jest istotnym czynnikiem przewidującym przeżycie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium I [8].

Chorzy mieli najmniejszy problem ze stwierdzeniem związanym z zakłopotaniem rodziny z powodu własnej choroby. Natomiast największym utrudnieniem były dla chorych trudności z przystosowaniem się do sytuacji chorobowej i niemożność wykonywania tych czynności, które najbardziej lubią. Po operacji dodatkowo wzrosła obawa, iż nie będą samowystarczalni w zadowalającym stopniu. U 58 chorych akceptacja choroby zmniejszyła się po operacji i była na przeciętnym poziomie. Akceptacja choroby polega na przywróceniu równowagi psychicznej pacjenta, zmniejszeniu dyskomfortu emocjonalnego i pewności siebie. W badaniu z udziałem 73 chorych na raka płuca ponad 60% w chwili diagnozy akceptowało chorobę. Wykazano, że wiek (do 60 lat) i czas, który upłynął od rozpoznania (do 6 miesięcy) są istotnie związane ze wzrostem zgody na chorobę oraz z mniejszym uzależnieniem od innych [9].

Pacjenci mający trudność z zaakceptowaniem choroby chętniej chcieli płacić wyższe składki ubezpieczenia zdrowotnego. Prawie połowa osób o niskim poziomie akceptacji choroby po operacji wyrażała chęć płacenia wyższych składek. Może to być związane z potrzebą podwyższenia standardów leczenia. Pacjenci stosują konstruktywne strategie radzenia ze stresem – przede wszystkim strategię ducha walki i pozytywnego przewartościowania, natomiast w sytuacjach stresowych strategię zadaniową [10]. Osoby, które stosują styl zadaniowy doświadczają większej chęci działania i mniej bezradności. W naszym badaniu pacjenci znajdowali się we wczesnej fazie choroby, w której dominuje nadzieja na powrót do zdrowia. Strategia unikowa pojawia się głównie dopiero w dalszej fazie leczenia przyczynowego. Jakość życia jest większa u pacjentów bagatelizujących chorobę, natomiast mniejsza u osób odczuwających lęk [11, 12]. Prawdopodobnie pacjenci z niską akceptacją choroby, odczuwali również większy lęk i ich strategia radzenia sobie ze stresem była unikowa. Częściej chcieli opłacać wyższe składki ubezpieczenia myśląc, że mogą pomóc im w radzeniu sobie z chorobą. Chorzy z wyższą akceptacją choroby prawdopodobnie bardziej bagatelizowali ją, a więc nie odczuwali potrzeby płacenia wyższych składek. Identyfikacja pacjentów o niskim poziomie akceptacji choroby jest bardzo ważna, gdyż ułatwi postępowanie z chorym, przynosząc korzyści w poprawie postępowania leczniczego i w konsekwencji może zmniejszyć koszty leczenia raka płuca. Przeprowadzone przez nas badanie nad skłonnością płacenia wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego u chorych na raka płuca w wczesnym okresie leczenia ma charakter pionierski i w związku z tym nie udało się odnieść do innych badań związanych z tym tematem.

WNIOSKI

1. Chorzy o niższej akceptacji choroby, mieszkający w mieście, z wykształceniem średnim i będący po operacji są bardziej skłonni do płacenia wyższych składek ubezpieczenia zdrowotnego.
2. Ponad połowa chorych po operacji z mniejszą akceptacją choroby na przeciętnym poziomie jest skłonna płacić wyższe składki na ubezpieczenie zdrowotne średnio o 36%.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2016.
2. Kordek R. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. VM Media, Wrocław, 2013.
3. Galinowska S. Od ekonomii do ekonomiki zdrowia. PWN, Warszawa 2016.
4. Suchecka J. Ekonomia zdrowia i opieki zdrowotnej. Wolters Kluwer, Warszawa, 2008.
5. Juczyński Z. Narzędzia pomiaru w promocji i psychologii zdrowia. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa, 2000.
6. Slatore CG, Au DH, Gould MK. An official American Thoracic Society systematic review: insurance status and disparities in lung cancer practices and outcomes. *Am J Resp ir Crit Care Med* 2010;182(9):1195–1205.
7. Bittoni MA, Wexler R, Spees CK et al. Lack of private health insurance is associated with higher mortality from cancer and other chronic diseases, poor diet quality, and inflammatory biomarkers in the United states. *Prev Med* 2015; 81:420–426.
8. Biswas T, Walker P, Podder T et al. Effect of Race and Insurance on the Outcome of Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2015;35(7):4243–4249.
9. Kaczmarek-Borowska B, Tobiasz M, Bułak A. Acceptance of the disease in patients with lung cancer. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2016;40(236):89–93.
10. Wrona-Polańska H. Człowiek wobec poważnej choroby somatycznej – próba syntezy. *Sztuka Leczenia* 2000;6:77–84.
11. Samardakiewicz M, Kowalczyk JR. Model informowania o rozpoznaniu choroby nowotworowej. Próba ujednolicenia podejścia. *Ped Pol* 2002;3:191–195.
12. Krawczyk A. Korelaty przystosowania psychicznego do choroby jako wyznacznika jakości życia u pacjentów z nowotworami płuc. *Psycho-onkologia* 2016;20:66–74.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Andrzej Nowicki

ul Łukasiewicza 1, 85-801 Bydgoszcz,
e-mail: anow1_xl@wp.pl

Nadesłano: 02.04.2017

Zaakceptowano: 24.04.2017

CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE AUTOAGGRESSIVE BEHAVIOR IN PATIENTS WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE WITH CONSIDERING CIRCADIAN RHYTHMS

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I PSYCHOPATOLOGICZNA ZACHOWAŃ AUTOAGRESYWNYCH U PACJENTÓW Z PIERWSZYM EPIZODEM PSYCHOTYCZNYM W KONTEKŚCIE RYTMÓW OKOŁODOBOWYCH

Dmytro I. Boiko, Lilia V. Zhyvotovska, Grigorij T. Sonnik, Andriy M. Skrypnikov

HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAWA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The high rate of autoaggressive action in patients with psychotic symptoms manifested during the beginning of active psychopharmacotherapy, and they are often the reason for psychiatric help. The continuous growth of autoaggressive behavior indicates the number of unsolved problems in clinical suicidology.

Aim: The aim of this research was to explore the clinical and psychopathological characteristics of the autoaggressive behavior in patients with the first psychotic episode with considering circadian rhythms.

Material and Methods: There was a research in regional clinical psychiatric hospital and 130 patients were involved in the research with autoaggressive behavior during the first psychotic episodes. Clinical and psychopathological, psychodiagnostic and statistical methods were used. Characteristic clinical manifestations of first psychotic episode is determined by PANSS [1986] and BPRS [1962], level of suicidal risk is determined by Lyuban-Plottsa's scale [2000], characteristics of biological rhythms is established by Estberg's questionnaire [1986].

Results: Certain psychiatric symptoms were associated with the level of suicide risk in the first episode of psychosis, such as «tension», «hostility», «mannerisms and posturing», «excitement», «suspiciousness», «somatic concern», «anxiety», «depression», «guilt». Circadian rhythms include the level of risk occurrence and severity autoaggressive behavior such as clearly and dimly expressed evening types of daily activity.

Conclusions: Therefore, further research of autoaggression during the first psychotic episode with considering the influence of biological rhythms is a given area of current research in psychiatry aimed to improve the prevention, treatment and rehabilitation.

KEY WORDS: first psychotic episode, autoaggressive behavior, circadian rhythms.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 553-557

INTRODUCTION

The first psychotic episode identified as a severe mental disorder in modern research [1, 2]. This category includes patients who had psychotic symptoms firstly and who were not on dispensary previously. The first psychotic episode can be the initial of different nosological forms of mental disorders such as schizophrenia, schizoaffective disorder, organic, vascular, intoxication psychosis may be a member of depressive and manic phase of bipolar affective disorder [3, 4]. However, some scientists believe that the majority of patients with the first psychotic episode deals with diagnostic criteria for schizophrenia and acute polymorphic psychotic disorder [5, 6].

The observation period in patients who has psychotic episode at this moment provides the explore autoaggressive behavior. According to the literature, the high rate of autoaggressive action in patients with psychotic symptoms

manifested during the beginning of active psychopharmacotherapy, and they are often the reason for psychiatric help [7, 8]. There is a high probability of autoaggression which was observed during the first two years after the first episode of psychosis. These recent researches evidence that the greatest risk of autoaggressive behavior observed in the manifest of acute polymorphic psychotic disorder and paranoid forms of schizophrenia can manifest as suicidal, parasuicidal, pseudosuicidal and a suicidal behavior and requires individual assessment in each clinical case to choose preventive treatment approach. The continuous growth of autoaggressive behavior indicates the number of unsolved problems in clinical suicidology [9, 10].

Significant drawbacks in the development of the above problems is the fact that at present not enough attention paid to the impact on the development of biological rhythms of autoaggressive behavior during the initial

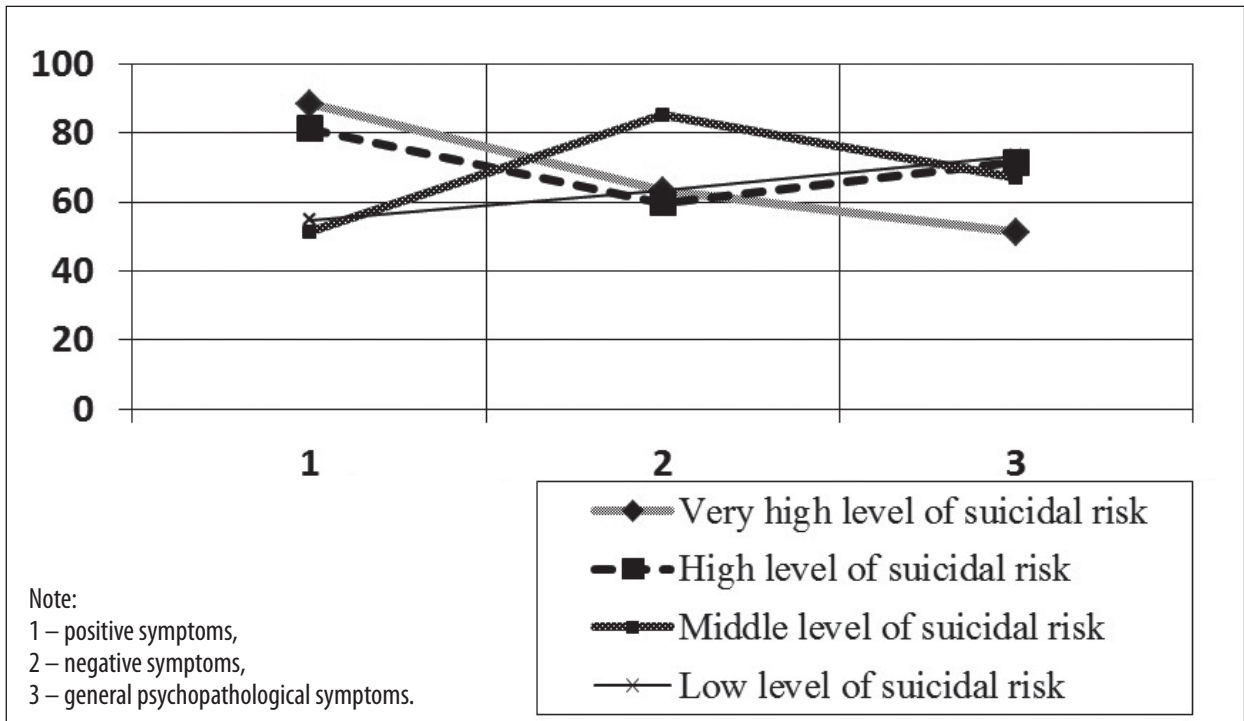


Fig. 1. The distribution of patients with the first psychotic episode by PANSS depending on the level of suicide risk

psychotic episode. Although a number of researches identify that the development of mental disorders is often connected with biorythmological dysadaptation. It was established that there are different relationship between the medical and biological processes and biorythmological features of patients with mental disorders. One of the most investigated is the circadian organization of human physiological functions that is synchronized with the change of day and night (light and dark), which has the properties of self-regulation and is highly sensitive to any stress effects [11]. Research circadian rhythm in patients with different mental disorders detects manifestations of external and internal desynchronosis. This is an external desynchronosis differences of objective indicators with subjective and inconsistent individual circadian rhythms of physiological functions includes an internal manifestations one. There are scientific works, which have the role of the season, a significant environmental factor that influences the initiation and subsequent dynamics of depressive disorders and the incidence of suicide. Proven correlation seasonal high points of suicidal activity with depression rate, which is the result of chronomedicine aspect of biorythmological disruption in the phase dissonance of circadian rhythms at rhythmogenic centers of suprachiasmatic and paraventricular nuclei, epiphysis and hippocampus [12].

THE AIM

The aim of this research was to explore the clinical and psychopathological characteristics of the autoaggressive behavior in patients with the first psychotic episode with considering circadian rhythms.

MATERIAL AND METHODS

There was a research in regional clinical psychiatric hospital and 130 patients were involved in the research with autoaggressive behavior during the first psychotic episodes. Clinical and psychopathological, psychodiagnostic and statistical methods were used. Clinical and psychopathological method is used for the assessment of patients, and determines clinical features and pathological process.

The methods of statistical analysis of the results of research conducted with the calculations of average size (M), standard deviation (σ). Statistical significance of differences was analyzed by comparing two parameters (Student's t-test), by which determined the significance of differences between the two groups in the average value of any parameter. Characteristic clinical manifestations of first psychotic episode is determined by PANSS [1986] and BPRS [1962], level of suicidal risk is determined by Lyuban-Plottsa's scale [2000], characteristics of biological rhythms is established by Estberg's questionnaire [1986].

There were 96 (73,8%) investigated women and 34 (26,2%) men, of which 84 patients relate to from 16 to 30 age category (64,6%), 38 patients relate to from 31 to 40 age category (29,2%), 8 patients relate to older than 40 age category (6,2%).

They are distributed for marital status as follows: 47 (36,2%) people are married, 61 (46,9%) are unmarried, 17(13,1%) are divorced, 5 (3,8%) are widowed. They are divided into such groups of people: 63 people (48,5%) study, 19 (14,6%) work, 48 (36,9%) don't work. The investigation was made by Lyuban-Plottsa's scale which determines the level of suicide risk. It was determined that

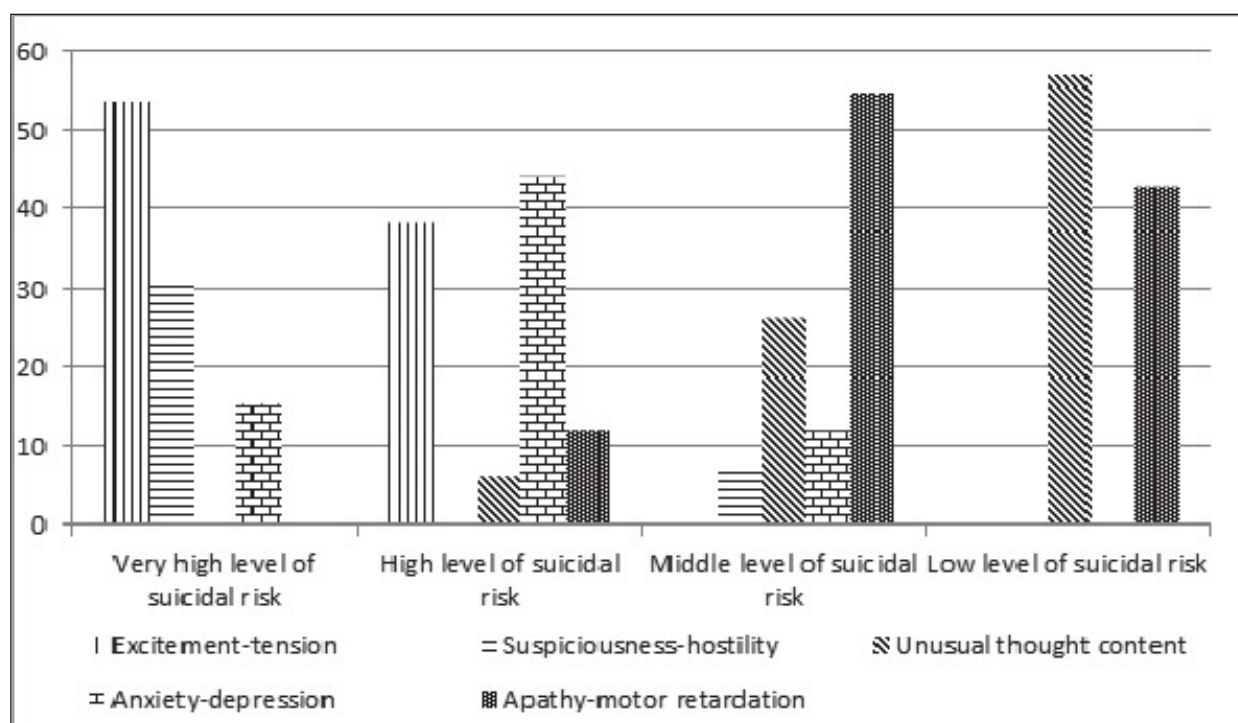


Fig. 2. The distribution of patients with the first psychotic episode by BPRS depending on the level of suicide risk

13 patients were included in the first group and had a very high test indicator (more than 14 points), 68 (53,3%) – in the second group with high test indicator (11-13 points), 42 (32,3%) – in the third group with middle test indicator (7-10 points) and 7 (4,4%) – in fourth group of patients with low test indicator (4-6 points).

RESULTS AND DISCUSSION

According to an analysis by the PANSS on subscale positive, negative and general psychopathological symptoms one can conclude that the first group of patients with positive symptoms had $88,4 \pm 0,75$ points, negative ones had $63,1 \pm 0,38$ points, general symptoms were present in $51,3 \pm 0,67$ of points; in the second group of patients with positive symptoms had $81,1 \pm 0,68$ points, negative symptoms represented $59,7 \pm 0,42$ points, general symptoms presented $71,5 \pm 0,41$ points; in the third group there were positive symptoms – $51,3 \pm 0,73$ points, negative symptoms included $85,1 \pm 0,51$ points, general symptoms represented $66,9 \pm 0,31$ points; the fourth group of patients had positive symptoms with $54,7 \pm 0,54$ points, negative symptoms included $63,3 \pm 0,41$ points, general symptoms represented $73,4 \pm 0,36$ points.

Results of this research make it possible to conclude that the prevalence of certain symptoms in a particular form of behavior that is among the investigated first and second groups dominated positive symptoms ($88,4 \pm 0,75$ points and $81,1 \pm 0,68$ points, respectively), in patients of the second group negative symptoms dominated ($85,1 \pm 0,51$ points) and the fourth group of patients included general psychopathological symptoms ($73,4 \pm 0,36$), as shown in figure 1.

It is established by BPRS that in the first group of investigated patients among in 7 patients (53,8%) dominated the indicator of «excitement-tension» ($17,2 \pm 0,41$ points), 4 (30,8%) was «suspiciousness-hostility» ($22,3 \pm 0,57$ points), 2 (15,4%) was «anxiety-depression» ($16,8 \pm 0,37$ points); 26 (38,2%) of the second group was found the indicator of «excitement-tension» ($18,3 \pm 0,36$ points), 30 (44,1%) was «anxiety-depression» ($15,7 \pm 0,33$ points), 4 (5,9%) was «unusual thought content» ($15,9 \pm 0,58$ points), 8 (11,8%) had «apathy-motor retardation» ($16,2 \pm 0,32$ points); the third group included 11 patients (26,2%) which were the indicators of «unusual thought content» ($18,4 \pm 0,73$ points), 5 (11,9%) had «anxiety-depression» ($20,7 \pm 0,64$ points), 3 (7,1%) had «suspiciousness-hostility» ($18,2 \pm 0,74$ points), 23 (54,8%) had «apathy-motor retardation», ($20,7 \pm 0,45$ points); the fourth group included 3 patients (42,9%) in whom «apathy-motor retardation» was dominated ($21,1 \pm 0,65$ points), 4 (57,1%) had «unusual thought content» ($17,3 \pm 0,25$ points).

Consequently, most patients from the first group prevailed «excitement-tension» had indicator (53,3%), in addition a significant proportion was «suspiciousness-hostility» indicator (30,8%), in second group had «anxiety-depression» (44,1%), in a third group included «apathy-motor retardation» (54,8%), there were «unusual thought content» (57,1%) in the fourth group, as shown in figure 2.

We had conducted a correlation analysis depending on suicide risk in the investigated groups of patients from certain psychopathological symptoms which were defined by BPRS. It was established that in the first group of patients relationship is very deep with such indicators

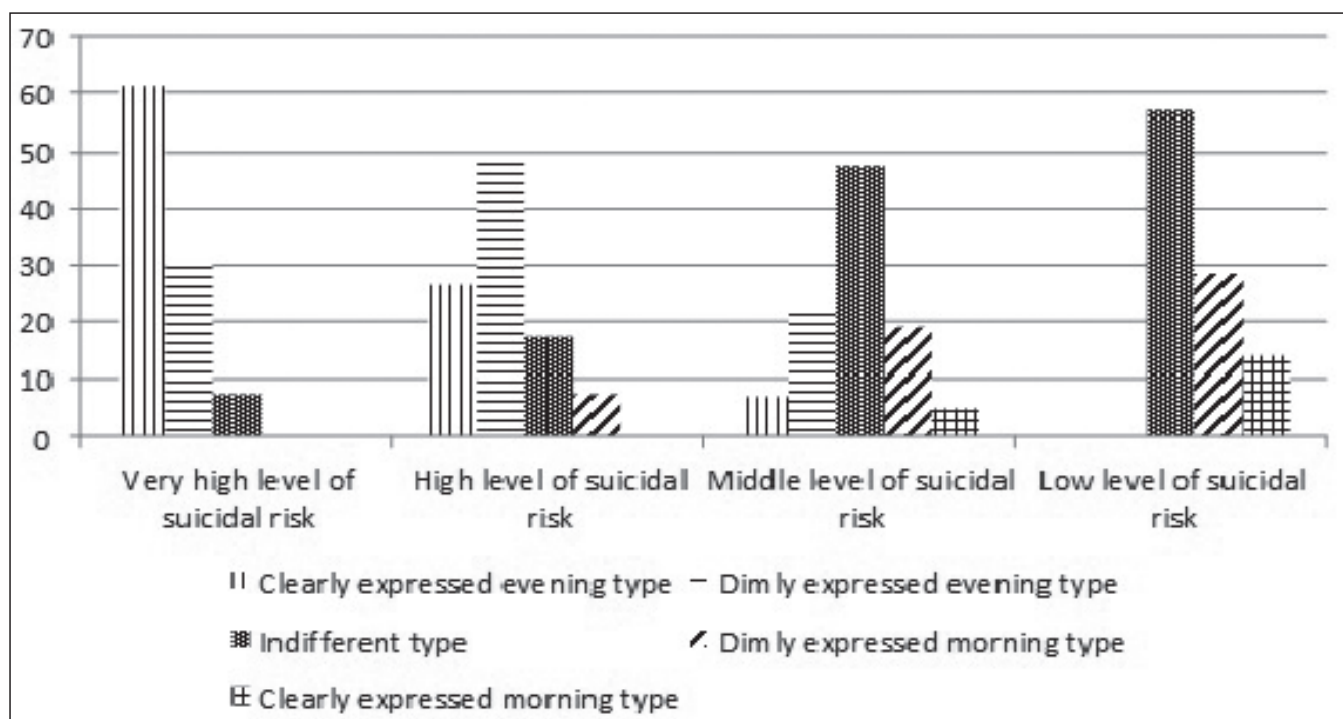


Fig. 3. The distribution of patients with the first psychotic episode by Estberg's questionnaire depending on the level of suicide risk

as «tension» ($r=0,237$, $p\leq 0,01$), «hostility» ($r=0,181$, $p\leq 0,05$), «mannerisms and posturing» ($r=0,243$, $p\leq 0,01$), «excitement» ($r=0,263$, $p\leq 0,01$), «suspiciousness» ($r=0,197$, $p\leq 0,05$); in the second group there was established that relationship is deep with «somatic concern» ($r=0,201$, $p\leq 0,005$), «anxiety» ($r=0,194$, $p\leq 0,05$), «depression» ($r=0,237$, $p\leq 0,01$), «guilt» ($r=0,256$, $p\leq 0,01$). In the third and fourth groups there was not established statistically significant relationship.

We used an Estberg's questionnaire to explore circadian rhythms by means of which it was determined the type of daily activity. Among patients in the first group 8 of them (61,5%) had clearly expressed evening type, 4 (30,8%) presented dimly expressed evening type, 1 (7,7%) included indifferent type. In second groups of 18 patients (26,5%) there were clearly expressed evening type, 33 (48,5%) had dimly expressed evening type, 12 (17,6%) included indifferent type, 5 (7,4%) presented dimly expressed morning type. It was marked that in 3 patients (7,1%) of the third group clearly expressed evening type, 9 (21,4%) had dimly expressed evening type, 20 (47,6%) included indifferent type, 8 (19,0%) presented dimly expressed morning type, 2 (4,9%) clearly expressed morning type. 4 patients of the fourth group (57,1%) had indifferent type, 2 (28,6%) included dimly expressed morning type, 1 (14,3%) had clearly expressed morning type, as shown in figure 3.

After analyzing relationship of the patients between risk of autoaggressive behavior and type of daily activity there was established that a clear positive correlation observed between type of daily evening activity (clearly and dimly expressed) and increased levels of suicidal risk ($r = 0,231$, p

$\leq 0,01$). Thus, in patients with very high suicidal risk there was marked clearly evening type of daily activity (61,5%) compared to other groups (26,5% in the group with high risk level, 7,1% in the group with an middle risk level) in a group of high suicidal risk that was middle expressed evening type (48,5%) compared with 30,8% in the group with very high suicidal risk level, 21,4% of patents were in the group with an middle risk level.

CONCLUSIONS

Consequently, certain psychiatric symptoms were associated with the level of suicide risk in the first episode of psychosis, such as «tension», «hostility», «mannerisms and posturing», «excitement», «suspiciousness», «somatic concern», «anxiety», «depression», «guilt». Circadian rhythms include the level of risk occurrence and severity autoaggressive behavior such as clearly and dimly expressed evening types of daily activity. Therefore, further research of autoaggression during the first psychotic episode with considering the influence of biological rhythms is a given area of current research in psychiatry aimed to improve the prevention, treatment and rehabilitation.

This research is included in psychiatry, narcology and medical psychology department's Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy scientific research by «Clinical and psychopathological research and optimization treatment, rehabilitation and prevention events at different mental disorders with considering geliometeofactors and biological rhythms» (№ 0115U000839).

REFERENCES

1. Maruta N. A. Problemy rannego vmeshatelstva v psihoz: farmakologicheskie i psichosotsialnyie tehnologii. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2014;2(29):42–43.
2. Osokina O. I. Pervii psichoticheskii epizod (obzor problemi). *Arhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini*. 2013;22(2):249–253.
3. McGorry P. D., Killackey E., Yang A. Early intervention in psychosis: concept*, evidence and future directions. *J. World Psychiatry*. 2008;7(3):148–157.
4. Mayoral-van Son J., Ortiz-Garcia de la Foz V., Martinez-Garcia O. et al. Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:492–500.
5. Malla A. K., Norman R. M., Joober R. First-episode psychosis, early intervention, and outcome: what have we learned?. *Can. J. Psychiatry*. 2005;50(14):881–891.
6. Yung A. R., Killackey E., Hetrick S. E. et al. The prevention of schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry*. 2007;19(6):633–646.
7. Bacherikov A. M., Mudrenko I. G. Autoagresivna povedinka u hvori z pershim psichotichnim epizodom (diagnostika, klinika, likuvannya). *Ukrains'kii visnik psichonevrologii*. 2007;15, №3(52):30–33.
8. Barrett E. A., Faerden A., Nesvåg R. et al. Patterns of suicidal behavior in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2008; 98(1):88.
9. Guzenko E. V. Faktori riska autoagresivnogo povedeniya u patsientov, perenesshih pervii psichoticheskii epizod. *Ukrains'kii visnik psichonevrologii*. 2008;16, №1(54):77.
10. Ashberg M. Biochemical aspects of suicidal behavior. *Abstr. 6-th Europ. Symp. on Suicide and Suicidal Behavior* (Lund, Sweden, June 12–15, 1996). 1996:243.
11. Rud' V. O., Fisun Yu. O. Doslidzhennya tsirkadiannogo desinhronozu u suitsidentiv. *Ukrains'kii visnik psichonevrologii*. 2010;18, №2(63):74–77.
12. Sonnik G. T., Skripnikov A. N., Rud' V. A. Bioritmologicheskie issledovaniya v psichiatrii: sostoyanie i perspektivi razvitiya. *Psihiatriya, psichoterapiya i klinicheskaya psichologiya*. 2012;1:89–95.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dmytro Boiko

Medychna St., 1, 36013 Poltava, Ukraine

tel.: +380500143648

e-mail.: bojko998@gmail.com

Received: 1.02.2017**Accepted:** 5.06.2017

GENE POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC DETOXIFICATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

POLIMORFIZM GENOWY A DETOKSYKACJA KSENOBIOTYKÓW U DZIECI Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ

Liudmila Y. Lytvynets

DEPARTMENT OF PEDIATRICS, IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, IVANO-FRANKIVSK, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Children are the most susceptible to harmful external factors due to the incomplete development of all functional body systems. The ecological situation the problem of influence of genetic and environmental factors on the pathogenesis of chronic respiratory diseases in children and its investigation is very impotent today. Among it the bronchial asthma is a leader among bronchial and pulmonary diseases caused by the influence of pneumotropic pollutants.

The aim of our research was to study the phenotypic characteristics of asthma in Pre-Carpathian children with different types of allelic gene polymorphism of the first phase of xenobiotic detoxification of microsomal epoxide hydrolases (mEPHX1).

Material and Methods: The phenotypic peculiarities of bronchial asthma in 94 children from Ivano-Frankivsk region with different types of allelic gene polymorphism of the first phase of xenobiotic detoxification – mEPHX1 have been investigated. The material of genetic investigations was DNA isolated from leukocytes of patients' peripheral blood. Isolation and purification of DNA was carried out using commercial kits DIAtom™ DNA Prep200, GenePak DNA PCR test (LLC "Laboratory IzoGen") according to the manufacturer's recommendations. The association between polymorphism of gene mEPHX1 and susceptibility to occurrence and severity of BA in children have been described.

Results: It has been established that the manifestation of asthma as eco-determined pathology is affected by individual types of metabolic activity of genes of xenobiotic detoxification. It has been proved that patients with uncontrolled asthma have genotypes CC and GG ($p < 0.05$) much more often. Children with asthma often have high enzymatic activity of a gene mEPHX1 (polymorphic variants of AG and AA-TT-TT). A "slow" functional state of gene mEPHX1 corresponding to homo- and hetero-zygotes for the mutant alleles: CC-AA and TC-AA is also a frequent phenomenon.

Conclusions: It has been established that bronchial asthma as eco-determined pathology is affected by individual variants of metabolic activity of genes of xenobiotic detoxification.

KEY WORDS: bronchial asthma, children, genes of xenobiotic detoxification.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 558-560

INTRODUCTION

Identification of interacting specific genes and exogenous factors which form human resistance to the environment is of considerable interest for clinical medicine. However, the range of reactions of different individuals to the same type of the environmental influences is rather variable, ranging from preservation of health in some people to the development of serious diseases in others. If the same effects lead to different reactions, this poses the question of causal factors of such selectivity. It is known that children are the most susceptible to harmful external factors due to the incomplete development of all functional body systems. Therefore, due to unfavourable ecological situation the problem of influence of genetic and environmental factors on the pathogenesis of chronic respiratory diseases in children and its investigation is topical today. BA is a leader among bronchial and pulmonary diseases caused by the influence of pneumotropic pollutants. The enzymes of xenobiotic biotransformation system play an important role in protecting the lungs from toxic substances [1, 3, 5, 11]. Biotransformation consists in the modification of xenobiotic physical properties from

lipophilic to hydrophilic that facilitates their removal from the body. Protection system from xenobiotics is regulated by genes of xenobiotic detoxification (GXD) and presented by three-stage process, including the first phase of activation, the second phase – the neutralization, and the third phase – excretion of xenobiotics from the body [2, 4, 5, 6]. Entering the body xenobiotics are activated by enzymes of cytochromes P-450, flavin-linked monooxygenases, esterases, aldehyde dehydrogenases and microsomal epoxide hydrolases which participate in the reactions of oxidation, restoring and hydrolysis of xenobiotic molecules, forming the intermediate electrophilic metabolites – soluble compounds possessing genotoxic properties. All these enzymes are localized in the membranes of the endoplasmic reticulum and belong to microsomal or monooxygenase system or metabolism [6, 7, 9, 12].

THE AIM

The aim of our research was to study the phenotypic characteristics of asthma in Pre-Carpathian children with

different types of allelic gene polymorphism of the first phase of xenobiotic detoxification of microsomal epoxide hydrolases (*mEPHX1*).

MATERIAL AND METHODS

The study involved 94 children aged 6 to 18 years, patients with BA who were hospitalized in Ivano-Frankivsk Regional Pediatric Hospital at Allergic department during 2009-2010. The diagnosis of asthma was verified in accordance with the Protocol of diagnosis and treatment of BA in children №868 from 03.10.2013. According to the level of controllability for asthma, taking into account the results of BA control test (GINA, 2009) the children were divided into two groups: 44 patients (46.8%) – with partially controlled asthma (PCBA), 50 patients (53.2%) – with uncontrolled asthma (UCBA). The control group consisted of 157 children who live in different parts of Ivano-Frankivsk region, selected by random sampling. The material of genetic investigations was DNA isolated from leukocytes of patients' peripheral blood. Isolation and purification of DNA was carried out using commercial kits DIAtom TM DNA Prep200, GenePak DNA PCR test (LLC "Laboratory IzoGen") according to the manufacturer's recommendations. Polymorphic variants of a gene *mEPHX1* were identified using multilocal PCR. Mathematical processing of the results was performed using the statistical program Statistica.

RESULTS AND DISCUSSION

During the investigation we analyzed gene polymorphism of the first phase of xenobiotic detoxification in general sampling of patients with asthma and in control group. The complex analysis of gene polymorphism encoding enzymes of the first phase of xenobiotic biotransformation, i.e. *mEPHX1* discovered a number of consistent patterns.

A comprehensive analysis of gene *mEPHX1* polymorphism in healthy children and in 94 patients with asthma revealed a number of regularities. Thus, the most common deletions among healthy children are *TC* (64) (41.0%) and *TT* (69) (44.0%) and *AA* (99) (63.0%)

Analysis of frequency combinations of genotypes *mEPHX1* of xenobiotic detoxification gene *mEPHX1* in children with varying degrees of BA controllability proved that phenotypic variant of asthma is largely determined by the state of genotype.

Thus, homozygous mutant deletion of *CC* (*His113His*) in patients with PCBA was in 6 cases, and in patients with UCBA in 9 cases, i.e. 8.5% more common in the children with UCBA.

Comparison of frequencies of alleles and genotypes *TC* (*Tyr113His*) in patients with varying degrees of asthma control revealed that in children with UCBA the proportion of hetero-agents was 14 (31.8%) versus 23 (46.0%) in children with PCBA; a significant difference with the same rate was observed in healthy children ($P_N < 0.05$).

The frequency of the normal homozygous allele *TT* (*Tyr113Tyr*) in children with different phenotypes of asthma and healthy too, did not differ significantly. As for availability of polymorphic variants of the locus *A415G* gene *mEPHX1* in

children with varying degrees of the disease control, the following data were obtained: in children with UCBA a homozygous *GG* variant was noticed in 6 cases, and its frequency was significantly higher than in healthy children ($P_N < 0.05$).

It is known that the prevalence of homozygous *GG* variant indicates the increased activity of the enzymes encoded by the gene *mEPHX1* to 20.0%.

Thus, in children with a severe asthma, despite high enzymes activity, the severity of illness is defined by a low activity of gene products of the second phase of xenobiotic detoxification. In such patients the increased activity of enzymes encoded by the gene *mEPHX1*, induces the accumulation of active intermediates, contributes to oxidative stress and, as a result the disease.

Homozygous variant *AA* (*His139His*) in children with PCBA and UCBA was almost at the same level: 24 (48.0%) and 21 (47.6%) respectively, and occurred much less frequently than in healthy children 99 (63.0%) ($P_N < 0.05$).

Heterozygous variant *AG* (*His139Arg*) more often, i.e. in 21 (42.0%) was observed in children with PCBA, but the difference was not evidential. At the same time, this variant occurred in 46 healthy children, that is more often than in patients with asthma ($P_N < 0.05$).

Thus, genetic testing of children with BA on the basis of genes detoxification of xenobiotics of the first phase and their combinations can detect in the genome the tendencies to BA appearance and development of the disease of certain degree of controllability.

Prospects for further research. Implementation of diagnostic methods of studying genetic markers in children with asthma will allow predicting the severity of the disease and enabling allergists, pediatricians, and family doctors to identify ways to early prevention of the disease.

CONCLUSIONS

1. The realization of asthma as eco-determined pathology is influenced by individual variants of metabolic activity of genes of xenobiotic detoxification.
2. Participation of genes of xenobiotic metabolism in modulating process of mutagenesis intensity of pathogenetically severe forms of BA suggests their possible contribution to the progression of the disease.
3. In children with inherited weak genotype the inactivation of xenobiotics is particularly slow and therefore the circumstances for harmful influence of metabolites on the body are especially realistic.

REFERENCES

1. Akhmadishina LZ, Korytina GF, Kochetova OV et al. Gene polymorphism of cytochromes P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) and the risk of occupational chronic bronchitis. *Med. Genetics*. 2007;6(7):32–37.
2. Bragina EYu, Freidin MB, Ten IA et al. Gene polymorphism of biotransformation of xenobiotics GSTT1, GSTM1, CYP2E1 and CYP2C19 in patients with atopic asthma. *Bulletin of RAMS*. 2005;3(117):121–125.
3. Baranov VS, Ivaschenko TE, Baranova EV. Testing of detoxification system genes in the prevention of certain multifactorial diseases. *Journal of Obstetrics and women's diseases*. 2003;2(7):11–16.

4. Kwang-Ha Y, Hae-Ryun A, Jae-Kyoung P et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(6): 527–534.
5. Nevis F, Binkley K, Conrad K. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12 (20):1–12.
6. Freidin MB, Puzyrev VP. Syntropic genes of allergic diseases. *Genetics.* 2010;2(46):224–229.
7. Fryer AA, London SJ. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and as London S. J. Gene-air pollution interactions in asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007;3:217–220.
8. Just J, Nisakinovic L, Laoudi Y et al. Air pollution and asthma in children. *Arch Pediatr.* 2006;7:1055–1060.
9. Garcia-Aymerich j, Agusti A, Barbera J et al. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2009;45(93):133–142.
10. Kononykhina NV, Bachinskiy ON, Babkina VI et al. Engagement of polymorphic variants of the gene EPHX1 in the development of chronic pulmonary disease of professional and non-professional origin among the population of Kursk region. *Pulmonology.* 2011;5:25–28.
11. London S. J. Gene-air pollution interactions in asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007;3:217–220.
12. Mazurina SA, Kaznacheev VA. Role of polymorphism of genes-candidates in the development of atopic asthma. *Russian allergological journal.* 2011;3:14–22.
13. Ogorodova LM, Fedorova OS, Bragina EYu. Significance of genetic predicts for the primary prevention of asthma in children with atopic dermatitis. *Pediatrics named after Speranskiy.* 2005;6:4– 6.
14. Tyumentseva ES, Petrova NV, Balabolkin II. Using molecular and genetic methods for studying genetic bases of susceptibility to atopic diseases in children. *Russian allergological journal.* 2011;3:48– 55.
15. Vishtak NV, Hnateiko OZ. Allelic polymorphism of the gene mEPHX as a marker of tendency to forming environmentally determined state of children. *Environment and Health.* 2011;2(957):15–19.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Liudmila Y. Lytvynets

Lenkavskogo str., 15E, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine

tel.: +380505919508

e-mail: doclitvinetsl@gmail.com

Received: 25.01.2017

Accepted: 22.05.2017

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN TRIGEMINAL GANGLION NEURONS IN THE PRENATAL PERIOD OF DEVELOPMENT

CHARAKTERYSTYKA MORFOLOGICZNA I IMMUNOHISTOCHEMICZNA LUDZKICH NEURONÓW ZWOJU TRÓJDZIELNEGO W OKRESIE ROZWOJU PRENATALNEGO

Ivan I. Starchenko, Yulia N. Vitko, Oleksii K. Prylutskyi, Sergii O. Bilokon, Nataliia I. Vynnyk

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

ABSTRACT

Introduction: Data related to the amount, size and morphological characteristics of cell elements of sensory ganglia at different stages of prenatal development has not been fully elucidated in recent scientific publications. At the same time publications considering the study of cell structure of trigeminal ganglion in the postnatal period confirm heterogeneity of its neurons.

The aim of the research was to study morphological and immunohistochemical characteristics of human trigeminal ganglion neurons at 12-14 weeks of prenatal development.

Material and Methods: The study was made on 24 trigeminal ganglions of 12 human fetuses at 12 to 14 weeks of prenatal development after abortion made on social and medical indications.

Results: At the studied period of the intrauterine development nerve cells of the trigeminal ganglion significantly differed in size, tinctorial properties and degree of argentophilia of the perikaryon. At the same time, the number of small nerve cells with an average diameter of less than 15 µm prevailed.

Immunohistochemical study allowed detecting the apparent Bcl-2 expression in the overwhelming number of small neurons; the expression of this marker has been observed in 50% of cells of the medium-sized neurons. No Bcl-2 expression has been found in most of the large neurons. Almost all the neurons, regardless of the size, showed moderate Ki-67 expression, protein S-100. VEGF expression has also occurred in the vast majority of the nerve cells of all size groups.

Conclusions: 1. Human trigeminal ganglion neurons both at 12-14 weeks of prenatal development and in postnatal period are represented by heterogeneous population. 2. Polymorphism of trigeminal ganglion neurons has been found by all applied techniques. 3. Detected polymorphism is the evidence of processes of maturation and differentiation of neurons in human trigeminal ganglion at 12-14 weeks of prenatal development.

KEY WORDS: trigeminal ganglion, neurons, prenatal development.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 561-565

INTRODUCTION

Data related to the amount, size and morphological characteristics of cell elements of sensory ganglia at different stages of prenatal development has not been fully elucidated in recent scientific publications. At the same time publications considering the study of cell structure of trigeminal ganglion in the postnatal period confirm heterogeneity of its neurons. Thus Komer [1], on the basis of the analysis of silver-impregnated specimens suggested dividing trigeminal ganglion neurons into four groups; while studying the tissue specimens of human trigeminal ganglion, stained in hematoxylin-eosin and azan D. Krastev, et al. [2] divided all neurons of trigeminal ganglion into seven groups on the basis of the set of morphological properties. It was also hypothesized about the functional heterogeneity of neurons with various morphological characteristics [3].

Some publications [4] show that differentiation of trigeminal ganglion neurons into various morphofunctional classes in birds and mammals originates early

in the prenatal period. At the same time it is noted that maturation of diverse types of neurons occurs nonsimultaneously; however this issue remains to be understood to date.

THE AIM

The aim of the research was to study morphological and immunohistochemical characteristics of human trigeminal ganglion neurons at 12-14 weeks of prenatal development.

MATERIAL AND METHODS

The study was made on 24 trigeminal ganglions of 12 human fetuses at 12 to 14 weeks of prenatal development after abortion made on social and medical indications. Ethics and legal issues of the study have been resolved under existing international conventions and Ukrainian legislation, as well as bioethical principles, the Law of Ukraine "On transplantation of organs and other anatomical materials", issued on 16.07.1999, No. 1007-XV. In

compliance with the abovementioned legal documents in every case sampling of objects for morphological study met the standing procedure for the collection, transportation and follow-up storage.

With the purpose of obtaining the images of microscopic structure of trigeminal ganglion and conducting a subsequent immunohistochemical analysis part of trigeminal ganglions was fixed in 10% neutral formalin during 24 hrs. After dehydration in spirits of the ascending densities the specimens were embedded into paraffin according to conventional technique with subsequent preparation of histological 5-7 μ sections, stained with hematoxylin and eosin [5,6].

For detailed analysis of cell structure, after previous examination of them on hystotopographical preparations [7], semi-thin sections were prepared from some pre-studied at the macro- and microscopic levels trigeminal ganglions according to the in-house method [8] and stained by polychrome technique. Some part of the total amount of specimens of trigeminal ganglions was impregnated with silver nitrate with subsequent embedding into EPON-812, preparation of semi-thin sections and finish staining of individual sections by Mallory technique [9,10].

Immunohistochemical analysis has been carried out using the "DAKO" (Denmark), Ready-to-Use monoclonal antibodies (MCAB). Phenotypic features of trigeminal ganglion neurons were studied by evaluating the level of expression of Ki-67 protein as a generic marker of the proliferative activity, vascular endothelial growth factor (VEGF), a Bcl-2 apoptosis regulator and S-100 protein.

RESULTS AND DISCUSSION

On the specimens stained with hematoxylin and eosin the majority of neurons were round and oval-shaped, seldom polygonal with one nucleus, containing 1-2 nucleoli. It should be noted that polygonal irregular shape of individual neurons is, probably, in our opinion, caused by inevitable postmortem changes and deformation in the process of fixation and dehydration. Apparently, it is for this reason that some researchers, who have studied the cells of human sensory ganglions, describe a significant diversity of shapes of karyoplasms in neurons, which is much less pronounced in the ganglions of laboratory animals.

Our previous studies of metric characteristics of cell elements of human trigeminal ganglion enabled to divide the neurons of the latter into three groups, depending on the mean diameter: small (up to 15 μ), medium-sized (15 to 20 μ) and large (over 20 μ). At the same time it should be noted that proportion of small neurons visibly predominated in the studied period of prenatal development [11]. The perikaryon of the latter was round-shaped or had irregular shape with relatively large nucleus, occupying major part of cytoplasm volume.

The nucleus/cytoplasm ratio in the medium-sized neurons shifted to cytoplasm side, as compared with abovementioned neurons. In this way the population of neurons was heterogeneous in this size group. Round, oval and

irregular polygonal-shaped neurons have been found there in equal parts. All three types of cells had centric nuclei, occupying approximately half of the perikaryon, containing 1-2 medium-sized hyperchromic nucleoli.

Round to oval-shaped perikaryon was the most typical in large neurons. Among them the predominant number of cells with relatively pale nuclei, as well as few neurons with dark hyperchromatic nuclei has been distinguished. At the same time it should be noted that no evidence of mitotic activity of neurons has been detected during each observations. Consequently, we hypothesize that at this stage no multiplication of neurons occurs, but only its maturation and differentiation. Small neurons with karyoplasm of indistinct color and shape should be considered the least differentiated cell bodies in the population.

Fewer amounts of neurons with dark nuclei have been found among large and medium-sized cells. At the same time tinctorial properties of the cytoplasm enables to distinguish dark and light neurons among them.

The analysis of the semi-thin sections stained by polychromatic technique and impregnated with silver nitrate provided with more detailed view on structural organization of trigeminal ganglion neurons at 12-14 weeks of prenatal development. Thus semi-thin sections showed that the shape of the majority of neurons was round to ovoid and only few cells were characterized by the irregular polygonal shape of the perikaryon. All observations showed that on the semi-thin sections neurons had more regular and even boundaries, as compared with paraffin sections stained with hematoxylin and eosin that confirms indirectly our hypothesis about the considerable deformation of neurons during the preparation of micro specimens according to conventional techniques.

On the semi-thin sections neurons with different stain intensity of cytoplasm, from moderately basophilic in light neurons to highly pronounced basophilia in dark ones, are clearly distinguished. Maximum possible magnification of the light microscope shows that the cytoplasm of neurons has heterogeneous structure due to presence of clear vesicle-like inclusions and lumpy bodies with intensive basophilia. Apparently, the lumpy basophilic body is represented by the cytoplasm areas, rich in flattened cisterns of granular endoplasmic reticulum, containing numerous ribosomes, called Nissl substance (Fig.1).

It is possible that vesicular inclusions are also represented by the bioplasts, which are hardly to be indentified at the optical light level. It should be taken into account that the formation of such structures occurs during the fixation and preparation of the microspecimens.

At the same time, during electron microscopic analysis of trigeminal ganglion neurons some publications considered similar structures as the formations close to granules of adrenaline and noradrenaline according to the set of morphological properties [12,13,14]. It is noteworthy that in most neurons the described vesicular structures are located relatively evenly in the cytoplasm, and visualized the most distinctly in large neurons with dark cytoplasm whereas in the light neurons they were practically not observed.

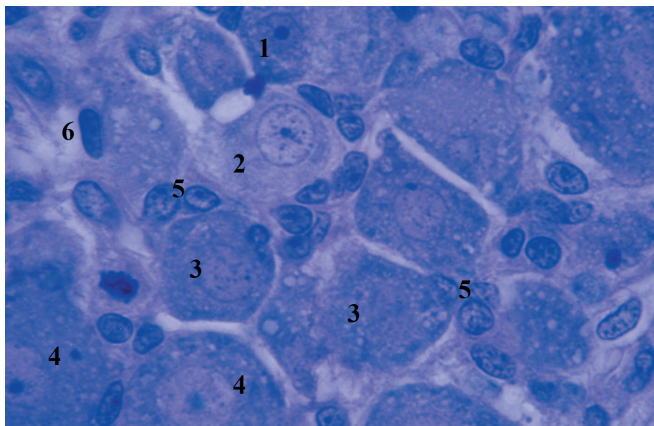


Fig. 1. Cell elements of human trigeminal ganglion at 12-14 weeks of prenatal development. Polychrome stain. x 900.

1 – small neuron with hyperchromatic cytoplasm and fuchsinophil nuclei; 2 – medium-sized neuron with clear nucleus and clear cytoplasm; 3 – medium-sized neurons with vesicular inclusions in cytoplasm; 4 – large neurons with vesicular inclusions in cytoplasm; 5 – mantle cells; 6 – fibroblasts.

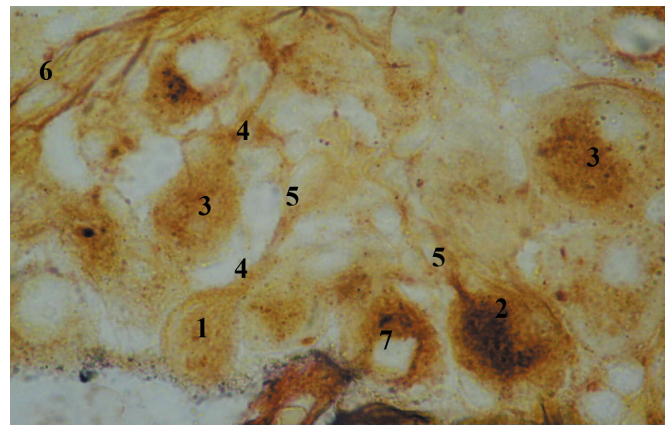


Fig. 2. Internal structure of human trigeminal ganglion at 12-14 weeks of prenatal development. Semi-thin section. Silver impregnation. x 900.

1 – neuron with moderate argentophilia of perikaryon; 2 – neuron with intensive argentophilia of perikaryon; 3 – argentophilic granules in the perikaryons of neurons; 4 – nerve-cell processes; 5 – bifurcation of nerve-cell processes; 6 – funiculi; 7 – hollow spaces in neuron nuclei's places.

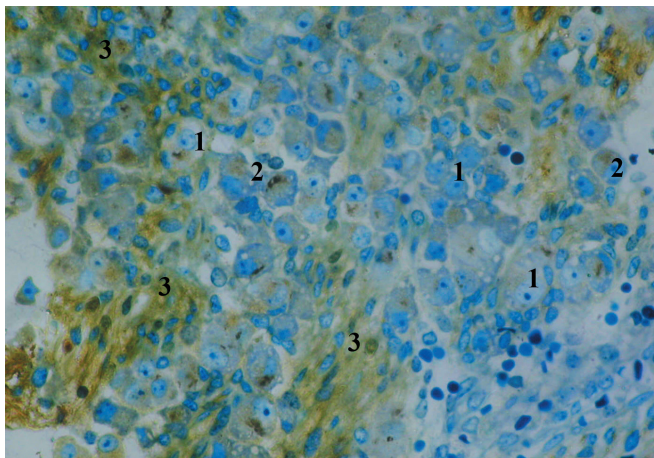


Fig. 3. Internal structure of human trigeminal ganglion at 12-14 weeks of prenatal development. Semi-thin section. Silver impregnation with finish Mallory's stain. x 400.

1 – neurons with poor argentophilia and moderate basophilia of cytoplasm; 2 – neurons with argentophilic inclusions in the perikaryon; 3 – funiculi.

On the semi-thin sections nuclei of neurons were mainly round-shaped with one, seldom two, nucleoli and visibly differed in stain intensity. Thus, in some magnification it is possible to identify three types of nuclei on the basis of this feature on the semi-thin sections, stained by polychrome technique. Nuclei with indistinct fuchsinophilia were found the most frequently and were typical for large and medium-sized neurons with hyperchromatic cytoplasm. Light nuclei were found less frequently in contrast to nuclei mentioned above and were identified in the neurons of all size groups, cytoplasm of which had poor tinctorial properties. Basophilic nuclei were seldom found, too, mainly in small neuron with hyperchromatic cytoplasm (Fig.1).

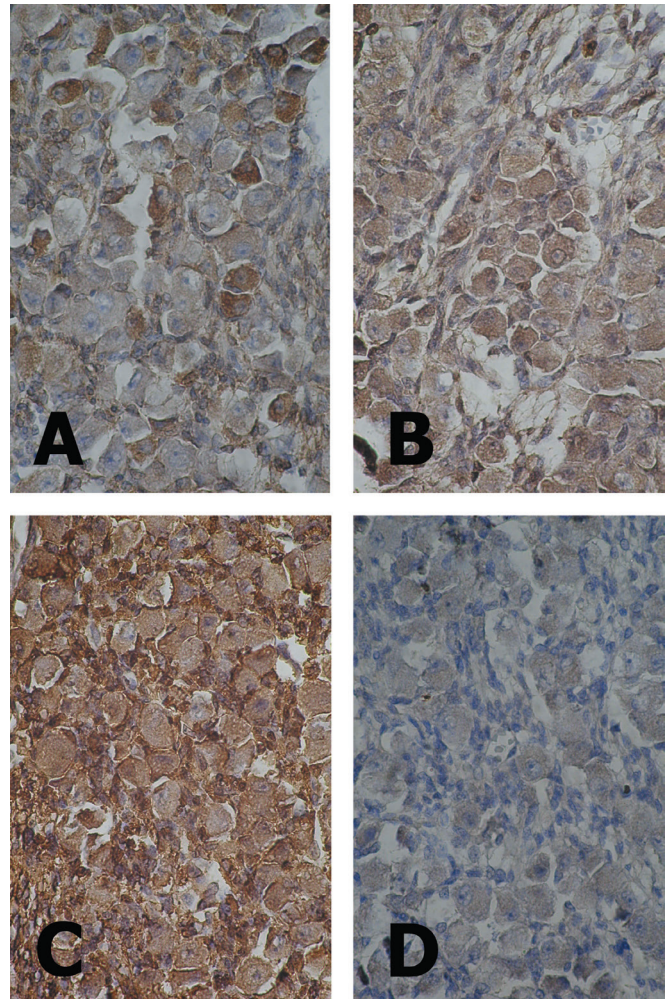


Fig. 4. Immunohistochemical study of human trigeminal ganglion neurons at 12-14 weeks of prenatal development. x 600

a – reaction of monoclonal antibodies to Bcl-2; b – reaction of monoclonal antibodies to Ki-67; c – reaction of monoclonal antibodies to S-100; d – reaction of monoclonal antibodies to VEGF.

It should be noted that both on regular histological sections and semi-thin sections stained by polychrome technique no lipofuscin pigment has been found in the karyoplasm of neurons of all types, presence of which is very typical for sensory ganglions neurons at the postnatal period of development, especially in elderly and senior people [15].

Another picture has been observed on the semi-thin section, impregnated with silver nitrate. This technique showed that almost all neurons were round-shaped or ovoid with even distinct borders. At the same time neurons with irregular polygonal shape were practically not found. The distinctive characteristic of impregnated semi-thin sections without additional staining is the possibility of selective detection on the specimens of processes of individual neurons, enabling us to expand the previous data. During all observations we succeeded in visualization of one process, branching from the neurocyton with its subsequent division into two thinner branches in the distance corresponding from half to two-three perikaryon diameters. The latter bifurcated at an acute angle and seldom at the right angle (Fig.2.).

The branches, originated after mitosis of the nerve-cell process, represented by axon and dendron, respectively, were wavy and formed rather dense net due to chaotic twisting with processes of adjacent neurons.

Therefore, on the basis of the abovementioned facts, all neurons of trigeminal ganglion at 12-14 weeks of prenatal development should be considered as pseudounipolar and scattered reports about the presence of bipolar and multipolar neurons in trigeminal ganglion at later stages of prenatal development and postnatal period are apparently connected with certain difficulties in the interpretation of complex spatial relationship between the neurocytons and their processes.

Interestingly, during the major observations nuclei of neurons are not impregnated with silver, and, consequently without additional staining they look like optically empty oval or round-shaped cavities. In additional staining of impregnated semi-thin sections by Mallory technique the nuclei become distinct without any visible morphological difference from the similar ones on the polychrome stained semi-thin sections.

Due to varying argentophilia of cytoplasm, some neurons on the specimens, impregnated with silver nitrate have visible differences, and, therefore, in certain magnification it is possible to divide them into three groups on the basis of such property. Neurons with moderate argentophilic cytoplasm are assigned to Group I, which is the most numerous. Due to relatively equal distribution of silver, the cytoplasm of such neurons has the homogeneous brownish golden appearance. Basically, such neurons are large and medium-sized.

The distinctive characteristic of neurons of Group II is the intensive argentophilia of cytoplasm due to which the latter is characterized by the homogeneous brownish golden appearance. Neurons of such type have been found in all size groups; however, the most numerous

populations of them have been detected among small neurons. Inhomogeneous impregnation of cytoplasm is typical for neurons of Group III, due to which compactly arranged dark brown granules have been found in cytoplasm, mainly in the perinuclear space, against the yellowish-golden background. Similar neurons have been also found in all size categories.

More colorful picture, showing the tinctorial properties of neurons' perikaryons, has been observed on the silver-impregnated semi-thin sections with additional staining of the latter by Mallory technique (Fig. 3).

In this case, neurons with cytoplasm stained light blue have been found the most frequently. Most probably, karyoplasm of such neurons has very poor argentophilic properties and moderate basophilia. A significant amount of neurons whose basophilic cytoplasm contains argentophilic inclusions, amount of which can vary within the wide range, have been found, too. In addition the latter can have both relatively homogeneous diffuse distribution of argentophilic substance in all volume of perikaryon and concentrate in the form of dark brown granules in the perinuclear area.

Scattered neurons with cytoplasm, colored dark brown due to high argentophilia and with no visible basophilic staining have been found (Fig.3).

Immunohistochemical study of human trigeminal ganglion neurons at 12-14 weeks of prenatal development enabled detection of manifested intracellular Bcl-2 expression, with relatively equal distribution in karyoplasm, in the overwhelming majority of small neurons, whereas the intensity of expression was evidently poorer in the medium-sized neurons and was detected in approximately 50% of neurons.

Almost all neurons regardless of their size showed moderate Ki-67 expression, characterized by the homogenous staining of cytoplasm. Similarly, moderate to prominent expression of S-100 protein was typical for neurons of all size groups at the studied period of prenatal development. VEGF expression was also detected in the overwhelming majority of neurons of all size groups and was irregular with poor and moderate manifestation in approximately the same number of neurons (Fig.4).

CONCLUSIONS

1. Human trigeminal ganglion neurons both at 12-14 weeks of prenatal development and in postnatal period are represented by heterogeneous population with significant difference in shape, size, tinctorial properties of nucleus and cytoplasm.
2. Polymorphism of trigeminal ganglion neurons has been found by all applied techniques. In addition, the analysis of the semi-thin sections, silver nitrate-impregnated specimens and application of immunohistochemical studies enables detection of more amounts of neurons' subpopulations than in conventional methods of study.
3. Detected polymorphism is the evidence of processes of maturation and differentiation of neurons in human trigeminal ganglion at 12-14 weeks of prenatal development.

REFERENCES

1. F. Komer, Z. Mikrosk: Variationsstatistische Untersuchungen über die Grosse der Eama und der Kemkörperchen menschlicher Nervenzellen. Anat. Porsch. 1937, 4, 81–115.
2. D. Krastev, D. Palof, A. Hinova-Pavlova et al. Light-microscopic structure of trigeminal ganglion in humans. Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) 2007, 14, 1, 111–115.
3. Lang J, Reiter U.: Über den Verlauf der Hirnnerven in der Seitenwand des Sinus cavernosus. Neurochirurgia 1984, 27, 93–97.
4. G. C. Gaik, A. I. Farbman: The chicken trigeminal ganglion. I. An anatomical analysis of the neuron types in the adult. J. Morphol. 1973, 141, 43–56.
5. Korzhevskii D.E. Basics of histologic techniques. / D.E. Korzhevskii, A.V. Giljarov. – SPb.: SpetsLit, 2010. – 95p.
6. Bagrii M.M., Dibrova V.A., Popadynets O.G., Gryshuk M.I. Methods of morphological researches. Vinnytsja: Nova knyga; 2016. – 328p.
7. Kostilenko YP, Boiko IV, Starchenko II, Prilutskii AK: A method for making histological preparations equivalent to semithin sections with large examination areas for multipurpose morphological studies. Neuroscience and behavioural physiology 2008, Nov; 38(9): 897–9.
8. Bilokon S.O., Vitko Yu.M., Tkachenko P.I. et al. Optimize the study of the structural elements of biological tissues in the hystotopographic thin sections. Molodoj uchjonyi; 2014; 15(74): 134–137p.
9. Kostilenko Yu.P., Eroshenko G.A., Starchenko I.I., Erjomina N.F. Determine the elements of the peripheral nervous system on semithin sections using silver nitrate impregnation. Naukovyi visnyk Uzhgorodskogo universytetu. Serija medycyna; 2000; 11: 52–62p.
10. Zhutaev I.A.: Method of impregnation of sections glued onto glass [K metodike impregnatsii nakleennykh na stekla srezov.]. Arkhiv patologii 1969, 31, 6, p32
11. Vitko Yu.N. Morphometric characteristic of neurocytes of human trigeminal ganglion on different stages of natal development. Visnyk problem biologii i medycyny 2016; 2-1: 368–371.
12. Krastev D.: Electronmicroscopical investigation of the small neurons in trigeminal ganglion. Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) 2007, 14, 1, 27–29.
13. Krastev D.: Trigeminal ganglion – electronmicroscopy of large light pseudounipolar neurons. Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) 2007, 14, 1, 30–32.
14. Sangiacomo C. O., Panetta V.: Electron microscope observation on the superior cervical ganglion of a newborn rat. I. Nerve cells. La Rincera scientifica 1969, 39, 4, 448–454.
15. Nikiforov A.G., Starchenko I.I., Chernjak V.V. Comparative characteristics of the cellular composition of human spinal units in the young and elderly. Scientific and practical edition: Publishing Center of The International Scientific Association “Science & Genesis”, Prague, Czech Republic, 2015, Volume 1, p. 98–101.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ivan Starchenko

23 Shevchenko Str., 36011 Poltava, Ukraine

tel.: +380976471120

e-mail.: starrdoc@i.ua

Received: 20.01.2017

Accepted: 18.05.2017

REGIONAL FEATURES OF THE MICROBIAL LANDSCAPE OF URINE AND COMPARATIVE EVALUATION OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN CHILDREN WITH CYSTITIS

REGIONALNA CHARAKTERYSTYKA MIKROORGANIZMÓW IDENTYFIKOWANYCH W POSIEWACH MOCZU ORAZ ANALIZA PORÓWNAWCZA TERAPII PRZECIWBAKTERYJNYCH U DZIECI Z ZAPALENIEM PĘCHERZA MOCZOWEGO

Tetyana O. Kryuchko, Vira P. Kharshman, Inna M. Nesina, Nataliia V. Kuzmenko, Jaroslava M. Oleksienko
STATE HIGHER EDUCATION INSTITUTION OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Growing resistance of pathogens to antibiotics, including cross-resistance to other antimicrobial classes that are used in the treatment of recurrent infections of the lower urinary system in children demands constant control of issues of regional antibiotic resistance. In the present days, in the empirical treatment of such patients physicians still choose medications with preserved activity in relation to *E. coli*.

The aim of our study was to investigate the regional features of microbial landscape of urine in children with cystitis and study the efficacy of 7-day administration of Furamag medicinal drug for the treatment of recurrent episodes of this disease in children.

Material and Methods: 65 children aged 5 to 16 years underwent clinical and laboratory examinations. The patients in Group I (33 children) received Furamag as an antimicrobial therapy; the comparison group consisted of patients (32 children) who received cefuroxime axetil. The both therapies course duration was 7 days.

Results: Bacteriological examination results were indicative of prevalence of gram-negative opportunistic microflora; in particular, *E. coli* prevailed in the structure of isolated causative agents (61.9%). Analysis of detected pathogens susceptibility to antimicrobial agents showed a high level of *E. coli* resistance to ampicillin, amoxicillin/clavulanate and gentamicin (in 97.4% of cases), and in 50% of cases the *E. coli* were resistant to cefotaxime, ceftriaxone and cefuroxime. High rates of resistance of *Enterococcus* spp. (100%) and *Enterobacter* spp. (96.7%) to cefuroxime, cefotaxime and ceftriaxone were recorded. Furamag demonstrated significantly higher bacteriological efficacy vs. cefuroxime axetil as for eradication of the most clinically significant causative agents of cystitis identified in the Poltava region (93.9% and 68.8%, respectively, $p < 0.05$). During the follow-up study, anti-relapse efficacy of Furamag appeared to be 1.5 times higher as compared to the reference drug in the children examined ($p < 0.05$).

KEY WORDS: infections of lower urinary system, children, antimicrobial resistance, furamag, cefuroxime axetil.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 566-570

INTRODUCTION

Infections of lower urinary system in children are still a relevant problem both in Ukraine and abroad, being among the first in the structure of pediatric morbidity. Prevalence of urinary tract infections (UTIs) determines not only its medical, but also its social significance. It is indicated by the world statistics on the incidence of this pathology, which states about 150 million cases per 1 year and 6 billion USD of incurred expenses. In USA more than 7 million patients per year seek for medical help on account of this pathology. Besides, cystitis as a reason for visit is observed in more than 2 million cases, and approximately 15% of antibiotic therapy courses are associated with UTIs [1, 2, 11].

In the treatment of community-acquired UTIs empirical approach is used, which is due to the structure of pathogens causing this pathology (in 65–90% of cases the pathogens are presented by *E. Coli*). Elimination of microbial-inflammatory process in the urinary tract, which is taken

as a basis of the therapy, is impossible without antibacterial agents (ABA). Clinicians have a considerable amount of these ABA in their arsenal, and the list of international proprietary names of systemic ABA differs in every country. However, their range is much limited in pediatric practice. Fluoroquinolones (widely used for initial empirical treatment of infections of lower urinary system in adults) due to the age restrictions are prescribed in pediatric practice only in case of pathogen multiresistance to standard regimen drugs. According to the WHO formulary for children, Guidelines of European Association of Urology and American Urological Association, the drugs of choice in the treatment of noncomplicated infections of lower urinary system in children are oral second-third generation cephalosporins or amoxicillin/clavulanate, or trimethoprim (in accordance with the regional data of microflora resistance) administered for 5–7 days (LE 1b), and urinary antiseptics (nitrofurans, fosfomycin according

to EUA guidance, 2015). Due to the relatively high frequency of recurrences of lower urinary system infections that represent 25–30% of cases within the first year after the first episode of the disease, there is often a need for antibiotic retreatment; thus, proper selection of initial antimicrobial therapy for UTI will determine the efficacy of treatment and disease prognosis [3, 15, 21]. Repeated therapeutic and prolonged anti-relapse regimens used for urinary tract sanitation often lead to side effects, such as allergic reactions and changes in physiological composition of child's intestinal microbiota. The disadvantage of most drugs is also represented by a limited number of oral dosage forms adapted for children.

The data of European and domestic studies confirm the global trends towards increasing resistance of uropathogenic strains of *E. coli* to antibacterial agents included into treatment regimens for community-acquired infections of lower urinary system, especially to co-trimoxazole (resistance – 20–30%), ampicillin (more than 30%), first-generation quinolone (5–27%) [6–9]. Another disturbing feature is increasing resistance to amoxicillin/clavulanate and fluoroquinolones (norfloxacin, ciprofloxacin) in some European countries: 9 and 15%, respectively [9].

The results of multicenter studies demonstrated resistance of more than 80% of *E. coli* cultures to third- and fourth-generation cephalosporins ("MARAPHON", 2011–2012, Russia); increasing resistance of this uropathogen to cefuroxime and ciprofloxacin in 14.3 and 13.6% of cases, respectively (ARESC – the pan-European research on UTI causative agents); and significantly increased proportion of cultures (25 % and higher) that are resistant to third-generation cephalosporins in Southern and South-Eastern Europe [17–20]. This fact necessitates constant dynamic monitoring of antibiotic resistance in general and in each country, in particular [16].

According to the conception of Infectious Diseases Society of America and the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases concerning the treatment of acute noncomplicated cystitis in women (IDSA/ESCMID), ABAs lead to selection of resistant uropathogen strains. For example, treatment with cephalosporins may cause selection of vancomycin-resistant enterococci, and treatment with fluoroquinolones – selection of methicillin-resistant staphylococci and gram-negative microorganisms resistant to fluoroquinolones. In contrast, long-term use of nitrofurans, fosfomycin, mecillinam does not increase resistance of *E. coli* to other drugs [10]. In addition, during a quite long period of documented usage (more than 60 years), the level of uropathogen resistance to nitrofurans remains stationary low [4, 5, 10, 15].

This enables wide usage of them at the present time in order to eliminate infectious inflammatory process in the lower urinary system in children.

Furamag® ("OlainFarm") is an original fixed combination dosage form of 5-nitrofurantoin furagin. Magnesium carbonate, which is a part of the drug, prevents conversion

of furagin potassium salt to furagin under acid pH of stomach, improves its absorption in the small intestine, thereby increasing its bioavailability by 2.5–3 times as compared to furagin [5, 12–14], and reduces side effects. Furamag is acceptable for use in pediatric patients; it is produced in capsules of 25 mg and 50 mg; its therapeutic and preventive doses can be calculated for children since 3 years of age (package insert).

THE AIM

The aim of our study: to investigate the regional features of microbial landscape of urine in children with cystitis and to study the efficacy of 7-day administration of Furamag medicinal drug for the treatment of recurrent episodes of this disease in children.

MATERIALS AND METHODS

65 children aged 5 to 16 years with recurrent cystitis underwent clinical and laboratory examinations; all of them were treated at the outpatient and in-patient units of Poltava Regional Pediatric Clinical Hospital and Kremenchuk Municipal Pediatric Clinical Hospital. This work is a part of a research work of State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" of the Ministry of Health of Ukraine: "Optimization of diagnosis, treatment, and detection of predictors for comorbid disease formation in children with gastrointestinal disorders and allergic diseases", 2011–2015 (State Register #0111.U005141).

The patients in Group I (33 children) received Furamag 5 mg/kg/day in 2–3 divided doses; the comparison group consisted of patients (32 children) who received cefuroxime axetil 10 mg/kg/day in 2 divided doses for 7 days. The patients did not differ in major demographic, sex and anamnestic parameters which could have affected the results of the study. Children with the new onset of cystitis, or complicated and noncomplicated infections of the upper urinary tract, as well as diseased children under 5 years were excluded from the study. Examinations of the children and all therapeutic measures were carried out with the patients' and their parents' consent.

Past history was obtained and the following studies performed in all children: clinical tests (complete blood count and clinical urine analysis), biochemical blood analysis (including creatinine, BUN, nonprotein nitrogen, total protein, bilirubin and its fractions), differential count of urinary leukocytes, Nechiporenko's test, Zimnitskiy's test, and daily proteinuria level measurement. Before inclusion into the study, all patients provided urine samples for identification of causative agents and their sensitivity to antibiotics. Clinical significance of microorganisms isolated in urine was evaluated qualitatively and quantitatively. When studying the midstream specimen of urine, shedding of microorganisms in amount of $\geq 10^{3-4}$ cfu/ml and more was considered clinically significant. General clinical, instrumental, clinical laboratory and biochemical tests in

the patients were performed by conventional methods.

The assessment of treatment results included the following parameters: bacteriological efficacy after treatment (on day 7); clinical efficacy in early period (on day 3), immediately after treatment, and in 7–14 days after treatment; present/absent relapses during 3 months after treatment; and sensitivity of isolated infectious agents to the investigated antimicrobial drugs. Follow-up period lasted for 3 months.

Subjective assessment of clinical symptoms severity (urethrodynia during urination, discomfort and lower abdominal pain, feeling of incomplete bladder emptying, urinary urgency) was performed using a questionnaire and scored as following: 0 – no symptom, 1 – mild, 2 – moderate, 3 – severe. Frequency of urination at night: 0 – no symptom, 1 – once, 2 – twice, 3 – three times or more. Minimum and maximum scores on symptom scale ranged from 0 to 15. Objective assessment of clinical efficacy of treatment included: recovery (elimination of clinical and laboratory signs of urinary tract infection, no need for additional antibacterial therapy), or lack of efficacy (no clinical improvement, a need for additional antibacterial therapy).

Bacteriological efficacy assessment was performed on the basis of the following criteria. Eradication – the pathogen that was isolated before treatment is not detected in further studies. Persistence – the pathogen that was isolated before treatment is detected in further studies in a clinically significant titer. Superinfection – elimination of the primary pathogen during treatment and occurrence of another clinically significant microorganism after treatment in the presence of clinical signs of infection. Assessment is not available – no microbial growth.

Mathematical processing of results was performed using STATISTICA for Windows 7.0 (StatSoft Inc) and MS Excel spreadsheets. The mean values and standard deviation ($M \pm \sigma$) for parametric values and frequency of signs for nonparametric values were calculated. The values were compared by means of chi-squared test and t-test. For all analyses performed, with the values of $p < 0.05$ the observed differences were considered statistically significant; with the values of $p \leq 0.1$ there was a trend to a difference. Differences in clinical and bacteriological efficacy were assessed by Wilson's method with 95% confidence intervals (CI) calculation.

RESULTS AND DISCUSSION

Patient characteristics. 65 children with the recurrent cystitis were included into the study. The mean age of randomized patients in Group I and II made up 6 and 7.7 years, respectively; the differences between the groups were not statistically significant. Girls prevailed over boys in percentage correlation in both groups (I – 90.9%; II – 93.8%, respectively). Concomitant diseases were found in the majority of patients in both groups, significant differences between the groups were not observed. The vast majority of comorbidities in both groups (72.7% and 75%, respectively) were presented by functional gastro-

duodenal and gallbladder diseases in remission (functional dyspepsia, biliary malfunctions, gastroesophageal reflux, duodenogastric reflux). Time of occurrence and duration of the first episode (onset) of the disease before inclusion into the study did not differ significantly between the groups. Before inclusion into the study, 24.2% and 21.9% of patients in Group I and II, respectively, were pre-treated with antibiotics that may be regarded as a risk factor for antibiotic resistance of pathogens.

Study of regional features of the microbial landscape of urine and sensitivity to antimicrobial therapy in children with cystitis. Bacteriological examination results were indicative of prevalence of gram-negative opportunistic microflora in all examined children. In particular, *E. coli* prevailed in the structure of isolated causative agents (61.9%), which is consistent with the literature data [15, 17, 20], and is accounted for by prevailing initial way of infecting and reservoir of the microflora in the intestinal tract. The data are also confirmed by frequently observed association between the pathology in the studied patients and functional gastroduodenal diseases. *Enterococcus* spp. (19%) and *Enterobacter* spp. (14.3%) ranked second and third; other detected gram-negative pathogens included: *Klebsiella* spp. (7.9%), *Staph. epidermidis* (3.2%) and *Pr. Mirabilis* (3.2%). Microbial associations were registered in 6.3% of cases, wherein they were represented by associations with *Ps. aeruginosa* or cocci. In 1.3% of cases the microflora could not be defined. Potential reasons for negative results of bacteriological study could possibly be represented by the presence of intracellular or viral infection as an etiologic factor. It should be noted that *Klebsiella* significantly prevailed in Group I, while enterococci and enterobacteria with almost equally significant frequency were observed in both groups, with a little prevalence in Group II.

Analysis of detected pathogens susceptibility to antimicrobial agents showed a high level of *E. coli* resistance to ampicillin, amoxicillin/clavulanate and gentamicin (in 97.4% of cases); in 50% of cases the *E. coli* were resistant to cefotaxime, ceftriaxone and cefuroxime, and in 7.7% of cases – to azithromycin. High rates of resistance of *Enterococcus* spp. (100%) and *Enterobacter* spp. (96.7%) to cefuroxime, cefotaxime and ceftriaxone were observed; in more than 30% of cases both were resistant to gentamicin, which is consistent with the literature data related to significant increase of uropathogens resistant not only to aminopenicillins and aminoglycosides, but also to second and third generation cephalosporins [17, 16, 20]. It should be noted that Furamag demonstrated significantly higher activity against enterococci and enterobacteria as compared to cefuroxime axetil to which these bacteria are naturally inactive. A trend was observed towards greater frequency of the *E. coli* strains susceptible to Furamag rather than to cefuroxime axetil – 95% and 73%, respectively ($p > 0.05$). *Klebsiella* spp (44.3%) were also resistant to cefotaxime, ceftriaxone and cefuroxime in about half of the children. In 2 children treated with cefuroxime axetil there were pathogen changes after treatment, wherein one child

Table 1. Clinical and Bacteriological Efficacy of Treatment in Children with Recurrent Cystitis

Treatment Outcome	Group I; n=33 (%)	Group II; n=32 (%)	Δ% (95% CI)
Post-Treatment Clinical Efficacy (Day 7)			
Recovery	32 (97)	29 (90.6)	8.1 (11.1 to 27.3)
Lack of Efficacy:	1 (3)	3 (9.4)	
Post-Treatment Clinical Efficacy (after 7–14 Days)			
Recovery	32 (96.9)	27 (84.4)	12.5 (7.1 to 33.5)
Lack of Efficacy:	1 (3.1)	4 (12.5)	
Relapse	0	1 (3.1)	
Post-Treatment Bacteriological Efficacy			
Eradication	31 (93.8)	22 (68.8)	27.1 (4.1 to 40.2)*
Persistence	1 (3.1)	7 (21.9)	
Superinfection	0	2 (6.2)	
Assessment is not available	1 (3)	1 (3.1)	

* – $P < 0.01$

presented with mixed infection during bacteriological re-study. In Group I only one patient (3.1%) revealed no clinical and bacteriological efficacy of treatment due to his *E.coli* resistance to Furamag. In contrast, 21.9% of children in Group II had microorganism resistance to cefuroxime axetil and in 6.2% of children the pathogen isolated before treatment changed on day 7 of antimicrobial therapy (Table 1).

Clinical and bacteriological efficacy. In the setting of administration of investigated antimicrobial agents, most patients in both groups achieved rapid resolution of subjective clinical signs. Statistical analysis of data showed that the majority of patients in both groups demonstrated elimination of dysuria signs on day 3 and had no significant difference (96.9% and 93.8%, respectively). More differences were found when analyzing urinary syndrome: urinary findings came within normal limits on 3–4 days in 90.9% of patients in Group I as opposed to Group II, where only 78.1% of children achieved similar results.

The results of antimicrobial therapy in patients are shown in Table 1. These are the data on clinical efficacy of antimicrobial therapy immediately after treatment and in 1–2 weeks after treatment, and the results of bacteriological efficacy after treatment. Clinical efficacy of antibacterial therapy was assessed immediately after treatment and during follow-up, and did not significantly differ, although there was a trend towards a more pronounced effect of Furamag clearly observed in the first and second weeks after treatment (difference in efficacy: 12.5%; $p > 0.05$). Analysis of bacterial efficacy demonstrated a significant difference between the studied groups. Antimicrobial therapy with Furamag led to a significantly more expressed eradication of pathogens as compared to that with cefuroxime axetil (93.8% and 63.8, respectively; $p < 0.01$). It should be noted that persistence of microorganisms was observed 7 times more frequently in Group II as compared to the group of children who received Furamag.

Anti-relapse efficacy. Within 3 months after the main phase of the study, frequency of recurrent cystitis was assessed in children of both groups.

During this follow-up period, 93.9% of examined children in Group I demonstrated significantly higher anti-relapse efficacy (no clinical manifestations of the primary disease, no changes in urine findings, no pathogen persistence or re-infection), unlike the children in Group II, where similar results were achieved only in 20 patients (62.5%). It should be noted that 1 patient (3.1%) in Group II presented with a relapse on day 6 after treatment, and 21.9% of children required substitution of cefuroxime axetil by other antibacterial drug due to the persistence of the pathogens. The average duration of recurrent episodes made up 5.2 and 7.1 days in the children of Group I and II, respectively.

Another important fact is that side effects were not reported for both drugs used in children. In our opinion, excellent tolerance of Furamag is primarily associated with magnesium carbonate, which is a part of the preparation. Magnesium carbonate prevents the conversion of furagin potassium salt to furagin, improves its absorption in the small intestine, thereby increasing bioavailability of the medicinal drug. Higher bioavailability of the medicinal drug allows for a therapeutic effect at lower doses and reduces side effects. At the same time, it should be noted that oral cefuroxime axetil enters the gastrointestinal tract in the form of a prodrug, which also reduces the likelihood of adverse gastrointestinal events [1, 2, 5].

CONCLUSIONS

Thus, a thorough sensitivity analysis of the most clinically significant causative agents of cystitis (*E.coli*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., and *Klebsiella* spp.) detected in the Poltava region showed high rates of resistance to ampicillin, amoxicillin/clavulanate, gentamicin, which makes it inappropriate to use these medicinal drugs for empirical

treatment of cystitis in children. At the same time, increasing resistance of these cultures to cefotaxime, ceftriaxone, and cefuroxime, in our opinion, requires special attention when choosing these drugs for initial therapy of recurrent episodes of cystitis in children in our region.

Careful analysis of all detected microorganisms demonstrated significantly higher sensitivity to Furamag vs. cefuroxime, which was accompanied by a significantly higher eradication level of one of the four clinically most significant cystitis pathogens, isolated in the study. High bacteriological efficacy of Furamag (93.9%) in the treatment of recurrent cystitis in children was proved, and the elimination of major clinical manifestations of the disease was observed as early as on day 3 of therapy. There was observed 2 times greater frequency of the *E. coli* strains susceptible to Furamag vs. cefuroxime axetil. Eradication of *Enterococcus* spp. and *Enterobacter* spp. was significantly higher during the treatment with Furamag than with cefuroxime axetil, wherein these pathogens were resistant to the latter in 100% of cases.

Our results confirm the literature data as for high efficacy of Furamag in the treatment of cystitis in children, practical absence of resistance of primary disease pathogens and excellent tolerance. The results of 3 months' follow-up demonstrated high efficacy of Furamag in relation to recurrence prevention. Based on these data, Furamag can be recommended as first-line therapy for recurrent episodes of cystitis in the present conditions of widespread multiresistant pathogens.

REFERENCES

- Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology. M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.]. – EAU, 2015. 112.
- Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol.* – 2006. – 49(2). 235–244.
- Margiyeva TV, Komarova OV. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu infektsiy mochevyvodyashchikh putey u detey. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016. – 1(Vol.13). 17–21.
- Budnik TV. Antibiotikorezistentnost v kontekste infektsii mochevyvodyashchikh putey. *Semeynaya meditsina* №4 (60), 2015. 78–85.
- Erman MV. Infektsiya mochevoy sistemy u detey. Terapiya i rezistentnost. *Materialy IV Yubileynoy mezhdunarodnoy konferentsii AO Olainfarm.* 2012. 28–34.
- Pasechnikov SP, Mitchenko MV. Zastosuvannya Furamahu pry likuvanni hostroho piyelonefrytu. *Urolohiya.* 2002. № 4. 16–20.
- WHO Bulletin: problemy antibiotikorezistentnosti. 2015. № 1. 772.
- Dekhnich AV et al. Empiricheskiy vybor antimikrobnih preparatov pri neoslozhnennoy infektsii nizhnih mochevyh putey: issledovaniye rezistentnosti vzbuditeley «DARMIS». *Eksperymentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2012. № 2. 84–89.
- Palagin IS et al. Sovremennoye sostoyaniye antibiotikorezistentnosti vzbuditeley vnebolnichnyh infektsiy mochevyh putey v Rossii: rezultaty issledovaniya «DARMIS» (2010–2011). *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2012. Vol. 14, № 4. 280 – 302.
- Rafalskiy VV, Shevelev AN, Dovgan YeV, Derevitskiy AV. Lecheniye ostrogo neoslozhnennogo tsistita i ostrogo piyelonefrita u zhenshchin. *Obnovlennoye rukovodstvo IDSA/ESCMID. Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2011. №06. 14 – 19.
- Moroz VA. Sovremennyy trend lekarstvennogo lecheniya infektsiy nizhnih otdelov mochevyvodyashchego trakta. *Eksperymentalna i klinichna medytyna.* 2013. 2 (59). 57–15.
- Smirnov AV, Kayukov IG. Mesto nitrofurana v sovremennoy terapii infektsiy mochevyh putey. ISSN 1561-6274. *Nefrologiya.* 2006. Vol. 10. №4. 103–113.
- Strazhdinsh V. Opyt primeneniya proizvodnyh nitrofurana v detskoym nefrologii. *Doctus.* 6, 2004.
- Padeyskaya YeN. Furamag v ryadu antimikrobnih preparatov, proizvodnyh 5-nitrofurana: znacheneye dlya klinicheskoy praktiki. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya.* 2004. 1. 24–31.
- Ivanov DD, Kushnirenko SV. Lecheniye tsistita s pozitsiy dokazatelnoy meditsiny. *ukrayinskyi terapevtichnyi zhurnal,* №1. 2009. 30–32.
- Kryuchko TO, Ostapenko VP, Kushnereva TV. Kliniko-henetychni aspekty khronichnoho piyelonefrytu v ditey: struktura skhylnosti ta pervynnyi prohnz. *Zdorov'ye rebenka.* 2013. № 3. 59–63.
- Schito G. C., Naber K. G., Botto H., et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:407–13.
- Sukhorukova MV, Eydelshteyn MV, Skleyanova YeYu, et al. Antibiotikorezistentnost nozokomialnyh shtammov Enterobacteriaceae v statsionarah Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya MARAFON v 2011–2012 gg. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014. Vol. 16. № 4. 254–265.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net), 2011. Stockholm: ECDC; 2012. 79.
- European centre for disease prevention and control, european medicines agency. The bacterial challenge: time to react ECDC/EMA joint technical report. Stockholm: ECDC; 2009. 42.
- Abaturov OYe, Kryuchko TO, Ahafonova OO, et al. Patohenetychni osnovy rozvytku ta mozhlyvosti medykamentoznoy korektsiyi infektsiynoho protsesu v pediatrichniy praktytsi *Naukove vydannya - K.: TOV «Dzhuliya print»,* 2016. 103.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vira P. Harshman

23 Shevchenka str., 36000 Poltava, Ukraine

tel.: +380504117734

e-mail.: gold-ostap2@mail.ru

Received: 5.02.2017

Accepted: 1.06.2017

EVALUTION OF THE EFFECTIVENESS OF MULTIMODAL APPROACH TO THE MANAGEMENT OF CERVICAL VERTIGO

EWOLUCJA EFEKTYWNOŚCI MULTIMODALNEGO PODEJŚCIA DO LECZENIA ZAWROTÓW GŁOWY POCHODZENIA SZYJNEGO

Olexandr A. Jaroshevsky¹, Oleksandr S. Payenok², Anna V. Logvinenko¹

¹ DEPARTMENT OF REFLEXOLOGY MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION, KHARKIV, UKRAINE

² DEPARTMENT OF PHYSICAL REHABILITATION STATE UNIVERSITY OF PHYSICAL CULTURE, LVIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Vertigo is one of the most common complaints among patients consulting neurologists and general practitioners - family medicine. A special form of dizziness is cervical vertigo. However, the presence of chronic vertigo and imbalance in this group of patients makes it possible to include the treatment of vestibular rehabilitation in the program.

Aim: Evaluation of the effectiveness of multimodal approach to the management of cervical vertigo.

Material and Methods: 109 patients aged from 18 to 45 with vertigo together with myofascial pain syndrome of neck and shoulder area were examined. The survey included a sample of Dix-Hallpike, neurological and otoneurological examinations, Doppler ultrasound of the main arteries of the head and neck, brain MRI, functional spondylography of the cervical spine. For quantitative evaluation of the impact of vertigo on daily life the questionnaire DHI (Dizziness Handicap Inventory) was used. Testing was performed in two stages - before treatment and in 2 weeks' time. Patients were randomly divided into 3 groups which differ in their therapeutic tactics.

Results: In all three groups the normalization of the biomechanical pattern and elimination of musculo-tonic disorders accompanied by a decrease of a pain syndrome and a decrease in the severity or complete regression of dizziness and postural instability. At the same time, in groups 2 and 3, in which in addition to manual therapy, patients received acupuncture, there was a distinct positive dynamics of a pain syndrome according to VAS, Neck Disability Index and the Dizziness Handicap Inventory. A marked regression of vertigo and postural instability can be observed in patients in which the treatment along with manual therapy and acupuncture, a complex of vestibular rehabilitation was used.

Conclusions: The multimodal approach using manual therapy in combination with acupuncture and vestibular rehabilitation showed the maximum therapeutic effect on elimination of musculo-tonic disorders, reduction of a pain syndrome with a complete regression of vertigo and postural instability.

KEY WORDS: management of cervical vertigo, manual therapy, acupuncture, vestibular rehabilitation.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 571-573

INTRODUCTION

Vertigo is one of the most common complaints among patients consulting neurologists and general practitioners - family medicine. According to epidemiological studies, the prevalence of dizziness (including systemic and non-systemic vertigo) in the general population ranges from 20 to 30% [1-3].

A special form of dizziness is cervical vertigo, the development of which is associated with dishemic disorders in the system of vertebral arteries caused by direct compression of the vertebral artery or irritation of its sympathetic nerve plexus as well as by a disorder of somatosensory inputs due to increased excitability and increase of proprioceptive impulses from upper cervical structures - osteo-ligamentous, joint and muscle receptors [1, 3-5].

The maximum amount of proprioceptors is concentrated in the deep short intervertebral muscles of upper cervical area. Their connections with the vestibular and visual analyser provide control of the central nervous system over the position of the head as to the torso, stabilization

of posture, coordination of head and torso movements, orientation in space [3,4].

The function of proprioceptors can be violated as a result of injuries of the cervical spine (the most often - whiplash injury), primary and secondary myofascial dysfunction occurring as a result of vertebral reflex muscular-tonic syndromes as well as degenerative changes in bone and ligaments of the cervical part of the spine. The violation of the function of cervical proprioceptors leads to the imbalance of afferentation from the proprioceptive, vestibular and visual systems, which entails a disorder of the central data processing and leads to dizziness while moving the neck [1, 3-5].

The basis of the therapeutic strategy in the treatment of cervical dizziness together with a myofascial pain syndrome of neck-and-shoulder area is the elimination of pain and musculo-tonic disorders in neck and shoulder girdle muscles. Manual therapy and acupuncture are often used for this [6, 7, 8]. However, the presence of chronic vertigo

and imbalance in this group of patients makes it possible to include the treatment of vestibular rehabilitation in the program [1, 2, 5, 7].

THE AIM

Evaluation of the effectiveness of multimodal approach to the management of cervical vertigo.

MATERIAL AND METHODS

109 patients aged from 18 to 45 with vertigo together with myofascial pain syndrome of neck and shoulder area were examined. The average age of the patients - 37 ± 6.5 years. The average duration of the disease at the time of the study was 10 ± 2.1 months. Before the study all patients provided a written consent to participate in vitro

As cervical vertigo is considered to be a diagnosis of exclusion, prior to study entry, all patients underwent a complex examination to exclude other possible causes of vertigo and balance disorders. This survey included a sample of Dix-Hallpike, neurological and otoneurological examinations, Doppler ultrasound of the main arteries of the head and neck, brain MRI, functional spondylography of the cervical spine. The criteria of exclusion were: abnormal development of the vertebral arteries and craniovertebral zone, cerebral arteriosclerosis, coronary heart disease, brain strokes or prior myocardial infarction, severe cardiac arrhythmias, hypertension, systemic diseases of connective tissue, coagulopathy, diabetes.

Visual diagnostics was carried out for all patients in accordance with a coordinated-planar method which allows to evaluate disorders of statics and dynamics of the musculoskeletal system, manual diagnosis by the classical method of K. Lewit [6]. For evaluating the quantitative characteristics of pain, a visual analog scale for pain (VAS pain) was used, according to which patients assessed pain intensity in millimeters from 1 to 100 mm, the assessment of the impact of neck pain on daily activities was carried out with the help of Neck Disability Index (NDI). For quantitative evaluation of the impact of vertigo on daily life the questionnaire DHI (Dizziness Handicap Inventory) was used [1, 3, 4]. Testing was performed in two stages - before treatment and in 2 weeks' time.

Patients were randomly divided into 3 groups which differ in their therapeutic tactics.

In the treatment of patients of the first group ($n = 36$) manual therapy was used, the aim of which was the elimination of the violated biomechanical pattern and musculo-tonic disorders (5 sessions held every other day) in combination with exercises aimed at stretching the neck muscles and body symmetrization in three-dimensional space that patients are initially performed at the clinic under our control, and then - at home, in the intervals between sessions of manual therapy.

For the second group of patients ($n = 36$) along with sessions of manual therapy and exercises aimed at stretching the neck muscles and body symmetrization, the acu-

puncture treatment was performed. Acupuncture sessions were held according to the acupressure procedure every day during 10 days. Local-segmental points were used (VB2,20,21, IG19, VG14, V15), points of a wide range (E36, GI4, VC6, RP6) as well as auricular points: 9,13,29,33,34,35, 37,41,55,87,95,100 [8, 9]. In addition, the impact of a dry needle on myofascial trigger points (TP) was used.

For a third group of patients ($n = 37$) in addition to manual therapy, stretching exercises of the neck muscles, body symmetrization in three-dimensional space and acupuncture, the vestibular rehabilitation was performed. The program included vestibular exercises (exercise movements of the eyeballs, head, postural exercises with a gradual increase in their complexity), exercises to improve static and dynamic stability and exercises aimed at improving the orientation and perception. The complex of vestibular rehabilitation was carried out twice a day (for the first time - in hospital under medical supervision, the second time - at home) during 10 days with a gradual increase in the complexity of exercises.

RESULTS AND DISCUSSION

The main complaints of all patients were: pain and / or a stiff feeling in the neck and shoulder girdle, the restriction of active movements of the cervical spine, dizziness of non-systemic nature (with episodes of rotational vertigo), the feeling of staggering and walking instability. Dizziness enhanced by turning the head to the side and after a prolonged static loads connected with the head fixation.

The visual examination of the patients showed the following biomechanical disorders: in 43% (47) of them there was the head antepulsion in combination with cervical hyperlordosis, compensatory kyphotic installation of the chest, internal rotation of the shoulder joint and simultaneous elevation of clavicles and shoulder blades, in 27% (29) there was the asymmetry of the length of lower limbs with deformation of the body in the frontal plane, the ventromedial and dorsal-lateral displacement of the center of gravity, the formation of an oblique or slanted, twisted pelvis, S-shaped scoliosis, the restructuring of the axial skeleton with overloading the upper shoulder girdle and neck muscles which compensated for the displacement of the center of gravity from the vertical axis. In 30% (33) of cases a combination of asymmetry of lower limbs length with the formation of an oblique or slanted, twisted pelvis, asymmetry of shoulder girdle and head antepulsion was observed.

All patients had tenderness of pericranial muscles. The manual examination of all 3 groups revealed the presence of active TP (trigger points) in muscles of the neck and shoulder girdle. In most cases they were located in the suboccipital muscles, upper and middle sections of the trapezius muscle, sternocleidomastoid muscle and levator scapula muscle.

The main neurological disorders identified in the patients were static and dynamic ataxia.

Table I. Summary of VAS, NDI and DHI

	Group 1 (n=36)		Group 2 (n=36)		Group 3 (n=37)	
	1st day	15th day	1st day	15th day	1st day	15th day
Intensity of pain (VAS) (mm)	60±8*	10±6*	56±10*	3±1*	55±12*	2±3*
Neck Disability Index, %	34±2,7*	10±3,4*	36±1,9*	6±2,9*	36±1,1*	5±2,1*
Dizziness Handicap Inventory, points	39±1,8*	12±3,9*	37±1,1*	8±2,8*	39±1,1*	4±1,6*

* $p < 0,05$

The evaluation by VAS, NDI and DHI before and 2 weeks after treatment is shown in Table 1.

In all three groups the normalization of the biomechanical pattern and elimination of musculo-tonic disorders accompanied by a decrease of a pain syndrome and a decrease in the severity or complete regression of vertigo and postural instability. At the same time, in groups 2 and 3, in which in addition to manual therapy, patients received acupuncture, there was a distinct positive dynamics of a pain syndrome according to VAS, Neck Disability Index and the Dizziness Handicap Inventory. A marked regression of vertigo and postural instability can be observed in patients in which the treatment along with manual therapy and acupuncture, a complex of vestibular rehabilitation was used.

CONCLUSIONS

The results of the carried study demonstrated the effectiveness of the multimodal approach to the treatment of patients with cervical vertigo, including the use of manual therapy, acupuncture and vestibular rehabilitation.

REFERENCES

1. Yongchao Li, Baogan Peng. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of cervical vertigo. *Pain Physician*. 2015;18: 583–595.
2. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. Москва: Практика; 2009, 200 р.
3. Brandt T., Bronstein A. Cervical vertigo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: 8–12.
4. Peng B., Pang X., Yang H. Chronic Neck Pain and Episodic Vertigo and Tinnitus. *Pain Medicine*. 2015; 16(1): 200–202.
5. Ярошевский А.А. Роль цервикального фактора в генезе головной боли и головокружения. *Международный медицинский журнал*. 2010; 3 (16): 16–24.
6. Lewit K. Manipulative Therapy. *Musculoskeletal Medicine*; 2009, p. 450.
7. Guimei J., Chao Jia, Mode Lin. Effect of bloodletting therapy at local myofascial trigger points and acupuncture at Jiaji (Ex-Br) points on upper back myofascial pain syndrome a randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2016; 36 (1): 25–31.
8. Морозова О.Г. Здыбский В.И., Логвиненко А.В. Использование рефлексотерапии в вестибулярной реабилитации. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2016; 2: 29–34.
9. Рефлексотерапія: національний підручник / за ред. Н.К. Мурашко, О.Г. Морозової. Київ: СІК ГРУП Україна; 2013, т.2, 421р.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Oleksandr Jaroshevskiy

Medical Academy of Postgraduate Education

Department of Reflexology,

Amosova st. 58, 61000 Kharkiv, Ukraine

tel.: + 380 50 2824028

e-mail: doctor.yaroshevskiy@gmail.com

Received: 26.01.2017

Accepted: 23.05.2017

ЗАВИСИМОСТЬ КРАЕВОЙ АДАПТАЦИИ КОМПОЗИТНЫХ ПЛОМБ В ПОЛОСТЯХ II КЛАССА ПО БЛЭКУ ОТ СОСТОЯНИЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА И ИНТЕНСИВНОСТИ КАРИЕСА

THE DEPENDENCE OF THE MARGINAL ADAPTATION OF COMPOSITE FILLINGS IN CARIES CAVITIES OF CLASS II BY BLACK, ON THE STATE OF ORAL HYGIENE AND INTENSITY OF CARIES

Елена В. Павленкова, Ирина М. Ткаченко, Алла И. Сидорова, Светлана А. Павленко
ВУЗ УКРАИНЫ «УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ», ПОЛТАВА, УКРАИНА

Elena Pavlenkova, Irina Tkachenko, Alla Sidorova, Svetlana Pavlenko
STATE HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTION IN UKRAINE «UKRAINIAN MEDICAL DENTAL ACADEMY», POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: проблема лечения кариеса зубов методом пломбирования остается ключевой в стоматологии. При этом главным является вопрос долгосрочного функционирования реставраций. Особенно остро этот вопрос стоит при восстановлении полостей II класса по Блэку, где нагрузки на пломбу достаточно высокие.

Цель: сравнение качества краевой адаптации (КА) пломб в полостях II класса у пациентов с различным уровнем гигиены полости рта и различной интенсивностью кариеса.

Материалы и Методы: было обследовано и пролечено 87 пациентов с различным уровнем гигиены полости рта и различной интенсивностью кариеса, которым было восстановлено 186 дефектов твердых тканей зубов II класса по Блэку. Всех пациентов разделили на 3 группы в зависимости от вида выбранного пломбирочного материала. Каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы в зависимости от вида отпрепарированной кариозной полости. В подгруппе (1) проводили препарирование основной полости без дополнительных элементов ретенции. В подгруппе (2) проводили препарирование основной полости с элементами ретенции в виде дополнительной площадки на жевательной поверхности.

Результаты: анализируя качество краевого прилегания пломб и реставраций в отдаленные сроки (24 месяца) в зависимости от интенсивности кариеса и уровня гигиены полости рта, мы обнаружили, что наилучшие результаты были получены у пациентов с низкой интенсивностью кариеса и у пациентов с высоким уровнем гигиены полости рта во всех исследуемых группах.

Выводы: лучшие результаты в ближайшие и отдаленные сроки были получены во II и III группах. Следует отметить, что в этих группах особенности препарирования не имеют особого влияния на качество реставрации. Относительно реставраций I группы, где в качестве восстановительного материала применяли композиционный материал химического отверждения "Charisma PPF", такая зависимость имеет место. Лучшие результаты в ближайшие и отдаленные сроки показали те реставрации, под которые создавали при препарировании элементы ретенции в виде дополнительной площадки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краевая адаптация, кариес, пломбирование, уровень гигиены, интенсивность кариеса.

ABSTRACT

Introduction: The problem of treatment of dental caries by fillings in dentistry is the key point in dentistry. Thus the main issue is the long-term functioning of the restorations. Particularly acute, this problem in the reduction of cavities class II according to Black, where the pressure on the filling is sufficiently high.

Materials and Methods: It was examined and treated 87 patients with different levels of oral hygiene of oral cavity and caries of varying intensity and whom 186 defects of hard tissues of teeth class II Black were fitted. All patients were divided into 3 groups depending on the type of filling material selected. Each group was in turn divided into two groups depending on the type of the prepared cavity. In a subgroup (1) the preparation was carried out without additional primary cavity retention elements. In a subgroup (2) the preparation was carried out with the main cavity in the form of retention elements as extra place on the chewing surface.

Results: Analyzing the quality of edge adjacent of fillings and restorations in the long-term period (24 months) depending on the intensity of caries and oral hygiene, we found that the best results were obtained in patients with low intensity of caries, and in patients with a high level of oral hygiene of patients in all study groups.

Conclusion: The best results in the short and long-term periods were obtained in II and III groups. It should be noted that these groups the particularity of preparation has no influence on the quality of the restoration. According to restorations of group I where the restorative material was composite material as chemical hardening "Charisma PPF" ("Heraeus Kulser"), this relation takes place. The best results in the short and long-term periods shown those restorations, under which created at preparing retention elements in the form of extra place.

KEY WORDS: edge adaptation, caries, filling, hygiene level, caries intensity.

ВВЕДЕНИЕ

Особую актуальность представляют профилактика и лечение кариеса II класса по Блэку. Его диагностика достаточно трудна, а на начальных стадиях – практически невозможна [1]. Диагностика и лечение не всегда эффективны за счет плохой визуализации и доступа, подтекания десневой жидкости и кровоточивости десен, необходимости использования матриц [2]. Кроме того контактные поверхности зубов являются кариесвосприимчивыми зонами, особенно при недостаточной гигиене межзубных промежутков [3,4]. По данным Г.В. Адкиной (2001) [5], у пациентов разных возрастных групп кариес контактных поверхностей моляров стоит по распространенности на втором месте после кариеса окклюзионных поверхностей. Кариес контактных поверхностей зубов является не только высоко распространенным в наше время, но и дает наиболее частые осложнения – пульпит и периодонтит [6]. Поэтому его своевременная профилактика и эффективное лечение является одним из наиболее важных задач современной стоматологии.

В полости рта реставрации подвергаются воздействию температурных, механических и химических факторов, что приводит к деградации зоны соединения тканей зуба и материала. Клинически это проявляется изменением цвета по контуру реставрации, небольшими краевыми дефектами и возникновением вторичного кариеса в области контакта пломбировочного материала с тканями зуба. Для эффективного лечения

заболеваний твердых тканей зубов важно не только качественное препарирование кариозных полостей, выбор пломбировочного материала, состояние гигиены полости рта но и интенсивность кариеса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было сравнение качества краевой адаптации (КА) пломб в полостях II класса у пациентов с различным уровнем гигиены полости рта и в зависимости от интенсивности кариеса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом клинических исследований были пациенты в возрасте от 20 до 50 лет. Всего было обследовано и пролечено 87 пациентов с различным уровнем гигиены полости рта и различным уровнем интенсивности кариеса, которым было восстановлено 186 дефектов твердых тканей зубов II класса по Блэку. Состояние органов полости рта исследовали по общепринятым методам, которые рекомендованы ВООЗ [7]. Качество выполненных пломб оценивали по критериям USPHS [8], охватывающих анатомическую форму, краевую адаптацию, шероховатость поверхности, краевое окрашивание, цветовое соответствие, вторичный кариес, наличие чувствительности после пломбирования, а также состояние контактного пункта. Всем пациентам

Таблица I. Распределение пациентов с кариесом II класса по Блэку в зависимости от состояния гигиены полости рта

Группа исследования	Подгруппы	Уровень гигиены		
		хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
		0,0-0,6	0,7-1,8	1,9-3,0
I (n=28)	1 подгруппа	n= 3	n= 8	n= 3
	2 подгруппа	n= 4	n= 6	n= 4
II (n=29)	1 подгруппа	n= 5	n= 5	n= 5
	2 подгруппа	n= 4	n= 5	n= 5
III (n=30)	1 подгруппа	n= 3	n= 8	n= 4
	2 подгруппа	n= 5	n= 7	n= 3

n – количество пациентов

Таблица II. Распределение пациентов с кариесом II класса по Блэку в зависимости от интенсивности кариеса

Группа исследования	Подгруппы	Интенсивность кариеса (КПУ)		
		низкая	средняя	высокая
		n/n ₁	n/n ₁	n/n ₁
I (n=28)	1 подгруппа	4/8	7/14	3/10
	2 подгруппа	3/5	7/13	4/12
II (n=29)	1 подгруппа	3/6	9/16	2/9
	2 подгруппа	3/6	9/15	3/9
III (n=30)	1 подгруппа	3/6	8/13	3/11
	2 подгруппа	4/6	8/15	4/12

n – количество пациентов

n1 – количество пролеченных зубов

проводили определение индекса КПУ, состояния гигиены полости рта по Среп – Vermillion (ОHI -S) [9].

Изоляция операционного поля во время реставрации проводилась с использованием робердама, применялся слюноотсос и ретракционные нити. Проведение реставраций проводилось согласно требованиям качественного выполнения работы с композитными пломбирочными материалами.

Всех пациентов разделили на 3 группы в зависимости от вида выбранного пломбирочного материала. Каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы в зависимости от вида отпрепарированной полости.

В подгруппе (1) проводили препарирование основной полости без дополнительных элементов ретенции.

В подгруппе (2) проводили препарирование основной полости с элементами ретенции в виде дополнительной площадки на жевательной поверхности.

В I группе восстановление кариозных полостей II класса по Блеку проводили микрогибридным композитом химического отверждения „Charisma PPF” (“Heraeus Kulser”) у 28 пациентов 22-49 лет.

Во II группе восстановление кариозных полостей II класса по Блеку проводили универсальным микрогибридным фотополимерным пломбирочным материалом “Charisma” (“Heraeus Kulser”) у 29 пациентов в возрасте 21-50 лет.

В III группе восстановление дефектов II класса по Блеку проводили методом закрытого “сэндвича” с использованием гибридного СИЦ двойного отверждения “Цемилайт” (“Владміва”) и фотополимерного пломбирочного материала “Charisma” (“Heraeus Kulser”) у 30 пациентов в возрасте 23-48 лет.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики [10]. С этой целью составляли вариационные ряды, вычисляли среднее арифметическое, среднее квадратичное отклонение (д), среднее квадратичной ошибки (m), критерий достоверности (t). Достоверность различий признака (p) изучали и определяли с помощью таблиц Стьюдента по критерию достоверности с учетом числа степени свободы. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя качество краевого прилегания пломб и реставраций в отдаленные сроки (24 месяца) в зависимости от интенсивности кариеса и уровня гигиены полости рта, мы обнаружили, что количество пломб и реставраций, которые соответствуют показателю “А” по критерию “краевая адаптация”, достоверно больше ($p \leq 0,05$) в группах пациентов с низкой интенсивностью кариеса и у пациентов с хорошим уровнем гигиены полости рта во всех исследуемых группах.

У пациентов со средней интенсивностью кариеса лучшие результаты получили во II и III группах, где тактика препарирования существенно не влияла на качество краевого прилегания пломб.

Зависимость краевого прилегания от тактики препарирования у пациентов со средней интенсивностью кариеса прослеживается в I группе. Создание дополнительной площадки на жевательной поверхности достоверно увеличивает ($p \leq 0,05$) количество пломб, которые не имеют нарушения краевого прилегания.

В группах пациентов с высокой интенсивностью кариеса лучшие результаты были у тех пациентов, которым дефекты твердых тканей зуба II класса по Блеку пломбировали по методике закрытого «сэндвича» с препарированием дополнительной площадки на жевательной поверхности. По критерию “краевая адаптация” показатель “А” во 2 подгруппе III группы составила 80%, тогда как во 2 подгруппе I группы – 72,7%, во II группе – 71,4%. Самый высокий процент пломб, которые имели нарушения краевой адаптации, наблюдали у пациентов I группы 1 подгруппы.

Анализ результатов качества краевого прилегания пломб и реставраций в зависимости от уровня гигиены полости рта показал, что наилучшие результаты были у пациентов с высоким уровнем гигиены полости рта во всех исследуемых группах. Качество краевого прилегания пломб и реставраций в этих группах не зависело от тактики препарирования.

У пациентов с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта такая зависимость прослеживалась. Лучшие результаты были получены во II и III группах, в которых во время препарирования формировали дополнительную площадку на жевательной поверхности (2 подгруппа). Препарирование дополнительной площадки значительно улучшает краевую адаптацию пломб в случае применения композиционного материала химического отверждения “Charisma PPF” (“Heraeus Kulser”) у пациентов с удовлетворительным уровнем гигиены.

У пациентов с неудовлетворительным состоянием гигиены полости рта лучшие результаты получили в III группе 2 подгруппе, где наблюдали 88,9% реставраций без нарушения краевого прилегания, тогда как во I группе 2 подгруппе этот процент составил 66,6%, II группы – 72,7%.

В подгруппах, где во время препарирования не формировали дополнительную площадку на жевательной поверхности, краевое прилегание пломб и реставраций было хуже, чем в подгруппах, где препарировали такую площадку, во всех исследуемых группах у пациентов с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных наблюдений можно сделать соответствующие выводы. У пациентов с низкой интенсивностью кариеса и у пациентов с высоким уровнем гигиены полости рта, тактика препарирования не влияет на качество краевого прилегания пломб и реставраций во всех исследуемых группах. У пациентов со средней интенсивностью кариеса и у пациентов с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта создание дополнительной площадки на жевательной

поверхности увеличивает количество пломб и реставраций с хорошим краевым прилеганием во всех исследуемых группах.

Лучшие результаты наблюдались в группах, где в качестве пломбировочного материала использовали фотокомпозит "Charisma" ("Heraeus Kulser"), а кариозные полости восстанавливали по методике закрытого «сэндвича».

У пациентов с высокой интенсивностью кариеса и у пациентов с неудовлетворительным состоянием гигиены полости рта высокое качество краевого прилегания реставраций было отмечено при использовании методики пломбирования кариозных полостей методом закрытого «сэндвича» после создания дополнительной площадки на жевательной поверхности во время перепарирования.

Полученные нами результаты клинических исследований позволяют сформулировать следующие рекомендации:

1. Применяя композиционные материалы химического отверждения для восстановления дефектов твердых тканей зуба II класса по Блэку, с целью улучшения фиксации пломб и продления срока их эксплуатации необходимо формировать во время препарирования дополнительную площадку на жевательной поверхности зубов.
2. У пациентов с высоким уровнем гигиены полости рта и у пациентов с низкой интенсивностью кариозного процесса не обязательно при препарировании создавать дополнительную площадку.
4. У пациентов со средней интенсивностью кариеса и с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта целесообразнее создавать дополнительную площадку на жевательной поверхности зубов – это увеличивает количество пломб и реставраций с хорошим краевым прилеганием.
5. У пациентов с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта и у пациентов с высокой интенсивностью кариозного процесса для пломбирования кариозных полостей II класса по Блэку лучше применять методику закрытого «сэндвича» с препарированием дополнительной площадки на жевательной поверхности зуба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Summitt J.B. Fundamentals of operative dentistry: a contemporary approach. -3rd ed. Chicago: Quintessence Pub. Co., 2006.
2. Dietschi D, De Siebenthal G., Neven-Rosentstand L Vliyanie metodiki vosstanovleniya zubov s polostyami P klassa i novykh adgezivov na kraevoe prileganie plomb i vkladok i germetizaciyu. Kvintehssenciya. 2004. №1. 55–65.
3. Elin, V.A. Optimizaciya tekhnologicheskoy podgotovki tverdyh tkanej zuba k restavracii Tekst.: avtoref. dis.kand.med.nauk: 14.00.21 [Samarском медицинском институте «REAVIZ»]. Samara, 2004. 24s. Bibliogr.: 22 – 23.
4. Schmidlin P.R., Seemann R., Filli T. et al. Sealing of minimally invasive Class II fillings (slot) using an adhesive patch: sealant margin extension for prevention Oper Dent. 2007. Vol. 32, № 5. P. 482 – 487.
5. Adkina, G.V. Lokalizaciya kariesa po poverhnostyam zubov u lic raznogo vozrasta Tekst. Novye metody lecheniya i profilaktiki v stomatologii. Omsk, 1984. 38 – 42.
6. Melekhov S.V., Yakush N.A., Lyashenko A.V Klinicheskie aspekty primeneniya sovremennykh adgezivnykh sistem dlya ehsteticheskikh restavracij Klinicheskaya stomatologiya. 2004. №4. 14–17.
7. Stomatologicheskie obsledovaniya. Osnovnye metody. 3 izd. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. ZHeneva, 1989. – 62s.
8. Ryuhe . Klynicheskyye kryteryi. Klynicheskaya stomatologiya. 1998. #3. 40–46.
9. Fedorov Yu.A., Volodkyna V.V. Hyhyena polosty rta pry parodontopatyyakh: [metod. rekomendatsyy] Odessa, 1976. 62 s.
10. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh processov M.: Medicina, 1978. – 296s.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Елена Павленкова

пер. Давыдовского д. 15а, кв. 23.
36000 г. Полтава, Украина
Тел.: +380503041806
e-mail: Pavlenkovaev@ukr.net

Прислано: 25.01.2017

Утверждено: 30.05.2017

INTENSIFYING APPROACH TO THE THERAPY OF PATIENTS WITH CONSTELLATION OF THE DISEASES: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OSTEOARTHRITIS

INTENSYFIKACJA PODEJŚCIA DO LECZENIA PACJENTÓW, U KTÓRYCH JEDNOCZEŚNIE WYSTĘPUJE PRZEWLEKŁA OBTURACYJNA CHOROBA PŁUC ORAZ CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

Vyacheslav N. Zhdan, Maksim M. Potyazhenko, Galina S. Khaymenova, Nadezhda N. Lyulka, Tatyana V. Dubrovinskaya, Igor V. Ivanitsky

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

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of 21st century. About 210 million people all over the world are suffering with COPD, and annually 3 million people die of it. Under the influence of different factors, such as smoking, air pollution, evaporation of chemicals, poisoning effect of chemical fumes, inflammation processes take place in lungs, and if it is prolonged and take place simultaneously with morphological changes in the lungs, it provides the development of the systemic inflammation process. At present systemic inflammation is regarded to be an essential component of COPD pathogenesis capable to become risk factor in developing and progressing multiple complications of the disease. The development of osteoporosis as the basis for the development of osteoarthritis (OA) is often considered one of a great amount of COPD complications and systemic effects.

In the course of complex approach to treating patients for COPD, especially in the case when it is accompanied with OA, resolving therapy is more and more often referred to nowadays, namely, to the use of fenspirid hydrochloride.

The aim of the article is to depict the results of the study of the effectiveness of fenspirid hydrochloride (Eurespal®, «Servier» France) included in complex therapy in treating patients for COPD accompanied with OA.

Materials and Methods: Hospitalized in the Pulmonology Department of Poltava regional clinical hospital named after N.V. Sklifosovsky served as the bases for the research, the investigation being carried out in the Institute of genetic and immune studies of development of pathology and pharmacogenetics of Ukrainian Higher State Educational Establishment "Ukrainian Medical Stomatological Academy of Poltava".

Under investigation there were 33 patients (the average age of them was 54.4 ± 3.1) suffering from exacerbation of COPD (clinic group B-GOPDII), accompanied with OA – basic group.

Patients of the basic group were divided into two representative subgroups – A and B. The patients of A subgroup were restricted to basic therapy COPD according to the running protocol, while in B subgroup the basic therapy was accompanied with fenspirid hydrochloride per 80 mg twice a day 12 days running.

Check group included 25 practically healthy people of the identical age.

Results obtained showed that regress of the illness (cough decreasing) among the patients of the subgroup with COPD accompanied with OA, who were given fenspirid hydrochloride together with the basic therapy, 2.9 ± 0.4 days earlier, dyspnoea 2.3 ± 0.33 comparing to another subgroup ($p < 0.05$), the quality of the patients' life was getting better, the ability to endure more physical assignment increased.

By the end of the treatment the sharpened forced exhalation FEV1 level within the A subgroup patients equaled $57.1 \pm 4.2\%$ (before the treatment it was $53.4 \pm 3.9\%$), while within the B subgroup patients it became 59.9 ± 3.9 (before the treatment it was $53.9 \pm 4.0\%$). Repayments of bronchial obstruction in both groups became a bit higher – in A subgroup by $3.2 \pm 0.7\%$, and in B subgroup – by $3.6 \pm 0.5\%$.

Concentration of IL-1 β in blood serum of basic group patients was 14.6 times higher than that of practically healthy people. After the therapy the level of IL-1 β within the A subgroup patients became 1.7 times lower ($p < 0.01$). After the basic therapy being accompanied with fenspirid hydrochloride to B subgroup patients the level of lowering was more vivid, and equaled 2.8 times ($p < 0.001$). Decrease of the concentration of other mediators of inflammatory process under the influence of fenspirid hydrochloride was evident in other researches as well. Strong negative correlation ($r = -0.812$; $p < 0.05$) between the level of IL-1 β in blood serum of basic group patients and their sharpened forced inhalation/exhalation. Forced expiratory volume (FEV)1 level before the treatment became moderately negative within the patients of A subgroup ($r = -0.681$; $p < 0.05$) and week within the patients of B subgroup ($r = -0.475$; $p < 0.05$). The term of treatment of A subgroup patients was 14.3 ± 0.4 days, and that of B subgroup patients it was a bit less, namely, 12.9 ± 0.5 days. An important result of the therapy with additional use of fenspirid hydrochloride was determining the periods between the case when next COPD exacerbation occurs because it is the frequency of the disease exacerbation that predicts the disease. Within A subgroup this time was 10.3 ± 0.9 months, and within B subgroup it was 15.7 ± 1.1 months.

Conclusion: All this made it possible to draw the conclusion that usage of fenspirid hydrochloride in addition to complex therapy essentially reduces the level of IL-1 β in blood serum in comparison to the cases when only basic remedy was used, favours reduction of cases and intensity of systemic inflammations associated with increasing the duration of remission within this type/constellation of patients.

KEY WORDS: COPD, osteoarthritis, comorbidity, anti-inflammatory therapy, fenspirid hydrochloride.

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is today one of the most widespread diseases of a human being, which, according to International Organization of Health Protection, affects more than 0.8 % population of the Globe [1].

Comorbidity of COPD and other diseases is important in choosing the proper therapy. Accompanying diseases change the running of the COPD, systemic affects of the disease are developing such as progressing exhaustion, repeated anemia, systemic inflammation and systemic osteoporosis [2]. The last, along with systemic inflammation can be unfavorable predictor of the development of osteoarthritis (OA) [3].

Most dangerous state of health with COPD is infectious aggravation, which makes the life of a sick person a great deal worse, demands more certain basic facilities and worsen prediction of the disease. Cytokines/citocins, prostaglandins and leukotrienes are serious participants of local and systemic inflammation. Estimation of the level of inflammation can be made on the bases of the dynamics of the concentration of interleukin-(IL-1 β). Interleukin-1 β performs a number of functions in our immune system: initiate and regulate immune processes, participate in the development of acute and chronic inflammation and bone resorption [4].

Systemic inflammation in case of OA is paid essential attention. Cytokine mechanism participates in any inflammation including OA [5]. However, content of IL-1, namely, IL-1 β is not investigated enough not only in case of COPD exacerbation, but also in case of COPD exacerbation in combination with OA.

COPD therapy is carried out with the help of a complex of basic medicine, recommended by current protocols (Order of Ministry of Health of Ukraine, № 555, by 10.30.2013 and that with amendments by 04.16.2014, № 270) [6] that has mostly a local effect on the tracheobronchial tree. In case of OA non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAFD) are used, chondroprotectors, local treatment etc. NSAFD are inhibitors of cyclooxygenase-2, that's why searching and working out of the technique for treatment COPD accompanied with OA and consideration of its additional influence on all the mechanisms that support the inflammations are urgent.

One of the most effective anti-inflammatory drug nowadays is fenspirid hydrochloride. Principal privilege of it comparing to traditional NSAFD in treating COLD, is its affectivity, the disease targeted actions and minimum of side-effects.

Fenspirid hydrochloride has anti-inflammatory action by product inhibition of a number of cytokine (a factor of cachectin of swell (FC)-a, interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8 and interferon), that has certain attitude to the development of the inflammation and immune response of the body, has also antithrombotic action that improves the microvasculature [7].

THE AIM

The aim of the research was to study how effective fenspirid hydrochloride is for COPD accompanied with OA treatment.

MATERIALS AND METHODS

Patient examinations was carried out in pulmanological and rheumatological departments of N.V. Sklifasovsky regional clinic hospital of Poltava. The research was carried in the institute of genetic and immunological pathology basis and pharmacogenetics of a higher education establishment of Ukraine – “Ukrainian Medical Stomatological Academy” (UMSA).

Under investigation there were 33 patients (the average age of them was 54.4 ± 3.1) suffering from exacerbation of COPD (clinic group B-GOPD II), accompanied with OA – basic group. COPD history was (16.2 ± 2.1) years. 28 patients (84.8%) were males, while females constituted 15,2 % (5 persons). All the patients were smokers, smoking history was (32.4 ± 2.9) years. Under OA, which was in the phase of unstable remission among the patients of basic group, pathology process touched large joints- knees, shoulders, ankles. According to the variant of the treatment applied the patients of the basic group were subdivided into 2 representative subgroups – A and B.

The patients of A subgroup were restricted to basic therapy COPD according to the existing protocol (combined short acting bronchodilators, long acting bronchodilators, mucolytics, antibiotics macrolides and short course of systemic corticosteroid if needed, and also hondroprotectors), while in B subgroup the basic therapy was accompanied with fenspirid hydrochloride hydrochloride per 80 mg twice a day 12 days running. Check group included 25 practically healthy people of the identical age. The level of IL-1 β in blood serum of the patients was being determined by linked immunosorbent assay. Respiratory function was being studied with the help of spiograph “Spirobank” (MIR, Italy). The results obtained were handled on a personal computer using a packet of statistic programs SAPSS for Windows.

RESULTS AND DISCUSSION

All the patients having infectious COPD exacerbation accompanied with OA complained of constant distinct dyspnoea at rest which aggravated under slightest physical exercises, running temperature up to $37.4-37.8$ by Centigrade, hacking cough and purulent sputum, weakness, irritation. On adding fenspirid hydrochloride to basic therapy patients with COPD and OA constalation demonstrated regress of the disease (cough decreasing) 2.9 ± 0.4 days earlier, dyspnea 2.3 ± 0.33 comparing to another subgroup ($p < 0.05$), the quality of the patients' life was getting better, the ability to endure more physical exercises increased.

The level of the volume of the forced exhalation (FEV¹) during the first second was 53.4 ± 3.9 %, test with broncholytic for repayment of obstruction before the treatment resulted in $2.9 \pm 0.3\%$, oxygen saturation was $92.3 \pm 2.4\%$. In comparison with the patients who were given only basic therapy these one showed the grows of MVR25 ($p < 0.05$).

Concentration of IL-1 β in blood serum of basic group patients was 14.6 times higher than that of practically healthy people ($p < 0.001$). There was a strong negative correlation ($r = -0.812$; $p < 0.05$) between the level of IL-1 β in blood serum of the patients with COLD and OA constalation and their forced exhalation volume which indicated

definite connection of inflammation markers and the state of bronchial permeability.

After the therapy the level of IL-1 β within the A subgroup patients became 1.7 times lower ($p < 0.01$). After the basic therapy being accompanied with fenspirid hydrochloride to B subgroup patients the level of lowering was more vivid, and equalled 2.8 times ($p < 0.001$). Decrease of the concentration of other mediators of inflammatory process under the influence of fenspirid hydrochloride was evident in other researches as well. Evidently, pleiotropic antyinflammatory effect of fenspirid hydrochloride favoured decrease in IL-1 β .

Strong negative correlation ($r = -0.812$; $p < 0.05$) between the level of IL-1 β in blood serum of basic group patients and their forced exhalation volume level

FEV¹ before the treatment became moderately negative within the patients of A subgroup ($r = -0.681$; $p < 0.05$) and week within the patients of B subgroup ($r = -0.475$; $p < 0.05$). The term of treatment of A subgroup patients was 14.3 ± 0.4 days, and that of B subgroup patients it was a bit less, namely, 12.9 ± 0.5 days.

An important result of the therapy with additional use of fenspirid hydrochloride was determining the periods between the case when next COPD exacerbation occurs because it is the frequency of the disease exacerbation that predicts the disease. Within A subgroup this time was 10.3 ± 0.9 months, and within B subgroup it was 15.7 ± 1.1 months.

Thus, that usage of fenspirid hydrochloride hydrochloride in addition to complex therapy in cases of COPD accompanied with OA exacerbation favours reduction of the level of IL-1 β in blood serum, indicates decrease of systemic inflammations and favours duration of remission, improvement of the results in the treatment of patients with the comorbidity.

CONCLUSIONS

1. Concentration of IL-1 β in blood serum in COPD exacerbation patients is 14.6 times ($p < 0.001$) higher than that of healthy people.
2. Fenspirid hydrochloride added to basic therapy essentially decrease the level of IL-1 β in blood serum in compereeson to the cases when only basic remedy was used, favours reduction of the severity and intensity of systemic inflammations associated with increasing the duration of remission within this type of patients.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014.
2. L. García-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala et al. Comorbidity in patients with COPD in family practice. BMC Fam Pract., 2013. Jan 16; 14:11.
3. G.S. Khaymenova. Suchasnyy pidkhdid do profilaktyky zahostren' ta likuvannya khvorykh na khozl u poyednanni z osteoartrytom. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny :Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2016. T. 16. vypusk 2 (54). 192-195.
4. N.E. Blyum. Osobennosty tsytokynovoho balansu pry khronycheskom obstruktyvnom zabolevanny lehkykh. Russkyy medytsynskyy zhurnal, 2016. 22. 1620-1621.
5. M. M. Potiazhenko, N. O. Liulka, G. S. Khaymenova, T. V. Dubrovinska, Iu. V. Teslenko. Suchasni metody likuvannya ishemichnoi khvoroby sertsia Potyazhenko. VDNZU «UMSA». TOV «Firma» Tekhservis», 2016. 103.
6. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya vid 27 chervnya 2013 roku № 555 (zi zminamy nakaz vid 16.04.2014 № 270).
7. G.S. Khaymenova. Suchasni metodi terapiyi poednannoyi patologiyi. Materiali Vseukrayinskoyi naukovy-praktichnoyi konferentsiyi «Medichna nauka v praktiku ohoroni zdorov'ya», m. Poltava, 20 listopada 2015r. 32-33.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Galina S. Khaymenova

Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Ukrainian Medical Stomatological Academy",
Street Shevchenko, 23, 36011 city Poltava, Ukraine
e-mail.: g_haymenova@mail.ru

Received: 20.01.2017

Accepted: 12.05.2017

CLINICAL FACTORS RELATED TO POST-STROKE FATIGUE WITHIN THE FIRST 3 MONTH AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR EVENTS

KLINICZNE CZYNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO WYSTĘPOWANIA ZMĘCZENIA W CIĄGU PIERWSZYCH TRZECH MIESIĘCY OD OSTREGO EPIZODU MÓZGOWO-NACZYNIOWEGO (UDARU)

Iryna I. Delva, Mykhaylo Y. Delva, Volodymyr A. Poltorapavlov

HIGHER 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 rates of certain PSF domains within first 3 months after different acute cerebrovascular events (ACE) and identify clinical factors associated with each PSF domain.

Material and Methods: There were examined 285 patients (195 with ischemic strokes, 39 with hemorrhagic strokes and 51 with transient ischemic attacks (TIA)) consequently at hospital stay, in 1 month and in 3 months after ACE. Global PSF and certain PSF domains were measured by multidimensional fatigue inventory-20 scale.

Results: In 1 month and in 3 months after stroke, in comparison with TIA, it has been identified the significant prevalence of only such PSF aspects that are just related to physical activity (physical PSF and activity-related PSF). In multivariate logistic regression analysis the majority of clinical variables as for ischemic strokes (subtype, affected cerebral arterial region, affected cerebral hemisphere, recurrent stroke, post-stroke urinary tract infection, pyrexia, stroke severity according to NIHSS score) and for hemorrhagic strokes (affected cerebral hemisphere, stroke severity according to NIHSS score) were not significantly associated with any PSF domain at any time point after each ACE. On the other hand, in stroke patients it had been found reliable associations between risk of global PSF, activity-related PSF during hospital stay and presence of post-stroke pneumonia, between risk of global PSF, mental PSF in 1 months after stroke and MRS score, between risk of physical PSF in 3 months after stroke and MRS score.

Conclusion: Active prevention of post-stroke pneumonia and early post-stroke rehabilitation probably may be helpful for PSF prevention within first 3 months after stroke.

KEY WORDS: stroke, fatigue, dimensions, neurological factors.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 581-585

INTRODUCTION

Post-stroke fatigue (PSF) is a common and distressing syndrome for stroke survivors [1]. PSF predicts patients' death, disability and quality of life [2]. As known, PSF is multidomain entity which consist of different components such as physical, mental, emotional, so on [1]. PSF probably results from complex, poorly understood interactions between many phenomena such as biological, psychosocial, behavioral and others [3]. However, the understanding of PSF etiopathogenesis is limited, therefore hindering the development of strategies to manage this phenomenon [1]. To the best of our knowledge, up to now there has been no research on the neurological and functional determinants of certain PSF domains during acute and sub-acute periods of different acute cerebrovascular events (ACE). It is therefore necessary identify possible clinical variables associated with certain PSF aspect after different ACE.

THE AIM

The objectives of this study were to compare the rates of certain PSF domains within first 3 months after different ACE and identify clinical factors associated with each PSF domain.

MATERIAL AND METHODS

Initially we enrolled in the study 285 patients: 195 with ischemic strokes, 39 with hemorrhagic strokes and 51 with TIA. Patients were included in the study if they agreed to participate and were able to provide informed consent. Exclusion criteria were major medical illness that could cause secondary 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) [4], depressive and anxious disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale scores more than 10 for both pathologies) [5], impaired speech function to participate (severe dysphasia or dysarthria), impaired language or written ability to complete the study questionnaire, severe functional disabilities (modified Rankin scale (MRS) scores ≥ 4).

Patients' characteristics had been evaluated consequently in definite time points: at hospital stay, in 1 month and in 3 months after stroke. During the first post-stroke month 46 patients (32 with ischemic stroke, 7 with hemorrhagic stroke, and 7 with TIA) and during the next 2 months 33

Table 1. Frequencies of certain PSF domains during first 3 months after ACE

PSF domain	Time point after ACE onset		
	stay in hospital	1 month	3 month
global			
TIA, n (%)	6 (11,8%)	6 (13,6%)	5 (12,2%)*
ischemic stroke, n (%)	38 (19,5%)	34 (20,9%)	40 (28,8%)
hemorrhagic stroke, n (%)	7 (17,9%)	9 (28,1%)	8 (30,8%)
physical			
TIA, n (%)	5 (9,8%)	4 (9,1%)*	5 (12,2%)* **
ischemic stroke, n (%)	41 (21,0%)	39 (23,9%)	45 (32,4%)
hemorrhagic stroke, n (%)	8 (20,5%)	11 (34,4%)	9 (34,6%)
mental			
TIA, n (%)	6 (11,8%)	5 (11,4%)	6 (14,6%)
ischemic stroke, n (%)	36 (18,5%)	35 (21,5%)	42 (30,2%)
hemorrhagic stroke, n (%)	7 (17,9%)	8 (25,0%)	8 (30,8%)
motivational			
TIA, n (%)	5 (9,8%)	5 (11,4%)	5 (12,2%)
ischemic stroke, n (%)	37 (19,0%)	35 (21,5%)	41 (29,5%)
hemorrhagic stroke, n (%)	8 (20,5%)	10 (31,3%)	9 (34,6%)
activity-related			
TIA, n (%)	6 (11,8%)	4 (9,1%)* **	6 (14,6%)*
ischemic stroke, n (%)	42 (21,5%)	38 (23,3%)	46 (33,1%)
hemorrhagic stroke, n (%)	7 (17,9%)	10 (31,3%)	7 (26,9%)

* - significant difference ($p < 0,05$) by chi-square test in comparison with ischemic stroke patients.

** - significant difference ($p < 0,05$) by chi-square test in comparison with hemorrhagic stroke patients.

more patients (24 with ischemic stroke, 6 with hemorrhagic stroke and 3 with TIA) were dropped out due to different reasons. So, in 3 months after ACE we have examined 215 patients.

PSF was measured by self-report multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20) questionnaire which covers global, physical, mental, activity-related and motivational fatigue dimensions. A cut-off of 12 out of 20 for every subscale has been suggested for use with people with stroke [6].

For ischemic stroke patients we recorded clinical variables such as following: stroke subtype (non-lacunar – lacunar, according to TOAST criteria [7]), affected cerebral hemisphere (right – left), affected cerebral arterial region (carotid – vertebrobasilar), stroke severity according to NIHSS score, post-stroke functional disability according to MRS score, presence of acute post-stroke complications (pneumonia, urinary tract infections (UTI), pyrexia). For hemorrhagic stroke patients we recorded affected cerebral hemisphere, NIHSS and MRS scores, presence of post-stroke pneumonia, UTI, pyrexia.

Post-stroke pneumonia was diagnosed as inspiratory crackles and fever or radiographic evidence or purulent sputum [8]. The presence of UTI was defined as clinical signs of dysuria in combinations with significant leukocyturia (≥ 20 cells per visual field) [9]. Temperature $> 37.5^\circ\text{C}$

for more than 24 hours for which no cause has been identified was considered as pyrexia [8].

Continuous variables were represented as mean $\pm$ standard deviation and categorical data were represented by number (n) and percentage. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to analyze the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) of significant factors associated with patients with PSF. P-value less 0.05 was taken to indicate statistical significance. Statistical analysis were performed using SPSS 14.0 statistics software.

RESULTS

Patients' age ranged from 41 to 79 years ($63,1 \pm 8,7$ years). There were 137 (48,1%) males and 148 (51,9%) females.

As seen from table 1, at hospital stay patients with different ACE didn't have any significant distinction in rates of any PSF domain. Whereas at a later time it has been observed a significant increase of the risk of certain PSF domains in ischemic and hemorrhagic strokes patients in comparison with TIA patients.

In 1 month after diseases onset patients with ischemic strokes, in comparison with TIA, had more common physical PSF (OR, 3,25; 95% CI, 1,09-9,65; $p = 0,04$) and activity-related PSF (OR, 3,14; 95% CI, 1,06-9,33; $p = 0,04$).

Table II. Clinical and functional characteristics of stroke patients at the baseline

Ischemic stroke	subtype	non-lacunar	149 (76,4%)
		lacunar	46 (23,6%)
	affected arterial cerebral region	carotid	137 (70,3%)
		vertebrobasilar	58 (29,7%)
	affected cerebral hemisphere	right	78 (56,9%)
		left	59 (43,1%)
	recurrence	primary	157 (80,5%)
		secondary	38 (19,5%)
	complications	pneumonia	29 (14,9%)
UTI		30 (15,4%)	
pyrexia		32 (16,4%)	
NIHSS score		6,8±4,0	
Hemorrhagic stroke	affected cerebral hemisphere	right	21 (53,8%)
		left	18 (46,2%)
	complications	pneumonia	5 (12,8%)
		UTI	7 (17,9%)
		pyrexia	8 (20,5%)
	NIHSS score		8,8±3,7

Table III. Rates of MRS scores during first 3 months after ACE

Stroke type	MRS score	Time point after ACE		
		stay in hospital	1 month	3 month
ischemic	0	5 (2,6%)	33 (20,2%)	45 (32,4%)
	1	39 (20,0%)	53 (32,5%)	46 (33,1%)
	2	91 (46,7%)	57 (35,0%)	38 (27,3%)
	3	60 (30,7%)	20 (12,3%)	10 (7,2%)
hemorrhagic	0	3 (7,5%)	5 (15,6%)	7 (26,9%)
	1	6 (15,4%)	14 (43,8%)	10 (38,5%)
	2	15 (38,5%)	8 (25,0%)	8 (30,8%)
	3	15 (38,5%)	5 (15,6%)	1 (3,8%)

Even after adjusting for age, gender and MSR score, these differences were still present as for physical PSF (OR, 1,76; 95% CI, 1,15-2,69; $p=0,001$) as well as for activity-related PSF (OR, 1,62; 95% CI, 1,08-2,42; $p=0,02$). Patients with hemorrhagic strokes had higher risk of activity-related PSF than patients with TIA (OR 4,65; 95% CI, 1,31-16,59; $p=0,02$), but after adjusting for age, gender and MRS score this risk was no longer significant.

In 3 months after ischemic stroke some PSF domains were significant more frequently than after TIA: global PSF (OR, 2,85; 95% CI, 1,04-7,79; $p=0,04$), physical PSF (OR, 3,38; 95% CI, 1,24-9,18; $p=0,02$) and activity-related PSF (OR, 2,82; 95% CI, 1,11-7,19; $p=0,03$). In the same manner, patients with hemorrhagic stroke had more often physical PSF (OR, 4,02; 95% CI 1,13-14,33; $p=0,03$) than patients with TIA. But after adjusting for age, gender and MRS score all of these differences disappeared regardless of the stroke type.

In patients with hemorrhagic strokes univariate logistic regression analysis did not reveal any association between any PSF domain at all time points within first 3 months after disease onset and all analyzed stroke characteristics: affected hemisphere, presence of post-stroke pneumonia, UTI and pyrexia, NIHSS score. Maybe, relatively small group of patients with hemorrhagic stroke included in our study can't identify possibly available but weak statistical regularities.

Univariate logistic regression analysis showed that any PSF domain at any time point after ischemic stroke was not significantly associated with stroke subtype (non-lacunar – lacunar), region of affected cerebral circulation (carotid – vertebrobasilar), affected hemisphere (right – left), stroke recurrence (first ever – recurrent), presence of UTI and pyrexia, NIHSS and MRS scores. However, during hospital stay acute post-stroke pneumonia was significantly associated with increased risk of global PSF (OR, 2,59; CI, 1,09-6,18; $p=0,03$) and activity-related PSF (OR, 2,66; CI, 1,14-6,20;

$p=0,02$). It is important that the last associations were still present even after adjusting for ischemic stroke subtype, location, recurrence, NIHSS and MRS scores, presence of post-stroke UTI and pyrexia – OR 2,60 (CI, 1,05-6,44; $p=0,04$) and OR 2,63 (CI, 1,08-6,38; $p=0,03$), respectively.

During hospital stay, in the combined group of patients with ischemic and hemorrhagic strokes even after adjusting for affected hemisphere, UTI and pyrexia, NIHSS and MRS scores acute post-stroke pneumonia was significantly associated with increased risk of global PSF (OR, 2,76; CI, 1,25-6,12; $p=0,01$), physical PSF (OR, 2,77; CI, 1,27-6,02; $p=0,01$) and activity-related PSF (OR, 3,12; CI, 1,45-6,74; $p=0,01$).

During hospital stay there were no significant associations between the rates of any PSF domain and MRS score in ischemic stroke patients, in hemorrhagic stroke patients and in both groups together.

Univariate logistic regression analysis showed that in 1 month after ischemic stroke the MRS score increment of 1 point was significantly associated with higher risk of global PSF (OR, 2,01; CI, 1,29-3,13; $p=0,002$), physical PSF (OR, 1,93; CI, 1,28-2,91; $p=0,002$), mental PSF (OR, 1,76; CI, 1,15-2,69; $p=0,01$) and activity-related PSF (OR, 1,62; CI, 1,08-2,42; $p=0,02$). After adjusting for ischemic stroke subtype, stroke location and stroke recurrence, these associations were still significant for global PSF (OR, 1,92; CI, 1,18-3,13; $p=0,01$), physical PSF (OR, 1,84; CI, 1,17-2,98; $p=0,01$) and mental PSF (OR, 1,69; CI, 1,05-2,70; $p=0,03$). In the same way, in 3 months after ischemic stroke the MRS score increment of 1 point was significantly associated with higher risk of global PSF (OR, 1,57; CI, 1,05-2,34; $p=0,03$), physical PSF (OR, 1,61; CI, 1,09-2,37; $p=0,02$), mental PSF (OR, 1,60; CI, 1,08-2,38; $p=0,02$) and activity-related PSF (OR, 1,56; CI, 1,06-2,29; $p=0,03$), but after adjusting for ischemic stroke subtype, stroke location and stroke recurrence, these associations were still significant only for physical PSF (OR, 1,54; CI, 1,03-2,30; $p=0,04$).

Univariate logistic regression analysis didn't reveal any associations between MRS score and rates of any PSF domain in 1 month as well as in 3 months after hemorrhagic stroke. Maybe, comparatively small group of hemorrhagic stroke patients made it impossible to identify probably available but weak statistical regularities between degree of functional disability and frequencies of some PSF domains. However, in combined group of patients with ischemic and hemorrhagic strokes the MRS score increment of 1 point was significantly associated with increased rates of global PSF (OR, 1,69; CI, 1,15-2,46; $p=0,01$), physical PSF (OR, 1,66; CI, 1,16-2,38; $p=0,01$) in 1 month after diseases onset; in the same manner, the MRS score increment of 1 point was significantly associated with increased rates of global PSF (OR, 1,48; CI, 1,02-2,14; $p=0,04$), physical PSF (OR, 1,51; CI, 1,06-2,17; $p=0,02$), mental PSF (OR, 1,51; CI, 1,05-2,17; $p=0,03$), activity-related PSF (OR, 1,47; CI, 1,03-2,11; $p=0,03$) in 3 months after diseases onset.

DISCUSSION

So, in 1 month and in 3 months after stroke, in comparison with TIA, we can see the significant prevalence of only such

PSF aspects that are just related to physical activity. Possibly this phenomenon may be determined in some degree by post-stroke functional limitations whereas TIA don't have any neurological deficit. However, in the study with higher levels of PSF even in minor stroke patients without neurological impairment than in patients with TIA it has been suggested that PSF has a central origin and presence of a brain lesion might be of importance [10].

According to systematic review devoted to associated factors with PSF, ischemic and hemorrhagic strokes appeared to have much the same impact on PSF in all 10 included studies [2]. However, majority of these 10 studies often focused on heterogeneous groups with a high proportion of ischemic stroke patients (as well as in our study) and thus a low proportion of hemorrhagic stroke patients; this disproportion to some extent might have influenced the statistical significance of the results. But in our study it was hard enough to form a homogeneous group of hemorrhagic stroke patients on the basis of rather strict exclusion criteria.

In our study all clinical characteristics of ischemic stroke as well as hemorrhagic stroke, except pneumonia, were not predictive of any PSF domain at any time point within first 3 months after diseases onset. Probably, pneumonia causes or increases global and physical PSF (at least partially) via various factors, such as hyperthermia, electrolytes shift, respiratory insufficiency, pulmonary circulation impairment, so on [11]. In literature there are controversial data regarding connections between stroke clinical features and PSF as whole entity. In the systematic review of factors associated with PSF, the stroke etiology was not correlated with PSF in all 4 included studies as well as stroke side was not linked to PSF in all 17 included studies [2]. On the other hand, the authors of systematic review underscore conflicting data on the other stroke characteristics as PSF risk factors: 6 studies found direct relationships between stroke severity and PSF, but in 16 other studies this pattern was not found; at least one other previous stroke was significantly associated with PSF in 4 studies, but not in 14 studies [2]. According to above mentioned systematic review in 11 studies it has not been discovered any connection between stroke site and PSF [2]. However, it should be noted studies have shown relationships between PSF and posterior strokes [12], between PSF and basilar infarcts [13], and this phenomenon was explained by the lesion of ascending activating reticular formation in brainstem [14].

Generally, literature data about post-stroke functional status and PSF are quite contradictory. Systematic review of factors that contribute to PSF identified 25 studies in which PSF was associated with greater disability and dependency, though this association was not detected in other 15 studies [2]. PSF and post-stroke disability can interact and mutually influence each other through multiple ways. PSF might result from a difference between greater effort produced by the patient and the actual motor output by paretic muscles [15, 16], inability to activate normal motor patterns may cause poor biomechanical efficiency and increased energy demand [17]. On the other hand, PSF is an

independent contributor to post-stroke disability, maybe through the various behavioral effects, so the successful early management of PSF might be an important step in post-stroke rehabilitation [18].

CONCLUSIONS

1. In 1 month and in 3 months after strokes, in comparison with TIA, it has been identified significant higher rates of PSF domains which are just related to physical activity (physical PSF and activity-related PSF). 2. During hospital stay in stroke patients among all studied clinical factors only acute post-stroke pneumonia significantly contributes to global and activity-related PSF. 3. The MRS score increment of 1 point was significantly associated with significant higher risk of global and mental PSF in 1 month after stroke and with significant higher risk of physical PSF in 3 months after stroke.

Future investigations in this field should be directed toward identification of clinical and neurological factors associated with general PSF as well as with certain PSF domains during later post-stroke periods.

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

- Nadarajah M, Goh T. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management. *Top Stroke Rehabil.* 2015; 22: 208-20.
- Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Henon H. Factors associated with poststroke fatigue: a systematic review. *Stroke Res Treat.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/347920>.
- 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.
- Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
- Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
- Smets E, Garssen B, Bonke B, Dehaes J. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39: 315-25.
- Adams J, Bendixen B, Kappelle L, Kappelle L, Biller J, Love B, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24 (1):35-41.
- Davenport R, Dennis M, Wellwood I, Warlow C. Complications after acute stroke. *Stroke.* 1996;27:415-20.
- Audebert H, Rott M, Eck T, Haderl R. Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis. *Stroke.* 2004;35:2128-33.
- Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell P. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke.* 2009;40:757-61.
- Дельва МЮ, Вахненко АВ, Моїсєєва НВ, Дельва ІІ. Постінсультні пневмонії: сучасні принципи менеджменту (огляд літератури). *Міжнародний неврологічний журнал.* 2015;6(76):75-182.
- Kutlubaev M, Shenkin S, Farrall A, Duncan F, Lewis S., Greig C, et al. CT and clinical predictors of fatigue at one month after stroke. *Cerebrovasc Dis extra.* 2013;3(1):26-34.
- Naess H, Nyland H, Thomassen L, Aarseth J, Myhr K. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(4):245-50.
- Staub F, Bogousslavsky J. Post-stroke depression or fatigue? *Eur Neurol.* 2001;45(1):3-5.
- Kuppuswamy A, Clark E, Turner I, Rothwell J, Ward N. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? *Brain.* 2015;138(1):136-48.
- Lerdal A, Bakken L, Rasmussen E, Beiermann C, Ryen S, Pynnten S, et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke. *Disabil Rehabil.* 2011;33:334-42.
- 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;312:138-141.
- Mandliya A, Das A, Unnikrishnan J, Amal M, Sarma P, Sylaja P. Post-stroke fatigue is an independent predictor of post-stroke disability and burden of care: a path analysis study. *Top Stroke Rehabil.* 2016;23(1):1-7.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Delva Mykhaylo

Chornovil str. 2b, apt. 229, 36003 Poltava, Ukraine
tel.: +38066-7326385.
e-mail: delwa@mail.ru

Received: 10.02.2017

Accepted: 22.05.2017

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ДО УМОВ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ПРОФЕСІЙНО ОБУМОВЛЕНОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

PATHOGENIC FACTORS OF REGULATORY MECHANISMS OF ORGANISM ADAPTATION TO CONDITIONS WITH A HIGH LEVEL OF PSYCHOEMOTIONAL LOAD

Оксана В. Горша, Василь І. Горша

МОЗ УКРАЇНИ, ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ УКРАЇНИ", ОДЕСА, УКРАЇНА

Oksana V. Gorsha, Vasily I. Gorsha

MOH, UKRAINE STATE ENTERPRISE "UKRAINIAN RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE OF TRANSPORT, MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE", ODESSA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступ: Актуальність проблеми визначається значенням впливу стресогенних умов середовища на працівників операторського контингенту, адже погіршення їх здоров'я та самопочуття є чинником аварійно небезпечних ситуацій. Проте пошуки ранніх діагностичних маркерів формування захворювань, з метою їх попередження, залишаються складним завданням.

Мета полягала у встановленні найбільш значимих (серед вивчених) патогенетичних чинників стану регуляторних механізмів адаптації організму осіб з високим рівнем професійно обумовленого психоемоційного навантаження.

Матеріали та Методи: Матеріалом дослідження були результати обстеження операторів транспорту (114 професійних водіїв міського пасажирського електротранспорту) та 27 людей, які не мали високого рівня професійно обумовленого психоемоційного навантаження. Методи дослідження: загальноклінічні; психологічні (оцінка психоемоційної стійкості, рівня гніву, тест життєстійкості за С. Мадді, шкала благополуччя ВООЗ, шкала депресії Бека); лабораторні (лейкограма; цитохімічні (вміст сумарних катехоламінів крові); біохімічні (рівень кортизолу слини); інструментальні (кардіоінтервалографія); визначення клітинних адаптаційних реакцій; математичні.

Результати: Факторним аналізом проаналізовано загальну сукупність даних обстеження – 33 показники дослідження, що характеризували стан здоров'я за самооцінкою та патогенетичних (психоемоційних, поведінкових, вегетативних, нейрогуморальних, імунних та клітинних) чинників регуляторних механізмів адаптації операторів до умов праці з високим психоемоційним напруженням. Результати встановили, що основними патогенетичними механізмами адаптації у водіїв пасажирського електротранспорту можна вважати чотири основних фактори: інтегральний стан механізмів вегетативної регуляції з переважанням трофотропних впливів парасимпатичного відділу; мобілізуючий вплив симпатичного відділу нервової системи на регуляторні механізми адаптації та рівень централізації управління серцевим ритмом; стан регуляції системної гемодинаміки; самопочуття та рівень депресії на поточний період.

Висновок: Факторним аналізом сформовано структури показників, які можна вважати вираженням основних патогенетичних механізмів регуляторних механізмів адаптації до умов праці з високим рівнем психоемоційного напруження у водіїв пасажирського електротранспорту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: адаптація, патогенетичні механізми, психоемоційне напруження, оператори транспорту.

ABSTRACT

Introduction: The urgency of the issue is determined by the value of the stress impact of environmental conditions on workers of the operator personnel contingent, because the deterioration of their health and well-being is a factor in dangerous situations. However, the search for early diagnostic markers forming diseases, with a view to their prevention, is still a challenge.

The aim was to establish the most important (among studied) pathogenetic factors of status of regulatory mechanisms of adaptation of individuals with a high level of psychoemotional load that is conditional upon profession.

Materials and Methods: The research is based on the results of the survey of transport operators (114 professional drivers of city passenger electrotransport) and 27 people who had high-level of mental and emotional load due to professional conditions. Research methods: general clinical; psychological (evaluation of psycho-emotional stability, level of anger, S. Muddy viability test, WHO well-being scale; Beck depression self-rating scale). laboratory (leukogram; cytochemical (the total amount of catecholamines blood); biochemical (cortisol saliva); instrumental (cardiointervalography); determination of the cellular adaptive responses; mathematic.

Results: The common data set survey was analyzed by factor analysis— 33 survey criteria, that showed status of health and pathogenic (emotional, behavioral, autonomic, neurohumoral, immune, and cellular) factors of regulatory mechanisms of adaptation of operators to conditions of high psycho-emotional stress.

The results established that the main pathogenetic mechanisms of adaptation in drivers of passenger electric transport is possible to consider by four main factors: the integrated mechanisms of autonomic regulation with a predominance of trophotropic effects of parasympathetic; mobilizing influence of the sympathetic nervous system in regulatory

mechanisms of adaptation and the level of centralization of heart rate control; state of regulation of systemic hemodynamics, mental health and level of depression for the current period.

Conclusion: By factor analysis the framework of indicators was formed and they can be considered as the expression of the major pathogenetic mechanisms of regulatory mechanisms of adaptation to conditions with a high level of emotional stress in drivers of passenger transport.

KEY WORDS: adaptation, pathogenic mechanisms, emotional stress, transport operators.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 586-591

ВСТУП

Серед інших чинників складних умов життєдіяльності найбільшу частку та соціальне значення складають умови праці, особливо серед операторських професій [1, 2]. Характер праці операторів (зокрема – водіїв пасажирських транспортних засобів), окрім інших несприятливих чинників, визначається високою нервово-емоційною напругою, адже водій керує складним механізмом та відповідає за життя та безпеку пасажирів [3 – 5]. Нервово-емоційне перенапруження у поєднанні з гіпокінезією різко збільшує вірогідність виникнення у водіїв життєво-небезпечних захворювань нервової системи, серця та судин [3 – 6].

Актуальність проблеми, передусім, визначається наслідками впливу стресогенних умов середовища на працівників операторського контингенту, адже погіршення їх здоров'я та самопочуття є чинником аварійно небезпечних ситуацій [2 – 4]. Проте пошуки ранніх діагностичних маркерів формування захворювань (зокрема, професійно-обумовлених), з метою їх попередження, залишаються складним завданням, що і стало основою для проведення даного дослідження.

Робочою гіпотезою даного дослідження було припущення, що умови праці з високим рівнем професійно обумовленого психоемоційного навантаження можуть служити чинником погіршення здоров'я, порушень стану та механізмів регуляції адаптації, впливаючи на етіологію та патогенез захворювань у працюючих.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета представленого фрагменту дослідження полягала у встановленні найбільш значимих (серед вивчених) патогенетичних чинників стану регуляторних механізмів адаптації у осіб з високим рівнем професійно обумовленого психоемоційного навантаження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом дослідження були результати обстеження операторів транспорту (контингент професійних водіїв міського пасажирського електротранспорту), які відносяться до категорії умовно здорових людей працездатного віку і підлягають тривалому та комплексному впливу стресогенних й інших несприятливих умов виробничого середовища.

Обстежено 114 водіїв міського пасажирського електротранспорту, які склали основну групу (вибірку). Критеріями залучення в дослідження стали: професійний стаж оператора транспортних засобів (у нашому випадку – водії пасажирського міськелектротранспорту) та відсутність гострих захворювань і загострення хронічної патології. Контрольною групою слугували 27 людей, які теж працювали, проте не мали на робочому місці високого рівня професійно обумовленого психоемоційного навантаження. За статтю і середнім віком основна і контрольна групи були зіставні.

Методи дослідження: загальноклінічні (серед яких включено до дослідження – визначення ЧСС та АТ (САТ, ДАТ та ПАТ) офісним методом); психологічні (оцінка психоемоційної стійкості в екстремальних умовах (за методикою Псядло Е.М. [7])) , оцінка рівня гніву, тест життєстійкості за С. Мадді, шкала благополуччя ВООЗ, шкала депресії Бека); лабораторні (лейкограма периферичної крові; цитохімічні (вміст сумарних катехоламінів крові за методом Коломойця М.Ю. [8]); біохімічні (визначення імуноферментним аналізом вечірнього та вранішнього рівнів кортизолу в слині); інструментальні методи оцінки вегетативного регулювання (за даними варіабельності ритму серця); визначення клітинних адаптаційних реакцій та загального стану адаптації за даними лейкограм; математичні (систематизація, кодування даних, методи варіаційної і багатомірної статистики).

Встановлення основних патогенетичних чинників формування порушень механізмів регуляції адаптації у водіїв автомобільного транспорту проведено багатовимірним факторним аналізом, який дозволяє на основі об'єктивно існуючих кореляційних взаємозв'язків ознак виявляти приховані узагальнюючі характеристики структури досліджуваних об'єктів і їх властивості у вигляді виділення головних факторів з визначенням вагових коефіцієнтів і місця в структурі досліджуваного об'єкта. Виділені фактори (сукупності показників дослідження) можна вважати основними патогенетичними елементами (патофізіологічними, патогенетичними механізмами) об'єкта дослідження (механізмів регуляції адаптації) [9].

Обробка даних дослідження виконувалася за допомогою програмного продукту STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фірма StatSoft, США).

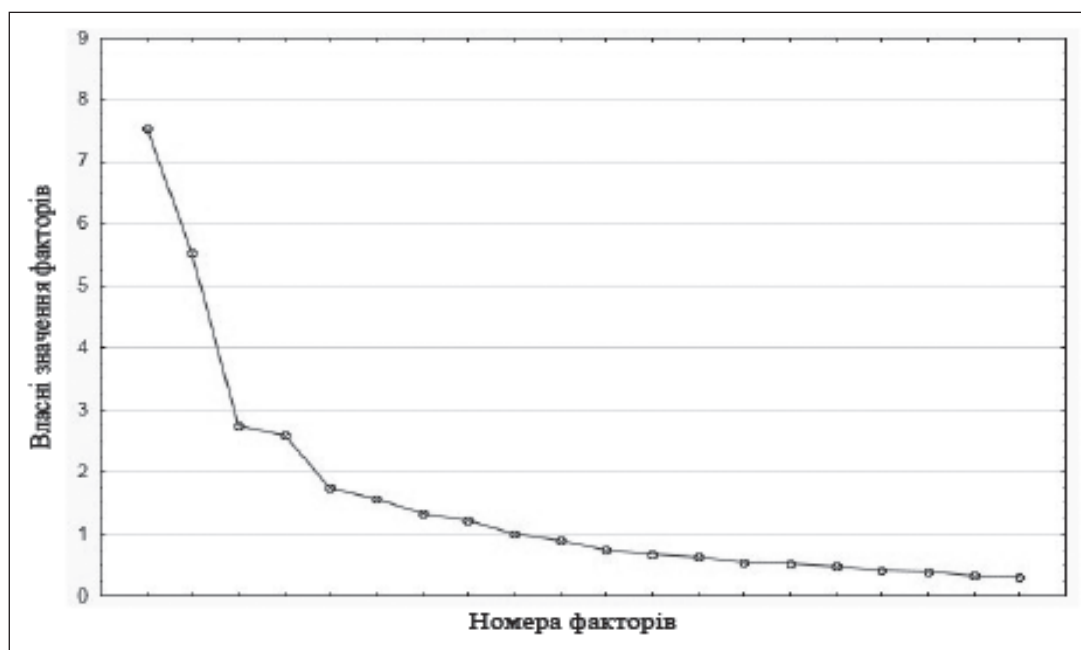


Рис. 1. Графік власних значень факторів, сформованих в об'єкті дослідження (вся вибірка, $n = 114$, $v = 33$)

За організацією методології дослідження відповідає положенням Консенсусу з біомедичної етики та було проведено з дотриманням принципів доказової медицини. Комісією з біоетики ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» порушення цих положень не виявлено.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Передусім були визначені загальні патогенетичні закономірності (особливості) механізмів регуляції адаптації організму у водіїв автомобільного транспорту пасажирського електротранспорту. Для цього вся сукупність даних обстеження цих водіїв була представлена цільним об'єктом дослідження, який включав значення 33 показників дослідження ($v=33$), що характеризували психоемоційний стан, світоглядно-поведінкові реакції, нервові (вегетативні і гормональні) механізми регуляції адаптації та клітинні адаптаційні реакції у водіїв пасажирського електротранспорту.

Для виявлення загальних особливостей патогенетичних механізмів формування порушень адаптації у водіїв пасажирського електротранспорту був проведений факторний аналіз. Число значущих чинників в описі механізмів регуляції адаптації у обстежених водіїв визначали за критерієм Кеттла. Для цього будували графік власних значень факторів (графік «кам'янистого осипу») (рис. 1).

З представленого малюнка видно, що для опису об'єкта дослідження досить чотирьох факторів.

Результати факторного аналізу у вигляді сформованої структури факторів об'єкта дослідження представлені в табл. 1. У наступній таблиці (табл. 2) подане узагаль-

нене патофізіологічне трактування виділених факторів. В рамках кожного фактора значимість відібраних для аналізу показників дослідження визначається величиною факторного навантаження – часткою загальної дисперсії (ЗД) (табл. 1). Тому в табл. 2 значущі показники у формуванні факторів розміщені в порядку їх зменшення за величиною факторного навантаження.

З представлених таблиць випливає, що 1-й фактор (22.8% ЗД) був складений показниками стану парасимпатичного відділу ВНС і активності автономних механізмів регуляції (саморегуляції) – HF, pNN50, SDNN, RMSSD. Цей фактор був названий «Інтегральний стан механізмів вегетативної регуляції з переважанням трофотропних впливів парасимпатичного відділу».

2-й фактор (16.8% ЗД) складений показниками стану симпатичного відділу і активності центрального контуру регулювання – ІНРС, АМо, LF і названий «Мобілізуючий вплив симпатичного відділу нервової системи на механізми регуляції адаптації та рівень централізації управління серцевим ритмом».

В 3-й фактор (8.30% ЗД) увійшли показники стану гемодинаміки обстежених – АТ систолічний, АТ діастолічний, ЧСС. Цей фактор описував «Стан регуляції гемодинаміки».

4-й фактор (7.88% ЗД) сформований показниками психоемоційного стану водіїв і загального стану адаптації – шкала благополуччя, стан адаптації, шкала депресії. Він названий «Самопочуття та рівень депресії на поточний період».

5-й фактор (5.31% ЗД) складений показниками світогляду водіїв – прийняття ризику, контроль. Фактор характеризував «Активність життєвої позиції та схильність до ризику».

Таблиця І. Результати факторного аналізу (факторні навантаження) у водіїв пасажирського електротранспорту в цілому по вибірці (n=114, v=33)

Показники	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6	Фактор 7	Фактор 8	Фактор 9
Стать	0.140	-0.085	-0.107	0.047	0.040	-0.064	-0.044	-0.835	0.082
АТ систолічний	0.101	-0.057	0.916	0.168	0.045	0.076	0.012	0.062	0.019
АТ діастолічний	0.013	-0.050	0.867	0.174	0.038	0.085	0.123	0.021	0.090
ЧСС	0.105	-0.007	0.818	0.072	0.101	-0.028	-0.332	0.014	0.004
Шкала благополуччя	-0.095	0.141	0.061	-0.853	0.054	0.061	0.028	0.142	0.111
Втома після зміни	0.129	0.053	-0.205	-0.581	-0.087	0.063	0.557	0.187	0.033
Порушення сну	-0.015	0.174	0.078	-0.140	0.098	0.085	0.833	0.031	0.021
Психоемоційна стійкість	-0.200	0.050	-0.258	-0.673	-0.354	-0.162	0.215	0.012	-0.077
Шкала гніву	0.353	0.014	0.144	0.635	0.273	0.000	-0.050	0.025	0.370
Шкала депресії	0.140	0.041	0.190	0.799	-0.004	-0.185	-0.057	0.061	0.080
Залученість	-0.174	0.215	-0.217	-0.610	-0.271	0.031	0.123	-0.146	0.086
Контроль	-0.155	0.013	-0.127	-0.382	-0.779	-0.076	0.025	0.161	-0.114
Прийняття ризику	0.133	0.245	0.063	-0.102	0.826	0.107	0.082	0.077	0.154
RR	0.155	-0.214	-0.123	0.359	-0.033	-0.322	-0.135	0.375	0.389
SDNN	0.796	0.019	0.155	0.045	0.192	0.080	0.084	-0.109	-0.010
RMSSD	0.783	0.060	-0.091	0.144	0.091	-0.139	-0.203	-0.054	0.244
pNN50	0.835	0.128	0.023	0.264	-0.037	0.073	0.111	0.030	0.098
AMo	0.215	0.904	-0.042	-0.013	0.048	0.162	0.133	0.014	-0.026
VLF	0.263	-0.664	0.099	0.267	-0.039	-0.048	-0.002	-0.222	-0.041
LF	0.327	0.832	-0.007	-0.111	0.076	0.219	0.163	-0.086	-0.058
HF	0.845	0.180	0.131	0.100	0.039	0.123	-0.038	-0.021	-0.042
lnPC	0.129	0.921	-0.036	-0.058	0.052	0.140	0.156	-0.002	-0.004
Кортизол уранці	0.080	0.339	0.252	-0.505	0.214	0.047	0.154	-0.131	0.319
Кортизол увечері	0.054	0.019	0.144	0.110	0.249	0.421	-0.136	0.074	0.647
Катехоламіни	0.141	-0.041	0.067	-0.282	0.060	0.014	0.060	-0.170	0.795
Лейкоцити	-0.265	-0.093	-0.062	-0.432	0.335	-0.393	-0.063	-0.187	0.075
Еозинофіли	0.270	-0.092	-0.130	0.180	0.128	0.592	-0.005	0.170	0.082
Нейтрофіли	0.087	-0.348	-0.157	0.281	0.027	-0.765	-0.127	0.168	-0.215
Лімфоцити	-0.067	0.384	0.190	-0.256	-0.053	0.750	0.130	-0.168	0.133
Моноцити	-0.057	-0.286	-0.020	0.077	-0.167	-0.580	0.183	-0.130	0.176
AP по Л.Х.Гаркаві	-0.011	0.056	-0.178	-0.628	0.244	-0.125	0.233	0.107	0.495
Стан адаптації	-0.146	0.223	-0.077	-0.827	-0.031	0.117	0.306	-0.035	0.177
Самооцінка здоров'я	-0.015	0.202	-0.147	-0.275	-0.044	-0.108	0.768	-0.064	-0.037
ВЗФ	7.54	5.53	2.74	2.60	1.75	1.57	1.32	1.22	1.00
Частка в ЗД, %	22.84	16.76	8.30	7.88	5.31	4.75	4.01	3.70	3.04

Примітка. ВЗФ – власне значення фактора, ЗД – загальна дисперсія. Жирним шрифтом виділені показники, що є головними в формуванні відповідного фактора. Загальна пояснена всіма факторами дисперсія дорівнює 76.6%

В 6-й фактор (4.75% ЗД) увійшли показниками загального аналізу крові – нейтрофіли, лімфоцити, котрі описували «Клітинні реакції специфічного імунітету та активність фагоцитозу».

7-й фактор (4.01% ЗД) сформований показниками самооцінки стану здоров'я – порушення сну, самооцінка здоров'я, що характеризували «Стан здоров'я та регуляція біоритму».

8-й фактор (3.70% ЗД) представлений тільки одним показником – стать і названий «Гендерні особливості».

9-й фактор (3.04% ЗД) також представлений одним показником – рівнем катехоламінів. Цей фактор характеризував «Стан регуляторно-метаболічного обміну нейромесенджерів симпатичної нервової системи».

В описі фактурної структури об'єкта дослідження принципове значення мають ті чинники, які в сумі

Таблиця II. Факторна структура показників дослідження стану адаптаційних систем у водіїв пасажирського електротранспорту в цілому по вибірці (n=114, v=33)

Номер фактора	Власне значення фактора	Частка в ЗД, %	Показники, що склали фактори	Назва фактору
I	7.54	22.84	HF pNN50 SDNN RMSSD	Інтегральний стан механізмів вегетативної регуляції з переважанням трофотропних впливів парасимпатичного відділу
II	5.53	16.76	lnHPC AMo LF	Мобілізуючий вплив симпатичного відділу нервової системи на механізми регуляції адаптації та рівень централізації управління серцевим ритмом
III	2.74	8.30	АТ систолічний АТ діастолічний ЧСС	Стан регуляції гемодинаміки
IV	2.60	7.88	Шкала благополуччя Стан адаптації Шкала депресії	Самопочуття та рівень депресії на поточний період
V	1.75	5.31	Прийняття ризику Контроль	Активність життєвої позиції та схильність до ризику
VI	1.57	4.75	Нейтрофіли Лімфоцити	Клітинні реакції специфічного імунітету та активність фагоцитозу
VII	1.32	4.01	Порушення сну Самооцінка здоров'я	Стан здоров'я та регуляція біоритму
VII	1.22	3.70	Стать	Гендерні особливості
IX	1.00	3.04	Катехоламіни	Стан регуляторно-метаболічного обміну нейромесенджерів симпатичної нервової системи
<i>Примітка.</i> Жирним шрифтом виділені фактори, які у сумі описують більше 50% ЗД.				

складають 50% ЗД. У нашому випадку основними патогенетичними механізмами формування порушень адаптації у водіїв пасажирського електротранспорту можна вважати інтегральний стан механізмів вегетативної регуляції з переважанням трофотропних впливів парасимпатичного відділу; мобілізуючий вплив симпатичного відділу нервової системи на регуляторні механізми адаптації та рівень централізації управління серцевим ритмом; стан регуляції системної гемодинаміки; самопочуття та рівень депресії на поточний період.

Контрольна група працівників за структурою факторів тих же показників значно відрізнялася від описаних вище структур і характеризувалася балансом вегетативної регуляції і активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, станом здоров'я за самооцінкою обстежених в поєднанні з їх поведінковими реакціями (1-й фактор), видом АР по Л.Х.Гаркаві (2-й фактор) та рівнем пристосувальних реакцій за показником ІНРС (3-й фактор).

ДИСКУСІЯ

Узагальнюючи та обговорюючи отримані результати можна стверджувати, що окрім відмінностей за середніми значеннями показників також виявлялися різні взаємодії цих показників, а значить, і різний внесок відповідних патофізіологічних чинників в формуван-

ня порушень механізмів регуляції адаптації. Це свідчить про вплив інших чинників та неоднозначність адаптаційних реакцій у різні періоди роботи. Можна стверджувати, що така періодизація і роль окремих регуляторних систем при психоемоційних навантаженнях у працюючих на транспорті описана вперше.

Отримані нами результати доповнили існуючі уявлення про загальні патофізіологічні механізми розвитку порушень адаптації у водіїв пасажирського електротранспорту.

ВИСНОВК

Таким чином, у просторі використаних показників дослідження (v = 33) факторним аналізом сформовані структури показників, які можна вважати вираженням основних патогенетичних механізмів формування порушень адаптації до умов праці з високим рівнем психоемоційного напруження у водіїв пасажирського електротранспорту. Такими можна вважати інтегральний стан механізмів вегетативної регуляції з переважанням трофотропних впливів парасимпатичного відділу; мобілізуючий вплив симпатичного відділу нервової системи на регуляторні механізми адаптації та рівень централізації управління серцевим ритмом; стан регуляції системної гемодинаміки; самопочуття та рівень депресії на поточний період.

Дослідження виконане в межах науково-дослідної роботи ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» «Наукове обґрунтування та розробка медико-соціальних заходів по зниженню аварійності та важкості наслідків дорожньо-транспортного травматизму» (№ держреєстрації 0112U007442). Фрагмент науково-дослідної роботи, присвячений комплексному обстеженню водіїв міського електротранспорту, виконаний безпосередньо авторами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chernov SYu, Batishcheva GA, Lavlinskaya LI. Influence of labor conditions on persons of operator occupations. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2011;10(4):961-969.
2. Kalnysh VV, Pyshnov HYu, Doroshenko MM. Psychical and physiologic peculiarities of reliability of operator activity of persons being under the same functional conditions. *Ukrainskyy zhurnal z problem medytsyny pratsi* 2009;2(18):51-58.
3. Lyulko OM, Malysheva OO. Medical aspects of safety of activity on transport. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny* 2012;3:51-54.
4. Lisobey VA. *Zabolevaemost rabotnikov transporta : monografiya. [Morbidity of transport workers. Monograph]*. Odessa, Chernomor, 2005, 260 p.
5. Mazhbits YeG. *Gigiena truda i otsenka professionalnogo riska dlya zdorovya zhenshin-voditeley gorodskogo passazhirskogo elektrotransporta. [Occupational hygiene and evaluation of professional risk for the health of women-drivers of municipal passenger transport]*. Abstract of thesis for Candidate of medical sciences degree. Volgograd, 2006, 21 p.
6. Shchulipenko LI, Gorsha OV. Physiopathology features of the formed classes of dysregulation states for drivers of motor transport. *Journal of Health Sciences* 2013;3(11):381-390.
7. Psyadlo EM. Methods for determination of perceptive and imaginative qualities of operators. *Visnyk morskoi medytsyny* 2009;3:9-13.
8. Kolomoets MYu, Fediv OI, Andrusyak OV. et al. Suchasna diahnostyka ta korektsiya porushen metabolichnoi, hemokougulyatsiynoi lanok homeostazu ta morfo- funktsionalnoho stanu erytrotytiv pry patolohii vnutrishnikh orhaniv u khvoroho riznoho viku: Metod. rekomendatsii. [Modern diagnosis and correction of disorders of metabolic, hemocoagulation parts of homeostasis and morphofunctional condition at pathology of internal organs in patients of different age. Method. recommendations]. *Bucovinian State Medical Academy. Chernivtsi*. 2000, 27 p.
9. Mintser OP, Voronenko YuV, Vlasov VV. *Obroblennya klinichnykh i eksperymentalnykh danykh u medytsyni: navchalnyy posibnyk dlya studentiv. [Processing of clinical and experimental data in medicine. A manual]*. Kyiv, Vyshcha shkola, 2003, 350 p.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Оксана Горша

ДП «Український НДІ медицини транспорту», МОЗ України
вул. Слобідська, 60, 65006 Одеса, Україна
тел.: +380679810776
e-mail: gorshao@mail.ru

Надіслано: 17.02.2017

Затверджено: 1.06.2017

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФЕНОМЕНОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ

PECULIARITIES OF CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL PHENOMENOLOGY OF CHRONIC NEUROPATHIES

Александр А. Белов, Татьяна П. Рисинец, Елена Ф. Шкондина, Ирина С. Потоцкая
ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА, ВИННИЦА, УКРАИНА

Olexandr O. Belov, Tetiana P. Rysynets, Elena F. Shkondina, Iryna S. Pototska
VINNITSA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNITSA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Вступление: Изучение психоэмоциональных реакций, ассоциированных с хроническими нейропатиями, является важным фактором комплексного решения проблемы лечения и профилактики расстройств периферической нервной системы.

Цель исследования – изучение клинико-психопатологической феноменологии и личностных особенностей пациентов, страдающих хроническими нейропатиями.

Материалы и Методы: Обследовано 115 больных с хроническими нейропатиями в сравнении с 60 здоровыми лицами с использованием клинической беседы, сокращенного многофакторного опросника личности, шкалы депрессии The Zung Self-Rating Depression Scale, шкал личностной и реактивной тревожности С. Spilberger и опросника Symptom Check List-90-Revised.

Результаты: Для больных хроническими нейропатиями характерны множественные жалобы со стороны психоэмоциональной сферы, наиболее распространенными среди которых являются депрессивное настроение (72,2%), повышенная утомляемость (76,5%) и нарушения сна (77,4%). У больных выявлен повышенный уровень соматизации ($2,35 \pm 0,66$ баллов), межличностной чувствительности ($1,83 \pm 0,80$ баллов), депрессии ($2,82 \pm 1,05$ баллов), тревожности ($2,08 \pm 1,28$ баллов). Уровень депрессии по шкале The Zung Self-Rating Depression Scale у больных соответствовал легкой депрессии ситуативного или невротического генеза ($54,45 \pm 9,93$ баллов), а реактивной и личностной тревожности – повышенному уровню (соответственно $45,17 \pm 11,19$ баллов и $45,14 \pm 9,89$ баллов). Специфические личностные особенности в виде стойких депрессивных тенденций в сочетании с ипохондрическими проявлениями, увеличением реактивной и личностной тревожности, снижением общей реактивности и проявлениями хронической усталости и истощения, соответствуют соматической предрасположенности и дают основания рассматривать их в качестве признаков стойкой невротизации с ипохондрическим развитием личности и акцентуации по гипотимному (дистимическому) типу.

Выводы: Исследование выявило широкий спектр психопатологических феноменов, имеющих полиморфный характер. Основным психопатологическим конструктом неблагоприятных изменений в психоэмоциональной сфере больных нейропатиями являются депрессивные и тревожно-депрессивные проявления, а вспомогательными – соматизация, эмоциональная лабильность, увеличение межличностной чувствительности и явления астенизации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические нейропатии, психопатологические феномены.

ABSTRACT

Introduction: The study of psycho-emotional reactions associated with chronic neuropathies, is an important factor of the integrated solution to the problem of treatment and prevention of disorders of the peripheral nervous system.

The aim of the research is to study clinical psychopathological phenomenology and personality characteristics of patients suffering from chronic neuropathies.

Material and Methods: We examined 115 patients with chronic neuropathies in comparison with 60 healthy persons using a clinical conversation method, shortened multivariable personality questionnaire, The Zung Self-Rating Depression Scale, Spilberger's scale of trait and state anxiety and Symptom Check List-90-Revised questionnaire.

Results: Patients with chronic neuropathies are characterized by multiple complaints from the psycho-emotional sphere, the most common of which are depressed mood (72.2%), fatigue (76.5%) and sleep disorders (77.4%). Elevated levels of somatization ($2,35 \pm 0,66$ points), interpersonal sensitivity ($1,83 \pm 0,80$ points), depression ($2,82 \pm 1,05$ points), anxiety ($2,08 \pm 1,28$ points) were revealed in patients. The level of depression on the The Zung Self-Rating Depression Scale in patients corresponded to mild depression of situational or neurotic genesis ($54,45 \pm 9,93$ points), and trait and state anxiety to an increased level (respectively $45,17 \pm 11,19$ points and $45,14 \pm 9,89$ points). Specific personality traits in the form of persistent depressive tendencies combined with hypochondriacal symptoms, an increase in trait and state anxiety, decreased general reactivity and manifestations of chronic fatigue and exhaustion correspond to somatic predisposition and provide ground to consider them as signs of persistent neuroticism with hypochondriacal personality development and accentuation on hypothyroid (dysthymic) type.

Conclusions: The study revealed a wide range of psychopathological phenomena of a polymorphic character. The main psychopathological construct of unfavourable changes in the psycho-emotional sphere of patients with neuropathies are depressive and anxiodepressive symptoms and auxiliary ones are somatization, emotional lability, increased interpersonal sensitivity and the phenomenon of asthenia.

KEY WORDS: chronic neuropathies, psychopathological phenomena.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические нейропатии представляют собой самостоятельную медицинскую, клиничко-психологическую и социальную проблему. Под этим термином объединяют группу заболеваний невоспалительного (травматического, токсического, эндокринного и др.) характера, обусловленных поражением периферических нервов. Клиническая симптоматика периферических нейропатий характеризуется полиморфностью симптоматики и флуктуирующим характером проявлений с превалированием болевого синдрома, разнообразных парестезий, нарушений чувствительности, трофических и вегетосудистых расстройств, преимущественно локализованных в дистальных отделах конечностей. Патологическому процессу свойственны симметричность поражения и преимущественно проксимальное распространение.

В последние годы активизировались исследования психоэмоциональных расстройств, сопровождающих развитие хронических заболеваний периферической нервной системы. Данные разных авторов свидетельствуют о широком спектре психопатологической симптоматики при хроническом болевом синдроме и поражениях периферических нервов, включающую нарушения эмоциональной сферы, патологические копинг-стратегии, социальную дезадаптацию и сексуальную дисфункцию [1, 2, 3]. Поражения периферической нервной системы тесно ассоциированы с депрессивной, тревожной, ипохондрической и истероидной симптоматикой [4, 5], нарушениями эмоционально-волевой и когнитивной сферы, явлениями астенизации [6, 7]. В качестве ключевого фактора неблагоприятных психопатологических трансформаций рассматривается депрессивный синдром, связанный с хронической периферической болью, причем характеристики боли непосредственно влияют на когнитивные процессы и в значительной степени определяют восприятие пациентом своих перспектив и состояние его микросоциального функционирования [8, 9, 10].

В то же время клиничко-психопатологическая феноменология периферических нейропатий остается недостаточно изученной; прежде всего это касается изучения структуры и особенностей психопатологической симптоматики и личностных характеристик больных с этой патологией, что существенно затрудняет разработку дифференцированных лечебных и профилактических мероприятий для данного контингента пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы было изучение клиничко-психопатологической феноменологии и личностных особенностей пациентов, страдающих хроническими нейропатиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования и с учетом требований биоэтической этики и деонтологии нами

было обследовано 115 больных с хроническими нейропатиями (в том числе: с диагнозом «полинейропатия неуточненная» (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) G62.9 – 31 пациент), «другие уточненные полинейропатии» (G62.8) – 35 пациентов, «полинейропатии, вызванные другими токсическими веществами» (G62.2) – 5 пациентов, «прочие мононейропатии верхней конечности» (G56.8) – 4 пациента; полинейропатией вследствие влияния вибрации (T75.2) – 40 пациентов. Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по гендерным и возрастным характеристикам. Среди больных мужчины составили 73,9%, женщины – 26,1%, среди здоровых – соответственно 63,3% и 36,7%. Средний возраст больных составил $58,7 \pm 10,8$ лет, здоровых – $59,9 \pm 15,2$ лет. Все обследованные лица дали осознанное информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Программа исследования включала клиничко-психопатологическое обследование, организованное путем полуструктурированного клинического интервью, в процессе которого изучались жалобы со стороны психоэмоциональной сферы и наличие клинических признаков депрессивного расстройства в соответствии с критериями МКБ-10, а также психодиагностическое обследование. Психодиагностические методики включали использование сокращенного многофакторного опросника личности (СМОЛ), шкалы депрессии The Zung Self-Rating Depression Scale в адаптации Т.И. Балашовой, шкал личностной и реактивной тревожности С. Spilberger в модификации Ю.Л. Ханина и опросника выраженности психопатологической симптоматики Symptom Check List-90-Revised.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики: точного критерия Фишера (для категоризованных переменных) и теста Манна-Уитни (для количественных переменных с отличным от нормального характером распределения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной жалобой со стороны психоэмоциональной сферы у больных с хроническими нейропатиями были проявления депрессивного настроения: они выявлены у 72,2% (у здоровых – у 8,3%), повышенная утомляемость – 76,5% (25,0%) и нарушения сна – 77,4% (10,0%). Распространенными жалобами были также чувство тревоги – 52,2% (8,3%), раздражительность – 49,6% (20,0%) и ощущение апатии и безразличия к окружающему – 48,7% (5,0%). Наименее распространенными были затруднения в концентрации внимания – 27,8% (6,7%) и навязчивые мысли – 17,4% (6,7%). Все различия в распространенности указанных жалоб между группами больных и здоровых статистически значимы. У 5,2% обследованных больных выявлена одна жалоба со стороны психоэмоциональной сферы, у 8,7% – две, и у 86,1% – три и более жалоб.

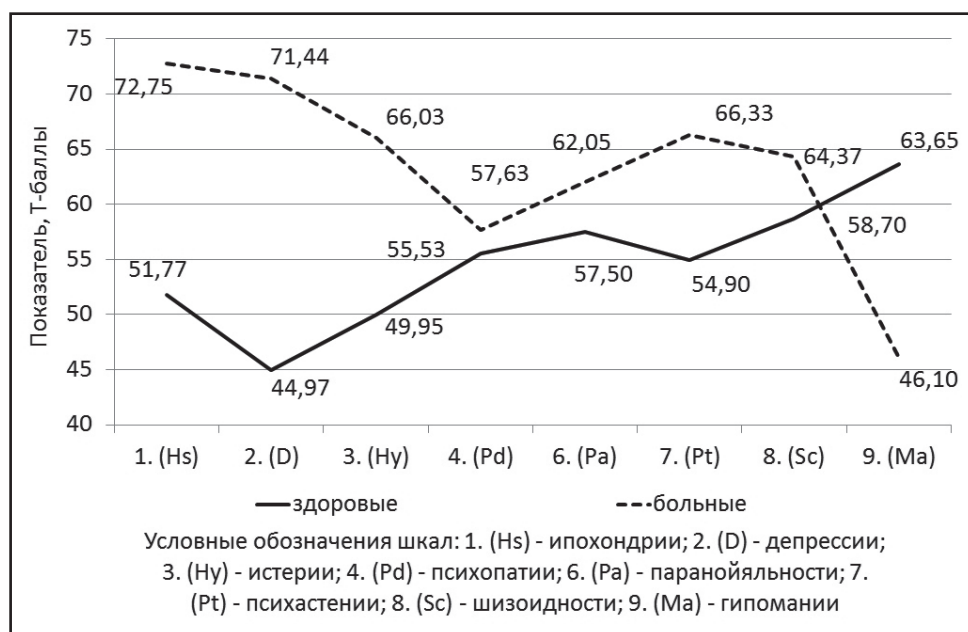


Рис. 1. Усредненные личностные профили больных хроническими периферическими нейропатиями и здоровых лиц

Показатель уровня соматизации по шкале Symptom Check List-90-Revised в группе больных составил $2,35 \pm 0,66$ баллов (у здоровых $-0,31 \pm 0,38$ баллов), обсессивно-компульсивных расстройств $-0,28 \pm 0,18$ баллов (у здоровых $0,27 \pm 0,23$ баллов), межличностной сенситивности $-1,83 \pm 0,80$ баллов ($0,23 \pm 0,31$ баллов), депрессии $-2,82 \pm 1,05$ баллов ($0,17 \pm 0,47$ баллов), тревожности $-2,08 \pm 1,28$ баллов ($0,30 \pm 0,63$ баллов), враждебности $-0,54 \pm 0,25$ баллов ($0,38 \pm 0,27$ баллов), фобической тревожности $-0,42 \pm 0,27$ баллов ($0,12 \pm 0,20$ баллов), паранойяльной симптоматики $-0,04 \pm 0,08$ баллов ($0,02 \pm 0,09$ баллов), психотизма $-0,21 \pm 0,18$ баллов ($0,17 \pm 0,13$ баллов). Общий показатель выраженности психопатологической симптоматики (General Symptomatic Index – GSI) у больных составил $1,38 \pm 0,41$ баллов ($0,24 \pm 0,20$ баллов), индекс проявлений симптоматики (Positive Symptomatic Index – PSI), выявляющий количество позитивных ответов, у больных составил $43,87 \pm 10,36$ баллов (у здоровых $12,62 \pm 9,06$ баллов), индекс выраженности дистресса (PDSI) $-2,77 \pm 0,38$ баллов ($1,57 \pm 0,36$ баллов). Различия статистически значимы для показателей соматизации, межличностной сенситивности, депрессии, тревожности, враждебности, фобической тревожности, а также индексов GSI, PSI и PDSI; для всех показателей уровень статистической значимости различий не менее 99,99% ($p < 0,001$).

Среднее значение показателя выраженности депрессии по шкале The Zung Self-Rating Depression Scale у больных составило $54,45 \pm 9,93$ баллов (у здоровых $24,75 \pm 3,11$ баллов). Различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

Показатель реактивной тревожности в группе больных составил $45,17 \pm 11,19$ баллов (у здоровых $30,98 \pm 8,53$ баллов); различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

Показатель личностной тревожности в группе больных составил $45,14 \pm 9,89$ баллов (у здоровых $29,90 \pm 6,41$ баллов); различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

В личностных профилях больных показатели по шкале ипохондрии составили $72,75 \pm 10,84$ баллов (у здоровых $51,77 \pm 6,07$ баллов), депрессии $-71,44 \pm 10,19$ баллов ($44,97 \pm 8,48$ баллов), истерии $-66,03 \pm 10,49$ баллов ($49,95 \pm 6,59$ баллов), психопатии $-57,63 \pm 13,60$ баллов ($55,53 \pm 13,21$ баллов), паранойяльности $-62,05 \pm 12,84$ баллов ($57,50 \pm 9,49$ баллов), психастении $-66,33 \pm 12,58$ баллов ($54,90 \pm 8,61$ баллов), шизоидности $-64,37 \pm 10,99$ баллов ($58,70 \pm 8,25$ баллов), гипомании $-46,10 \pm 9,31$ баллов ($63,65 \pm 8,34$ баллов). Различия статистически значимы для всех шкал, кроме шкалы психопатии ($p < 0,01$). Графическое изображение профилей личности больных и здоровых приведено на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило дать детальную комплексную клинко-психопатологическую характеристику психопатологической феноменологии хронических периферических нейропатий. Полученные оригинальные данные дали возможность определить основные психопатологические конструкты неблагоприятных изменений в психоэмоциональной сфере, ассоциированных с хроническими нейропатиями.

Подтверждена широкая распространенность среди больных нейропатиями депрессивных расстройств субдепрессивного уровня, существенно превышающую таковую среди лиц, не страдающих патологией периферической нервной системы. В то же время установлено, что клиническая картина психопатологических изменений при нейропатиях характеризуется значительной полиморфностью симптоматики

и включает, помимо расстройств депрессивного и тревожно-депрессивного спектра, также выраженную соматизацию, межличностную сенситивность, обсессивно-компульсивную симптоматику, эмоциональную лабильность, когнитивные нарушения и проявления общей астенизации. При этом выраженность депрессивных проявлений соответствовала уровню легкой депрессии невротического или ситуативного характера, а реактивной и личностной тревожности – повышенному уровню.

При этом были выявлены специфические личностные особенности больных с хроническими нейропатиями, которые включали стойкие депрессивные тенденции в сочетании с ипохондрическими проявлениями, увеличением реактивной и личностной тревожности, снижением общей реактивности и проявлениями хронической усталости и истощения. Такие особенности соответствуют соматической предрасположенности и дают основания рассматривать их в качестве признаков стойкой невротизации с ипохондрическим развитием личности и акцентуации по гипотимному (дистимическому) типу.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки дифференцированных терапевтических, коррекционных и профилактических мер.

ВЫВОДЫ

Изучение клинико-психопатологической феноменологии и личностных особенностей пациентов, страдающих хроническими нейропатиями позволило выявить широкий спектр психопатологических феноменов, имеющих полиморфный характер. Основным психопатологическим конструктом неблагоприятных изменений в психоэмоциональной сфере больных нейропатиями являются депрессивные и тревожно-депрессивные проявления, а вспомогательными

– соматизация, эмоциональная лабильность, увеличение межличностной сенситивности и явления астенизации.

Работа выполнена в рамках комплексной темы «Психическая дезадаптация (клиническая феноменология, механизмы формирования, комплексная коррекция» (Государственный регистрационный номер 0115U004000) кафедры медицинской психологии и психиатрии с курсом последипломного образования Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gonzales VA, Martelli MF, Baker JM. Psychological Assessment of Persons with Chronic Pain. *Neurorehabilitation*. 2000; 14 (2): 69-84.
2. Paice J. Sexuality and Chronic Pain. *Journal of American Chronic Pain Association*. 2014; 3: 73-74.
3. Hamdan-Mansour A, Aboshaiqah A, Thultheen I, Salim W. Psychological Wellbeing of Saudi Patients Diagnosed with Chronic Illnesses. *Psychology*. 2015; 6: 55-62.
4. Keefe JF, Lumley M, Anderson T, Carson KL. Pain and emotion: New research directions. *Journal of Clinical Psychology*. 2011; 57(4):587-607.
5. Perissinotti DM, Portnoi AG. Psychobehavioral and psychosocial aspects of neuropathic pain patients. *Journal of the São Paulo Institute of Tropical Medicine*. 2016; 17(1):S79-84.
6. Turk DC, Audette J, Levy RM, Mackey SC, Stanos, S. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010; 85(3):S42-50.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70(18):1630-1635.
8. Angeli N, Haley J. Chronic pain syndrome and evidence-based treatment. *Clinical Journal of Pain*. 2013; 2: 109-111.
9. Romeo A, Castelli L. Attachment Style and Chronic Pain: Towards an Interpersonal Model of Pain. *Journal of Pain Relief*. 2015; 4 (5): 26-29.
10. Vlaeyen J. Learning to predict and control harmful events: chronic pain and conditioning. *Pain*. 2015; 156 (4): 86-93.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ирина Потоцкая

улица Андрея Первозванного 58А, кв. 152.

Винница, Украина

тел. +380984771945

e.mail.: osobiste8@gmail.com

Прислано: 18.02.2017

Утверждено: 30.05.2017

PRACE POGLĄDOWE
REVIEW ARTICLES**O NAUCZANIU ETYKI LEKARSKIEJ NA STUDIACH MEDYCZNYCH**
THE TEACHING OF MEDICAL ETHICS IN MEDICAL SCHOOL**Mateusz Wilk¹, Tomasz Kirmes², Karolina Sygel¹, Izabela Paluch¹, Małgorzata Chowaniec³, Czesław Chowaniec²**¹ SKN MEDYCYNY SĄDOWEJ PRZY KATEDRZE MEDYCYNY SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA² KATEDRA I ZAKŁAD MEDYCYNY SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA³ KATEDRA I ZAKŁAD ANATOMII PRAWIDŁOWEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA**STRESZCZENIE**

Znajomość zagadnień z obszaru etyki lekarskiej umożliwia lekarzom podejmowanie w trudnych sytuacjach klinicznych prawidłowych, zgodnych z poszanowaniem praw pacjenta decyzji, uwzględniających obowiązki lekarzy. Ma to także znaczenie w aspekcie bezpieczeństwa realizowanych świadczeń medycznych i zgodności z normatywnym zachowaniem lekarza podlegającej ocenie przez organy samorządu lekarskiego. Zajęcia z etyki lekarskiej na studiach medycznych są prowadzone tylko przez jeden semestr. Liczba godzin przeznaczonych na ten niezbędny w późniejszej praktyce lekarskiej przedmiot jest z pewnością dalece niewystarczająca. Dodatkowym problemem w realizacji programu nauczania jest niespójność prawa stanowionego z Kodeksem Etyki Lekarskiej (KEL). W konsekwencji powoduje to słabe przygotowanie młodych adeptów do podejmowania praktycznych decyzji klinicznych zgodnych z wartościami etyczno-moralnymi zawartymi w KEL-u. W 2012 roku program studiów lekarskich został zmieniony, co zdaniem autorów dodatkowo bardzo negatywnie odbiło się na nauczaniu etyki. W naszej opinii konieczne jest zwiększenie liczby godzin dydaktycznych przeznaczanych na nauczanie etyki lekarskiej, stopniowy podział przekazywanych treści na wszystkich latach studiów, a także przekazywanie wartości etyczno-moralnych w bezpośrednich sytuacjach klinicznych w relacji mistrz-uczeń. Autorzy w niniejszej pracy omawiają problemy nauczania etyki na kierunku lekarskim, popierając stawiane tezy autorskimi badaniami ankietowymi przeprowadzonymi na reprezentatywnej grupie studentów kierunku lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

SŁOWA KLUCZOWE: etyka lekarska, Kodeks Etyki Lekarskiej, studia medyczne**ABSTRACT**

Medical ethics constitutes some kind of core, which enables the physicians to decide in complicated clinical situations. This subject is taught during medical studies through only one semester. Number of teaching hours designed for this crucial in later physician's practice subject is insufficient. Additional problem in teaching process is inconsistency between the Law and the Code of Medical Ethics. As a result it causes alarmingly weak preparation of students to take practical decisions according to ethical and moral values of the Code of Medical Ethics. What is also important, in 2012 a medical studies schedule was changed, which in author's opinion had very negative effect on medical ethics teaching. In our opinion it is vital to increase number of teaching hours spent on medical ethics, create a model of gradual ethical knowledge transfer to students on every year of studies, which should be based on clinical subjects in master-student relations. Authors of this article discuss in a complex way problems of medical ethics teaching at medical studies supporting their thesis with author's survey carried out on large group of students of Medical University of Silesia in Katowice.

KEY WORDS: medical ethics, the Code of Medical Ethics, medical studies

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 596-603

SŁOWEM WSTĘPU

Wiedza i znajomość zagadnień z obszaru etyki lekarskiej ma bardzo istotne znaczenie w bieżącej praktyce zawodowej lekarza. Wskazuje ona normy i bariery, których nie wolno przekraczać lekarzowi w obszarze działalności zawodowej. Kształtuje sposób i zasady postępowania w relacjach lekarz – pacjent, ale również szerzej w kontaktach interpersonalnych tak, aby chory mógł otrzymać pomoc jak najlepiej dostosowaną do jego potrzeb i oczekiwań. Nauczanie etyki lekarskiej przez lata było spychane na boczny tor, a znaczenie wiedzy i praktycznych wartości, jakie niesie ono ze sobą zaniżane. Przez długi okres nauczanie etyki lekarskiej na studiach medycznych w formie osobnego przedmiotu praktycznie nie istniało, jakkolwiek realizowany był przedmiot etyka na pierwszym roku.

Zakres wiedzy i tematyka zajęć z etyki ze studentami na początku studiów medycznych nie może być uznana za satysfakcjonującą i wyczerpującą wszystkie zagadnienia z obszaru etyki zawodowej. W toku kształcenia, wchodząc w obszar medycyny klinicznej, bezpośrednich relacji z pacjentem, poznając zasady funkcjonowania ochrony zdrowia, dostrzegając uwarunkowania interpersonalne i organizacyjne mające wpływ na realne możliwości decyzyjne lekarza i szerzej personelu medycznego, student staje się osobą dojrzałą, zdolną do samodzielnej oceny, w tym także oceny krytycznej istniejącego stanu. Stąd też tak istotne jest, aby zagadnienia z zakresu etyki lekarskiej i powinności zawodowych lekarza były omawiane podczas zajęć klinicznych (w tym również praktyk studenckich), a przedmiot etyka lekarska był podsumowaniem doświadc-

czeń nabytych podczas studiów i stanowił możliwość dyskusji, wymiany poglądów i opinii w aspekcie obowiązującego normatywu zachowań lekarza, tj. z uwzględnieniem norm etycznych i obowiązujących regulacji prawnych. W przeszłości chory często traktowany był przedmiotowo, a nie podmiotowo – dominował model biomedyczny zamiast biopsychospołecznego [1]. Zachowanie lekarzy było warunkowane swoistym etosem pracy lekarza, jako tego, który wie najlepiej, gdzie leży sedno problemu – źródło choroby, a pacjent jest tylko przedmiotem terapii, kolejnym przypadkiem medycznym bez prawa do podejmowania decyzji, oświadczenia woli. Obecnie model biomedyczny w wielu sytuacjach utrzymuje się nadal, także ze względu na znaczną technicyzację i postępującą dehumanizację medycyny. Pacjent ulega zagubieniu wśród licznych metod diagnostycznych i leczniczych. Słabo dostrzegana jest jego strona emocjonalno-duchowa. Od pewnego czasu początkowo nauczyciele etyki, a następnie sami lekarze zaczęli zwracać coraz większą uwagę na nauczanie etyki na studiach medycznych, które są miejscem, gdzie można w spójny sposób przekazać wiedzę etyczną. Zaczęto coraz częściej i głośniej mówić o potrzebie zwiększenia liczby godzin dydaktycznych przeznaczonych na nauczanie etyki na studiach medycznych. Na przestrzeni lat wywiązała się dyskusja na temat: *czy i dlaczego warto zwiększyć liczbę godzin przeznaczonych na nauczanie etyki lekarskiej na studiach medycznych?* Autorzy na początku artykułu przedstawia i omówią problematykę nauczania etyki na uczelniach medycznych, następnie przedstawia wyniki swoich badań przeprowadzonych na dużej grupie studentów medycyny, a ostatecznie podejmą próbę odpowiedzi na powyżej zadane pytanie.

PROBLEMY W NAUCZANIU ETYKI LEKARSKIEJ

O nauczaniu etyki na studiach lekarskich w dostępnym piśmiennictwie nie ma zbyt wiele informacji. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że już ponad 20 lat temu profesor Władysław Nasiłowski, wybitny specjalista medycyny sądowej oraz szanowany etyk, w swojej publikacji wskazuje na znaczne braki w systemie nauczania etyki lekarskiej, w jakości przekazywanej wiedzy oraz liczby godzin dydaktycznych przeznaczonych na jej nauczanie [2]. Niestety obecnie niewiele się zmieniło w tej dziedzinie. Około 10 lat temu w swojej publikacji profesor Stefan Raszeja, jeden z nestorów polskiej medycyny sądowej i znawca etyki, wskazywał na konieczność poprawy jakości kształcenia etyki lekarskiej, której znajomość i wykorzystanie w przyszłej pracy zawodowej umożliwia postępowanie zgodne z Kodeksem Etyki Lekarskiej (KEL) [3]. To zaś w oczywisty sposób przekłada się na możliwą odpowiedzialność prawną lekarza, w szczególności przed sądem korporacyjnym. Niestety również w tym obszarze niewiele się zmieniło.

W polskich realiach nauczanie etyki lekarskiej, a w szczególności późniejsze jej wykorzystanie w praktyce, natrafia na liczne trudności z powodu występujących niespójności prawa stanowionego z Kodeksem Etyki

Lekarskiej. Lekarz musi postępować zarówno zgodnie z prawem, jak i uwzględnieniem norm etycznych. Sytuacja ta wprowadza trudny do rozwiązania dualizm niekiedy sprzecznych ze sobą zapisów prawa i KEL-u. Lekarz kieruje się w takim przypadku częściej prawem stanowionym, wybierając ochronę swojej osoby przed ewentualnymi konsekwencjami prawno-karnymi. W przygotowanej przez autorów ankiecie jeden spośród studentów niestety trafnie określił: „działając etycznie chronimy pacjenta, działając zgodnie z prawem chronimy siebie [nas lekarzy]”. Powyższe zjawisko powoduje duże trudności w przekazaniu wiedzy nt. etyki lekarskiej, stwarzające problemy dydaktyczne. Nie jest bowiem możliwe poprowadzenie spójnych zajęć etycznych i prawnych równoległe, a przy wspomnianym wcześniej dualizmie wyboru, niektóre wartości etyczne mogą być przez studentów pomijane, jako sprzeczne z prawem stanowionym, względnie budzące kontrowersje interpretacyjne. Jednolity, spójny system prawno-etyczny na pewno znacząco ułatwiłby studentom zrozumienie i przyswojenie wiedzy medycznej, a także umożliwiłby wprowadzenie wartości etycznych do późniejszej praktyki lekarskiej. Kodeks Etyki Lekarskiej jako fundament zachowań i postępowania zawodowego nie powinien stać w sprzeczności z prawem stanowionym. W sytuacjach spornych nie powinny mieć miejsca wątpliwości interpretacyjne i przesłanki wskazujące na występowanie pozornego, a tym bardziej faktycznego, dualizmu prawnego. Te obawy dostrzegają studenci i młodzi lekarze, którzy bardzo często nie wiedzą, jak powinni się zachować w sytuacjach roszczeniowego nastawienia pacjentów i ich rodzin, do jakich działań zgodnych zarówno z prawem, ale także zasadami etyki, są upoważnieni, a jakich powinni się wystrzegać. Szczególnym obszarem jawiących się wątpliwości co do niespójności prawa z zapisami Kodeksu Etyki Lekarskiej i pożądanego zgodnie z nim zachowania lekarza są kwestie dotyczące zachowania tajemnicy lekarskiej, problematyki wspomaganego rozrodu, przerywania ciąży, badań prenatalnych, eksperymentów medycznych, szeroko obecnej w środkach masowego przekazu reklamy wyrobów medycznych czy zagadnień dotyczących przeszczepienia narządów. Aktualne i jak należy sądzić, niemożliwe na łamach niniejszego artykułu, jest rozstrzygnięcie odnośnie do prymatu norm etycznych względem zapisów ustawowych i regulacji prawnych, które są dziełem ustawodawcy.

Chcąc uzmysłowić czytelnikom skalę problemu, warto podkreślić, że dyskusja jest trudna zwłaszcza, gdy krytyka prowadzona przez osoby spoza środowiska lekarskiego jest niewyważona i nieodpowiednia w słowach. Najbardziej jaskrawym przykładem z ostatnich lat może być konflikt jaki zaistniał pomiędzy profesorem Janem Hartmanem, zwracającym uwagę na błędne zapisy w KEL-u [4–6] a środowiskiem lekarskim, w szczególności przedstawicielami samorządu lekarskiego oraz społeczności akademickiej [7–10]. Ponadto do dyskusji włączyli się również przedstawiciele organizacji walczących o prawa pacjentów i jakość leczenia [11, 12]. Oczywiście należy mieć na uwadze, że krytyka w wykonaniu prof. Hartmana

była za ostra w słowach, nieodpowiednio wyważona i być może miała również podłoże polityczne. Jednak z drugiej strony należy pamiętać, że prof. Hartman od ponad 10 lat bez większego echa przedstawia niedociągnięcia i błędy w zapisach KEL-u, a dopiero tak ostra krytyka zwróciła uwagę środowiska lekarskiego, choć niestety głównie właśnie w kwestii „nieodpowiedniego języka”, niemieszczącego się w standardach dyskusji akademickiej. Zdaniem autorów każda konstruktywna krytyka jest wartościowa i być może zamiast doszukiwać się wspomnianego „nieodpowiedniego języka”, warto byłoby poszukać właśnie tej konstruktywności. W końcu nam wszystkim, zarówno prof. Hartmanowi, jak i środowisku lekarskiemu, chodzi przecież o możliwie spójne, przejrzyste unormowanie prawno-etyczne relacji lekarz – pacjent, co niewątpliwie będzie działaniem z korzyścią dla naszego środowiska. Kolejnym problemem pojawiającym się w dyskusji jest również konieczność podjęcia przez państwo działań o charakterze rozwiązań systemowych w obszarze ochrony zdrowia, zmierzających do poprawy warunków pracy lekarzy i szerzej całego personelu medycznego, w tym regulacji dotyczących czasu pracy i adekwatnego do tego wynagrodzenia oraz właściwego finansowania i zorganizowania publicznej opieki zdrowotnej. Takie warunki i konieczność podejmowania w nich często trudnych, złożonych decyzji wpływają w oczywisty sposób na jakość leczenia i opieki nad chorymi oraz zwiększają ryzyko popełnienia błędu medycznego lub zaistnienia zdarzenia niepożądanego – co ma znaczenie dla ogólnej oceny bezpieczeństwa zdrowotnego. Szerzej ten problem został przedstawiony w dyskusji przez prof. Duławę: *jak bardzo przeszkadzają mi w podjęciu optymalnej decyzji „warunki zewnętrzne” wynikające z fatalnej organizacji służby zdrowia i jej mizerni finansowej*. Ponadto warto zauważyć, że zarówno prawnicy zajmujący się prawem medycznym [13], jak i Trybunał Konstytucyjny (TK) wypowiadają się o części przepisów zawartych w KEL negatywnie. Przykładem jest wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 23 kwietnia 2008 r., który dotyczy zasad etyki lekarskiej zawartej w KEL w kontekście wolności słowa, a konkretniej art. 52 ust. 2 KEL: *Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność w formułowaniu opinii o działalności zawodowej innego lekarza, w szczególności nie powinien publicznie dyskredytować go w jakikolwiek sposób*. TK orzekł, że zapis ten zakazując zgodnych z prawdą i uzasadnionych ochroną interesu publicznego wypowiedzi jest niezgodny z Konstytucją Rzeczypospolitej Polskiej [14].

Kolejnym, trudnym do rozwiązania problemem jest pogodzenie ciągłego postępu medycyny z wartościami etycznymi, które mogą być dla wielu młodych ludzi w części archaiczne, nie przystające do nowych wyzwań. W ciągu ostatniego półwiecza w Europie Zachodniej i od około dwudziestu lat w Polsce obserwuje się zaistnienie problemów etycznych, które wcześniej nieznane były medycynie lub też w wielu aspektach były pomijane. Należą do nich szeroko komentowane w mediach sprawy dotyczące m.in. klauzuli sumienia, orientacji i tożsamości płciowej, zapłodnienia metodą *in vitro*, aborcji czy też

eutanazji [15]. Odbiór społeczny tak trudnej problematyki oraz jej postrzeganie jest zwykle zróżnicowane, co w konsekwencji rodzi konflikty społeczne, a także znacząco utrudnia jakąkolwiek dyskusję akademicką. Wynika to między innymi z innego postrzegania i niejednoznacznych ocen poszczególnych problemów etycznych przez ludzi różnych kręgów społecznych, kulturowych i religijnych. Spór społeczny o kontrowersyjne sprawy wzbudza duże emocje i skrajnie przeciwstawne postawy, uniemożliwiając uzyskanie konsensusu w wyniku merytorycznej wymiany poglądów. W ostatnich latach w Polsce szeroko komentowane były wyżej wymienione problemy etyczne, z okresowo nasilającą się falą protestów różnych środowisk społecznych, i choć znane są one już od dawna, nadal budzą niemałe kontrowersje.

Na powyższe problemy natury etyczno-filozoficznej nakłada się odwieczny problem polskiej ochrony zdrowia: wady organizacyjne i ekonomiczne. Lekarze obarczani są coraz liczniejszymi obowiązkami administracyjnymi i obciążeniami pracowniczymi. Nadmiar pracy biurowej i niedobory kadrowe skutkują znacznym deficytem czasu przeznaczonego dla pacjentów, w szczególności na rozmowę z nimi, tak potrzebną przecież w procesie diagnostyczno-leczniczym. Dodatkowo trudna sytuacja finansowa w ochronie zdrowia i brak możliwości utrzymania siebie i rodziny z pracy na jednym etacie, zmusza lekarzy do pracy w kilku miejscach i przyjmowania tam codziennie po kilkudziesięciu pacjentów (40–50 pacjentów dziennie wedle opinii lekarzy, normą, co w konsekwencji daje przeciętnie 10 minut poświęconego czasu na jednego pacjenta) [16]. Ponadto taki nadmiar pracy, często wielodniowy, zwykle bez wystarczającego odpoczynku, przekłada się na dość szybko nadchodzące „wypalenie zawodowe” i związaną z tym niechęć do wykonywania zawodu lekarza. Młodzi lekarze, którzy w większości z zapałem i swoistym powołaniem rozpoczynają swoją pracę, chcą pomóc jak najlepiej, jak największej liczbie pacjentów. Z czasem jednak poziom narastającej frustracji oraz bezsilność w stosunku do jakości i ilości pracy w polskim systemie opieki zdrowotnej, w którym się znaleźli znacząco utrudnia utrzymanie pierwotnych wzorców etosu pracy lekarza. Studenci medycyny, słysząc od starszych kolegów, jak wygląda późniejsza praca zawodowa, nie są pozytywnie nastawieni do nauki wartości etycznych, po części uważając je za dalece odbiegające od realiów funkcjonowania ochrony zdrowia, uwarunkowań środowiskowych i w rezultacie nieprzydatne w czekającej ich pracy.

Kolejnym wielkim problemem w nauczaniu etyki lekarskiej jest niedobór godzin dydaktycznych w programie nauczania przeznaczonych na realizację przedmiotu. Etyka jest jak wiadomo ogromnie obszerną nauką i chociażby na częściowe zgłębienie, a następnie odpowiednie przyswojenie treści, potrzeba czasu. W związku z tym, aby nauczanie etyki niesło wymierny efekt praktyczny, student powinien podczas ćwiczeń mieć wystarczająco dużo czasu na dokładne zapoznanie się z materiałem i następnie przedyskutowanie w szerszym gronie różnych problemów etycznych].

CEL NAUCZANIA ETYKI LEKARSKIEJ

Podstawowym celem nauczania etyki lekarskiej jest umiejętność odniesienia decyzji zawodowych dokonywanych przez lekarza do powszechnie uznanego modelu/systemu wartości. W Polsce jest nim Kodeks Etyki Lekarskiej. Z licznych rozmów z lekarzami wynika, że właśnie rozwiązania etyczno-prawne trudnych sytuacji z codziennej praktyki są dla nich najbardziej kłopotliwe i wykłady na ten temat cieszą się wśród nich największą popularnością. W ocenie autorów każdy student kończący studia medyczne powinien umieć podejmować decyzje w większości sytuacji, także tych trudnych [18]. Wiąże się to bezpośrednio z kolejnym celem nauczania etyki, jakim jest obszar odpowiedzialności zawodowej. Obecnie, niestety coraz częściej, obserwuje się lekarzy, szczególnie młodych, którzy bezpośrednio po ukończeniu studiów medycznych nie mają dostatecznej wiedzy w tym zakresie. Przyczyn takiego stanu rzeczy poszukiwać należy przede wszystkim w przyjętych programach nauczania na uczelniach medycznych. Ogromny nacisk kładzie się na naukę samej „sztuki medycznej”, opartej na wiedzy książkowej, pomija się natomiast kwestie etyczne podejmowanych decyzji. Dodatkowo w naszych realiach nauczania coraz bardziej ztraca się ścisła relacja mistrz – uczeń, tak ważna i pożądana w praktycznej nauce zawodu lekarza, a w szczególnym stopniu konieczna do przekazania wartości etyczno-moralnych młodemu lekarzowi lub studentowi medycyny. Powoduje to zubożenie moralne studentów, którzy działają w sposób mechaniczny, często ograniczając się jedynie do wiedzy specjalistycznej, opierającej się tylko na wytycznych i zaleceniach grup eksperckich. W takim podejściu ztraca się cel naszych działań leczniczych, jakim jest potrzebujący człowiek, a pozostają jedynie „słupki”, „wykresy” i „liczby” (czytaj wyniki badań). Celem studiów medycznych nie jest jedynie praktyczna nauka zawodu. Wieloletnie studia medyczne powinny pomóc przyszłemu adeptowi sztuki lekarskiej, aby w większości sytuacji, również tych trudnych, posiadał umiejętności właściwej ich oceny, także pod kątem poprawności zachowań etycznych w zakresie podejmowanych działań decyzyjnych. Nauczanie to powinno przyspieszyć powstanie i następnie ukształtowanie swoistej „dojrzałości moralnej”, która w opinii autorów, z założenia musi cechować każdego absolwenta uczelni medycznej. Bez owej dojrzałości etyczno-moralnej bardzo utrudnione jest późniejsze zaangażowanie się w pomoc chorym, a praktycznie niemożliwa jest pomoc w takim zakresie i charakterze, w jakim oczekiwaliby tego od lekarza potrzebujący pacjenci – współczucie, empatia, utworzenie swoistej więzi lekarz – pacjent i umiejętność komunikacji budującej wzajemne zaufanie, zrozumienie oraz poszanowanie praw przy pełnej wiedzy dotyczącej obowiązków i odpowiedzialności z tym związanych. Brak odpowiednich wzorców postaw i zachowań etycznych, w skrajnych przypadkach prowadzić może do sytuacji, w których studenci wysuwają tylko korzyści majątkowe jako najważniejsze wartości pracy lekarza, spychając niejako pacjenta na drugi plan i wykorzystując go jedynie jako środek do osiągnięcia wspomnianego celu. Przekazywanie wiedzy, już od

pierwszych lat studiów medycznych, powinno skupiać się na nauczaniu podejmowania odpowiedzialnych decyzji w świetle nadrzędnej zasady *salus aegroti suprema lex esto*, czyli *dobro chorego najwyższym prawem*. Bez utrwalenia tej zasady w świadomości młodych lekarzy i jej pełnego zrozumienia nie jest możliwa w pełni profesjonalna realizacja zadań w zakresie ochrony, ze szczególnym podkreśleniem autonomii i pełnych praw pacjenta.

PROBLEMATYKA ZAJĘĆ Z ETYKI

Od dawna wiadomo, że studia medyczne w Polsce zbyt mocno skupiają się na podejściu teoretycznym, pomijając niezaprzeczalne walory praktycznego nauczania zawodu. Jaskrawym przykładem są zajęcia z etyki lekarskiej. Od nauczycieli akademickich wymaga się, aby w krótkim czasie w dokładny sposób i wyczerpująco omówili zagadnienia związane z przedmiotem, a od studentów równie szybkiego przyswajania wiedzy w aspekcie późniejszego praktycznego jej wykorzystania.

Poniżej zamieszczone są wszystkie zagadnienia, które muszą być przekazane studentowi medycyny w okresie kształcenia przeddyplomowego. Autorzy przedstawiają je, by ukazać czytelnikom jak ogromny zakres materiału musi być poruszony na zajęciach. Dane te zaczerpnięte są z Elektronicznego Przewodnika Programowego na lata 2014/2015 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach [19]. Warto zauważyć, że część z tematów wykracza poza zagadnienia etyki lekarskiej, uwzględniając także problematykę z zakresu prawa medycznego i bioetyki.

Oto wspomniane wyżej tematy:

1. Prawa pacjenta, prawa i obowiązki lekarza
2. Warunki i znaczenie świadomej zgody pacjenta
3. Znaczenie kliniczne i prawne dokumentacji medycznej
4. Zasady prawidłowego prowadzenia i udostępniania dokumentacji medycznej
5. Odpowiedzialność za fałszowanie dokumentacji i poświadczenie nieprawdy
6. Formalne zasady pobierania i przeszczepiania komórek, tkanek i narządów ze zwłok i od osoby żywej
7. Prawne i medyczno-sądowe aspekty dzieciobójstwa,
8. Warunki dopuszczalności przerywania ciąży w prawie polskim
9. Eutanazja, opieka hospicyjna
10. Postępowanie lekarskie w przypadkach śmierci człowieka, prawne aspekty stwierdzania zgonu
11. Podstawy prawne wykonywania zawodu lekarza
12. Błąd medyczny, zasady odpowiedzialności za popełnienie błędu medycznego
13. Odpowiedzialność karna, cywilna i zawodowa lekarza
14. Szczególne sytuacje etyczne i prawne w praktyce klinicznej
15. Obowiązek współpracy lekarza z organami ścigania
16. Informacja o stanie zdrowia pacjenta, tajemnica lekarska
17. Orzecznictwo nietrzeźwości – problem uzależnień wśród lekarzy
18. Przypadki kazuistyczne.

AKTUALNA LICZBA GODZIN NAUCZANIA ETYKI LEKARSKIEJ

Obecnie jesteśmy świadkami równoległego studiowania dwóch grup studentów, którzy realizują różne programy nauczania. Minister Zdrowia powołał w 2012 roku pierwszy tzw. „rocznik zreformowany”, który opierał się na założeniu, iż staż podyplomowy zostanie włączony w program studiów. Obecnie najstarszym takim rocznikiem są studenci V roku uczelni medycznych studiujący na kierunku lekarskim. Takie rzadkie w realiach polskiej medycyny zjawisko umożliwia prowadzenie równoczesnej obserwacji roczników sprzed reformy i po reformie programowej studiów medycznych.

Nauczanie etyki „sprzed reformy”, zgodnie z planem studiów, odbywa się obecnie na VI roku – to ostatni rocznik realizujący „stary program”. Rocznik zreformowany odbywa zajęcia z etyki lekarskiej na I roku. Widać tu więc zupełnie inne warunki, którym poddawani są studenci realizujący różne programy studiów. Dla rocznika sprzed reformy przedmiot realizowany jest na zakończenie studiów, kiedy student nabył już jakieś doświadczenie kliniczne, realizując przedmioty kliniczne i odbywając praktyki wakacyjne. W odniesieniu do studentów „po reformie” wiedza z zakresu etyki jest przekazywana równoległe z przedmiotami tworzącymi podstawy teorii medycyny (anatomia, histologia, genetyka, biochemia), bez choćby wprowadzenia w medycynę kliniczną, tj. bez jakichkolwiek podstaw i doświadczenia klinicznego. Wiadome jest, że nauka trudnego przedmiotu, a takim z pewnością jest etyka, powinna opierać się w głównej mierze na praktyce, a nie jedynie na przyswojeniu wiedzy książkowej. Student I roku studiów lekarskich nie posiada żadnej wiedzy i doświadczenia klinicznego, które mógłby odnieść do przekazywanych mu treści etycznych. Takie przekazywanie wartości etycznych jest zdaniem autorów nauczaniem po części „martwym” i słabo (jeśli w ogóle) przekłada się na późniejsze wykorzystanie znajomości zagadnień etycznych, bioetycznych ale również szerzej z obszaru prawa medycznego i bioetyki w praktyce lekarskiej.

W roczniku sprzed reformy na nauczanie etyki na Wydziale Lekarskim Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach przeznaczono w sumie 20 godzin dydaktycznych (5 godz. na ćwiczenia, 10 godz. na wykłady i 5 godz. na seminaria). Według programu nauczania dla studentów rocznika 2012-2018 studenci muszą w sumie odbyć w ciągu 6 lat studiów 5607 godzin zajęć dydaktycznych (w tym 600 godzin obowiązkowych studenckich praktyk wakacyjnych). Na tym tle liczba godzin przeznaczonych na etykę stanowi 0,36% wszystkich godzin dydaktycznych, jakie musi odbyć student, by móc uzyskać tytuł lekarza. W roczniku po reformie na nauczanie etyki również przeznaczono 20 godzin dydaktycznych w identycznej konfiguracji godzinowej (10 godz. ćwiczenia, 5 godz. seminaria, 5 godz. wykłady). Zajęcia prowadzone są na II semestrze I roku studiów.

TEORETYCZNE PROPOZYCJE ZMIAN W NAUCZANIU ETYKI LEKARSKIEJ

Nauczyciele akademicki są zgodni co zmian w programie nauczania etyki lekarskiej na studiach medycznych [21].

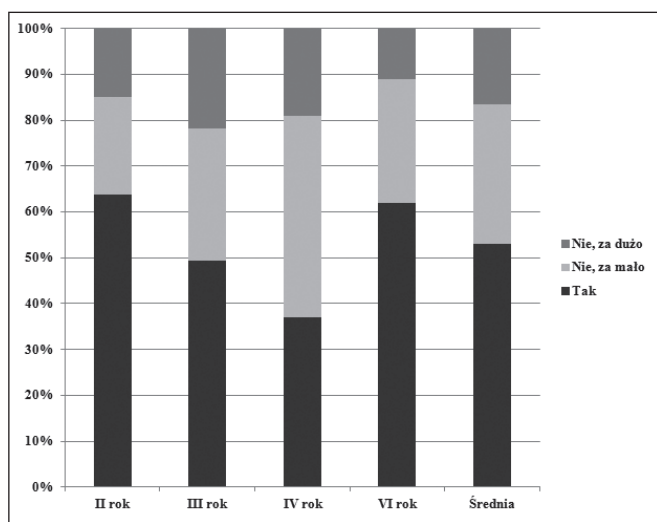
Zajęcia dydaktyczne powinny odbywać się od początku studiów i trwać przez wszystkie ich lata. Oczywiście program nauczania na poszczególnych latach powinien być dostosowany do nabywanej wiedzy studentów i aktualnego programu zajęć klinicznych. Zajęcia w założeniu miałyby mieć formę seminariów odbywających się w pomieszczeniach katedr teoretycznych oraz dyskusji odbywających się niezależnie w warunkach klinicznych, podczas realizacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego. Sam proces nauczania powinien zostać ostatecznie podsumowany egzaminem ustnym, jako preferowaną formą weryfikacji wiedzy i umiejętności studenta.

Zważywszy na fakt, że na omówienie tematów jest w sumie 20 godzin dydaktycznych (à 45 min), daje to przeciętnie 50 minut na jedno zagadnienie, które są bardzo rozbudowane, dotyczą skomplikowanych i złożonych kwestii, nierzadko stwarzając studentom znaczne trudności w ich właściwym zrozumieniu. Przykład ten ukazuje w pełni jak trudne jest przekazanie studentom wiedzy, która stanowić będzie podstawę ich funkcjonowania i aktywności zawodowej oraz podejmowanych przez nich w przyszłości złożonych działań decyzyjnych. Zdaniem autorów nauczanie etyki powinno stanowić większy odsetek godzin dydaktycznych, niż zakłada to program nauczania. Istotne jest, aby wartości etyczne były przekazywane stopniowo, w sposób ciągły, adekwatnie do potrzeb i nabywanych przez studentów danego roku studiów umiejętności. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem jest, aby zajęcia obejmujące teoretyczne omówienie zagadnień postaw moralnych, normatywu zachowań etyczno-deontologicznych z uwzględnieniem obowiązującego prawodawstwa, były realizowane na każdym roku studiów lekarskich, a także dodanie wspomnianych treści do przedmiotów klinicznych, w tym przekazywanie wartości etycznych w bezpośrednich sytuacjach klinicznych, w tak ważnej relacji mistrz-uczeń.

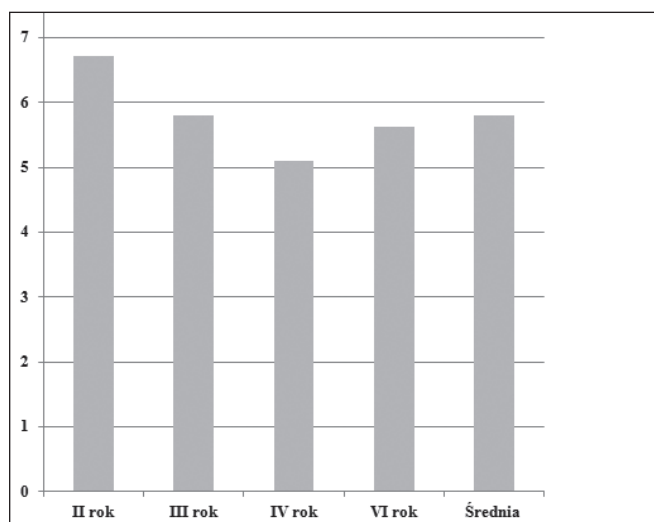
TEORIA VS. PRAKTYKA

Autorzy chcieliby podzielić się wynikami własnych badań ankietowych. Stanowią one potwierdzenie powyższych rozważań oraz pokrywają się w znacznej mierze z informacjami dostępnymi w piśmiennictwie [1, 15–18, 20, 21]. W roku akademickim 2015/2016 przeprowadzono badanie ankietowe wśród studentów II, III, IV i VI roku Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Badaniu poddano grupę 600 studentów (150 studentów każdego rocznika). Studentów I i V roku nie uwzględniono, gdyż nie odbyli oni jeszcze zajęć z etyki. W ankiecie zadano studentom wiele pytań m.in. obejmujących jakość nauczania, umiejętność podejmowania decyzji, ocenę własnej wiedzy oraz opinie odnośnie do ewentualnie proponowanych zmian w programie nauczania etyki lekarskiej na studiach medycznych. Poniżej autorzy przedstawiają część wyników ankiety, nawiązujących do tematu artykułu.

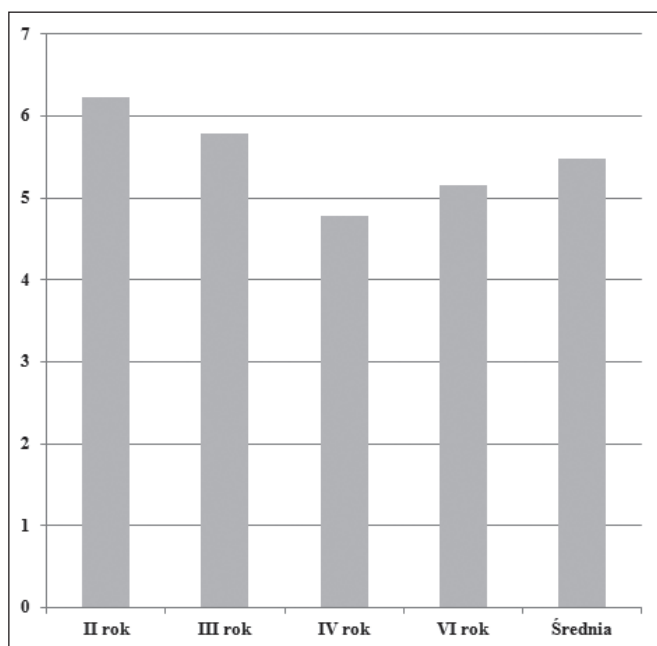
Na pytanie dotyczące wystarczającej liczby godzin w programie studiów przeznaczonych na zajęcia z etyki lekarskiej około połowa studentów odpowiedziała twierdząco



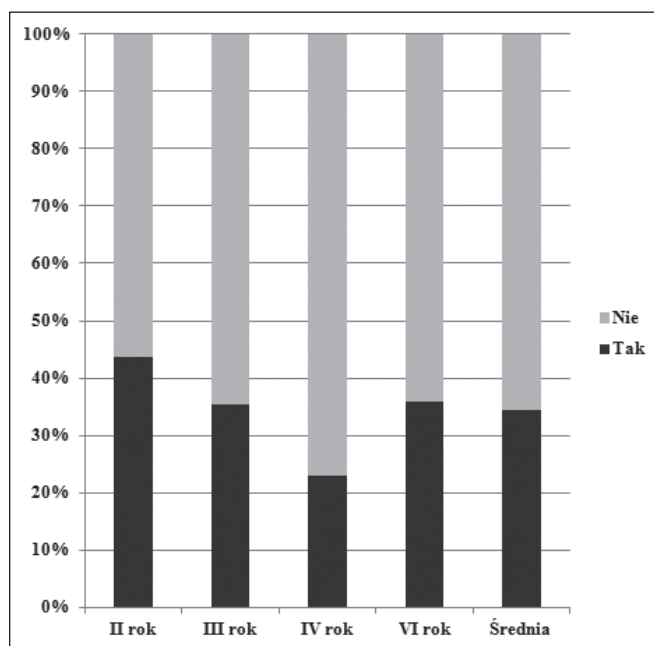
Rys. 1. Czy wedle Pana/Pani opinii ilość godzin przeznaczonych na etykę lekarską na studiach medycznych jest wystarczająca?



Rys. 2. Czy wedle Pana/Pani opinii tematy trudne zostały poruszone w sposób wystarczający? (skala 1-10)



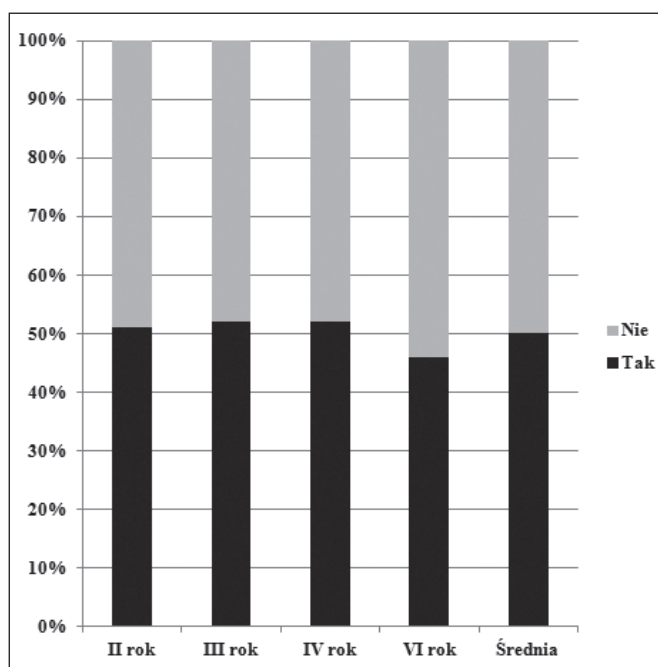
Rys. 3. Jak ocenia Pan/Pani swoją wiedzę z etyki lekarskiej? (skala 1-10)



Rys. 4. Czy byłby Pan/Pani zdolny do podjęcia decyzji zgodnej z Kodeksem Etyki Lekarskiej w warunkach szpitalnych?

(ryc. 1). Nie jest to jednak wynik zadowalający zważywszy na fakt występowania wyraźnie spadkowego trendu w rocznikach „reformy” (roczniki II, III i IV). Co gorsza, duża część studentów tych roczników na wyższych latach studiów stwierdzała, że „zajęć z etyki jest jednak zbyt mało.” Zdaniem autorów może wynikać to ze znacznego upływu czasu od zajęć z etyki, które były realizowane na I roku studiów. Ponadto w związku ze zwiększaniem się wiedzy medycznej, w tym klinicznej, a także większej potrzebie wyjaśnienia trudnych problemów moralno-etycznych, które mogły ich dotyczyć, studenci coraz bardziej są świadomi zasadności stałej obecności (kontynuacji) zajęć z etyki w trakcie całego procesu kształcenia lekarzy.

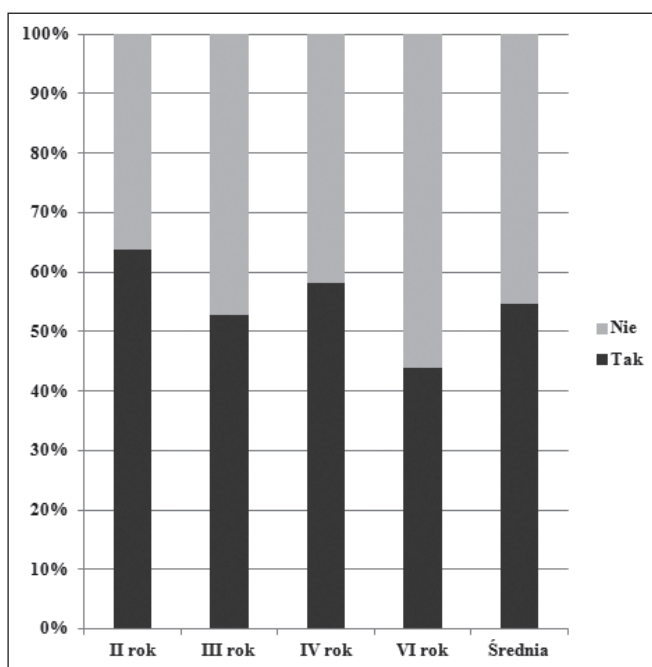
Podobną tendencję zaobserwowano w odniesieniu do pytania „czy zakres pojęć trudnych etycznie został poruszonych na zajęciach w sposób wystarczający?” (ryc. 2). Ponownie w rocznikach „reformy” obserwuje się spadek oceny studentów, na co zdaniem autorów mają wpływ przyczyny omówione przy poprzednim pytaniu. Warto zauważyć, że rocznik VI (sprzed reformy) wyraźnie lepiej ocenia jakość i merytoryczną wartość zajęć z etyki lekarskiej aniżeli studenci rocznik IV, co można tłumaczyć faktem odbycia zajęć z etyki lekarskiej właśnie na roku VI, kiedy wiedza i pozyskane obserwacje kliniczne są znacząco obszerniejsze, podparte zajęciami w poradniach i praktykami wakacyjnymi.



Rys. 5. Czy uważa Pan/Pani, że zajęcia z etyki powinny odbywać się przez wszystkie lata studiów?

Niestety, znaną zasadą jest, że wiedza nie powtarzana jest tracona. W przypadku etyki obserwujemy obecnie wyjątkową sytuację. Studenci sprzed „reformy” odbywający zajęcia z etyki na VI roku, wchodzą w życie zawodowe ze świeżo nabytą wiedzą i następnie wykorzystują ją w życiu zawodowym. Studenci objęci reformą programową nie mają takiej możliwości, zważywszy na fakt odbywania przez nich zajęć z etyki już na I roku studiów, kiedy priorytetem jest uzyskanie zaliczenia z jakże trudnych przedmiotów, jak anatomia prawidłowa, histologia, biologia molekularna i genetyka. Nie jest więc niczym zaskakującym, że w odpowiedzi na pytanie o ocenę własnej wiedzy studenci kolejnych lat „reformy” stwierdzali coraz gorszy jej poziom (ryc. 3). Ponownie studenci IV roku ocenili siebie gorzej niż studenci VI roku.

Zebrane przez nas dane są szczególnie alarmujące, ponieważ jak wspomniano wcześniej, podstawowym celem nauczania etyki jest wykształcenie u studenta znajomości zasad postępowania i pewności co do etyczności podejmowanych decyzji w stosunku do pacjenta, w relacjach interpersonalnych, zachowań wobec zagrożeń „rynku ochrony zdrowia” (ryc. 4). Badanym zadano pytanie: czy czują się pewnie w podejmowaniu decyzji zgodnych z etyką w warunkach szpitalnych. Ponad 65% respondentów odpowiedziało przecząco. Zgodnie z przypuszczeniami autorów, w rocznikach po reformie zaobserwowany wyraźny trend spadkowy w zdolności do wykorzystania wiedzy etycznej w praktyce lekarskiej jest szczególnie widoczny, a ocena własna studentów IV roku była dramatycznie niska i wynosiła zaledwie 23%. Jedynie co piąty student był w swojej ocenie zdolny do podejmowania decyzji zgodnych z zasadami etyki.



Rys. 6. Czy uważa Pan/Pani, że nauka etyki powinna odbywać się w ramach przedmiotów klinicznych – przy łóżku chorego?

Jest to bardzo niepokojąca obserwacja, która wymaga poszerzenia badań, jednak powinna wzbudzać niepokój i stanowić argument dla wprowadzenia pożądanych zmian w programie nauczania na studiach medycznych.

Opinie studentów co do zmian w programie nauczania były podzielone, co może sugerować, że duża część przyszłych lekarzy, mając świadomość, że program studiów został narzucony, nie mając na to wpływu, nie zastanawia się nad ewentualną potrzebą jego zmian (ryc. 5, 6). Zawsze pozostaje również pewien odsetek studentów nie w pełni zainteresowanych przebiegiem swoich studiów, wykazujących postawę bierną, niewidzących potrzeby wprowadzenia zmian w programie nauczania i poprawy jakości systemu kształcenia.

UWAGI KOŃCOWE

1. Niespójność obowiązujących regulacji prawnych z zapisami Kodeksu Etyki Lekarskiej oraz zbyt mała liczba godzin dydaktycznych przeznaczanych na nauczanie etyki lekarskiej stanowią o rzeczywistych trudnościach w realizacji przedmiotu etyka lekarska na studiach.
2. Subiektywna ocena wiedzy z zakresu etyki przez studentów z roczników po reformie programowej studiów medycznych systematycznie spada i jest znacząco niższa w porównaniu do studentów realizujących program sprzed reformy, co szczególnie jest widoczne w grupie studentów IV i VI roku.
3. Studenci wszystkich lat studiów lekarskich w zdecydowanej większości nie mają poczucia pewności i bezpieczeństwa w podejmowaniu decyzji zgodnych z normatywem oczekiwanych i pożądanych zachowań etycznych w warunkach klinicznych. Poza niedosta-

- teczną liczbą godzin dydaktycznych, jest to związane z formą realizowanych zajęć i teoretycznym sposobem przekazywania wiedzy tematycznej, przy jednoczesnym obiektywnym braku możliwości weryfikacji nabytych umiejętności w praktyce/sytuacjach klinicznych.
4. Opinie studentów co do zasadności zmian w programie nauczania (proponowanych przez autorów) są zróżnicowane, co najpewniej wynika z przyjętej postawy konformistycznej, braku aktywności oraz ograniczonych możliwości wyboru i uczestnictwa w zajęciach fakultatywnych, ale także dość powszechnego przekonania o priorytecie przedmiotów klinicznych.
 5. Zdaniem autorów konieczne jest zwiększenie liczby godzin dydaktycznych przeznaczanych na nauczanie etyki lekarskiej na studiach medycznych, stopniowy podział przekazywanych treści/zagadnień tematycznych na wszystkich latach studiów, a także przekazywanie wartości etyczno-moralnych w bezpośrednich sytuacjach klinicznych w relacji mistrz-uczeń. Autorzy uważają, że w ramach zajęć klinicznych powinno mieć miejsce dodatkowe wprowadzenie studentów w obszar etycznych aspektów medycyny klinicznej. Nabyte w ten sposób umiejętności i wiedza na temat określonych zachowań stanowiąc będąc cenne dopełnienie zajęć teoretycznych, prowadząc do uzyskania optymalnego efektu w procesie dydaktyczno-szkoleniowym i trwałego ukształtowania właściwych postaw – jakich oczekuje się od lekarza.
9. Hamankiewicz M. Wypowiedź Hartmana uwłacza godności naszego zawodu. *Medycyna Praktyczna*. 2013. [<http://www.mp.pl/kurier/86735,prezes-nrl-wypowiedz-hartmana-uwlacza-godnosc-naszego-zawodu>].
10. Krajewski R. Zamiast rozwiązywać problemy, szuka się „winnych”. *Medycyna Praktyczna*. 2013. [<http://www.mp.pl/kurier/87433,krajewski-zamiast-rozwiazywac-problemy-szuka-sie-winnnych>].
 11. Borek E. Panowie, nie idźcie tą drogą. *Medycyna Praktyczna*. 2013. [<http://www.mp.pl/kurier/87418>].
 12. Sandauer A, Kowalska M. Żaden kodeks nie może służyć do zamykania ust krytykom. *Medexpress*. 2013. [<http://dev.medexpress.pl/lekarz/zaden-kodeks-nie-moze-sluzyc-do-zamykania-ust-krytykom/16087/>].
 13. Tymiański R. Kodeks Etyki Lekarskiej - okiem prawnika. 2013. [http://www.prawalekarzy.pl/artykuly/kodeks-etyki-lekarskiej-okiem-prawnika-70#disqus_thread].
 14. Wyrok Trybunału Konstytucyjnego z dnia 23.04.2008 r., Sygn. akt: SK 16/07, OTK ZU nr 3A/2008, poz. 45;
 15. Marczewski K. O potrzebach i perspektywach nauczania etyki medycznej w Unii Europejskiej do roku 2015. In: Suchorzewska J, Olejniczak M (eds). *Nauczanie etyki na uczelniach medycznych*. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku; 2007, 43–46.
 16. Marek Z, Popczyńska-Markowa M. Etyka i deontologia a edukacja współczesnego lekarza. In: Imieliński K (ed). *Medycyna u progu XXI wieku: humanitarne aspekty medycyny*. Warszawa: Polska Akademia Medycyny i Albert Schweitzer World Academy of Medicine; 1999, 166–170.
 17. Dziemidok B. O miejscu deontologii i bioetyki w nauczaniu etyki na studiach medycznych. In: Suchorzewska J, Olejniczak M, editors. *Nauczanie etyki na uczelniach medycznych*. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku; 2007. p. 76–80.
 18. Sak J, Marczewski K, Patryn R. Problemy nauczania etyki lekarskiej na studiach medycznych. In: Suchorzewska J, Olejniczak M (eds). *Nauczanie etyki na uczelniach medycznych*. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku; 2007.
 19. Wydział Lekarski SUM w Katowicach. Elektroniczny przewodnik programowy na rok akademicki 2014/2015. Katowice: Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; 2014. [<http://www.sum.edu.pl/elektroniczny-przewodnik-programowy/file>].
 20. Szulc R. Relacje lekarz pacjent. Uwagi nauczyciela klinicysty w kontekście nauczania etyki na polskich wydziałach lekarskich. In: Suchorzewska J, Olejniczak M (eds). *Nauczanie etyki na uczelniach medycznych*. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku; 2007, 54–62.
 21. Witek E, Basińska K. Egzamin z etyki lekarskiej. Ocena ze stopniem czy zaliczenie bez stopnia. In: Suchorzewska J, Olejniczak M (eds). *Nauczanie etyki na uczelniach medycznych*. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku; 2007, 179–183.

PIŚMIENICTWO

1. Brzeziński T. *Etyka lekarska*. 1st edn. Warszawa: PZWL; 2002, 415.
2. Nasiłowski W. Nauczanie etyki na studiach lekarskich. *Zesz Nauk*. 1995;1:7–15.
3. Raszeja S. Etyka a odpowiedzialność prawna lekarza: nauczanie praktyczne. In: Suchorzewska J, Olejniczak M (eds). *Nauczanie etyki na uczelniach medycznych*. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku; 2007, 128.
4. Hartman J, Gardyniak A. Kodeks Etyki Lekarskiej to mieszanina frazesów. *Medexpress*. 2013. [<http://www.medexpress.pl/lekarz/kodeks-dozmiany/14518/>].
5. Hartman J. Dlaczego krytykuje Kodeks. *Medycyna Praktyczna*. 2013. [<http://www.mp.pl/kurier/87649,hartman-dlaczego-krytykuje-kodeks>].
6. Hartman J. Nadchodzi era bioetyczna. *Medycyna Praktyczna*. 2013. [<http://www.mp.pl/kurier/87454,hartman-nadchodzi-era-bioetyczna>].
7. Duława J. Dramaty lekarza to nie „sytuacje trywialne”. *Medycyna Praktyczna*. 2013. [<http://www.mp.pl/kurier/87529>].
8. Hamankiewicz M. List Prezesa NRL do Rektora UJ w sprawie wypowiedzi Prof. Jana Hartmana. 2013. [http://www.nil.org.pl/__data/assets/pdf_file/0010/89182/List-do-Rektora-UJ_14.06.2013-r.pdf].

ADRES DO KORESPONDENCJI

Tomasz Kirmes

Al. Bielska 153a/5, 43-100 Tychy

tel.: (+48) 663 059 846

e-mail: tkirmes@med.sum.edu.pl

Nadesłano: 21.11.2016

Zaakceptowano: 16.03.2017

S100A4, MACC-1, REG-4 – OBIECUJĄCE BIOMARKERY PRZERZUTOWANIA W NOWOTWORACH ZŁOŚLIWYCH

S100A4, MACC - 1, REG - 4 - PROMISING BIOMARKERS OF METASTASIS IN CANCERS

Bartosz Czerniak, Dorota Olszewska-Słonina, Anna Cwynar

KATEDRA PATOBIOCHEMII I CHEMII KLINICZNEJ, COLLEGIUM MEDIUM, BYDGOSZCZ, POLSKA

STRESZCZENIE

Metastaza to jeden z kluczowych etapów choroby nowotworowej, na który narażona jest liczna grupa pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym. Procesem inicjującym przerzutowanie jest przejście nabłonkowo-mezenchymalne, po którym komórki nowotworowe, drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych, przedostają się do odległych miejsc organizmu, tworząc ogniska wtórne.

Biomarkery nowotworowe to grupa cząsteczek (najczęściej białek), wydzielanych w większości przez same komórki nowotworowe, posiadająca zastosowanie w diagnostyce nowotworów, określaniu długości przeżycia pacjentów, czy w ocenie odpowiedzi organizmu na zastosowane leczenie.

Badania nad poszukiwaniem nowych biomarkerów nowotworowych prowadzone są w obecnych czasach na coraz szerszą skalę. Przykładem takich cząsteczek są m.in. S100A4, MACC1 czy REG4, białka, których podwyższony poziom w organizmie związany jest głównie z procesem przerzutowania. Artykuł krótko charakteryzuje wyżej wymienione cząsteczki, przedstawiając najistotniejsze funkcje pełnione przez nie w organizmie, zwracając tym samym uwagę na potencjalne zastosowanie terapeutyczne owych białek.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwór złośliwy, metastaza, biomarker nowotworowy

ABSTRACT

Metastasis is one of the key steps in cancer, which is exposed to a large group of patients diagnosed with malignancy. Initiating the process of metastasis is to move the epithelial - mesenchymal cells wherein the cancer cells by blood and lymph vessels, penetrate to distant sites of the body to form secondary foci.

Cancer biomarkers are group of molecules (typically proteins) secreted mainly by tumor cells themselves having use in diagnosis of cancer, determining the length of survival in patients or in the assessment of the body's response to treatment.

Studies on the search for new cancer biomarkers are conducted nowadays more intensively. Examples of such molecules include S100A4, MACC1 or REG4, proteins, where elevated level in the body is associated primarily with the process of metastasis. Article briefly characterized above particles, presenting the most important functions performed by them in the body, thus drawing attention to the potential therapeutic use of these proteins.

KEY WORDS: cancer, metastasis, cancer biomarker

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 604-607

WSTĘP

Nowotwór złośliwy, choroba znana już w starożytności, to, mówiąc najprościej, namnażanie się komórek zmienionych genotypowo i fenotypowo, niepodlegające żadnej kontroli. To także światowy problem, jedna z najczęstszych przyczyn śmierci. Procesem charakterystycznym dla choroby nowotworowej jest m.in. przerzutowanie. Komórki nowotworowe pochodzenia nabłonkowego mogą w pewnych warunkach ulec przemianie w mobilne komórki mezenchymalne, co określa się mianem przejścia nabłonkowo – mezenchymalnego (EMT – *epithelial mesenchymal transition*). Dzięki temu dobrze skoordynowanemu procesowi komórki nowotworowe przekraczają barierę naczyń krwionośnych i limfatycznych w procesie intrawazacji i już jako tzw. krążące komórki nowotworowe (CTCs – *circulating*

tumor cells) docierają do odległych miejsc organizmu, tworząc ogniska wtórne [1, 2].

Biomarkery nowotworowe są cząsteczkami wydzielanymi najczęściej przez same komórki zmienione nowotworowo lub w odpowiedzi organizmu na rozwój procesu nowotworowego. Posiadają trzy podstawowe zastosowania: diagnostyka nowotworów we wczesnym stadium klinicznym, określenie rokowania pacjentów chorych na raka oraz monitorowanie odpowiedzi tychże pacjentów na zastosowane leczenie. Biomarkery nowotworowe to w większości białka oznaczane ilościowo w płynach ustrojowych lub w tkankach [3].

Artykuł przedstawia charakterystykę intensywnie ostatnio badanych trzech biomarkerów nowotworowych - S100A4, MACC-1, REG4 oraz zwraca uwagę na ich potencjalne zastosowanie terapeutyczne.

S100A4

Białko S100A4 pełni swe funkcje zarówno w komórce, jak i w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [4]. Należy do rodziny białek S100 – niewielkich cząsteczek, posiadających dwa motywy wiążące jony wapnia. Związanie jonów wapnia umożliwia tej cząsteczce zmianę konformacyjną, co z kolei przekłada się na jej zdolność do pełnienia różnych funkcji biologicznych [5]. Do nich należy zaliczyć przede wszystkim udział w proliferacji i apoptozie, a także odgrywanie niebagatelnej roli w różnicowaniu i morfogenezie poszczególnych komórek organizmu [6]. S100A4 zaangażowana jest w procesy wymagające zwiększonej mobilności komórek, takie jak gojenie się ran, wzrost nerwów, włóknienie czy angiogeneza [7].

Komórki nowotworowe, chcąc rozprzestrzeniać się do odległych miejsc w organizmie (rozpoczynając tym samym proces przerzutowania), korzystają właśnie z możliwości białka S100A4. Mechanizm działania tej cząsteczki oparty jest przede wszystkim na ingerencji w połączenia międzykomórkowe, a także na stymulowaniu powstawania nowych naczyń krwionośnych (neoangiogeneza). Udowodniono, iż poziom E-kadheryny, białka pełniącego m.in. rolę spoiwa międzykomórkowego, ulega obniżeniu wskutek działania cząsteczki S100A4. Wpływa ona także maskująco na liprynę beta1, białko, którego zadaniem jest dbałość o zachowanie integralności wewnątrzkomórkowej [8]. Dodatkowo, poziom metaloproteinaz (MMPs – *matrix metalloproteinases*), m.in. MMP-2 i MMP-13, enzymów odpowiedzialnych za destrukcję komponentów macierzy pozakomórkowej, wzrasta w wyniku działania białka S100A4 [4, 8]. Skutkiem wzrostu stężenia MMPs jest utrata adhezynności komórek nowotworowych i zapoczątkowanie ich migracji do odległych miejsc organizmu. Migracji tej z pewnością sprzyjają interakcje białka S100A4 z innymi cząsteczkami (miozyna IIA, septina – 2, 6, 7), wyznaczającymi lokalizację docelową danej komórki nowotworowej. Nie bez znaczenia jest również oddziaływanie białka S100A4 na komórki śródbłonna naczyńowego. Wykazano, iż w procesie tym białko S100A4 ulega związaniu z aneksyną II na powierzchni komórek śródbłonna, następuje aktywacja tkankowego aktywatora plazminogenu, konwersja plazminogenu do plazminy i, w rezultacie, przekształcenie się proenzymu metaloproteinazy w aktywny enzym. Zarówno metaloproteinazy, jak i plazmina dokonują przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej, co ułatwia proces angiogenezy [8]. Opisano również wpływ białka S100A4 na wzrost poziomu efryny A1, osteopontyny, relaksyny, a także oddziaływanie z aminopeptydazą metioninową 2 (MetAP2 – *methionine aminopeptidase 2*) oraz z receptorami końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE – receptor for advanced glycation end products), co przyczynia się do wzrostu mobilności komórek nowotworowych i stopnia ich unaczynienia [8–11].

Podwyższony poziom białka S100A4 zaobserwowano w wielu typach nowotworów złośliwych. Stwierdzono, iż w przypadku nowotworów umiarkowanie bądź słabo zróżnicowanych poziom białka S100A4 jest znacznie wyższy w porównaniu do nowotworów dobrze zróżnicowanych. Taką samą obserwację poczyniono u pacjentów z rozpo-

czętym lub trwającym już jakiś czas procesem przerzutowania. Podwyższony poziom owego białka oznacza krótszy całkowity okres przeżycia osób z chorobą nowotworową [5]. Białko S100A4, w związku z powyższym, służyć może jako użyteczny marker w ocenie rozwoju i postępu choroby nowotworowej, a ocena jego poziomu pozwala na wyselekcjonowanie puli pacjentów w największym stopniu zagrożonych wznową choroby i gorszym rokowaniem [12, 13]. Prowadzone są badania, których celem jest obniżenie poziomu białka S100A4, co daje nadzieję na wydłużenie okresu przeżycia pacjentów z chorobą nowotworową [8]. Należy jednak mieć na uwadze (w niektórych przypadkach) nieco inne oblicze białka S100A4. Część eksperymentów przeprowadzonych na komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc ukazuje protekcyjną rolę tego białka na wczesnym etapie rozwoju nowotworu, z propagowaniem przerzutowania dopiero w jego bardziej zaawansowanym stadium. Niezbędne są zatem dalsze badania, pozwalające lepiej zrozumieć istotę funkcjonowania białka S100A4 [9].

MACC1

MACC1 (*metastasis-associated in colon cancer 1*) to czynnik transkrypcyjny, którego lokalizację stwierdzono zarówno w cytoplazmie komórki, jak i w jądrze komórkowym [14]. Pierwotnie wykryto go w komórkach raka jelita grubego. Obecność MACC1 w komórce charakterystyczna jest nie tylko dla procesu nowotworowego. Prawdopodobnie czynnik ten odgrywa ważną rolę podczas rozwoju embrionalnego organizmu. Największe ilości MACC1 stwierdzono w tkankach pochodzenia endodermalnego (jama brzuszna), odpowiednio mniejsze – w wywodzących się z mezoderm (nerki, mięsień sercowy) i ektoderm (przysadka, gruczoł piersiowy) [15]. Nie bez znaczenia jest również rola, jaką odgrywa w procesach naprawy tkanek, czy gojeniu się ran [16]. Mechanizm działania MACC1 prawdopodobnie związany jest ze ścieżką HGF/MET (*hepatocyte growth factor/met gene*). Gen *met* koduje receptor powierzchniowy kinazy tyrozynowej. HGF po przyłączeniu się do powyższego receptora (aktywując ponadto kinazę FAK – *focal adhesion kinase*), rekrutuje białko MACC1. MACC1 przemieszcza się następnie z cytoplazmy do jądra komórkowego i wiąże się z promotorem genu *met*. Wskutek tego procesu syntetyzowane są nowe cząsteczki receptora MET, co prowadzi do wzmocnienia sygnału ścieżki HGF/MET, odgrywającej kluczową rolę w angiogenezie, w pobudzaniu wzrostu i ruchliwości komórek, jak i w przerzutowaniu [17–23].

Już dawno dowiedziono, że komórki nowotworowe wykazują zwiększone zapotrzebowanie na glukozę, w związku z ich intensywnym metabolizmem. MACC1, poprzez oddziaływanie na ścieżkę PI3K/Akt (*phosphatidylinositol 3-kinase/a threonine kinase*), przyczynia się prawdopodobnie do kontroli ekspresji i fosforylacji PFKFB2 (6-*phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6 bis-phosphatase*), enzymu, dla którego substratem jest fruktozo-2,6-bisfosforan, cząsteczka regulująca procesy glikolizy i glukoneogenezy [24].

Promotor genu MACC1 sam regulowany jest przez takie czynniki transkrypcyjne, jak: AP-1 (*activator protein 1*), Sp1

(specificity protein 1), czy też C/EBPs (CCAAT/enhancer-binding proteins), których zwiększoną aktywność zaobserwowano w nowotworach o różnej lokalizacji narządowej [25].

Zwiększoną ekspresję MACC1 stwierdza się w chorobie nowotworowej w jej bardziej zaawansowanym stadium, u pacjentów z nawrotem choroby, jak i z obecnymi już przerzutami. Niskie wartości MACC1 związane są z 5-letnim okresem przeżycia w przypadku 80% pacjentów onkologicznych, gdzie, dla porównania, wysoki poziom tego biomarkera to 5-letnie przeżycie osiągane jedynie przez 15% chorych [26–28]. Dzięki korelacji ekspresji białka MACC1 z zaawansowanym stadium choroby nowotworowej możliwe jest wykorzystanie tego biomarkera do oceny wznowy owego procesu oraz zaklasyfikowanie pacjentów do grupy podwyższonego ryzyka, co umożliwi przede wszystkim odpowiednio wczesne wdrożenie intensywnego leczenia tych chorych oraz ocenę jego skuteczności. Ze względu na fakt, iż obniżenie poziomu MACC1 wiąże się ze spowolnieniem procesu inwazji, migracji i proliferacji komórkowej, zasadne wydaje się przeprowadzenie eksperymentów obierających białko MACC1 za cel terapeutyczny [29–33].

REG IV

REG IV (*regenerating gene IV*) reprezentuje grupę niewielkich białek wydzielniczych, należących do rodziny lektyn zależnych od jonów wapnia [34]. Na podstawie różnic w strukturze cząsteczki, opisano cztery produkty genu REG (I, II, III, IV), z których trzy zidentyfikowano w ludzkim organizmie: REG I, REG III i REG IV. Ekspresja genu REG IV wzrasta w wyniku stymulacji czynnikami wzrostu, takimi jak: TGF α (*transforming growth factor alpha*), TGF β (*transforming growth factor beta*), HGF (*hepatocyte growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), czy bFGF (*basic fibroblast growth factor*). REG IV odpowiada prawdopodobnie za aktywację ścieżki EGFR/Akt/AP-1 (*epidermal growth factor receptor/a threonine kinase/activator protein-1*), prowadząc do zwiększonej ekspresji Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large*) i surwiwiny, cząsteczek związanych z inhibicją apoptozy. REG IV także bierze udział w indukcji ekspresji metaloproteiny-7 [35–36]. Białko REG IV, w warunkach fizjologicznych, zaangażowane jest przede wszystkim w procesy proliferacji i regeneracji komórek, a także w kształtowanie się układu immunologicznego [34].

Nadekspresja REG IV w komórkach nowotworowych przyczynia się głównie do pobudzania wzrostu komórek, zwiększania ich długości przeżycia, ułatwiania adhezji oraz do nabywania oporności na apoptozę. Podwyższony poziom białka REG IV koreluje z niższym wskaźnikiem przeżycia pacjentów onkologicznych po przebytej operacji usunięcia guza, a tym samym ze zwiększoną śmiertelnością. Wobec powyższego, białko REG IV może stać się użytecznym biomarkerem nowotworowym i potencjalnym celem terapeutycznym [37–39].

PIŚMIENNICTWO

1. Cáceres G, Puskas JA, Magliocco AM. Circulating tumor cells: a window into tumor development and therapeutic effectiveness. *Cancer Control*. 2015;22:167–176.
2. Gold B, Cankovic M, Furtado LV et al. Do circulating tumor cells, exosomes, and circulating tumor nucleic acids have clinical utility? A report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2015;17:209–224.
3. Hu B, Niu X, Cheng L et al. Discovering cancer biomarkers from clinical samples by protein microarrays. *Proteomics Clin Appl*. 2015;9:98–110.
4. Wang L, Wang X, Liang Y et al. S100A4 promotes invasion and angiogenesis in breast cancer MDA-MB-231 cells by upregulating matrix metalloproteinase-13. *Acta Bioch Pol*. 2012;59:593–598.
5. Zhang J, Zhang DL, Jiao XL et al. S100A4 regulates migration and invasion in hepatocellular carcinoma HepG2 cells via NF- κ B – dependent MMP-9 signal. *Eur Rev Med Pharmacol*. 2013;17:2372–2382.
6. Huang LY, Xu Y, Cai GX et al. S100A4 over – expression underlies lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17:69–78.
7. Li HJ, Chen YX, Wang Q et al. S100A4 mRNA as a prognostic marker and therapeutic target in Wilms tumor (WT). *Eur Rev Med Pharmacol*. 2014;18:817–827.
8. Natarajan J, Hunter K, Mutalik VS et al. Overexpression of S100A4 as a biomarker of metastasis and recurrence in oral squamous cell carcinoma. *J Appl Oral Sci*. 2014;22:426–433.
9. Rud AK, Lund-Iversen M, Berge G et al. Expression of S100A4, ephrin-A1 and osteopontin in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:1–10.
10. Huang H, Zheng HY, Liu ZL et al. Prognostic significance of relaxin-2 and S100A4 expression in osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol*. 2014;18:2828–2834.
11. Dahlmann M, Okhrimenko A, Marcinkowski P et al. RAGE mediates S100A4 – induced cell motility via MAPK/ERK and hypoxia signaling and is a prognostic biomarker for human colorectal cancer metastasis. *Oncotarget*. 2014;5:3220–3233.
12. Liu Y, Tang W, Wang J et al. Clinicopathological and prognostic significance of S100A4 overexpression in colorectal cancer: a meta-analysis. *Diag Pathol*. 2013;8:1–10.
13. Li H, Liu Z, Xu C et al. Overexpression of S100A4 is closely associated with the progression and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncol Lett*. 2013;5:1485–1490.
14. Qu JH, Chang XJ, Lu YY et al. Overexpression of metastasis-associated in colon cancer 1 predicts a poor outcome of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18:2995–3003.
15. Hu H, Tian D, Chen T et al. Metastasis-associated in colon cancer 1 is a novel survival-related biomarker for human patients with renal pelvis carcinoma. *PLoS One*. 2014;9:1–9.
16. Koelzer VH, Herrmann P, Zlobec I et al. Heterogeneity analysis of metastasis associated in colon cancer 1 (MACC1) for survival prognosis of colorectal cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2015;15:1–11.
17. Li H, Zhang H, Zhao S et al. Overexpression of MACC1 and the association with hepatocyte growth factor/c-Met in epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2015;9:1989–1996.
18. Ge Y, Meng X, Zhou Y et al. Positive MACC1 expression correlates with invasive behaviors and postoperative liver metastasis in colon cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:1094–1100.
19. Zhang R, Shi H, Chen Z et al. Effects of metastasis-associated in colon cancer 1 inhibition by small hairpin RNA on ovarian carcinoma OVCAR-3 cells. *J Exp Clin Oncol*. 2011;30:1–12.
20. Wu Z, Zhou R, Su Y et al. Prognostic value of MACC1 in digestive system neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1–10.

21. Gao S, Lin BY, Yang Z et al. Role of overexpression of MACC1 and/or FAK in predicting prognosis of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Int J Med Sci* 2014;11:268–275.
22. Guo L, Lu W, Zhang X et al. Metastasis-associated colon cancer-1 is a novel prognostic marker for cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7:4150–4155.
23. Jin Z, Xu N, Guo K et al. Increased expression of metastasis-associated in colon cancer-1 in renal cell carcinoma is associated with poor prognosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:3857–3863.
24. Ji D, Lu ZT, Li YQ et al. MACC1 expression correlates with PFKFB2 and survival in hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer P*. 2014;15:999–1003.
25. Juneja M, Ilm K, Schlag PM et al. Promoter identification and transcriptional regulation of the metastasis gene MACC1 in colorectal cancer. *Mol Oncol*. 2013;7:929–943.
26. Burock S, Herrmann P, Wendler I et al. Circulating metastasis associated in colon cancer 1 transcripts in gastric cancer patient plasma as diagnostic and prognostic biomarker. *World J Gastroenterol*. 2015;21:333–341.
27. Xie C, Wu J, Yun J et al. MACC1 as a prognostic biomarker for early-stage and AFP-normal hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2013;8:1–9.
28. Stein U, Burock S, Herrmann P et al. Circulating MACC1 transcripts in colorectal cancer patient plasma predict metastasis and prognosis. *PLoS One*. 2012;7:1–10.
29. Qiu J, Huang P, Liu Q et al. Identification of MACC1 as a novel prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *J Transl Med*. 2011;9:1–10.
30. Huang Y, Zhang H, Cai J et al. Overexpression of MACC1 and its significance in human breast cancer progression. *Cell Biosci*. 2013;3:1–12.
31. Li HF, Liu YQ, Shen ZJ et al. Downregulation of MACC1 inhibits invasion, migration and proliferation, attenuates cisplatin resistance and induces apoptosis in tongue squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2015;33:651–660.
32. Wang G, Kang MX, Lu WJ et al. MACC1: a potential molecule associated with pancreatic cancer metastasis and chemoresistance. *Oncol Lett*. 2012;4:783–791.
33. Hagemann C, Fuchs S, Monoranu CM et al. Impact of MACC1 on human malignant glioma progression and patients' unfavorable prognosis. *Neuro-Oncol*. 2013;15:1696–1709.
34. Kaprio T, Hagström J, Mustonen H et al. REG4 independently predicts better prognosis in non-mucinous colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9:1–8.
35. Li XH, Zheng Y, Zheng HC et al. REG IV overexpression in an early stage of colorectal carcinogenesis: an immunohistochemical study. *Histol Histopathol Cell Mol Biol*. 2010;25:473–484.
36. Chen S, Gou WF, Zhao S et al. The role of the REG4 gene and its encoding product in ovarian epithelial carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15:1–12.
37. Yang L, Lan S, Liu J et al. Expression of MK-1 and REGIV and its clinicopathological significances in the benign and malignant lesions of gallbladder. *Diagnos Pathol*. 2011;6:1–6.
38. Miyagawa K, Sakakura C, Nakashima S et al. Overexpression of RegIV in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as a novel marker for the detection of peritoneal micrometastasis. *Anticancer Res*. 2008;28:1169–1180.
39. Oue N, Hamai Y, Mitani Y et al. Gene expression profile of gastric carcinoma: identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. *Cancer Res*. 2004;64:2397–2405.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Bartosz Czerniak

Katedra Patobiochemii i Chemii Klinicznej
 ul. Marii Curie Skłodowskiej 9
 85 – 094 Bydgoszcz
 tel. 734 862 394
 e-mail: bartosz_czerniak@wp.pl

Nadesłano: 20.09.2016

Zaakceptowano: 24.04.2017

KOMPETENCJA KOMUNIKATYWNA A RELACJA LEKARZ – PACJENT NA PRZYKŁADZIE ABORYGENÓW AUSTRALIJSKICH

COMMUNICATIVE COMPETENCE AND PHYSICIAN – PATIENT RELATIONSHIP IN ABORIGINAL HEALTH CARE

Elżbieta Zaniewicz

INSTYTUT ANGLISTYKI, WYDZIAŁ HUMANISTYCZNY, UNIWERSYTET MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Nowoczesne społeczeństwa tworzone są przez ludzi o zróżnicowanym pochodzeniu etnicznym. Ten swoisty tygiel kultur dodaje im kolorytu, a jednocześnie stanowi swoiste wyzwanie komunikacyjne dla ich członków. Mimo iż mówią oni często jednym językiem, to do pełnego wzajemnego zrozumienia wciąż im czegoś brakuje – charakterystycznych dla danych wspólnot kompetencji socjolingwistycznych. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie – na przykładzie społeczności Aborygenów australijskich – zagadnień etnografii mówienia i kompetencji komunikatywnej oraz nakreślenie głównych elementów zbioru wiedzy pozajęzykowej, które wpływają na kształtowanie się i przebieg relacji między lekarzem a pacjentem, a także, pośrednio, na jakość świadczonych usług medycznych.

SŁOWA KLUCZOWE: etnografia mówienia, kompetencja komunikatywna, Aborygeni, relacja lekarz-pacjent

ABSTRACT

Modern society consists of people from all walks of life. This melting pot of cultures might be considered both enriching and problematic. In order to communicate successfully, society members should acquire some social skills specific to a given community or, in other words, develop their communicative competence.

The aim of this paper is to examine the way extralinguistic knowledge can influence physician - patient relationship in Aboriginal Australian communities. The paper is concerned with not only reviewing fundamental principles of ethnography and communicative competence but also identifying the main cultural differences that may affect the quality of healthcare services.

KEY WORDS: ethnography, communicative competence, Aboriginal Australians, physician-patient relationship

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 608-613

WSTĘP

Australia to kontynent zamieszkały przez ludzi od co najmniej 40 000 lat (według niektórych źródeł – dłużej [1]). Wiele ludów Aborygenów wierzy, że ich przodkowie od zawsze żyli na tym terenie. Archeolodzy jednak twierdzą, iż nastąpił więcej niż jeden napływ ludności. Około 8 000 lat temu Papua Nowa Gwinea była połączona lądowo z Australią, a zatem można założyć, że ludzie z tych dwóch krain mieli ze sobą styczność. Znajduje to potwierdzenie w podziale rdzennych języków australijskich na dwie grupy: nie-pama-njungaskie (*Non-Pama-Nyungan*) – używane na stosunkowo niewielkim obszarze na północnym skraju kontynentu i pama-njungaskie (*Pama-Nyungan*) – zajmujące większość kontynentu oraz Tasmanię [2].

Przyjmuje się, iż u schyłku XVIII wieku, gdy do Australii przybyli Europejczycy, na kontynencie używano około 250 odrębnych rdzennych języków [1], z których większość miała po kilka dialektów, a zatem tworzyły setki wariantów. Niestety, wedle najnowszych badań [1] – 160 z nich uważanych jest za języki martwe, 70 jest zagrożonych, a tylko 20 wydaje się mieć szansę na przetrwanie, przynajmniej w krótkim horyzoncie

czasowym. Na skutek działań kolonizatorów narodziło się tu także wiele języków pidżynowych (*pidgin*), niektóre z nich z czasem przekształciły się w języki kreolskie, jak np. *Kriol* używany w północnej Australii. Część Aborygenów zamieszkujących obszary zurbanizowane uległa językowej asymilacji i używa już wyłącznie języka angielskiego.

To, co łączy Aborygenów, to wykształcone przez nich podobne normy używania języka, oparte na wspólnych uwarunkowaniach społeczno-kulturowych. Dzięki badaniom z dziedziny etnografii mówienia można lepiej poznać kulturę Aborygenów, co ma istotny wymiar praktyczny dla wielu grup zawodowych, takich jak służba zdrowia, prawnicy czy nauczyciele, bowiem pozajęzykowa wiedza, stanowiąca element kompetencji komunikatywnej, przychodzi im w sukurs, gdy napotykają problemy w komunikacji międzykulturowej.

ETNOGRAFIA MÓWIENIA I KOMPETENCJA KOMUNIKATYWNA

Etnografia mówienia jest, obok antropologii językowej rozumianej w duchu Franza Boasa i etnosemantyki, jedną

z tradycji, na których opiera się lingwistyka kulturowa według Gary'ego Palmera [3]. Dziedzina ta, jak twierdzi Dell Hymes [4], jest „teorią mowy jako systemu zachowań kulturowych”:

Etnografia mówienia stawia sobie za cel poznanie tego, co dziecko musi zinternalizować w zakresie mówienia, poza regułami gramatyki i słownikiem, aby stać się pełnoprawnym członkiem swojej wspólnoty językowej. Można także w nieco inny sposób podejść do tego zagadnienia pytając: czego musi nauczyć się obcy, aby partycypować właściwie i efektywnie w ramach jakiejś wspólnoty językowej. Etnografia mówienia koncentruje się na sytuacjach, użyciach, wzorach i funkcjach mówienia jako czynności.

W tym ujęciu zachowania językowe to nie jedynie realizacja norm języka-kodu, lecz także reguły będące skutkiem różnych pozajęzykowych, społeczno-kulturowych i sytuacyjnych uwarunkowań. Hymes, kładąc nacisk na kontekst, dowodził, iż użytkownik języka do prowadzenia życia towarzyskiego potrzebuje nie tylko kompetencji językowych (analizowanych przez kontynuatorów idei Chomsky'ego), ale powinien posiadać *kompetencję komunikatywną (sociojęzykową)* rozumianą jako znajomość odpowiednich norm używania języka w zależności od sytuacji, kontekstu instytucjonalnego, roli społecznej, wzajemnej relacji partnerów itp.

Hymes [5] wyróżnił cztery poziomy relacji między lingwistyką a kulturą, wpływających na formalny i znaczeniowy kształt wypowiedzi, wedle których użytkownik języka decyduje:

1. czy i w jakim stopniu wypowiedź jest możliwa pod względem formalnym na gruncie pewnego systemu;
 2. czy i w jakim stopniu jest wykonalna, możliwa do sformułowania za pomocą środków dostępnych w obrębie systemu;
 3. czy i w jakim stopniu jest ona odpowiednia, stosowna, fortunna czy skuteczna, a więc czy osiągnięty będzie zamierzony cel aktu komunikacyjnego w stosunku do kontekstu i ocen partnerów;
 4. czy i w jakim stopniu realizacja zamiaru jest rzeczywiście aktualnie wykonana i jakie za sobą pociąga konsekwencje.
- Według autora kompetencja komunikatywna obejmuje nie tylko kod językowy, ale również szereg kodów parajęzykowych, takich jak kod socjalny i kulturowy, a także czynniki poznawcze, wolicjonalne oraz uczuciowe. Obok kompetencji gramatycznej istnieje jeszcze kompetencja użycia czy zdolność użycia. W społeczeństwie istnieją bowiem „reguły użycia, bez których reguły gramatyki byłyby bezużyteczne” [5]. Wiedza dotycząca form porozumiewania się i rozumienie poszczególnych słów w przekazie nie stanowi wystarczającego warunku skutecznej komunikacji. Ażeby dokonać skutecznego przekazu swojej intencji komunikacyjnej czy trafnie zinterpretować intencję komunikacyjną interlokutora, należy posiadać wiedzę pozajęzykową o sytuacjach lub zależnościach, w jakich występuje ten przekaz i potrafić się do niej odnieść.

KOMPETENCJA KOMUNIKATYWNA A JĘZYKOWA TOŻSAMOŚĆ

W mniemaniu Dixona [6], jeżeli grupa społeczna stanowiąca mniejszość ma utrzymać swoją etniczną tożsamość i spójność społeczną, musi zachować swój język, a jeżeli go zatraci, utraci również swoją odrębną tożsamość i w ciągu kilku pokoleń ulegnie asymilacji z grupą dominującą – tak dalece, że przestanie być możliwa do odróżnienia od innych. Powyższego twierdzenia nie podziela Crowley [7]. Uważa on, że ludzie, którzy stracili swój pierwotny język z przyczyn od nich niezależnych, często zachowują swoją odrębną tożsamość, używając języka opresora. Aborygeni, nawet ci mówiący wyłącznie po angielsku czy w jego wariacie, wciąż w inny sposób niż Europejczycy prowadzą konwersację i wymieniają informacje, odmiennie pojmują relacje rodzinne, mają inne wzorce komunikacji w szkole, domu, sytuacjach towarzyskich i podczas wizyty u lekarza.

STYL I STRATEGIE KOMUNIKACJI ABORYGENÓW

Wydaje się, że w większości języków Aborygenów zaimki pytające „kto?” i „co?” mają dwojakie znaczenie – są również zaimkami nieokreślonymi. „Kto?” może być zinterpretowane jako „ktoś, nie wiem kto”, a „co?” – „coś, nie wiem co” [8]. Dla przykładu w języku *Walmajarri* używanym w północnej części Australii Zachodniej „kto” lub „ktoś” to *ngana* (jak wszystkie rzeczowniki i zaimki w językach pama-njungaskich, *ngana* przyjmuje przyrostek ergatywny, tutaj *-ngu*, gdy będzie wykonawcą czynności wyrażonej czasownikiem przechodnim.):

nganangu pa pinya parri

kto uderzył chłopca? / ktoś uderzył chłopca

ngana pa pinya mangangu

kogo uderzyła dziewczyna? / kogoś uderzyła dziewczyna

W rzeczywistości mamy tutaj do czynienia nie tyle z dwuznacznością, co z dwoma stylami komunikacji. Pierwszy polega na zadawaniu bezpośrednich pytań i oczekiwaniu na konkretną odpowiedź np.:

Kto zrobił to zdjęcie?

Moja siostra.

Czy ona dużo fotografuje?

Nie, nie dużo.

Gdzie ona mieszka?

W Sopocie.

Drugi styl opiera się raczej na pytaniach nie wprost, ujawnianiu luk we własnej wiedzy i pozwoleniu innym na uzupełnienie brakujących informacji, jak w przykładzie:

Ktoś zrobił to zdjęcie.

Tak, moja siostra je zrobiła.

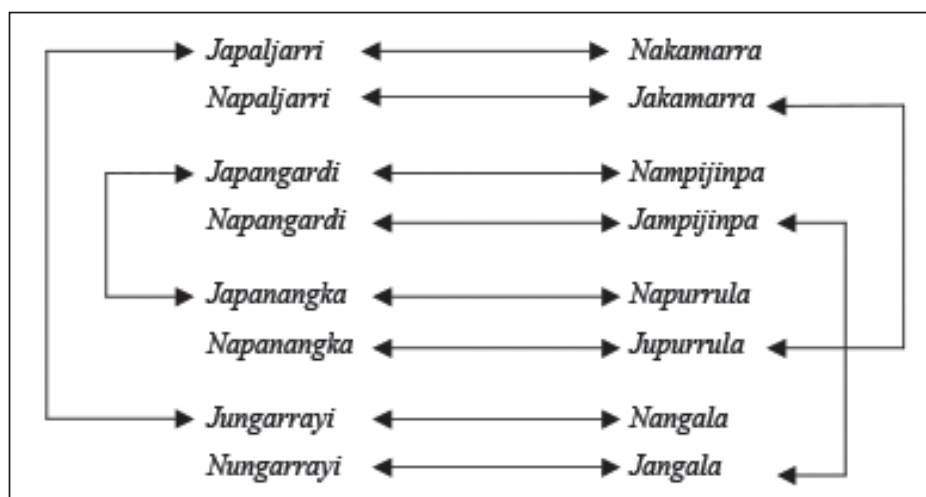
Pewnie ona robi dużo zdjęć.

Raczej niezbyt dużo.

Ona chyba mieszka nad morzem.

Ona mieszka w Sopocie.

Aborygeni, pozyskując informacje, znacznie rzadziej niż Europejczycy korzystają ze schematu pytanie-odpowiedź. Zamiast wymagać odpowiedzi, zachęcają do jej udzielenia, dobrowolnie dzielą się swoją wiedzą, pozostawiają rozmówcy wybór co do tego, kiedy i jakiej udzieli im odpowiedzi. Posługują się aluzją:



Ryc.1. Schemat podgrup Warlpiri [9].

„Zastanawiam się, co mogło się stać wczoraj. Chciałabym wiedzieć, czemu nie odrobiłaś pracy domowej”,

bądź czekają na potwierdzenie lub zaprzeczenie prawdziwości swojego twierdzenia, np.:

„Wydaje się, że wszyscy poszli po szkole nad rzekę. Ludzie mogą powiedzieć, że nikt nie lubi nauczyciela matematyki. Tak sobie myślę, a może naprawdę nikt go nie lubi”.

Dla tej grupy etnicznej milczenie podczas konwersacji nie powoduje skrępowania, przeciwnie, ma pozytywny wydźwięk. Chwila ciszy daje rozmówcom czas do namysłu lub sposobność do czerpania radości z obecności, bliskości drugiej osoby. Aborygeni, przyzwyczajeni do prowadzenia konwersacji w ten sposób, mogą odmienny styl rozmowy postrzegać jako nieodpowiedni, niekulturalny, nachalny bądź agresywny.

Dla osób wychowanych w kręgu kultury europejskiej schemat pytanie-odpowiedź wydaje się naturalny, ze względu na fakt, iż jest on obecny podczas akwizycji językowej („Gdzie miś ma oko?”), później w dużym stopniu opiera się na nim system edukacji szkolnej („Jak nazywamy sklep, w którym kupujemy chleb?”, „Ile to jest 5+12?” itd.), następnie powtarzany jest na gruncie pracy zawodowej (np. w czasie rozmowy kwalifikacyjnej) i w życiu osobistym (np. podczas wizyty u lekarza). Od dzieci oczekuje się rozpoznawania pytań i udzielania odpowiedzi nawet wtedy, gdy oczywistym jest, że interlokutor, najczęściej rodzic czy nauczyciel, doskonale zna poprawną odpowiedź. Od dorosłych z kolei wymaga się odpowiadania na pytania w sytuacjach nadmiernie stresujących, np. podczas policyjnych lub sądowych przesłuchań. Z uwagi na powyższe, dzieci ze środowisk aborygeńskich często doświadczają trudności szkolnych, mają problemy z nauką i nawiązywaniem kontaktów w grupie. Natomiast w dorosłym wieku, podczas postępowań przygotowawczych lub sądowych, jako podejrzani czy oskarżeni, mają tendencje do odpowiadania „tak” na każde pytanie zadane przez przedstawiciela innej rasy, niezależnie od stopnia, w jakim pytanie jest dla nich zrozumiałe oraz od swoich przekonań i ich zgodności ze stanem faktycznym. Dodatkowo, Aborygeni unikają

bezpośredniego kontaktu wzrokowego, który uważany jest za niestosowny lub obraźliwy, co kojarzy się w kulturze europejskiej z wiarołomstwem. W ten sposób, mogą być niewinnymi ofiarami maszyny wymiaru sprawiedliwości.

WZORCE KOMUNIKACJI

Aborygeni tworzą złożony system społeczny. Społeczności, w których żyją, dzielą się na podgrupy (*skin*), z których każda zajmuje określony obszar ziemi, ma swoje rytuały i historie przekazywane z pokolenia na pokolenie, wypracowała charakterystyczny wzór malowania ciała przed ceremoniami i zestaw rytualnych tańców. Aborygeni wybierają swoich małżonków ze względu na podgrupę, do której należą, mają też określone powinności wobec członków tych podgrup. Na przykład wspólnota mówiąca językiem *Warlpiri* w środkowej Australii rozróżnia osiem podgrup, z których każda dzieli się na dwie grupy ze względu na płeć (ryc. 1). Nazwy grup męskich zaczynają się na literę *j*, a żeńskich – *n*. Podgrupa, do której należy dana osoba, jest wyznaczana na podstawie przynależności jej rodziców, zgodnie z poniższym schematem (linie poziome łączą małżonków, pionowe – ojców i synów) (Ryc. 1).

Mężczyzna należący do grupy *Japaljarri* powinien ożenić się z kobietą z grupy *Nakamarra*, a ich dzieci będą przynależą do *Jungarrayi* (chłopcy) i *Nungarrayi* (dziewczynki), itd. Od przynależności do danej grupy zależy także odpowiedni sposób zwracania się do członków innych grup – np. dziecko, którego matka to *Nakamarra*, może zwracać się *ngati*, co oznacza „matka”, do innych członków grupy *Nakamarra* itp. Umiejętność rozróżniania nazw *skin* jest nabywana bardzo wcześnie. Gdy jakaś osoba podchodzi do dziecka, nazwa jej podgrupy jest wypowiedziana jako pierwsza, a następnie nazwa grupy dziecka. Nazewnictwo odnoszące się do więzów pokrewieństwa również różni się od modelu europejskiego. Podczas gdy w języku polskim mamy jeden termin „babka”, *Warlpiri* wyróżnia *yaparla* (matka ojca) oraz *jaja* (matka matki). Co więcej, *yaparla* odnosi się nie

tylko do matki ojca, ale także jej braci i siostr, analogicznie *jaja* ma zastosowanie do rodzeństwa babki ze strony matki. Podobnie jest w przypadku słowa „ciotka”, które w *Warlpiri* otrzymuje brzmienie *pimirdi* (siostra ojca), siostra matki jest traktowana jak matka i nazywana *ngati*.

Prawdopodobnie za sprawą powyższego systemu społecznego, konceptualizacja pojęcia „rodzina” charakterystyczna dla Aborygenów jest odmienna niż dla Anglo- Australijczyków [10]. Rdzenni mieszkańcy Australii postrzegają rodzinę jako grupę osób, do której zaliczają rodziców, rodzeństwo, krewnych i powinowatych oraz niejednokrotnie pozostałych członków swojego plemienia. Tradycyjnie obowiązki wynikające z wychowania dzieci są dzielone między krewnych i uważa się, że korzystne jest dla dzieci, aby pomieszkały przez pewien czas z członkami dalszej rodziny. W ten sposób kształtowane są relacje oparte na silnych więziach emocjonalnych, lojalności i współodpowiedzialności.

W zależności od rodzaju pokrewieństwa adresata wypowiedzi przedstawiciele tej grupy etnicznej posługują się stosownym językiem. W większości języków Aborygenów wyróżnia się rejestr językowy służący wyrażeniu szacunku używany np. przez mężczyznę zwracającego się do potencjalnej czy obecnej teściowej lub osoby z nią spokrewnionej – choć z zasady mężczyzna i kobieta pozostający w relacji zięć – teściowa dokładają wszelkich starań, aby nie przebywać w pobliżu siebie. W tych nielicznych wspólnotach, gdzie mogą się spotykać, porozumiewają się za pomocą osoby trzeciej, będącej pośrednikiem. W społecznościach zamieszkujących Cape York, np. *Yir-Yoront* czy *Wik-Ngathana* lista osób, do których mężczyzna powinien się zwracać w ten sposób jest dłuższa i obejmuje: córkę, szwagra, wuja i dziadków. W języku *Uw-Oykangand* ten rejestr językowy nosi nazwę *Olkel-Ilmbanhthi*. Mężczyzna zwracając się do krewnego potencjalnej teściowej (matki kobiety, z którą jest zaręczony) powinien używać innego słownictwa niż w języku potocznym. Na przykładu, informacja „Boli mnie stopa” może być przekazana na dwa sposoby [11]:

Potocznie:

Ebmal ijam ilg ay.

Formalnie:

Arrmbun obmben ilg ay. Stopa obolała z ja

Każdy wyraz w języku potocznym ma swój odpowiednik używany w bardziej formalnym kontekście. Ekwiwalent najczęściej przyporządkowywany jest wedle hierarchicznej struktury taksonomii, co oznacza, że wiele słów potocznych ma jeden odpowiednik – kategorie nadrzędną. Z powyższą zasadą łączy się zamierzona ogólnikowość przekazywanej informacji, tak jakbyśmy w języku polskim używali słowa „pojazd”, mając na myśli „samochód”, „autobus” czy „ciężarówkę”. Zatem można wnioskować, że komunikat pełni tu raczej rolę podrzędną w stosunku do więzi społecznych, jakie łączą nadawcę z odbiorcą. Odmienny jest także sposób zwracania się do rozmówcy. Mimo że w języku *Uw-Oykangand* wyróżnia się dwa zaimki w 2 os. l. mn. *ubal*, który oznacza „wy dwoje/dwaj/dwie” oraz *urr* – „wy”, gdy mówimy o trzech lub więcej osobach

i w 2 os. l.p. „ty” – *inang*, w rejestrze *Olkel-Ilmbanhthi* używany jest zaimek *urr*, niezależnie od liczby osób, do których adresowana jest wypowiedź. Nie zawsze rejestr ten wyraża szacunek. Jeżeli czyni i postawa nadawcy nie licują z formalnym językiem, to można doszukiwać się tu ironii i złośliwości.

Od sytuacji rodzinnej osoby zależy także wybór werbalnego lub niewerbalnego przekazu. W społeczności *Warlpiri* zamieszkującej północno-centralną część Terytorium Północnego system języka migowego jest tak rozbudowany, iż można za jego pośrednictwem wyrazić wszystko, co można wyartykułować mową. Najbardziej złożoną postacią języka migowego posługują się dojrzałe kobiety, które po śmierci mężów, muszą zachować milczenie w trakcie długiego okresu żałoby. Wszystkie pojęcia mają tutaj swoje znaki, co czyni język migowy precyzyjnym medium komunikacji. Brak mu jedynie znaków gramatycznych form czasu i przyrostka ergatywnego dla wykonawcy czynności. Na przykład, zdanie w języku *Warlpiri*, które oznacza „dwaj mężczyźni niosą drzewo na opał” brzmi:

Wati-jarra-rlu ka-pala warlu ka-nyi.

Dwaj mężczyźni dwaj drewno niosą.

W cytowanej wypowiedzi *-rlu* to przyrostek ergatywny wskazujący na wykonawcę czynności, *kapala* – czasownik posiłkowy wskazujący na czas teraźniejszy i liczbę podwójną oraz przyrostek *-nyi*, który świadczy o tym, że czynność nie dotyczy przeszłości. Zdanie to w języku migowym będzie zawierało cztery znaki w następującym porządku: „mężczyźni”, „dwa”, „drewno (na opał)” i „nieść”.

Inne uwarunkowania historyczno-kulturowe Aborygenów

Silne więzy łączące Aborygenów wpływają na to, jak wartościują i postrzegają oni otaczający ich świat. Relacje z członkami szeroko pojętej rodziny stanowią dla nich największą wartość. Mimo niejednokrotnie trudnej sytuacji materialnej, dzielą się w swoich wspólnotach zasobami finansowymi. Dobra materialna nie są dla nich zbyt istotne; obcy jest im także europejski etos pracy i styl życia. Praca stanowi dla nich jedynie źródło dochodów, nie widzą w niej sposobu samorealizacji. W przeszłości funkcjonowanie plemion nomadów opierało się na zasadzie podziału wiedzy i obowiązków. Mężczyźni wiedzieli np., jak polować na kangury, kobiety – jak zbierać jaszczurki. Każdy element przyrody przynależał do świata kobiet lub mężczyzn, których wiedza wzajemnie się uzupełniała, ale była też pilnie strzeżona przed osobami nieupoważnionymi. Istniały mity kobiece i męskie. Chociaż każdy Aborygen znał np. fragment mitu o Czasie Snu¹, jednak za przywłaszczenie nie swojej części mitu groziła kara śmierci.

Problemem w kontaktach z przedstawicielami innych kultur jest także fakt, że wielu Aborygenów odmiennie percypuje upływ czasu, nie mierząc go w minutach,

1 Mitologia Aborygenów zakłada, że początkiem świata był Czas Snu, podczas którego dokonała się wszelka działalność kreatorska. Czas Snu to przestrzeń, w którą Aborygeni, za pomocą odpowiednich rytuałów, mogą przenosić się także współcześnie.

godzinach, dniach, czy według kalendarza itd., lecz rejestrując go jako sekwencję zdarzeń. Często więc zarzuca im się niepunktualność lub niesłowność. Ich wypowiedzi odnoszące się do przyszłości mają charakter warunkowy, a rozmówca z kręgu kultury europejskiej powinien wziąć pod uwagę niewypowiedziane „jeżeli nic się innego nie wydarzy”. Prawdopodobnie ma to związek z okresem przed kolonizacją, gdy jedynie pory dnia i roku wyznaczały ich rytm życia. Zgodnie z tradycją Aborygenów, świat został ukształtowany w Czasie Snu przez przodków, których duchów nie powinno się niepokoić poprzez wprowadzanie zmian, a otaczający ich świat jest postrzegany jako nieprzewidywalny i pozostający poza ich kontrolą. Przyczynia się do tego sposób wychowania – w rodzinach Aborygenów dzieci rzadko funkcjonują wedle ustalonego porządku codziennych zajęć, raczej nie są dyscyplinowane przez dorosłych. Wzrastają w przekonaniu, że każdy odpowiedzialny jest tylko za swoje czyny, a zachowań innych ludzi nie można przewidzieć czy kontrolować. Oprócz przynależności do podgrup, co ogranicza w wyborze partnerów życiowych, społeczności Aborygenów nie wykształciły zhierarchizowanych struktur czy władz podlegających powszechnie znanym prawom. [12]

Podobnie jak wobec przyszłości, Aborygeni mają też odmienny niż Europejczycy stosunek do zagadnień związanych ze zdrowiem. Zazwyczaj większość z nich nie dostrzega swoich problemów zdrowotnych lub je bagatelizuje, a ich własna ocena stanu zdrowia w widoczny sposób odbiega od stanu faktycznego. Przed kontaktem z Europejczykami, większość Aborygenów miała wystarczającą wiedzę, aby poradzić sobie z trapiącymi ich dolegliwościami – poprzez wykorzystanie roślin dziko rosnących w buszu. Na przykład, ścierano korę drzewa herbacianego (*Melaleuca alternifolia*) na papkę i przykładano na chorobowo zmienione miejsca jako środek antyseptyczny; napar z liści eukaliptusa (*Eucalyptus* sp.) stosowano podczas przeziębień czy gorączki; grzyby pustynne (*Pycnoporus* sp.) ssano w przypadku zapalenia gardła i jamy ustnej; wywarem z liści krzewu emu (*Eremophila* sp.) przemywano rany, kompresy z *Ipomoea pes-caprae* stosowano na uśmierzanie bólu i zmniejszenie obrzęku po ukąszeniach, a gorący okład z owoców zwanych jabłkiem kangura (*Solanum laciniatum*/ *Solanum aviculare*) aplikowano na opuchnięte stawy. Ogromny wpływ na profilaktykę chorób miał koczowniczy tryb życia i tradycyjna dieta plemion Aborygenów. I tak np. śliwka kakadu (*Terminalia ferdinandiana*) – owoc zawierający najwięcej witaminy C na świecie – stanowiła jedno z głównych źródeł pożywienia Aborygenów z Australii Zachodniej i Terytorium Północnego.

RELACJA LEKARZ - PACJENT

Gdy znane Aborygenom metody leczenia nie przynosiły spodziewanego skutku, udawali się do *karadji* zwanego także „mądrym człowiekiem” („*man of high degree*”) lub „człowiekiem o silnym oku” („*strong eye man*”) – pełniącym rolę szamana w danym pleminie. *Karadji* zajmował się nie tylko leczeniem chorób, przypisywano

mu także niezwykle zdolności i magiczne moce. Zresztą wszyscy szamani służyli swoim wspólnotom jako pośrednicy podtrzymujący łączność z przodkami z Czasów Snu. Wierzano, że mogą uzdrawiać i powodować zgon w niewyjaśnionych okolicznościach, sprowadzać deszcz, przepowiadać przyszłość, pojawiać się i znikać wedle woli.

Choroby czy zgony, których przyczyny były nieznane lub mało oczywiste zrzucano na karb działań osób lub duchów parających się czarną magią. W mniemaniu społeczności plemiennych chory czy zmarły naraził się im lub naruszył tabu. Karą była dla niego zabójcza myśl o chorobie, śmierci, umieszczeniu magicznej kości wewnątrz ciała lub kradzieży życiodajnego tłuszczu z nerek – przekazywana za pomocą rytuału zwanego wskazaniem kością. Po długim przygotowaniu osoba sprawcy skupiała się na osobie ofiary wskazując na nią kością i wypowiadała lub śpiewała specjalną formułę. Odległość, z jakiej działał czarownik nie miała znaczenia. Jeśli ktoś zapadł na chorobę spowodowaną „wskazaniem”, to tylko *karadji* mógł go uzdrowić i odwrócić siłę zaklęcia. Chory najczęściej miewał sny, które upewniały go, iż został wskazany.

Szaman wezwany do chorego najpierw oceniał jego stan zdrowia, a następnie rozpoczynał rytuały pomagające mu pogodzić się ze śmiercią lub utwierdzające go w przekonaniu, iż wyzdrowieje. Gdy doświadczenie wskazywało, że pacjent nie przeżyje, *karadji* przekonywał, iż duchy przodków proszą, aby pozwolić choremu odejść i nie wyrażają zgody na jego uzdrowienie. Natomiast, gdy pacjent, mimo poważnej choroby, dobrze rokował, w trakcie rytuału usuwania choroby z organizmu zostawał on przekonany o swoim oczyszczeniu. Dzięki ogromnym zdolnościom sugestii, *karadji* ułatwiał pacjentowi pogodzenie się ze śmiercią lub wzmagał w mim wolę walki [13].

W wyniku procesu kolonizacji życie Aborygenów diametralnie się zmieniło. Wielu z nich zginęło w walkach lub na skutek nowych, nieznanych dotąd chorób przywleczonych z Europy. Pokolenie, które mogłoby przekazać dzieciom wiedzę o tradycji, praktycznie przestało istnieć. Aborygeni stracili swoje plemienne terytoria, a ponieważ stacje misyjne dawały im ochronę przed najeźdźcami, zaczęli prowadzić osiadły tryb życia i odżywiać się podobnie jak Europejczycy. Jednak nie jest to dieta sprzyjająca zdrowiu – w sklepach w australijskim buszu najczęściej dostępne były i nadal są produkty w większości wysoko-przetworzone, o dużej zawartości cukru i długiej dacie przydatności do spożycia. Również warunki mieszkaniowe Aborygenów są trudne: zatłoczone domostwa niejednokrotnie pozbawione są bieżącej wody i kanalizacji.

Relacja lekarz - pacjent także uległa zmianie. Ponieważ tradycyjne metody okazały się nieskuteczne w zwalczaniu chorób społecznych i cywilizacyjnych, Aborygenom niezbędna stała się pomoc wykwalifikowanego personelu medycznego. Wówczas okazało się, że komunikacja pacjent – lekarz napotyka szereg przeszkód wynikających z odmiennych uwarunkowań kulturowych.

Przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego u pacjenta, któremu obcy jest schemat

pytanie – odpowiedź może stanowić wyzwanie dla lekarza z kręgu kultury europejskiej, a pacjent może zinterpretować zachowanie lekarza jako wrogie czy nawet agresywne. Skłonność Aborygenów do odpowiadania twierdząco na pytania w sytuacji stresowej dodatkowo utrudnia postawienie poprawnej diagnozy. Przedłużające się milczenie pacjenta i brak kontaktu wzrokowego mogą być błędnie odczytane przez lekarza jako oznaki zakłopotania czy niechęci. Z kolei zastosowanie przez pacjenta podczas wywiadu rejestru wypowiedzi służącego wyrażeniu szacunku może sprawić, że komunikat będzie mało konkretny czy informatywny i uniemożliwi właściwe odczytanie przekazu. W przypadku pacjenta, który zachowuje milczenie ze względu na swoją sytuację rodzinną, np. żałobę, podczas jego wizyty u lekarza powinna być obecna osoba trzecia biegle posługująca się językiem migowym. Z kolei odmienne od europejskiego pojmowanie upływu czasu przez pacjentów z tej grupy etnicznej pociąga za sobą problemy w regularnym przyjmowaniu przez nich leków, a co za tym idzie obniża skuteczność farmakoterapii. Natomiast brak poczucia sprawczości, kontroli nad otaczającym światem stanowi istotny problem w terapii uzależnień. Niska świadomość zdrowotna Aborygenów przekłada się na zachowania niesprzyjające profilaktyce zachorowań.

Powyższe sprawia, że lekarz w relacji z pacjentem powinien być nie tylko specjalistą w swojej dziedzinie, który przeprowadza diagnozę medyczną, nakierowaną na rozpoznanie i leczenie poszczególnych jednostek chorobowych, ale także edukatorem w zakresie zagadnień zdrowotnych i dość niespodziewanie – socjolingwistą wyczulonym na problematykę etnografii mówienia.

PODSUMOWANIE

Chociaż poruszone w artykule aspekty komunikacji dotyczą większości języków Aborygenów, to między danymi wariantami mogą występować pewne różnice. Z racji ograniczeń objętości, w powyższej pracy nie sposób omówić wszystkich obecnie używanych przez grupy Aborygenów języków. Jednak już przytoczona analiza może dostarczyć czytelnikowi informacji, które pozwoliłyby mu odnaleźć się we wspólnocie językowej Aborygenów, szczególnie w kontekście świadczenia usług medycznych. Kompetencje socjolingwistyczne tej grupy etnicznej są tak różne od standardów europejskich, że

ich posiadanie w znacznym stopniu warunkuje skuteczną komunikację. Wedle wniosków zawartych w sprawozdaniu *Summary of Aboriginal and Torres Strait Islander health* [14] dotyczących stanu zdrowia Aborygenów i opieki zdrowotnej, zwiększenie kompetencji komunikatywnej pracowników służby zdrowia jest jednym z istotnych czynników, które przyczynią się nie tylko do osiągnięcia lepszych rezultatów leczenia, lecz także mogą zaważyć na przyszłości Aborygenów.

PIŚMIENNICTWO

1. Walsh M. Languages and Their Status in Aboriginal Australia in: Walsh M, Yallop C (ed.). *Language and Culture in Aboriginal Australia*. Canberra: Aboriginal Studies Press; 2012, 1–9.
2. Blake B. Redefining Pama-Nyungan In: Evans N, Johnson S. (eds). *Aboriginal Linguistics 1*. Armidale: University of New England Press; 1988, 87.
3. Palmer G. *Toward a Theory of Cultural Linguistics*. Austin: University of Texas Press; 1996.
4. Hymes D. Socjolingwistyka i etnografia mówienia. in: *Języki i społeczeństwo*. Warszawa: Czytelnik; 1980, 41.
5. Hymes D. On Communicative Competence. In: Pride JB, Holmes J (eds). *Sociolinguistics. Selected Readings*. Harmondsworth: Penguin; 1972, 284–286, 278.
6. Dixon RMW. *The Languages of Australia*. Cambridge: Cambridge University Press; 1980, 79.
7. Crowley T. Tasmanian Aboriginal Language. In: Walsh M, Yallop C (eds). *Language and Culture in Aboriginal Australia*. Canberra: Aboriginal Studies Press; 2012, 67.
8. Yallop C. The structure of Australian Aboriginal languages. In: Walsh M, Yallop C (eds). *Language and Culture in Aboriginal Australia*. Canberra: Aboriginal Studies Press; 2012, 24.
9. Bavin E. Language and Culture: Socialisation in a Warlpiri Community. In: Walsh M, Yallop C (eds). *Language and Culture in Aboriginal Australia*. Canberra: Aboriginal Studies Press; 2012, 88.
10. Sharifian F. Cultural conceptualisations in English words: A study of Aboriginal children in Perth. *Lang Edu*. 2005; 19(1):74–88.
11. Alpher B. Out-of-the-Ordinary Ways of Using a Language. In: Walsh M, Yallop C (eds). *Language and Culture in Aboriginal Australia*. Canberra: Aboriginal Studies Press; 2012, 97.
12. Eades D. *Aboriginal Ways of Using English*. Canberra: A.C.T. Aboriginal Studies Press; 2013, 50–54.
13. Elkin AP. *Aboriginal Men of High Degree: Initiation and Sorcery in the World's Oldest Tradition*. St. Lucia: University of Queensland Press; 1994, 39–44.
14. Australian Indigenous HealthInfoNet 2016, *Summary of Aboriginal and Torres Strait Islander health*, 2015. [download: 10.10.2016]; <http://www.healthinfonet.ecu.edu.au/health-facts/summary>.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Elżbieta Zaniewicz

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, Instytut Anglistyki
Plac Marii Curie-Skłodowskiej 4a, 20-031 Lublin
e-mail: elzbietan@op.pl

Nadesłano: 05.11.2016

Zaakceptowano: 15.06.2017

LEGAL REGULATION OF THE PRODUCTION AND TRADE OF MEDICAL DEVICES AND MEDICAL EQUIPMENT IN THE EU AND US: EXPERIENCE FOR UKRAINE

REGULACJE PRAWNE PRODUKCJI I SPRZEDAŻY WYROBÓW MEDYCZNYCH I WYPOSAŻENIA MEDYCZNEGO W UE ORAZ USA: DOŚWIADCZENIA DLA UKRAINY

Vitalii Pashkov¹, Alla Kotvitska², Andrii Harkusha¹

¹POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

²NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: The need for effective legal regulation of production and sale of medical products in Ukraine due to its social effect is obvious and requires a high level of clarity. The experience of more advanced countries in this area, given the way chosen by Ukraine to harmonize our laws with EU legislation, is certainly could be a useful source of information. The urgency of issues need further intensification of national legal reforms. Some key points on concept of legal regulation of abovementioned sphere is a base of this study.

Material and Methods: Legislation of Ukraine, European Union, United States of America, Guidelines, developed by European Commission & Food and Drug Administration's (FDA), recommendations represented by international voluntary group and scientific works. This article is based on dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive research methods.

Discussion: This study provide a possibility to state that main difference of regulatory systems in EU and US is that the legal framework of the EU is more flexible. This flexibility is grounded on main principle that only basic quality requirements for medical devices is defined by legislative acts however more detailed requirements are defined in standards, technical regulations, specifications, which are discretionary in nature. Contractors are free to choose any technical solution that provides compliance with the essential requirements, they can choose among different conformity assessment procedures and between accredited conformity assessment bodies to which they want to apply. The contractors themselves is interested to pass the conformity assessment procedure and have the right to put a conformity mark on their medical device because it will give them a real competitive advantage. In contrast, US State regulatory system provides strict control over business entities and law act establishes the quality requirements of medical products. The only body that can authorize the introduction of medical products and perform post-market monitoring is Food and Drug Administration (FDA), which has almost unlimited competence in this sphere.

Conclusion: Taking into account further deepening of the European integration process of Ukraine, establishing of the regulatory system as much similar to that of the EU as possible is a main goal of legal reforms in abovementioned sphere. On the one hand, such system allows to implement effective control of contractors in the sphere of production and sale of medical products and provide safety of medical devices that are introduced, on the other hand, it does not afflict contractors with excessive and total control, allowing them to choose behavior that is most acceptable, understandable and user-specific. However, US's experience also has some positive characteristics, which could be taken into account. Therefore, such complex symbiosis of approaches from our point of view will balance controversial interest of manufacturers, sellers and consumers of medical devices.

KEY WORDS: regulation of production and trade of medical devices, EU & US experience in medical devices production and trade regulation.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 614-618

INTRODUCTION

The need for effective legal regulation of production and sale of medical products in Ukraine due to its social effect is obvious and requires a high level of clarity. The experience of more advanced countries in this area, given the way chosen by Ukraine to harmonize our laws with EU legislation is certainly could be a useful source of information. The urgency of issues need further intensification of national legal reforms.

MATERIAL AND METHODS

Legislation of Ukraine, European Union, United States of America, Guidelines, developed by European Commission

and Food & Drug Administration's, recommendations represented by international voluntary group and scientific works. This article is based on dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive research methods.

DISCUSSION

EXPERIENCE IN THE EU

Reform of the EU technical regulations was launched in 1985, among the objectives of which were to ensure a high level of products safety, free movement of goods within the single market, promoting competition and innovation, re-

ducing production costs. The main provisions of the reform was developed in 1989 and almost completely introduced in 1993. This system is called "The new approach", which implies that for each product there is a group of general safety requirements (so-called essential requirements) that define the certain characteristics of the product taking into account the risks, associated with its intended use [1]. The scope of this approach is: 1) basic safety requirements for products formulated in general (qualitative) form by laws and detailed safety requirements - in standards, which are discretionary; 2) public authorities maintain a list of standards whose use on a voluntary basis guarantees the overall basic regulatory requirements (so called "harmonized" (with the general requirements); to prove the compliance with the specified "harmonized" standards contractor must communicate with accredited research laboratories/certification bodies; 3) authorities authorize specialized organizations for the examination of evidences submitted by the applicant for proving compliance with basic products (common) requirements of safety and efficiency. To date, there are about 30 EU directives of the "New Approach" [2, p. 55].

These requirements are binding and set out in the relevant directives. In addition, for each product there are standards harmonized with the relevant directives whose application is optional and serves as a proof of the reliability and security. Products manufactured in accordance with the requirements of European standards harmonized with EU directives, shall be deemed conforming with requirements (presumption of conformity). Facultative documentation in EU: guidelines, confirmed documents - European Medical Device Vigilance Guidelines (MEDDEV), Notified Body Operations Group (NBOG), Market Surveillance Operations Group (MSOG) and others who provide interpretation of the essential requirements [1].

Along with the "New Approach" in EU there is also so called "Global approach". Its feature is the application modules (standardized procedures) for various stages of the conformity assessment, establishing uniform criteria for their use and special purpose of performing these procedures. "Modular approach" provides a variety of conformity assessment schemes using a limited number of modules thus providing flexibility, adequate to the level of possible risk of harm for specific products. The "Global approach" based on the application of quality management systems and the controlling bodies must meet common requirements (EN 45000 series of standards) [1].

Product's conformity with the essential requirements of the relevant Directives is a guarantee that protects the manufacturer of medical devices from incidents that may occur during their circulation in the EU market [1]. The part of the "New approach" for medical devices (in terms of safety) are following directives: 93/42 / EEC "On medical products» (Council Directive 93/42 / EEC of 14 June 1993 concerning medical devices) [3]; 90/385 / EEC "On active medical devices implanted» (Council Directive 90/385 / EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices) [4]; 98/79 / EEC "of medical products for diag-

nostics in vitro» (Directive 98/79 / EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices) [5].

Directive 93/42 / EEC covers the entire field of medical devices, including items that can be used only once and inactive implants. Medical devices within the meaning of Directive 93/42 / EEC are tools, devices, etc., which are intended by the manufacturer for human use in order to find, monitoring, treatment, etc. injury, disability, illness, etc. or monitoring or change a part of the human anatomy or physiology of the human body, etc. Classification of the medical devices is crucial for certification process. Directive 93/42 / EEC provides four such classes. The main criteria for classification: (1) contact between the medical device and the human body, particularly with damaged skin or vital internal organs, (2) the invasive nature of the product, and (3) implantation of the product in human body, (4) the injection of substances or energy in human body, and (5) the time (period) of product application. Class I is set for products with minimal risk to the patient and are differentiated based on the criteria of sterility of the product. Stricter rules are apply to the certification of more dangerous products (classes IIa and IIb, class III – highest level of danger).

Directive 90/385 / EEC applies only to medical devices that require special energy source and has been implanted in the human body at least partially [6]. The basis of these guidelines based on the following principles: 1) legislative harmonization is limited to essential requirements; 2) only a product which design and manufacturing confirmed with the basic requirements could be introduced to market; 3) harmonized standards (European standards) should be transferred to national standards and meet the necessary requirements; 4) application of harmonized standards (European standards) or other technical specifications remains voluntary, and manufacturers have the right to choose any technical solution that provides compliance with the essential requirements; 5) manufacturers may choose between different conformity assessment procedures provided for in the relevant directives and related to specific products [7].

Products manufactured in compliance with these directives are marked with "CE" mark. CE sign is a mark, by which the manufacturer certifies that the product complies with the essential requirements of harmonized EU standards. Only the manufacturer or his authorized representative (not an importer, distributor, "unnotified" the person, government agency) can use CE Marking. The CE marking can be applied only to products for which such labeling is defined in specific EU harmonization directives, marking of other products is restricted. CE marking is not a "marketing product" and misuse of CE marking is violation. CE is a common marking sign that confirm compliance of product with requirements established by EU directives. Product labeling, signs or an inscription, which could confuse third party in accordance with CE marking, is not allowed. Any other product markings may be placed only if it does not deteriorate the visibility,

readability of the CE marking.

Member States shall ensure proper adherence of CE marking and respond appropriately to improper use of the marking. CE mark is applied to the product itself or on a specially designed for such mark label, the sign must be conspicuous, clearly visible, nondestructive (hardly destructive). If (by the nature of the product) it is impossible or unreasonable to mark a product itself, a sign must be printed on a package and documentation (if such). CE marking must not wear off to the extent that under normal conditions during the entire period of usability (appropriate for the product) it was impossible to wipe out.

CE Marking is applied within pre-market stage (could be accompanied with a mark indicating a risk or hazard to use) as a prerequisite for putting goods on the market, it cannot be applied separately. Identification number could be attached to CE marking by claimed subject (by himself, by manufacturer or authorized representative) if he participates in the control phase of production. Member states ensures proper implementation of the CE marking and determines the liability for such violations. These sanctions should be adequate to violation and should actively prevent the improper use of the marking [8].

The relevant directives provide functioning of the European databank for medical devices - Eudamed [9], the online resource that aims to provide information exchange between the competent authorities to strengthen market surveillance of medical devices. Information on Eudamed systematized according to a global web-range of such products (Global Medical Device Nomenclature (hereinafter - GMDN) [10]. While access to this portal is limited to users [11, p. 2], according to Glenn E, a leading specialist agency GMDN, one of the key points of harmonization in the field of medicine is to create a unified range of medical devices.

The structure of the range of medical devices GMDN determined by ISO 15225, each term of GMDN has code, name and description. Nomenclature of medical products is constantly evolves, the new categories, terms, synonyms appears, this classifier includes more than 20 000 positions that combine the concept of "medical device". It should be noted that they also include products, which are not established as such in terms of national legislation, such as batteries or computer software and programs [1]. Separate analysis of this sphere was described in our early papers [12, 13]

Technical regulations establish several varieties of conformity assessment procedures for medical devices, which may include a self-registration of required documentation by the manufacturer and the need to engage the conformity assessment body (which examines documents, products, clinical data (if needed) and confirms it with a certificate for the specified period). The complexity of this procedure depends on the risk-class of product. Most products like software will be assigned to Class I risk (the lowest), so manufacturers will be able to arrange the necessary documentation, declaration of conformity and use the national mark of conformity. However, today we can see the trend of growing amount of software that subject to the risk class IIa. For example, according to the classification criteria in

Annex 2 to the Technical Regulation medical devices in Class IIa risk will include programs designed for direct diagnosis or monitoring of vital physiological processes. According to the clarification, approved in the EU (which is likely to be accepted by national regulatory authorities), vital physiological processes are respiration, heart rate, brain function, blood gases, blood pressure and body temperature. Therefore, software, designed for measuring these parameters should undergo more sophisticated conformity assessment procedure involving independent competent authorities [12].

Regarding the regulation of medical devices in the EU, it can be divided into two segments: pre-market and market stages. Pre-market stage includes conformity assessment procedures in appropriate certification scheme, Market stage regulation - the activity of market surveillance, conducting monitoring and inspection of products on the market for compliance with applicable guidelines [1].

In the EU, the various stages of control by the government are divided between different actors, including national authorities of the Member States (so-called Competent Authorities), private organizations, acting as a partners in the process of certification of medical devices (so-called European authorized certification bodies (Notified bodies) [14], and the European medicines agency (EMA). [2,4].

The main feature of medical device's regulatory regime in the EU is that it contains elements of self-regulation and that product certification is performed by the manufacturer in conjunction with the European authorized products certification body [14]. Another specific feature is that EU-level set basic quality requirements for medical devices and procedures for assessing conformity and the Member States at their level have the right to determine the structure of certification bodies, to establish liability for non-compliance, etc. (in Germany there's 7 European Commissioners of certification of products, however, in some Member States such bodies are absent) [14].

THE US EXPERIENCE

Considering that the annual worldwide sales of medical devices exceed 220 billion US dollars, which is approximately 41 percent of the world market [15, p. 1] it is appropriate to consider the practice of legal regulation of this sector in the US. Before World War II the US had no federal regulation of medical devices. The law on the control of food production and medicine, adopted in 1906, does not apply to medical devices. Only a Federal law on food, drugs and cosmetics in 1938 was the first step in legal regulation of the circulation of medical products. According to this law, manufacturers of medical devices were required only to notify the FDA for product placement on the market. Given this, FDA was only able to evaluate the safety and efficacy of medical device after it has been placed on the market. The law was objectively ineffective. In 1962 this led to an amending the rules on market access for medicines so they could not have been admitted to the market without an approval of the FDA in terms of safety. However,

these changes did not affect medical devices that can still be placed on the market by just notifying the FDA [16]. New rules were adopted in 1976 and in the main continue to regulate the market today.

By 2010 four amendments to the law governing medical devices in the US were adopted. The Law on Safe medical products in 1990 gave more powers to the FDA for quality control of medical products on the market. Regulatory system for medical devices in US classifies risk by level of regulation that are necessary to ensure the safety and effectiveness of medical products. There are three classes of risk - Class I medical devices for low-risk Class II medical devices for medium risk and Class III medical devices for high-risk [16]. Such classification of medical devices by class determines their placement on the market, therefore, Class I exempt from having to obtain pre-sale permit (PMA) Class II require the pre-sale permit (PMA) 510 (K), Class III necessarily require the pre-sale permit (PMA), which often involves conducting clinical trials [16].

The main authority of the US in abovementioned sphere is FDA, which was created in 1939 as a response to growing concern about the emergence of dangerous drugs and fraudulent [15]. After its creation manufacturers of medical devices had to get approval from this body before the sale of their products [17]. Nowadays FDA is one of the eleven of the Ministry of Health and Human Services [18]. He was instructed to perform more than 45 federal laws governing the circulation of products that summary constitutes about 25% of US consumer spending [19], the scope of its competence includes wide range of objects from medicines and veterinary drugs, biological products, medical devices to food, cosmetics, and devices that emit radiation [20, p. 599].

Drugs and medical products are the two types of products that are regulated by the FDA. Under Food, Drug and Cosmetic Act medical products is described as instrument, apparatus, any components, devices, car accessories, implant, which (1) is recognized in the official National log-book to USP, (2) intended for use in the diagnosis of disease or other condition or for use in treating or alleviating the treatment or prevention of disease of humans or animals, or (3) intended to affect the structure or any function of the body and is not used to achieve this target chemical action within or on the body of human or animals [21].

FDA regulates medical devices circulation at pre-market and market stages, the procedure for obtaining such approval varies depending on risk-class of particular medical device. In addition to market access, FDA also performs the function of post-market surveillance, for which it has a wide range of credentials: sending warning letters, confiscation of medical products, import detention, etc. [16].

An analysis of all the above it can be concluded that regulate the production and sale of medical products in the EU and the United States is divided on two stages: prior to the market placement (so-called preliminary screening) and until expiration date (theoretically, up until the consumer can use it). Both the EU and the US procedures of approving for medical depends on class of medical device,

but main difference of regulatory systems in EU and US is that the legal framework of the EU is more flexible. This flexibility is grounded on main principle that only basic quality requirements for medical devices is defined by legislative acts however more detailed requirements are defined in standards, technical regulations, specifications, which are discretionary in nature. Contractors are free to choose any technical solution that provides compliance with the essential requirements, they can choose among different conformity assessment procedures and between accredited conformity assessment bodies to which they want to apply. The contractors themselves is interested to pass the conformity assessment procedure and have the right to put a conformity mark on their medical device because it will give them a real competitive advantage. In contrast, US State regulatory system provides strict control over business entities and law act establishes the quality requirements of medical products. The only body that can authorize the introduction of medical products and perform post-market monitoring is Food and Drug Administration, which has almost unlimited competence in this sphere.

CONCLUSION

Taking into account further deepening of the European integration process of Ukraine, establishing of the regulatory system, as much similar to that of the EU as possible, is a main goal of legal reforms in abovementioned sphere. On the one hand, such system allows to implement effective control of contractors in the sphere of production and sale of medical products and provide safety of medical devices that are introduced, on the other hand, does not afflict contractors with excessive and total control, allowing them to choose behavior that is most acceptable, understandable and user-specific. However, US's experience also has some positive characteristics, which could be taken into account. Therefore, such complex symbiosis of approaches from our point of view will balance controversial interest of manufacturers, sellers and consumers of medical devices [23].

REFERENCES

1. Якість та безпека медичних виробів в Україні: в очікуванні змін [Електронний ресурс]. Щотижневик Аптека. 2014. available at: <http://www.apteka.ua/article/309841>.
2. ВС Антонов, Международный опыт регулирования рынка медицинских изделий и возможности его использования в России. Лабораторная служба. 2013.1.54 – 57.
3. Council of the European Parliament (12 July 1993) Council Directive of 14 June 1993 concerning Medical Devices (MDD 93/42/EEC), as amended by Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 September 2007, Official Journal of the European Communities OJ L169 pi.
4. Council of the European Parliament (20 June 1990) Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the member states relating to active implantable medical devices (AIMD), Official Journal of the European Communities OJ L169 pi.

5. Council of the European Parliament (27 October 1998) Directive 98/79/EC of The European Parliament and of The Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices, Official Journal of the European Communities OJ L331 pi.
6. Kirchner S. The European Law of Medical Products, - 2005, available at: <http://ssrn.com/abstract=759468>
7. ЄО Свириденко. Сертифікація медичних виробів: технічні регламенти, Фармацевт. Практик. 2013. available at: <http://fp.com.ua/articles/sertifikatsiya-meditsinskih-izdeliy-tehnicheskie-reglamenty/>
8. Маркування CE - значення, призначення, загальні положення й приклади застосування – 2013. – available at: http://cci.dp.ua/tl_files/data/Information%20CE%202.ppt
9. М Юнко. Державне регулювання цін на лікарські засоби і виробі медичного призначення в Україні: які ризики існують для фармацевтичних компаній? Щотижневик Аптека. 2011. available at: <http://www.apteka.ua/article/93685>
10. Global Medical Device Nomenclature – available at: <https://www.gmdnagency.org/>
11. ЛП Оверчук Л.П. Державне регулювання імплементації європейського досвіду технічних регламентів щодо виробів медичного призначення в умовах реформування галузі охорони здоров'я, Теорія та практика державного управління. 2013. 4. 1 – 8.
12. Vitalii Pashkov, Andrii Harkusha. Certain aspects on medical devices software law regulation, Wiadomości Lekarskie 2016, tom LXIX, nr 6, p. 765-767.
13. Vitalii Pashkov, Nataliya Gutorova, Andrii Harkusha. Medical device software: defining key terms. Wiadomości Lekarskie 2016, tom LXIX, nr 6, p. 813-817.
14. B Lobmayr. An Assessment of the EU Approach to Medical Device Regulation against the Backdrop of the US System. European Journal for Risk Regulation, Issue 2, Berlin: Lexxion-Verl.-Ges., 2010, 210.
15. Lu Y.J. The Change in Knowledge Proposal: Repairing Preemption Doctrine in Medical Products Liability. – Lu Y.J., SSRN papers 2010 – available at: <http://ssrn.com/abstract=1957954>
16. JA Brougher, MM Gaba, M Deem, RB Termini. Practical Guide to Navigating the Medical Device Industry: Advice from Experts in Industry, Law, Intellectual Property and Academia. Auchincloss FDLI Monograph Series, Volume 2, Number 4. 2011. 87.
17. DO Beers. Generic and Innovator Drugs: A Guide to FDA Approval Requirements. Aspen Publishers. Ed. 7. 2008. 1676.
18. US Department of Health and Human Services Organization Chart – available at: <http://www.hhs.gov/about/orgchart/>
19. The Food and Drug Administration Celebrates 100 Years of Service to the Nation – FDA News – available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108572.htm>
20. J. Paradise, W. Tisdale, R. Hall, E. Kokkoli. Evaluating Oversight of Human Drugs and Medical Devices: A Case Study of the FDA and Implications for Nanobiotechnology. Journal of law, medicine & ethics. 2011. 598 – 624.
21. The Food and Drug Administration (FDA) Office of the Commissioner – available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm393155.htm>
22. Vitalii Pashkov, Olena Batyhina, Maryna Trotska. Legal Restraints of Pesticide Effect on Human Organism and Environment Under International Legislation. Wiadomości Lekarskie 2016, tom LXIX, 2017, tom LXX, nr 2 cz II, p. 366-372.
23. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Andrii A. Olefir: The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. Wiad Lek 2016, 69, 3 (cz. II), 587-591.

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

Received: 20.02.2017

Accepted: 12.05.2017

THE USE OF VARIOUS MODELS OF CHRONIC IMMOBILIZATION STRESS IN EXPERIMENTAL STUDIES

WYKORZYSTANIE RÓŻNYCH MODELI STRESU WYWOŁANEGO PRZEWLEKŁYM UNIERUCHOMIENIEM W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH

Mykhailo M. Koptev, Nataliia I. Vynnyk

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

ABSTRACT

Introduction: Stress is defined as a complex of protective and disturbing responses of the organism, generated in the process of the evolution, which occur as a result of neuroendocrine and metabolic alterations in response to the impact of emergency or pathological factors. Hence, stress is an important link of the adaptive mechanism; however, its adverse course can contribute to pathogenesis of many diseases. The problem of stress, which has been under study for years, is still a relevant topic to be investigated.

Aim: The paper was aimed at comparison of various models of chronic immobilization stress based on the published data and findings from our own research.

Materials and Methods: The comparative analysis of the various techniques of chronic immobilization stress simulation in rats has been carried out on the basis of published data and findings of our own studies.

Results: It has been shown that the model, proposed by the investigators from the Ukrainian Medical Stomatological Academy aids in reducing the time of experimental study, does not require sophisticated equipment and the use of additional stressors, at night time, in particular, as well as enables animals' restraint in the convenient morning time.

Conclusions: This technique is easy-to-use and can be applied while studying the influence of the immobilization stress on the body.

KEY WORDS: stress, immobilization, rats.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 619-621

INTRODUCTION

Stress is defined as a complex of protective and disturbing responses of the organism, generated in the process of the evolution, which occur as a result of neuroendocrine and metabolic alterations in response to the impact of emergency or pathological factors. Hence, stress is an important link of the adaptive mechanism; however, its adverse course can contribute to pathogenesis of many diseases. The problem of stress, which has been under study for years, is still a relevant topic to be investigated [1, 2, 3]. The study of the mechanisms of chronic stress and seek for ways to increase the resistance to it is one of the contemporary topical medical and biological problems. Experimental studies with the use of various stress models are beneficial for contemporary scientists in resolution of these issues.

THE AIM

The paper was aimed at the comparison of the diverse models of chronic immobilization stress based on the published data and the findings from our own research.

MATERIALS AND METHODS

The comparative analysis of the various techniques of chronic immobilization stress simulation in rats has been

carried out on the basis of published data and findings of our own studies.

RESULTS

Numerous experimental models have been developed to study the morphofunctional changes caused by the chronic immobilization stress, e.g., model of stress-induced gastric ulcers [4], when the animals are subjected to single-time immobilization during 5 hours in the stiff cartridges, stored in the freezer at 3-4°C. Stress-related ulcerogenesis has a universal nature and indicates about the imbalance of protective reactions, involving neurohumoral mechanisms. Experimental model is easy to use, but requires specific cartridges to restrain laboratory animals.

In experimental models of chronic immobilization stress immobility can be combined with other techniques: swim test, electric foot shock stress, situational stress, etc. Such experimental models can be more complicated to be performed and require additional equipment.

One of the models assumes additional simulation of the situational stress when, after the period of immobilization, the animals' habitual dietary and watering regimens are violated, animals are kept in the overpopulated cages, contingent of animals is changed under conditions of random sequence

[5]. Experimental model in which situational stress stimulus is intensified by luminous effect at night time and electric current of threshold sensitivity with prolonged duration of the stressors' activity up to 10 months [6] has been proposed to simulate the chronic stress of different degrees in rats. The use of such model extends the time for experiment, requires the researcher to work at night period and application of special devices to generate electric current of the threshold value. One of the advantages of this mode is the possibility to adjust the degree of stress influence.

There is another way to simulate a complex model of chronic stress in adult Wistar rats that combines the vertical rotation, restraint, strapping, night lighting during 6 weeks, sequentially, for 6 hours a day [7]. Animal model mimics the tension in the human body and can be used to study changes in the living body occurred under the influence of stress; however, it is complicated in execution.

Quite simple in execution is a way of simulation of chronic immobilization-emotional stress by restraining the rats daily in the morning for 3-4 hours during 55-60 days. Animals are placed in tight-fitting wire mesh restrainers in groups of three where they are in close contact. Then the blocks of each 7-9 wire mesh restrainers are composed so that the rats feel the presence of animals in the adjacent restrainers [8].

Similar to the previous model is the model of chronic immobilization stress, consisted of daily immobilization of the laboratory animals in special wire mesh restrainers at different time intervals for 60 days every day except Sunday. Rats are placed in the individual wire mesh restrainers, composed in blocks for 5 animals so that each rat will be in close contact and feel the presence of neighbor animals. At the end of immobilization period of varying duration, additional situational stress is carried out by the violation of animals' habitual dietary and watering regimen, changes in the composition of animals in standard cages during feeding and watering under conditions of a random sequence [9].

The main disadvantages of these techniques, in our opinion, is a need in special wire mesh restrainers, inadequate unmanageable immobilization of animals and a longer time required for experiment.

To improve the technique of chronic immobilization stress simulation, our own experimental model has been proposed at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". According to it, rats one by one are immobilized by extremities, not squeezing the vessels, in a position lying supine daily in the morning at the same time on an empty stomach for 40 minutes during 21 days. Once the periods of immobility finished, rats are kept in standard conditions of the vivarium in a cage in groups of five on the full diet [10]. The experimental model is easy-to-use, does not require sophisticated equipment and reduces the time to carry out the experiment.

DISCUSSION

Among the various experimental models of chronic immobilization stress, the technique, proposed by the

investigators from Ukrainian Medical Stomatological Academy has a number of advantages: it is simple in execution, does not require application of additional stressors and is conducted in a relatively short time. The effectiveness of the experimental model has been shown in the study of morpho-functional changes occurred in the lungs of white Wistar rats induced by chronic immobilization stress. It was applied to twenty 8-10 month old Wistar white male rats of 240-260 g body weight (experimental group). 20 similar intact animals were assigned to the second (control) group.

The rats were killed on an empty stomach by decapitation under intraperitoneal thiopentone anesthesia on day 22 of the experiment. The experiment was performed in compliance with the requirements of international principals of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985) and corresponding Law of Ukraine "For the Protection of Pet Animals" (No.3446-IV, 21.02.2006, Kyiv) [11, 12].

After dissection of rats' chest a macroscopic study of its organs has been carried out. Animals which were exposed to the influence of the experimental chronic immobilization stress had significantly enlarged, swollen lungs, edges of which covered the anterior mediastinum. The lungs felt soft by touch and did not collapse after removal from the chest. Crackle and outflow of mucoid exudate was noted during the dissection of the lung tissue. Bronchi were enlarged and filled with clear mucoid exudate.

During the macroscopic analysis no apparent changes in lungs have been found in rats of control group.

Microscopic analysis of histological specimens of lung tissues stained with hematoxylin-eosin has shown a significant enlargement of lumen of the alveoli in rats, exposed to the experimental chronic stress. Alveolar walls were plethoric, malformed and sinuous-shaped due to overgrowth of connective tissue. Locally, alveolar walls were completely destroyed with the formation of conjugation between the adjacent alveoli. Apparent plethora and spasm of arterioles, lesions of their walls with perivascular macrophage infiltration, foci of massive hemorrhages into interstitium, alveolar walls and cavities has been detected. The study of the semi-thin sections of lung tissue, stained with toluidine blue showed the crooked duct of arterioles' elastic membranes due to manifested vasospasm. The phenomena of red blood cells dysdiemorrhysis with the formation of microthrombi in the lumina of venules have been observed in the lumina of vessels. The bronchial tubes lumina was narrowed due to bronchospasm. The areas of damages, inflammatory macrophage infiltration, hemorrhages and thickening of the mucosa have been detected in their walls. Mucous membrane of bronchial tubes was thickened due to the overgrowth of pseudostratified epithelium induced by the pronounced cellular proliferation in response to prolonged bronchospasm. In addition, numerous areas of atelectasis which are microscopically defined by alveoli collapse with no lumina on the slide mounts have been found in the lungs in response to prolonged bronchospasm in the lungs.

No significant morphological changes have been noted

in the animals of control group.

The study showed that chronic immobilization stress affects the lungs of Wistar rats, and the proposed simulation model can be widely used for conducting experimental studies on the impact of stress on the body [13, 14, 15, 16, 17].

CONCLUSION

The model, proposed by the investigators from the Ukrainian Medical Stomatological Academy aids in reducing the time of experimental study, does not require sophisticated equipment and use of additional stressors, at night time, in particular, and enables to restrain the animals in the convenient morning time. This technique is easy-to-use and can be applied while studying the influence of the immobilization stress on the body.

REFERENCES

- Gaydey OS. Etiologiya stressu. Nauk.-tehn. byul. In-tu biologiyi tvarin ta Derzh. n.-d. kontrol. In-tu vetpreparativ ta korm. dobavok. 2012;13(3/4):416–419.
- Neporada KS, Leont'eva FS, Tarasenko LM. Chronic stress impairs structural organization of organic matrix in bone tissue of rat periodontium. *Bul. Exp Biol Med.* 2003;135(6):543–544.
- Tarasenko LM, Neporada KS, Skrypnik IN et al. Experimental model of peptic stomach ulcer. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2001;4:27–28.
- Pshennikova MG. Fenomen stressa. Emotsionalnyy stress i ego rol v patologii. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2000;2:24–31.
- Zolotarova TA, Nasibullin BA, Alekseyenko NO et al. Pat. No. 61221 UkraYina, MPK G09V 23/28. Sposib modelyuvannya hronichnogo stresu. No. u201015935; zayavl. 29.12.2010; opubl. 11.07.2011, Byul. No. 13.
- Pishnov GYu, Bryuzgina TS. Pat. 25759 Ukrayina, MPK A61V 5/16. Sposib modelyuvannya hronichnogo stresu riznogo rivnya u schuriv. No. u200702224; zayavl. 1.03.2007; opubl. 27.08.2007, Byul. 13.
- Liu Nengbao Zhang; TONGJI MEDICAL SCHOOL HUAZHONG (CN) Pat. CN101025869 (A), MPK G09B23/36; G09B23/00. Method for making chronic multiple stress animal model. No. CN20061018376; zayavl. 20.02.2006; opubl. 29.08.2007.
- Dehtyar YM, Kostev FI, Nasibullin BA. Pat. No. 64841 U, UA, MPK G09V 23/28. Sposib modelyuvannya hronichnogo emotsiynogo stresu v eksperimenti. No. u 201103453; zayavl. 23.03.2011; opubl. 25.11.2011, Byul. 22.
- Nikolaeva OV, Kovaltsova MV, Yevtushenko TG. Pat. 82414 Ukrayina, MPK A61D 99/00, G09B 23/28 Sposib modelyuvannya hronichnogo immobilizatsiynogo stresu. No. u201303868; zayavl. 29.03.2013; publ. 25.07.2013, Byul. 14.
- Koptev MM. Topografiya ta morfo-funktsionalna charakteristika strukturnih elementiv legen u normita pri eksperimentalnomu stres: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenyu kand. med. nauk: spets. 14.03.01 „Normalna anatomiya“. Harkiv; 2014:18.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg; 1986:53.
- Zakon Ukrayiny «Pro zahist tvarin vid zhorstokogo povodzhennya» No.3447. IV vid 21.02.2006. Kiev; 2006:18.
- Pronina OM, Koptev MM, Pidmogilniy YV et al. Vpliv eksperimentalnogo hronichnogo stresu na legeni schuriv. *Visnik problem biologiyi i meditsini.* 2011;2(2):230–232.
- Koptev MM. Morfologichna charakteristika legen schuriv. scho zaznali vplivu eksperimentalnogo hronichnogo stresu. Aktualni problemi suchasnoyi meditsini: *Visnik Ukrayinskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademiyi.* 2012;12(1-2),(37-38):186–188.
- Koptev MM, Pronina OM, Danilchenko SI et al. Morfofunktsionalni zmini u bronhah schuriv pislya vplivu hronichnoyi immobilizatsiyi. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik.* 2013;16(1),ch.1(61):113–115.
- Koptev MN, Pronina EN., Avetikov DS et al. Vliyanie hronicheskoy immobilizatsii na perifericheskie otdelyi IYogkogo kryisyi. In: *Sbornik stattey po materialam XXIII mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennaya meditsina: aktualnyie voprosy».* Novosibirsk; 2013;9(23):165–172.
- Koptev MN, Pronina EN, Danilchenko SI et al. Sravnitel'naya charakteristika izmeneniy strukturyi stenok vnurillegochnykh bronhov kryisyi posle vozdeystviya raznykh modeley immobilizatsionnogo stressa. *Universum: Meditsina i farmakologiya. Elektronnyy nauchnyy zhurnal.* 2013;1(1). Rezhim dostupa: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/329>.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mykhailo Koptev

tel.: +380669384094

e-mail: mn_koptev@ukr.net

Received: 08.02.2017

Accepted: 11.05.2017

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN AS OF TODAY (LITERATURE REVIEW)

INFEKCJE WIRUSOWE U DZIECI – AKTUALNY PRZEGLĄD LITERATURY

Kateryna V. Pikul, Lyudmyla E. Bobyрева, Tatiana V. Kushnereva, Valentina I. Il'chenko, Konstantin Yu. Priluckiy
HIGHER STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF UKRAINE, "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: Urgency of the issue of rotavirus infection (RV) is stipulated by a special place in the structure of morbidity and mortality among young children. According to the data provided by WHO, 180 million diarrheal diseases with rotavirus etiology are registered every year.

The aim of this article is to examine of current views on diagnosis and management of rotavirus infection in children.

Material and Methods: The data of scientific literatures with the use of bibliosemantic method of study became the material for research.

Review: The urgent approaches to diagnosis and management of rotavirus infection in children is reflected in the article.

Conclusions: The specific prophylaxis is recommended in order to prevent these infection. Apply monovalent vaccine, which has cross protection against different strains (G1, G2, G3, G4 and G9), and use pentavalent liquid vaccine containing G serotypes are recommended. It has cross-protection against different strains.

KEY WORDS: children, rotavirus infection, prophylaxis, management.

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 622-627

INTRODUCTION

Urgency of the issue of rotavirus infection (RV) is stipulated by a special place in the structure of morbidity and mortality among young children. According to the data provided by WHO, 180 million diarrheal diseases with rotavirus etiology are registered every year. In Europe 25 million children at the age of 5 years and younger are in need of medical care, and there are 2 million among them hospitalized each year. According to the data provided by Center for Disease Control and Prevention, in the United States 2.7 million cases are recorded among children of abovementioned age category, up to 70 thousand children are hospitalized and part of these cases has fatal outcome. On the basis of results of epidemic control of rotavirus infection among children at the age of 5 years and younger, 46% of this pathogen of all intestinal infections are confirmed under laboratory conditions in Africa, 40% – in the countries of Middle East and South-East Asia, and 38% – in the countries of East Basin of Pacific Ocean [1].

The scientists who studied the incidence and mortality rates for the period 2000-2013 noted that the worldwide number of deaths caused by rotavirus in children at the age of 5 years and younger was 528000 in 2000 and in 2013 it was 215000. In 2013, 47100 deaths caused by rotavirus infection occurred in India, and 22% of all deaths are accounted for this pathogen. Four countries (India, Nigeria, Pakistan and Democratic Republic of the Congo

accounted for about half (49%) of all projected deaths caused by rotavirus infection in 2013 [2]. In accordance with the data published by Pub Med, the prevalence of rotavirus infections among children in China is 33.1%; in particular, children at the age of 24 months and younger were more susceptible to RVA infection with the level of infection up to 87.4% [3].

The scientists who conducted the studies in order to assess the prevalence of aforementioned infection and examined thus train genotypes of rotavirus, which causes acute gastroenteritis in children at the age of 5 years and younger in Iran, detected rotavirus in 28.37% of total number of samples taken and recorded 72.91% of cases, which took place during the first 2 years of their life ($p = 0.038$). The highest infection prevalence was detected during summer period (52.5%) and the lowest prevalence was in winter period (7.50%) [4].

And on the contrary, in the countries with temperate climate the highest level of rotavirus gastroenteritis prevalence is observed during winter-spring period. The frequency of rotavirus detection is 44% in January-February, and in other months this parameter is equal to 16.7% [1]. In 2000-2010, the incidence rate in Ukraine ranged from 0.93 to 3.18 per 100 thousand people (disagreement, clinical immunology). According to the data provided by different authors, in recent years the share of rotavirus diarrhea ranges from 35% to 75% in different countries with a tendency to constant growth [5].

In the world, rotaviruses are accounted for more than 25% of the deaths associated with diarrhea and 6% of the deaths among children at the age of 5 years and younger. Particularly in developing countries, rotavirus infection causes more than 850000 deaths each year [6].

THE AIM

The aim of this article is to examine of current views on diagnosis and management of rotavirus infection in children.

MATERIAL AND METHODS

The data of scientific literatures with the use of bibliosemantic method of study became the material for research.

REVIEW

For a long time medical professionals believed that rotavirus infection had only intestinal manifestations. However, in 1978 the first publications on the impairment of central nervous system by rotavirus, which results in convulsions, development of intussusception, erythema, heart and liver damage, occurred. Thus, in the retrospective studies of the group of infants with convulsions hospitalized in the Primary Children's Medical Center, Salt Lake City, Utah, during the period from January 1, 2002, and December 31, 2006, the patients with rotavirus infection confirmed under laboratory conditions were detected. Afebrile convulsions at early stages were recorded in 68% of children [7]. The fact that rotavirus infection can cause neurological symptoms in young children was also established. However, the next question remains: why rotavirus infection has been missed as the cause of convulsion in infants for many years despite the significant research interest in neonatal rotavirus infection? [8]. Also, rotaviruses are the most common cause of nosocomial infections in young children. 9.6% to 69% of healthcare-associated intestinal infections are connected with this infection. The rotavirus is determined in 50-70% of infants. The level of virus carriage in children is 1.5-95%, including neonatal period – 71%.

The etiological characteristics of pathogen include the fact that this virus belongs to the Reoviridae family; it received the genus name in 1978 ("rota" means wheel); this virus has size of 65-75nm. According to antigenic properties, the rotaviruses are divided into 9 serotypes, among which 1-4 and 8-9 serotypes are pathogenic for humans and 5-7 serotypes are found in animals. All human rotaviruses are divided taking into account the group-specific antigens, which are represented by proteins with inner capsid (A, B, C, D, E, F, G). However, 90% of rotaviruses, which are pathogenic for humans, refer to the Group A. On the basis of proteins with outer capsid, the rotaviruses are divided into G- (VP4) and P- (VP7) subtypes. G1-G4 are the most common rotaviruses worldwide. G1-type has been dominating for many years, but recently G2, G3 and G9-types started prevailing. P4 and P8 are the most

common types among P-types. However, the combinations of both types G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, which cause the development of diarrhea, are the most widespread. Due to such heterogeneity recurrent cases of this disease are recorded [1]. Also, there are results of the studies, which indicate that P6 strains of RV are the most common types in Africa [9].

The virus has three membranes: outer layer (protein coat), inner capsid and core. RNA of the virus is unique; it consists of two strands and has 11 segments, which encode 6 structural proteins (VP1-VP4, VP6, VP7) and 6 non-structural proteins (NSP1 – NSP6). Each protein is encoded by genomic segment, except for non-structural proteins 5 and 6 (NSP5, NSP6), which are encoded by the same segment. Two structural proteins - VP7 (glucoprotein or G-protein) and VP4 (P-protein split by protease) form the outer shell. The inner shell mostly consists of protein VP6, which is important for testing in order to determine antigens. NSP4 is the most probable virulence factor among the non-structural proteins. Presence of two protein capsids makes rotaviruses highly resistant to acidic stomach contents, gall, proteolytic enzymes and disinfectants [5].

Rotaviruses are quite resistant to freezing and ultrasound but they are susceptible to boiling, action of acids and alkalis. They live in feces for the period up to 7 months; they can be kept in tap water at the temperature of 40°C for 2 months, on the vegetables at $t = 4^{\circ}\text{C}$ for 30 days. The source of rotavirus infection is the sick person who discharges virus with saliva, urine and feces. Discharge of causative agent lasts for 3-6 days till the occurrence of clinical symptoms in 20-30 days. The cases of chronic diarrhea up to 66-450 days are described in literature [1].

The infection has fecal-oral mechanism of transmission; it spreads through contact-household, food and water channels. Children at the age from 6 to 24 months are the most frequently affected. After the first infection, protection against the further infection is formed in 40% of children. The next cases of disease protect against the severe course. Recurrent cases are possible after 3 months.

For a long time pathogenesis of rotavirus gastroenteritis was considered in quite simplified manner, and the following aspects were marked out: the virus gets into gastrointestinal tract through mouth. The virus replication takes place in enterocytes, which results in their dystrophy and necrotic changes. At the same time, the inflammatory response with increased infiltration develops, and it results in the acute enteritis with villous atrophy and catarrhal colitis. Also, the lack of enzymes, which split disaccharides, is observed and it causes the increase of osmotic pressure, which draws water and prevents its absorption resulting in diarrheal syndrome [5]. Secondary lactase deficiency is characterized by decreased lactase activity due to enterocyte disorder, which occurs in infectious, or other inflammatory process in the intestinal tract, or atrophic changes of intestine mucosa [10].

But the knowledge of the fact how rotavirus penetrates into human cells turned out to be very significant factor. Despite the progress made over the last decade

in comprehension of the mechanisms, which explain the pathogenesis of rotavirus infection, there are many unsolved issues associated with the processes of rotavirus entry and internalization. The major question is whether rotaviruses have alternative channels of entry, in particular, whether they can inhibit any of suggested receptors; also, it should be noted that the specialists have not succeeded in complete prevention of the virus at this stage. In order to enter into the target cell, rotaviruses use three types of cell surface molecules: 1st type includes the molecules, which bond molecules represented by SA and certain integrins; 2nd type represents chaperoning molecules, including Hsc70 and other heat shock proteins; and 3rd type represents reduction-oxidation molecules including PDI, ERp57 and other molecules related to thioredoxin. Currently, the receptors for rotavirus, which fall into these main categories of molecules and support entry mechanisms, have been established. But other molecules, which have not been revealed yet, can also fulfill the same functions in other cell types and for other strains of rotavirus. Scientists have discovered the universal mechanism for the entry of rotavirus infection but the receptor molecules, which implement the entry mechanism, may differ in part or in whole depending on the type, cell line and rotavirus strain.

Receptor use and rotavirus tropism are determined by certain number and location of receptors on the surface of host cell. Rotavirus structural proteins involved at the early stages of virus life cycle are the substrates of cell surface molecules, which contain oxidoreductase, thiolisomerase and Chaperone mechanisms responsible for the conformational changes of virus proteins, which interact and are necessary for internalization.

Further studies should emphasize and determine the reasons why many receptors are used by rotaviruses. The fact that rotaviruses cause oxidative stress makes it possible to develop new therapeutic strategies for the inhibition of rotavirus infection and reveals the new method for treatment of life-threatening rotavirus diarrhea and supplement of existing vaccines. However, the main shortcoming in the comprehension of rotavirus infection strategy is the fact that rotaviruses resist the anti-inflammatory warning for replication but anti-inflammatory treatment inhibits the virus infection. This gap is a serious problem because more detailed characteristics of the molecular mechanisms, which form the basis of rotavirus-induced inflammatory warning, are needed. Another unsolved issue consists in the comprehension of rotavirus-induced oxidative stress and fact how antioxidant inhibits the virus infection during the treatment process [11].

Scientists express an interesting scientifically-based opinion on rotavirus entry into the host cell, which takes place through successive interactions between virion proteins and different host cell surface molecules. The mechanisms of entry are associated with cell molecules, which have chaperoning and oxidative processes. The receptor use and rotavirus tropism are determined by the type, cell line and rotavirus strain. As of today, the rotaviruses have evolved

and they can resist the innate immune response, and at the same time they are capable to induce the endoplasmic reticulum (ER), oxidative stress and inflammatory signal transmission. The connection between ER stress, inflammation and oxidative stress is implemented with the release of calcium from ER, which increases the generation of mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and results in toxic accumulation of reactive oxygen species in ER and mitochondria. Gradually, the stress potentially stimulates inflammatory response through the protein reaction paths. However, there is no detailed characteristic of molecule mechanisms, which form the basis of these induced stress conditions of rotavirus action. Signal events initiated by the recognition of host-virus associated molecule models enable the scientists to develop new therapeutic strategies aimed at the interference with rotavirus infection and reveal new methods for the development and supplement of vaccines [11].

Early studies of rotavirus infection revealed the reduction of SOD and glutathione peroxidase in the intestine of tested young mice [11]. More recent study showed that rotavirus infection is able to induce the increase of inducible nitric oxide synthase (iNOS) of mRNA and expression of iNOS when exposed to NSP4 [12]. NSP4-induced release of NO from metabolites was detected in the culture of human intestinal epithelial cells [13]. Scientists recorded the increase of values of oxidative stress indices, including malondialdehyde (MDA) and NO concentration in blood serum, which were also associated with the pathological condition [14].

Connection of secretory diarrhea with NSP4 has significant importance in the study of rotavirus infection pathogenesis; NSP4 is a non-structural protein, which acts as bacterial enterotoxin disrupting the intracellular metabolism of calcium, potassium, sodium, chlorine and water and affecting the nerve terminals. It results in the accumulation of calcium inside the cells and causes the excretion of potassium, sodium, chlorine and water into the intestinal lumen. Disturbance of ion exchange and accumulation of proteins, which are foreign for the host organism and necessary for virus particle formation, cause the desquamation of enterocytes [1].

The clinical pattern of rotavirus infection is represented by various forms, gastroenteritis and gastroenterocolitis, in general. The incubation period is 1-5 days. Some experts described the symptomatology as DFV-syndrome (diarrhea, fever, vomiting) [1]. Basically, the following sequence of syndromes is observed: first 3 days – catarrhal syndrome with hyperthermia on the 3rd day up to 38-39°, respiratory syndrome on the 3rd-4th day, then dyspeptic and intoxication syndromes. Defecation is foamy, watery with strong odor up to 5-20 times a day; there are imperative feelings of defecation.

The severity of the child state is also stipulated by dehydration. The acetone syndrome (Cyclic Vomiting Syndrome – CVS syndrome) is observed in 81.1% of children who are older than 1 year; the frequency of vomiting increases by 15 times [1, 15].

The scientists explain such phenomena by the disorders in Krebs cycle – the universal method of energy conservation. Lipolysis stimulation is the metabolic basis of this syndrome. Fatty acids are transformed into acetyl-CoA in the liver. Under normal conditions, the basic method of acetyl-CoA metabolism consists in the reaction with oxaloacetate with the further generation of energy. Part of acetyl-CoA is used for resynthesis of fatty acids and cholesterol. Only small portion is used for the formation of ketone bodies. In case of intense lipolysis, the excessive amount of acetyl-CoA is produced. Also, the activity of enzymes, which activate resynthesis of cholesterol and bile acids, decreases. As a result, there is basic method of acetyl-CoA utilization – formation of ketone bodies. Their level exceeds the functional capabilities of liver to utilize them, and it results in ketonemia, metabolic acidosis, ketoacidosis at the first stage; at the expense of condensation of 2 molecules of acetyl-CoA, the acetyl-CoA, which is metabolized into acetoacetic acid passing to ketone bodies – acetone and β hydroxy-butyric acid, is formed. First, the compensation of metabolic disorders takes place at the expense of hyperventilation, which causes hypocapnia and vasospasm, including cerebral vessels. Also, for the utilization of ketone bodies the additional quantity of oxygen is needed; it will cause the difference between supply and consumption. Penetrating into CNS, ketone bodies have adverse effect on the brain, they damage the lipid layer of cell membrane and irritate the vomiting center. Also, when there is vomiting, gastrointestinal tract is irritated and abdominal syndrome is observed. Ketone bodies are discharged through kidneys and respiratory organs, and it results in ketonuria and occurrence of acetone odor in exhaled air. The scientists who compared the data of ultrasound examination of abdominal cavity organs in children with rotavirus infection have detected echocardiographic changes of pancreas in 66.6% and recorded the increase in echogenicity and granularity of parenchyma against the background of organ enlargement [5].

Authors who studied the immunological changes in the body of sick person noted that at the early stage of disease the protection takes place at the expense of secretory IgA (sIgA). In several days, IgM are included, and during rotavirus discharge from organism the antibodies to IgG occur providing the easier disease course in case of reinfection. The inhibition of cellular component, in particular T-helpers, and destruction of phagocytosis are observed. During the acute phase, the increase of serum interferon is noted; on the 7th-8th day their decrease is noted, however, the function of interferon production of leukocytes is still reduced. Scientists established that interleukin -8 influences on the tissue immunity; the higher its level is, the more rotavirus antigens are in blood and at the same time IL-10 decreases [1]. Gastrointestinal insufficiency with immunological disorders can develop, including in newborns [16].

Scientists who studied the levels of microelements noted the decrease of zinc, phosphor and copper and increase of iodine and iron in blood serum samples in 44.4% of cases [5].

The most common method of diagnostics consists in the detection of rotavirus antigen in stool samples using immune-enzyme assay. Electronic microscopy, reverse polymerase reaction, nucleic-acid hybridization, sequencing and virus culture examination, serological diagnostics can be used for scientific studies. Recently, the detection of rotavirus is performed using “cito test rota”.

The differential diagnosis of rotavirus gastroenteritis is carried out with various intestinal infections using bacteriological and virological studies of vomit mass and excrements. The prior clinical diagnosis can be made on the basis of symptomatology. Cholera starts with diarrhea and vomiting occurs later; it is not accompanied by catarrh of the upper respiratory tract and abdominal pain. The following symptoms are typical for salmonellosis: abundant and foamy mud-colored excrements, prolonged fever, enlargement of liver and spleen, leukocytosis. In case of dysentery, the syndrome of hemorrhagic colitis is the basic symptom. Adenovirus infection, at which rhinopharyngitis can also be combined with enteritis syndrome, is characterized by conjunctivitis, polyadenitis, enlargement of liver and spleen [1]. With rotavirus infection, such symptoms include secretory diarrhea and enteritis phenomena. There are several degrees of pediatric dehydration: mild degree– liquid loss up to 5% of body weight; moderate degree– liquid loss of 5% to 10% of body weight; severe degree– liquid loss of more than 10% of body weight. According to the content of electrolytes in the blood of patients with dehydration, in particular sodium, which is part of the extracellular fluid of organism and its osmolarity, three types of dehydration are determined: water-deficient type, salt-deficient type and isotonic type. Monitoring of metabolic disorders is carried out according to the changes of parameters of acid-base balance, electrolytes and gas composition of venous blood.

Patients with moderate and severe disease course are hospitalized. The diet is prescribed during the acute period. Timely and adequate compensation for water and electrolyte loss is the basis of treatment. As of today, rehydration is divided into oral and parenteral forms. In order to perform rehydration it is necessary to determine the following parameters: daily demand for liquid, type and degree of pediatric dehydration, current pathological losses, total deficit of liquid; also, it is required to determine the method of rehydration [17].

Oral (peroral) rehydration should be the first therapeutic measure, which is implemented at home with the occurrence of the first symptoms of disease. Rehydration is performed till the restoration of the volume of lost liquids and lasts for 4-6 hours. Rehydration is ineffective when dehydration increases, vomiting, profuse diarrhea, toxicosis symptoms continue; then, the infusion therapy is used. It is required to calculate the rate of administration and daily volume of liquid, which is essential for child, using J. Dennis method: 1st degree of dehydration: children at the age of 1 year and younger – 140-170ml/kg; children at the age of 1-5 years – 100-125ml/kg; older children – 75-100ml/kg. 2nd degree of dehydration: children at the age of 1 year and younger– 160-180ml/kg; children at the age of 1-5 years – 130-170ml/kg; older children – 110ml/

kg, 3rd degree of dehydration: children at the age of 1 year and younger – 200-220ml/kg; children at the age of 1-5 years – 170-180ml/kg; older children – 120-150ml/kg. The most optimal solutions of crystalloids for parenteral rehydration in infants include 5% solution of glucose and 0.9% solution of sodium chloride and special solutions for parenteral rehydration. In case of isotonic dehydration, volumeratio to salt-free saline solution is equal to 1:1. In case of hypertensive dehydration, the volume ratio to salt-free saline is equal to 3:1. In case of hypotonic dehydration, the volume ratio to salt-free saline is equal to 1:2. Potassium is the compulsory component of infusion therapy – K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Contraindications for intravenous administration of potassium medicine include anuria or pronounced oliguria (less than 20ml of urine per kg of body weight for 1 hour). Properly performed infusion therapy is accompanied by elimination of dehydration symptoms in the first 24 hours. Then, it is required to calculate the volume of rehydration therapy for the following days: children at the age of 6 months and younger – 120-100ml/kg; children at the age of 6 months-2 years – 100-80ml/kg; children at the age of 2 years and older – 80-40ml/kg.

The use of enterosorbents significantly reduces diarrhea duration. Enterosorption duration is 5-7 days.

The indications for antibacterial therapy in case of secretory diarrhea include children with immunodeficiency state and HIV-positive children who are on immunosuppressive therapy or having hemolytic anemia. Currently, the course of antibacterial therapy is recommended to be stepwise (3 days – parenteral method of administration, 2-5 days – enteral administration of medicine of macrolides or cephalosporins. Immunoglobulin of enteral origin is used in the treatment of rotavirus diarrhea [1, 17].

Adjuvant therapy is applied for the correction of dysbiotic disorders of intestinal microbiocenosis using prebiotics, probiotics, symbiotics; they are prescribed for the period of 1-2 months taking into account the coprogram data, examination results of feces for dysbiosis. The most effective probiotics in case of intestinal infections include the following medicinal products [17].

Children who have recovered from severe form of rotavirus infection are subject to dispensary observation for six months. The patients are isolated for the period of 10-15 days. Current and final disinfection of premises, chamber treatment of clothes and bed linen are performed. The specific prophylaxis procedure is developed [18]. There are two live attenuated rotavirus vaccines. Apply is monovalent, peroral, freeze-dried vaccine restored by the buffer $CaCO_3$; it contains the human strain G1P8 and has cross protection against different strains (G1, G2, G3, G4 and G9). It is administered by two doses with OPV1, OPV2. Worldwide use is pentavalent liquid vaccine containing G serotypes – human G1, G2, G3, G4 and P1A serotypes and bovine serotypes – G6, P7. It has cross protection against different strains; it is administered with OPV1, OPV2, OPV3 in three doses [19].

Rotavirus vaccine is recommended for routine use in all countries of the world. In order to facilitate the process of decision making with regard to the use of rotavirus vaccine by the countries, researchers evaluated the mortality of children

at the age of 5 years and younger caused by rotavirus during the period 2000-2013, and they collected and analyzed data in 1998. The studies were performed using immune-enzyme assay. Scientists also included the data obtained from the countries, which participated in the World Health Organization (WHO), coordinated rotavirus surveillance network for the period 2008-2013 where these criteria were received. In order to predict the fate of diarrhea due to rotavirus, they built multiple linear regression models, studied the annual evaluations of certain countries. The result of this research contains the following information: rotavirus vaccine was administered in more than 60 countries worldwide by the end of 2013. Countries using the anti-rotavirus vaccine during the reporting period had low mortality rate; however, the impact of rotavirus vaccine in global evaluations of rotavirus mortality has limited character. Scientists continue to monitor rotavirus mortality via observation, and this fact assists in the spread of vaccination against this pathogen among children in many countries of the world [2].

CONCLUSIONS

1. The incidence of rotavirus infection in a group of intestinal infections in young children in Ukraine is about 90%.
2. The mandatory vaccination against rotavirus infection is advisable to introduce for young children in the Ukraine at the state level, as in Europe, the United States, to reduce of the cases of rotavirus infection and cost of treatment.
3. The improve compliance hygiene measures due to the reduce transmission of rotavirus infection as a possible nosocomial infection in Ukraine hospitals [20].

REFERENCES

1. Negoda I.I., Bodnaryuk A.V. Rotavirus Infection in Children. Clinical Immunology. Allergology. Infectiology. 2012; 5-6 (54-55): 26-32.
2. Jacqueline E. Tate, Anthony H. Burton, Cynthia Boschi-Pinto et.al. For the World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network: Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children < 5 Years of Age, 2000–2013. Clin. Infect. Dis. 2016; 62 (2): 96-105.
3. Dian Z., Fan M., Wang B. et.al. The Prevalence and Genotype Distribution of Rotavirus A Infection among Children with Acute Gastroenteritis in Kunming, China. Arch. Virol. 2017; 162 (Issue1): 281–285.
4. Mohammad Kargar, Maryam Zare, Akram Najafi. Molecular Epidemiology of Rotavirus Strains Circulating among Children with Gastroenteritis in Iran. Iran J. Pediatr. 2012; 22(1):63–69.
5. Horlenko O.M., Stoika N.M. Gastrointestinal Form of Rotavirus Disease – Mineral Profile. Naukovyy visnyk Uzhhorod's'koho universytetu, seriya «Medytsyna». 2011; 41(Issue 2): 346-348.
6. Crawford S.E., Patel D.G., Cheng E. et.al. Rotavirus Disease in Children. J.Virol. 2006; 80(10): 4820-4832.
7. Lloyd M.B., Lloyd J.C., Gesteland P.H. et.al. Rotavirus Gastroenteritis and Seizures in Young Children. Pediatr. Neurol. 2010;42(6): 404-408.
8. Oh K.W., Moon C.H., Lee K.Y. Association of Rotavirus with Seizures Accompanied by Cerebral White Matter Injury in Neonates. J Child Neurol. 2015; 30(11):1433-1439.

9. J.Nordgren, S.Sharma, F. Bucardo et.al. Both Lewis and Secretor Status Mediate Susceptibility to Rotavirus Infections in a Rotavirus Genotype-Dependent Manner Clin. Infect. Dis. 2014; 59(11):1567-1573.
10. T.O. Kryuchko, I.M. Nesina, O.Ya. Tkachenko. Diagnostic algorithm and peculiarities of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract. Wiadomości Lekarskie. 2017; 70(2, cz. II): 275-281.
11. Carlos A. Guerrero and Orlando Acosta. Inflammatory and Oxidative Stress in Rotavirus Infection. World J. Virol. 2016; 12(2): 38–62.
12. Borghan M.A, Mori Y., El-Mahmoudy A.B. et.al. Induction of Nitric Oxide Synthase by Rotavirus Enterotoxin NSP4: Implication for Rotavirus Pathogenicity. J. Gen Virol. 2007; 88:2064-2072.
13. Rodríguez-Díaz J., Banasaz M., Istrate C. et.al. Role of Nitric Oxide during Rotavirus Infection. J. Med. Virol. 2006; 78: 979–985.
14. Kumar De U., Mukherjee R., Nandi S. et.al. Alterations in Oxidant/Antioxidant Balance, High-Mobility Group Box 1 Protein and Acute Phase Response in Cross-Bred Suckling Piglets Suffering from Rotaviral Enteritis. Trop Anim Health Prod. 2014; 46:1127-1133.
15. Okhotnikova O.M., Hladush Iu.I., Ivanova T.P. et.al. Acetonemic Syndrome in Pediatric Patients: Diagnostic Craftiness and Unpredictability. Dytiachyi likar. 2011; 4 (11): 10-18.
16. Immune changes in newborn infants with gastrointestinal failure requiring intensive care. Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E. Georgian medical news. 2016; 7-8: 62-66.
17. K.V. Pikul, V.I. Il'chenko, K.Yu. Priluckiy. Childhood Infectious Diseases in the Practice of Family Doctors. Poltava: Ukrtorhpromservys; 2016, p.89-96.
18. The Procedure of Preventive Vaccinations in Ukraine and Control of Quality and Circulation of Medical Immunobiological Products (approved by order of the Ministry of Health of Ukraine No. 551 dated 11.08.2014).
19. The Ministry of Health of Ukraine with the support of PATH. Rotavirus Infection and its Prevention. Guidelines; 2008. 11p.
20. Fastovets M.M. 1type diabetes in children: factors that provoke its occurrence. Visnyk problems of biology and medicine. 2016; 1: (127): 28-33.

ADDRES FOR CORRESPONDENCE

Lyudmyla E. Bobyрева

23 Shevchenko str,
36000 Poltava, Ukraine
tel.: +380955614138
e-mail.: ekateryna.pikul@gmail.com

Received: 10.02.2017

Accepted: 08.05.2017

THE DIRECTIONS OF DEVELOPMENT OF LEGAL REGULATION OF PATENTING THE METHODS OF TREATMENT IN UKRAINE CONSIDERING THE EUROPEAN AND WORLD EXPERIENCE

KIERUNKI ROZWOJU REGULACJI PRAWNYCH DOTYCZĄCYCH OCHRONY PATENTOWEJ METOD LECZENIA NA UKRAINIE UWZGLĘDNIAJĄC DOŚWIADCZENIA EUROPY I ŚWIATA

Vitalii Pashkov, Yevhen Hrekov, Maryna Hrekova

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

ABSTRACT

Introduction: the current state of patenting legal regulation of medical treatment in Ukraine and in the world is analyzed, the directions for the further development are determined. The author defines “non-industrial medical” and socio-ethical theories in the field of medical treatment patent protection. The existence of exclusively formal “monopoly” of the patent owner is noted, as well as the inapplicability of the majority of the patented achievements in this field in Ukraine.

Aim: the purpose of this article is to investigate the current state of patenting legal regulation of medical treatment in Ukraine and in the world, to analyze the limitation of patent protection basic conception in the medical field and to determine the tendencies and perspectives of the legal protection mechanism of further development in this field in Ukraine, considering the European and world regulation experience.

Material and Methods: this study is based on Ukrainian regulation acts, The European Patent Convention, The Code of Laws of the United States of America, judgments, scientific works and opinions of progressive-minded people in this sphere. Such methods as dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive are used in the article.

Conclusion: The experience analysis of the medical treatment patenting regulation in EU and in other countries of the world made it possible to substantiate the tendencies of development the patenting legal regulation of treatment methods mechanism, based on the needs of creation conditions for the availability of the recent treatment developments and technics for citizens, without increasing the cost of such treatment through license fees.

KEY WORDS: the patenting of methods of treatment, an invention in the medical field, patenting in the medical field, the socio-ethical theory, the non-industrial medicine theory

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 628-632

INTRODUCTION

Ukraine is on the way of reforming the sphere of quality management of health care. Work in this direction is important, especially given the existence of real problems in the implementation of citizens' rights to medical care. In addition, this process is further complicated by opposing approaches in legal regulation in Ukraine and the world's leading countries, the access of doctors and patients to the latest methods of therapeutic and surgical treatment and diagnostic methods applied to the patient.

It should be acknowledged that for developing countries, including Ukraine, patent policies are not just about increasing the rate of innovation, but are to be calibrated to take into account concerns of “access” to technology goods. The question of access is most significant in the context of pharmaceuticals and public health [1]. Therefore, the patent regime cannot be hermetically sealed off from other public policy concerns such as health. Indeed, one often witnesses a conflict between patent rights on the one hand, and social values, public policies and fundamental rights

on the other. The issue for most countries then is to balance out these competing and often conflicting concerns and devise a regime that would, while furthering innovation outcomes, also not erode important values such as health. [2, p. 2]

First of all, we are talking about Ukraine's belonging to the small group of countries in the world where the certain person still has the possibility to establish a monopoly for new methods and methods for the prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation of a person through the mechanism of their patenting as inventions or utility models. In other words, the state at the level of the law establishes, as a general rule, the priority of the patent owner's property rights over the natural, inalienable human right to health protection, whose content element is the choice of methods of treatment in accordance with the recommendations of the doctor and the health care institution. The assertion of specialists is justified, that the monopolization of medical knowledge in the form of objects of intellectual property rights lays the conflict

between the interests of its owner (doctor, medical institution, research institution) and the patient, limiting the latter the freedom of choice of treatment methods guaranteed to everyone in the WHO statute, fundamentals of Ukrainian healthcare legislation, etc. [3, p. 43].

THE AIM

The purpose of this article is to study the current state of the legal regulation of patenting of treatment methods in Ukraine and the world, to analyze the main concepts for limiting patent protection in the medical field and to determine the directions and prospects for the further development of the legal protection mechanism in this area in Ukraine, taking into account the European and world regulatory experience.

DISCUSSION

The possibility of extending the special legal protection granted to the objects of patent law to the methods and methods of treatment is explained by the fact that the object of the invention (utility model), the legal protection to which is granted according to the Law of Ukraine "On the protection of the rights to inventions and utility models" [4] is not only the product (device, substance, etc.), but also the process (method), as well as a new application of a known product or process (Part 2, Article 6 of this Law).

International treaties and legislation of the vast majority of countries in the world recognize as obligatory conditions of patentability of the invention its compliance with three criteria: novelty, industrial applicability and inventive step. For patenting a utility model, it is sufficient to declare its compliance only with the first two of these criteria. The special restrictions or prohibitions regarding the patenting of methods and methods of treatment by the legislation of Ukraine are not provided. Consequently, in modern conditions, it becomes possible to obtain a state-protected monopoly on methods of treatment and methods for diagnosing any human diseases, such as: a cataract treatment method (patents for inventions UA 75548 C2 and UA 51723 C2) [5], a method for the complex treatment of coronary heart disease (patent for utility model UA 65289 U), a method for treating upper respiratory tract and lungs (patent for invention UA 85259 C2), a method for treating joint damage (patent for invention UA 94726 C2) and many others. Particularly accessible for obtaining such patents becomes, taking into account the narrowly specialized direction of the results protected by them, the possibility of using the majority of methods of treatment only in medical institutions, which have expensive specialized equipment, as well as the complexity of verifying the reliability of the claimed data in the description of the invention (utility model). In addition to Ukraine, a similar situation in the field of patenting the methods of treatment and diagnosis exists in the Russian Federation and other CIS countries, South Korea, Nigeria and Australia. This possibility is also allowed in the United States, but patent owners for

the treatment method in this country receive only limited protection of their intellectual rights without the possibility of applying jurisdictional protection procedures to persons who use patented developments. These states form an almost complete list of countries in the world in which patenting of methods of treatment and methods of human diagnostics is allowed.

Absolutely the opposite approach in the field of patenting of medicinal procedures is observed in all countries of the European Union, Canada, Mexico, New Zealand, Brazil, Argentina and other countries of South America, Asia, the African region and so on. In these countries patents on methods for treating humans or animals via surgery or therapy and diagnostic methods, that are used for human or animal, are not granted. This is done at the level of a law or an international treaty by imposing an outright ban on the granting of patents for these procedures (member countries of the European Patent Convention, member countries of the Regional contract African Intellectual Property Organization, etc.) or by determining in-law, judicial or enforcement practices of the authorized body of patenting a specific country treatments industrialized unsuitable scientific and technological achievements that involve make it impossible to obtain a patent on them due to a mismatch requirements of patentability (Japan, Canada, New Zealand, Venezuela, etc.).

The validity of the exclusion of treatment methods from the range of inventions to which patent protection can be granted is a subject of discussions that continue in professional medical and legal circles in many countries of the world. In support of patenting in the field of medical technologies, it is noted that the granting of exclusive rights for a limited period has a positive effect on the inventive activity of scientists and specialized agencies, taking into account the ability to receive income from the use of such technologies. The lack of legal protection in the form of patents reduces the readiness of research companies to invest in research aimed of developing methods for treating patients [6]. In addition, proponents of the concept of patenting, trying to mitigate the hard resistance of their opponents, indicate that the state can always limit the monopoly of the patent owner to "socially significant inventions" through the mechanism of compulsory licenses [7, p. 8]. In this case, the doctor has the right to use such an invention, and the author will receive appropriate compensation for this. In particular, in Ukraine such powers of the government are defined by Part 3 of Art. 30 of the Law of Ukraine "On Protection of Rights to Inventions and Utility Models", which states that in order to ensure public health, state defense, environmental safety and other public interests, the Cabinet of Ministers of Ukraine may authorize the use of a patented invention (utility model) if the patent owner (declarative patent) unreasonably refuses to issue a license to use the invention (utility model).

In support of the prohibition against the patenting of methods of treatment, some arguments are adduced, but they have formed the basis for the emergence of two opposing in the sense, but similar in the direction theories:

non-industrial medicine theory and socio-ethical theory [8, p. 131]. According to the first theory, it is noted that medical activities cannot be regarded as industrial, and therefore all inventions in this sphere cannot be considered industrially suitable. At the same time, supporters of this specify that only those methods of treatment that require medical knowledge and special skills of a doctor are not eligible for recognition and patent protection. In all other cases, we are talking about industrially useful inventions. In support of this theory, it is argued that in the “true” technical process, whether it is a mode of production or a way of using the device, the correct initial data leads to a reproducible result. In the medical field, the expected result is not always obtained, since the body of a person or an animal has its own laws and special reactions to medical intervention [7, p. 14].

Socio-ethical theory, as opposed to the first one, does not exclude the methods of treating a person from among patentable ones depending on their industrial applicability. Proponents of this theory note the existence of reasons of a special kind (mainly socio-ethical nature), which make it impossible to establish a patent monopoly on these methods. Some of these reasons are described below.

First, doctors need to follow the rules of information exchange related to the application of the latest achievements in the field of professional activity. This rule is set at the level of ethical principles of the doctor. In particular, section 2 of the Principles of Medical Ethics of the American Medical Association (1957) [9] establishes that “doctors should constantly strive to improve medical knowledge and skills, and should make available to their patients and colleagues the benefits of their professional achievements.” The Ethical Code of the doctor of Ukraine contains a similar rule: “A doctor must constantly improve their skills, be informed about the latest achievements in the field of professional activity. ... On the results of their research after the registration of the copyright to the discovery, invention, etc. the doctor must inform his colleagues ...” (clauses 7.1, 7.3, 7.6 of the Code) [10].

In other words, the monopolization of new knowledge in the field of medical technology, which may be a consequence of the requirements of the patent system, contradicts the principles of medical ethics and is unacceptable.

In addition, the patenting of treatment methods can significantly limit the permissibility of advertising the services of organizations in the field of health protection, based on the need to obtain prior permission from the owner of the patent for the use of the protected object in public announcement. [11]

Secondly, it is necessary to prevent the increase of healthcare costs associated with the payment of royalties to patent holders, because this creates barriers to access the implementation of citizens' right to healthcare.

If medical methods have been patented, then their usage will require the signing of a license agreement. Therefore, doctors will have to charge patients a higher price to pay a license fee. This will inevitably lead to an increase in healthcare costs and will impede public access to health care [8, p. 136].

Thirdly, the compulsory observance of patients' rights to confidentiality, since proof of the usage of the patented method will inevitably lead to disclosure of the content of the care that was provided to the patient. Moreover, this, in turn, violates the patient's right to a secret about the state of his health.

Fourthly, this is a protection from limiting the scope of the autonomy of the doctor because of the attempt to avoid the usage of patented methods of treatment or the selection of those of them for which it is necessary to pay less. As the researchers note, autonomy is the control over one's own decision, this is freedom from coercion in making a decision to act, which is available on the following grounds: 1) the person acts intentionally; 2) with understanding, and 3) without a controlling influence that can affect the voluntary nature of the person's actions [12, p. 58-59].

Fifthly, it is necessary to exclude conditions conducive to the realization of the desire of physicians to obtain additional benefits, which can manifest themselves in imposing on the patient methods of treatment for the use of which the doctor can receive a royalty payment. In other words, it is about the possibility of the internal conflict of a doctor: on the one hand, a person is guided by the moral and ethical norms proclaimed in the Oath of the World Medical Association doctor, “the health of my patient will be my first consideration”, and the vow of a doctor Ukraine about disinterestedness, and on the other hand, as the owner of the patent, the person will try to realize its powers to receive income for the use of his own developments in the medical field.

The factors cited in favor of the refusal to grant patent protection to treatment methods, methods for diagnosing the human body in Ukraine are of the same importance as in other countries, at the level of the law, the provisions of socio-ethical, and non-industrial medical theories have been put into effect. In modern conditions, the state does not receive significant positive results from granting patent protection to medicinal procedures, since the absence of such protection in most countries makes it unattractive for foreign investors from an economic point of view, and in our country there are no conditions for obtaining significant revenues from their commercialization. At the same time, the negative impact of the formally existing monopoly on patented methods of treatment is offset by a relatively low share of paid medical services in their market, the lack of effective mechanisms for ensuring the rights of owners of such patents, the low level of legal culture of these individuals and the state's significant restriction of the autonomy of a doctor in relationship with the patient in determining the mode of treatment. In this regard, specialists in this field are proposing to reduce the level of patent protection in the medical field. [13]

Considering the foregoing, it is necessary to identify several possible ways of developing legal regulation in the field of patenting the methods of treatment in Ukraine. The first is the abandonment of the existing system of patenting in the field of treatment technologies with the formal “monopoly” of the patent owner and patented achievements in this field, which in many cases are also formal. This situation exists, with the statutory possibility of obtaining patent protection

for technical achievements without conducting a qualification examination, i.e. examination of the merits of the invention. These are declarative patents for inventions and utility models issued based on the results of a formal examination, without exploring the novelty and industrial applicability of the claimed decision, under the applicant's liability.

The second is the introduction of the European model of patenting in Ukraine, with the exception of the possibility of obtaining a patent for "methods of treating people or animals by surgery or therapy, and diagnostic methods that are used for humans or animals" (Article 53 of the European Patent Convention 05.10.1973, revised by the act of 29.11.2000 [14]). This way for our country as a member of the World Organization does not contradict the requirements of this organization, since the Agreement on Trade-Related aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS) [15] suggests that member countries do not allow the patenting of diagnostic, therapeutic and surgical methods for treating humans or animals (paras. "A" ч. 3 article 27 of the Agreement).

The third option is a kind of compromise solution of the conflict of interests of the doctor and the patient and the owners of patents on the methods of treatment. It is about using the experience of the United States in this field. In this country, the methods of treatment and methods of diagnosing the human body since the middle of the XIX century. They were considered banned for patenting in accordance with the so-called Morton's judicial doctrine. Nevertheless, in 1952 the Patent Law was revised, which led the courts to change the case law, and medical methods became patentable without any restrictions on a par with other inventions [8, p. 128]. However, a new impact to the introduction of changes in the system of patenting of the treatment methods was the suit of the surgeon Pallini, who was the owner of the patent for the method of conducting a cataract operation without seams, to another surgeon due to the fact of patent infringement. This case received a significant response among health professionals.

For this reason, the American Medical Association expressed the view that doctors should not have difficulties associated with patent issues when they carry out their professional activities. However, the US Patent Office (USPTO) was not ready to enter into ethical discussions. In fact, it opposed any legislative ban on patenting. There were hearings on this issue at which the proposal to adapt US legislation to the European one was discussed. In order to resolve this issue, two legislative proposals were introduced. One, which is very close to European legislation, was the introduction of a ban on the patenting of medical methods; the other was to limit liability for infringing patents on medical methods. As a result, a new legislative amendment was adapted to paragraph 287 United States code, which exempts health professionals and organizations related to healthcare from the responsibility for using patented medical procedures, with the exception of drugs and devices [7, p. 12].

However, it should be noted that judicial practice introduces certain adjustments to the conditions for the admissibility of patenting the methods of treatment that are the basis for changing the balance of interests of the

"patient" – "owner of the patent." In particular, a modern understanding of the conditions for obtaining a patent for treatment methods is impossible without an analysis of their content for compliance with the Supreme Court's decision in *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc.* In Mayo the Court essentially ruled out any natural relationship or correlation that "exists in principle apart from any human action"». [16]

Such a variant of the development of legal regulation in the medical sphere can be introduced in Ukraine, especially, taking into account the fact that with the receipt of patents for treatment methods in our state, there are also other legal consequences, except for the granting of patent protection. In particular, on the number of patents in the medical field received by a particular scientific institution, proceeding from the provisions of Art. 20 fundamentals of the healthcare legislation of Ukraine may depend on the size of the budget funding of this institution.

CONCLUSION

Summing up, it seems necessary to determine at the scientific level the expediency of preserving the existing practice of patenting the methods of therapeutic and surgical treatment and methods of diagnostics applied to a person and choosing the most socially and economically feasible option for developing a mechanism of the legal regulation of patenting in this field with subsequent reproduction results in national legislation. The starting point, in our opinion, should be the need to create conditions for patients to access the latest developments and techniques in the medical field without increasing the cost of such treatment through licensing fees.

REFERENCES

1. See generally 'Holger Hestermeyer, Human Rights and the WTO: The case of Patents and Access to Medicines', 14(6) Int. Trade Law & Reg 122 (2008).
2. Shamnad Basheer, Shashwat Purohit and Prashant Reddy PATENT EXCLUSIONS THAT PROMOTE PUBLIC HEALTH OBJECTIVES Shamnad Basheer, Shashwat Purohit and Prashant Reddy, See http://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/en/scp_15/scp_15_3-annex4.pdf.
3. Kashyntseva A. Problems of definition of the legal nature of trade secrets in health, Theory and Practice of Intellectual Property. – 2012. – № 4. – P. 41–46.
4. See <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/3687-12>
5. The contents of all these patents can be found in specialized base by reference <http://base.uipv.org/searchINV/>
6. Kankanala K. C. Should Medical Methods Be Patented? See http://www.brainleague.com/case_studies/medicalmethod.pdf; European court bans patents based on embryonic stem cells, See <http://www.nature.com/news/2011/111018/full/news.2011.597.html>.
7. Daniel Thomas Problems of patentability in medical technology. – Berlin, 1999. – 39 p.
8. Yūsuke Satō Patent protection of medical methods: focusing on ethical issues, PACIFIC RIM LAW & POLICY JOURNAL. – 2011. – VOL. 20 NO. 1. – P. 125–147. See <http://digital.law.washington.edu/dspace-law/bitstream/handle/1773.1/490/20pacrimlpoly125.pdf?sequence=1>

9. See <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/principles-of-medical-ethics.pdf>
10. See http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20090324_0.html
11. For more information on the requirements for the advertising of medicines and methods of treatment in the Ukraine and the EU see Vitalii M. Pashkov, Andrii A. Olefir, Oleksiy Y. Bytyak Legal features of the drug advertising. *Wiadomości Lekarskie* 2017, tom LXX, nr 1, p. 133-138; Vitalii Pashkov, Andrii Harkusha, Oleksii Bytiak Advertising of medical devices: foreign experience and Ukrainian practice. *Wiadomości Lekarskie* 2017, tom LXX, nr 3 cz I, p. 456-461.
12. Tom L. Beauchamp & James F. Childress, *Principles of biomedical ethics*. – 5th Ed. – Oxford University Press, 2001. 417 p.
13. 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. *Wiad Lek* 2016, 69, 3 (cz. II), 587-591.
14. See <http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2016/e/ma1.html>
15. See www.wto.org/trips
16. Robert R. Sachs Will the USPTO's "Patents 4 Patients" Program Even Make It Off the "Cancer Moonshot" Launch Pad? See <http://www.bilskiblog.com/blog/2016/06/willtheusptopatents4patientsprogramevenmakeitoffthelaunchingpad1.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

Received: 20.02.2017

Accepted: 12.05.2017

POLEKOWE ZMIANY FUNKCJI KORY NADNERCZY

DRUG-INDUCED CHANGES IN ADRENAL CORTEX FUNCTION

Robert Krysiak, Karolina Kowalcze, Bogusław Okopień

KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I FARMAKOLOGII KLINICZNEJ KATEDRY FARMAKOLOGII ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH

STRESZCZENIE

Glukokortykoidy, leki powszechnie stosowane w terapii różnych schorzeń, szczególnie w przypadku podawania w dużych dawkach, mogą powodować wystąpienie zespołu Cushinga, będącego zdecydowanie najczęstszym schorzeniem jatrogennym nadnerczy. W wielu przypadkach jednak funkcja kory nadnerczy podlega wpływowi innych związków farmakologicznie czynnych, przy czym ryzyko rozwoju określonych jednostek chorobowych zależy od mechanizmu działania danego leku, jego dawki oraz od czasu trwania leczenia. Ryzyko to ponadto wykazuje pewien związek z wyjściowym stanem czynnościowym nadnerczy. Ponieważ niewiele wiadomo na temat wpływu leków innych niż hormony na funkcję kory nadnerczy, wielu lekarzy jest nieświadomych istnienia polekowych schorzeń tego gruczołu, które niekiedy w przypadku nierozpoznania we wczesnych stadiach mogą stanowić poważny problem zdrowotny. Chociaż różnicowanie endogennych i egzogennych chorób nadnerczy jest najczęściej proste i oparte zwykle na wywiadzie zebranym od chorego, w rzadkich przypadkach rozpoznawanie i różnicowanie jatrogennych chorób kory nadnerczy stanowić może poważne wyzwanie diagnostyczne. Nasz artykuł ma za cel przedstawienie związku pomiędzy stosowaniem leków innych niż hormony kory nadnerczy a funkcją tego gruczołu oraz omówienie zaleceń praktycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia jatrogennych chorób kory nadnerczy.

SŁOWA KLUCZOWE: działanie jatrogenne, oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, układ renina-angiotensyna-aldosteron, dysfunkcja kory nadnerczy, farmakokinetyka, interakcje lekowe, diagnostyka różnicowa, leczenie

ABSTRACT

Glucocorticoids, commonly used in the treatment of various disorders, particularly if administered at high doses, may lead to the development of iatrogenic Cushing's syndrome, being by far the most common iatrogenic disorder of the adrenal gland. In some cases, however, adrenal cortex function may be affected by other drugs and risk of the development of various clinical entities is dependent on the drug, its dose, as well as on the duration of the treatment. This risk is also related to the baseline function of this gland. Because little is known about the influence of non-hormonal drugs on adrenal cortex function, many physicians are unaware of the existence of these disorders, which, if not detected in the early stages, can pose serious health risk. Although distinguishing endogenous from exogenous adrenal cortex disorders is usually straightforward and based on the patient's history, in rare cases the investigation and differentiation of iatrogenic adrenal cortex disorders may be diagnostically challenging. This article raises awareness of the association between drugs other than adrenal cortex hormones and the function of this gland, and provide the reader with recommendations concerning the diagnosis and treatment of iatrogenic adrenal cortex disorders.

KEY WORDS: iatrogenic effects, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, renin-angiotensin-aldosterone system, adrenal cortex dysfunction, pharmacokinetics, drug interactions, differential diagnosis, treatment

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 633-643

WSTĘP

Jatrogeny zespół Cushinga, uwarunkowany przewlekłym stosowaniem egzogennych glukokortykoidów, należy do najbardziej typowych przykładów polekowego schorzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego. Z kolei nagłe odstawienie glukokortykoidów podawanych przewlekłe niesie za sobą ryzyko rozwoju ostrej niewydolności kory nadnerczy [1, 2]. Biorąc pod uwagę, iż zarówno stany nadmiaru, jak i niedoboru hormonów kory nadnerczy powodują przestrojenie metaboliczne organizmu, stosowanie lub nagłe zaprzestanie podawania egzogennych glukokortykoidów może w niekorzystny sposób wpływać na chorobowość i śmiertelność [1, 2]. Choć hormony kory nadnerczy są najlepiej poznanymi lekami powodującymi dysfunkcję kory nadnerczy, jednakże do jej wystąpienia

dochodzić może również w wyniku stosowania wielu innych leków, zaś skutki nierozpoznania i nieleczenia mogą być ze zdrowotnego punktu widzenia równie niekorzystne. Z uwagi na stosunkowo niedużą świadomość lekarzy co do możliwości wpływu farmakoterapii na nadnercza w pracy podjęliśmy próbę omówienia jatrogennych zmian funkcji kory nadnerczy u osób otrzymujących leki inne niż hormony tego gruczołu.

MITOTAN

Mitotan, stanowiący pochodną insektycydu DDT, jest lekiem wykazującym silnie właściwości adrenolityczne [3]. Są one wyrażone przede wszystkim w obrębie warstwy pasmowej i siatkowatej kory nadnerczy, natomiast

struktura warstwy kłębkowatej podlega zwykle stosunkowo niewielkim zmianom [4]. W następstwie działania mitotanu dochodzi do martwicy oraz zaniku obu powyższych warstw kory nadnerczy [5]. W obrazie histopatologicznym zwraca uwagę uszkodzenie mitochondriów z następczą piknozą i destrukcją komórek [4]. To swoiste adrenolityczne działanie mitotanu powoduje, iż w leczeniu raka kory nadnerczy wydaje się on wykazywać istotną przewagę w stosunku do inhibitorów steroidogenezy [5]. Początek jego działania pojawia się jednak później niż działanie leków blokujących steroidogenezę [6, 7].

Choć najważniejszym kierunkiem działania mitotanu jest efekt adrenolityczny, zwraca się uwagę na wykazane w warunkach *in vitro* hamowanie aktywności enzymu rozszczepiającego łańcuch boczny cholesterolu, określanego nazwą liazy lub desmolazy cholesterolowej oraz częściowe hamowanie 21-hydroksylazy [4]. Ponadto wskutek zmniejszenia aktywności dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej mitotan obniża dostępność zredukowanego NADPH, spełniającego rolę kofaktora w reakcjach redukcji zachodzących w czasie steroidogenezy [4]. Wydaje się on również hamować aktywność genów *CYP11B1*, *CYP11B2* i *HSD3B*, których produktami są odpowiednio: 11 β -hydroksylaza, syntaza aldosteronu oraz dehydrogenaza 3 β -hydroksysteroidowa [3].

Główny kierunek metabolizmu mitotanu w organizmie człowieka polega na β -hydroksylacji, a następnie dechlorinacji, w wyniku których powstaje metabolit acylochloorkowy, wykazujący powinowactwo do niektórych makrocząsteczek nadnerczowych i mogący ulegać dalszej przemianie do pochodnej kwasu octowego - o,p'-DDA [5, 6]. Słabiej wyrażony pod względem ilościowym alternatywny proces α -hydroksylacji powoduje natomiast powstanie nieaktywnych metabolitów mitotanu [5]. Zarówno macierzysty lek, jak i jego główny metabolit wykazują tendencję kumulacji w tkance tłuszczowej, umożliwiającą ich wykrywanie nawet po kilku miesiącach od zaprzestania terapii [3]. Ponieważ metabolizm mitotanu jest hamowany przez metyrapon i jeszcze w większym stopniu przez ketokonazol, obu leków tych nie powinno się stosować łącznie z podawaniem mitotanu [5].

Należy ponadto podkreślić, iż istotne znaczenie w działaniu mitotanu przypada pobudzeniu wątrobowego metabolizmu kortyzolu, przy czym – w przeciwieństwie do zmniejszonego wydalania głównych metabolitów kortyzolu, powstałych w wyniku redukcji w pozycji 5 β – wzrostowi ulega wydalanie polarnych metabolitów tego hormonu, z których najważniejszym jest 6 β -hydroksykortyzol [4]. Ponadto zwiększenie przez mitotan syntezy globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG – *corticosteroid-binding globulin*), doprowadzające do obniżenia stężenia wolnego kortyzolu, przyczynia się w istotny stopniu do wzrostu zapotrzebowania na glukokortykoidy [8].

Przedstawione powyżej kierunki działania mitotanu powodują, iż w trakcie stosowania terapeutycznych dawek tego leku dochodzi prawie zawsze do wystąpienia jatrogennej niedoczynności nadnerczy, tym bardziej, iż leczenie to niejednokrotnie jest skojarzone z adrenalektomią [6]. Ponieważ mitotan nasila metabolizm glukokortykoidów oraz zwiększa frakcję związaną z białkami, w przypadku

jego stosowania wymagane jest podawanie większych dawek (najczęściej o 1/3, rzadziej więcej) hydrokortyzonu w porównaniu ze stosowanymi w leczeniu niedoczynności nadnerczy o innym podłożu [6].

ETOMIDAT

Etomidat wykazuje zdolność blokowania 11 β -hydroksylazy nadnerczowej i tym samym hamowania końcowej reakcji szlaku syntezy glukokortykoidów: przekształcenia 11-deoksykortyzolu do kortyzolu, przy czym zablokowanie tej reakcji może być widoczne już po podaniu pojedynczej dawki leku [9]. Natomiast w wyższych dawkach zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* etomidat zaburza funkcję genu *CYP11B2* na poziomie 11 β -hydroksylazy oraz 18 β -hydroksylazy, a także genu *CYP11A*, kodującego aktywność liazy cholesterolowej [10]. Obserwuje się ponadto pewne zmniejszenie aktywności 17 α -hydroksylazowej/17,20-liazowej, natomiast synteza cholesterolu nie ulega zaburzeniu [5].

Etomidat jest jedynym lekiem hamującym steroidogenezę w nadnerczach przeznaczonym do podawania dożylnego [11]. Po podaniu pojedynczej dawki etomidatu dochodzi do obniżenia kortyzolemii, utrzymującego się przez co najmniej 24 godziny [12]. Przedłużone podawanie etomidatu w dawce 0,03–0,1 mg/kg/godzinę doprowadza do supresji wydzielania kortyzolu bez równoczesnego działania nasennego lub innych objawów ubocznych [11]. Jednak ciągły wlew dożylny etomidatu jest związany z dysfunkcją kory nadnerczy i zwiększoną śmiertelnością [13]. W niektórych badaniach sugerowano istnienie zależności pomiędzy niewydolnością nadnerczy indukowaną przez etomidat a zwiększoną chorobowością u pacjentów w stanie krytycznym, zwłaszcza na tle stanu septycznego [13]. W przypadku podawania etomidatu przez okres dłuższy niż 24 godziny dochodzi zwykle do głębokiego spadku kortyzolemii i z uwagi na duże ryzyko rozwoju niedoczynności nadnerczy chorym takim należy podawać hydrokortyzon [11, 12].

Wpływ etomidatu na nadnercza ma istotne znaczenie praktyczne. Etomidat znajduje obecnie zastosowanie do krótkotrwałej terapii w czasie indukcji znieczulenia, gdyż wykazuje korzystniejsze działanie na układ sercowo-naczyniowy i układ oddechowy od innych leków stosowanych w tym celu (rzadziej powoduje hipotensję oraz tachykardię, jak również nie powoduje zwiększonego wydzielania histaminy) [10]. Należy się jednak wówczas liczyć z ryzykiem rozwoju niedoczynności nadnerczy, nawet u osób leczonych krótkotrwale, tym bardziej, że u wielu osób, u których wykonywana jest intubacja z racji obecności choroby wyjściowej, stwierdza się obecność względnej niewydolności nadnerczy [12]. Z drugiej strony, z uwagi na drogę podawania, lek ten znajduje wykorzystanie w stanach hiperkortyzolemii w przypadku niemożności podawania leków doustnych, a także wówczas, gdy występują objawy ciężkiego nadmiaru kortyzolu (np. w zespole ektopowego wydzielania ACTH) [5]. W czasie terapii etomidatem osób w stanie krytycznym należy pamiętać, iż stężenie kortyzolu w tej grupie pacjentów (18–29 μ g/dl) powinno być wyższe niż u osób zdrowych [10].

IMIDAZOLOWE LEKI PRZECIWGRZYBICZE

Ketokonazol wykazuje wielokierunkowe działanie na syntezę hormonów kory nadnerczy, hamując aktywność liazy cholesterolowej, 11 β -hydroksylazy oraz 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy i tym samym obniżając stężenie glukokortykoidów, mineralokortykoidów oraz androgenów nadnerczowych [9]. Ponieważ aktywność 17,20-liazowa jest zaburzona w większym stopniu niż aktywność 17 α -hydroksylazowa, dlatego synteza dehydroepiandrosteronu, androstendionu i testosteronu jest upośledzona bardziej niż synteza kortyzolu i aldosteronu [5]. Lek ten jest ponadto w warunkach *in vitro* słabym inhibitorem receptora glukokortykoidowego, choć na poziomie przysadki mózgowej może on wykazywać działanie przeciwstawne [9, 14]. Ten ostatni efekt tłumaczy obserwowany przez niektórych badaczy spadek stężenia ACTH lub nieobecność wzrostu stężenia ACTH pod wpływem obniżenia kortyzolemii [15]. Wielokierunkowy mechanizm działania ketokonazolu na steroidogenezę powoduje, iż pomimo powodowania u 10% osób leczonych tym lekiem objawów hepatotoksyczności, a u 1 na 15 000 osób ciężkiego uszkodzenia wątroby [7], ketokonazol jest uważany za ważny lek w farmakoterapii zespołu Cushinga. Znajduje zastosowanie przy przygotowaniu pacjentów do zabiegu, jak również w przypadkach, gdy zabieg operacyjny jest przeciwwskazany, utrzymując się lub nawracają cechy hiperkortyzolemii, w przypadku ektopowego wytwarzania ACTH, w przypadkach tego zespołu u kobiet w ciąży, jak również w zespole Nelsona. Nieliczne przypadki niedoczynności nadnerczy u osób leczonych ketokonazolem obserwowane były pod wpływem podawania tego leku w wysokich dawkach, zwłaszcza osobom z subkliniczną dysfunkcją nadnerczy, a znacznie rzadziej osobom z niezaburzoną ich czynnością [16, 17]. Trzeba pamiętać, iż ketokonazol może powodować zahamowanie lub upośledzenie odpowiedzi ze strony kortyzolu na podanie tetrakozaktydu [18].

Znacznie słabszy wpływ na funkcję nadnerczy wykazuje zbliżony pod względem budowy do ketokonazolu – flukonazol. Chociaż w niedawno opublikowanych badaniach lek ten hamował w warunkach *in vitro* aktywność 11 β -hydroksylazy oraz 17 α -hydroksylazy, wpływ na steroidogenezę nadnerczową był słabszy niż ketokonazolu [15]. Nie powodował ponadto wyraźnych zmian w funkcji kory nadnerczy w grupie leczonych nim chorych przebywających na oddziale intensywnej opieki medycznej, co przemawia za tym, iż lek ten jest z endokrynologicznego punktu widzenia bezpieczniejszy od ketokonazolu [19].

TRILOSTAN

W piśmiennictwie znajdują się opisy pojedynczych przypadków niedoczynności nadnerczy, do których dochodziło u osób z zespołem Cushinga w następstwie stosowania dużych dawek (960 mg/dobę) trilostanu, uważanego za inhibitor dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej [20]. Enzym ten określany również nazwą izomerazy $\Delta 5 \rightarrow \Delta 4$, katalizujący konwersję $\Delta 5$ -3 β -hydroksysteroidów do $\Delta 5$ -3 β -ketosteroidów, występuje w postaci dwóch typów:

typu 1, obecnego głównie w łożysku, sutkach, gruczole krokowym i skórze oraz typu 2, stwierdzanego w nadnerczach, jądrach i jajnikach, przy czym aktywność obu tych enzymów jest regulowana przez odmienne geny, odpowiednio *HSD3B1* i *HSD3B2* [9, 20]. Trilostan nasila ponadto metabolizm kortyzolu do kortyzonu w wyniku aktywowania dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 2 [5]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania trilostanu, zaburzającego wczesne etapy steroidogenezy i tym samym potencjalnie obniżającego stężenie mineralokortykoidów, glukokortykoidów, androgenów i estrogenów, w warunkach *in vivo* niedobór powyższych hormonów jest spotykany znacznie rzadziej niż należałoby założyć. Być może wynika to z faktu, iż trilostan wykazuje kilkunastokrotnie silniejszy wpływ na aktywność typu 1 niż typu 2 dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej i tym samym zaburza przede wszystkim steroidogenezę pozanadnerczową [5]. Ponadto w trakcie stosowania tego leku obserwuje się silniejszy niż w przypadku innych leków wpływ terapii na wydzielanie ACTH i reniny, powodujący kompensacyjną aktywację steroidogenezy [3]. W badaniach na zwierzętach z prawidłową funkcją nadnerczy podawanie trilostanu indukowało stan subklinicznej niedoczynności nadnerczy [21]. Nie można więc wykluczyć, iż również u części pacjentów utrzymanie stężeń hormonów kory nadnerczy w granicach normy w czasie podawania tego leku jest możliwe dzięki wzrostowi stężeń ACTH i wzrostowi aktywności reninowej osocza.

METYRAPON

Metyrapon (metopiron) jest inhibitorem dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej, stosowanym do oceny funkcji nadnerczy i bardzo rzadko do przewlekłego leczenia stanów hiperkortyzolemii, co w dużym stopniu stanowi konsekwencję jego ograniczonej dostępności na rynku [6]. Lek ten wykazuje dodatkowo słabe działanie hamujące aktywność 17 α -, 18- oraz 19-hydroksylazy [22].

Do objawów ubocznych tego leku ze strony nadnerczy należy przede wszystkim ryzyko rozwoju lub zaostrzenia niewydolności nadnerczy (obserwowane nawet u 13% leczonych) oraz wzrostu ciśnienia krwi w następstwie kumulacji 11-dezoksysteroidów wykazujących działanie mineralokortykoidowe [9, 22]. Stosowanie metyraponu może również doprowadzać do ujawnienia się cech hiperandrogenizmu nadnerczowego (rzadkie miesiączkowanie, trądzik, hirsutyzm), zwykle o niewielkim nasileniu, tak jak u osób z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej [14, 22]. Liczba opisanych przypadków dysfunkcji nadnerczy jest jednak niewielka z uwagi na małą liczbę leczonych tym lekiem chorych oraz podawanie go w celach terapeutycznych prawie wyłącznie w przypadkach zespołu Cushinga [5]. W rozpoznawaniu poza wywiadem istotne znaczenie przypada ocenie stężeń dezoksykortykosteronu i 11-dezoksykortyzolu [22].

AMINOGLUTETIMID

Aminoglutetimid hamuje steroidogenezę nadnerczową na wielu różnych jej etapach. Najważniejsza rola przy-

pada zmniejszaniu aktywności liazy cholesterolowej [5]. Ponadto lek ten zmniejsza aktywność: 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy, 21-hydroksylazy, 11 β -hydroksylazy i syntazy aldosteronu, jak również hamuje aktywność aromatazy. Jak dotąd opisano tylko nieliczne i dotyczące najczęściej dzieci przypadki niewydolności nadnerczy na tle stosowania aminoglutetimidu, w których nie obserwowano wzrostu kortyzolemii oraz wydalania 17-hydroksysteroidów z moczem po podaniu ACTH, przy czym powyższy stan hormonalny utrzymywał się przez wiele miesięcy po odstawieniu tego leku [23, 24]. Z niewiadomych powodów zmiany w nadnerczach pod wpływem aminoglutetimidu były znacznie silniej wyrażone w nadnerczach niż gonadach, pomimo blokowania przez ten lek również niektórych etapów steroidogenezy gonadalnej [24]. Być może przyczyną niewielkiej liczby opisywanych przypadków dysfunkcji nadnerczy jest fakt, iż aminoglutetimid z uwagi na liczne działania niepożądane ma bardzo ograniczone zastosowanie w terapii [25].

ABIRATERON

Dysfunkcja kory nadnerczy należy do objawów ubocznych terapii inhibitorami CYP17, które wzbudzają duże nadzieje w farmakoterapii zaawansowanego raka gruczołu krokowego. [26]. Wśród objawów klinicznych związanych ze stosowaniem tych leków, zwłaszcza najlepiej zbadanego abirateronu, zwracają uwagę cechy współistnienia niedoboru glukokortykoidów i nadmiaru mineralokortykoidów (osłabienie, zmęczenie, nudności, wymioty, bóle głowy i nadciśnienie tętnicze), stanowiące konsekwencje zmniejszenia aktywności 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy i ustępujące po podaniu hydrokortyzonu [26].

MIFEPRISTON

Mifepriston jest związkiem wykazującym działanie antygestagenowe oraz – choć w mniejszym stopniu – antyglukokortykoidowe i antyandrogenowe [27]. U osób, u których lek ten jest stosowany w celu zablokowania działania receptorowego progesteronu, ryzyko dysfunkcji nadnerczy jest bardzo małe. Dawki dobowe stosowane w leczeniu oponiaków i raka sutka (200–400 mg) oraz mięśniaków (5–100 mg) są bowiem wystarczające do wykazania wyraźnego działania antygestagenowego, przy stosunkowo niewielkim efekcie antyglukokortykoidowym [28]. W przypadku przewlekłego podawania mifepristonu dochodzi jednak do odruchowej aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, czego wykładnikiem jest wzrost stężenia ACTH i kortyzolu [29]. U większości osób wzrost ten ma charakter kompensacyjny, chroniący przed wystąpieniem objawów niedoczynności nadnerczy [29]. Może jednak ujawnić się nadciśnienie tętnicze współistniejące z hipokaliemią oraz biochemiczne wykładniki hiperandrogenizmu nadnerczowego, co upodabnia leczenie mifepristonem do zespołu oporności na glukokortykoidy [30]. Stan nadmiaru mineralokortykoidów wynika z jednej strony z niezaburzonej syntezy mineralokortykoidów, z drugiej zaś stanowi konsekwencję wiązania kortyzolu z receptorem

mineralokortykoidowym po wysyceniu przez kortyzol typu 2 dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej [27]. Pomimo obserwowanego u części chorych hiperandrogenizmu nie stwierdza się objawów klinicznych nadmiaru androgenów, najprawdopodobniej wskutek działania antyandrogenowego omawianego leku [29].

Często stwierdzanym odchyleniem jest u tych chorych przewlekłe podwyższone stężenie ACTH i kortyzolu, zwłaszcza we wczesnych godzinach rannych, gdy stężenie to jest w warunkach fizjologicznych największe [28]. W trakcie terapii zachowany jest również rytm dobowy obu tych hormonów oraz obserwuje się wzrost ACTH po podaniu kortykoliberyny, jednak nie dochodzi do supresji wydzielania kortyzolu w teście z deksametazonem [28]. Podawanie glukokortykoidów tym chorym zmniejsza nasilenie powyższych dolegliwości [30]. Znacznie rzadziej pojawiać się zmęczenie, najczęściej o niewielkim nasileniu, sugerujące stan niedoboru glukokortykoidów [29]. Pełnoobjawowa niewydolność nadnerczy rozwijała się wyłącznie u pojedynczych pacjentów z rozpoznaną uprzednio niewydolnością nadnerczy, którzy otrzymywali leczenie glukokortykoidami i wymagała zwiększenia dawki [28].

Znacznie częściej, gdyż nawet u 15–28% pacjentów, obserwuje się objawy sugerujące niedoczynność kory nadnerczy (nudności, wymioty, osłabienie, hipotensję oraz hipoglikemię) w wyniku zastosowania terapii mifepristonem z racji zespołu Cushinga [27, 28]. Ten paradoksalny wzrost występowania jatrogennej niedoczynności u osób w wyjściowo podwyższoną kortyzolemią tłumaczyć można podawaniem znacznie większych dawek tego leku (400–2000 mg/dobę) niż w leczeniu omówionych powyżej schorzeń, zmianami aktywności neuronów wydzielających kortykoliberynę w zespole Cushinga, jak również brakiem markera oceniającego efektywność terapii o odpowiednio dużej czułości i swoistości, co powoduje, iż granica pomiędzy stosowaniem zbyt małych i zbyt dużych dawek mifepristonu jest trudna do określenia [28]. Glukokortykoidem z wyboru w prewencji i leczeniu niedoczynności nadnerczy na tle mifepristonu jest deksametazon z uwagi na jego duże powinowactwo do receptora glukokortykoidowego i praktyczny brak wiązania z receptorem mineralokortykoidowym [27].

GESTAGENY

Niektóre gestageny: megestrol i nieco rzadziej medroksyprogesteron, należą do leków, które podawane przewlekłe mogą powodować rozwój jatrogennego zespołu Cushinga [31, 32]. Megestrol, już po jednorazowym podaniu wykazuje efekt glukokortykoidowy i hamuje sekrecję ACTH oraz kortyzolu [33]. Nawet u 30% pacjentów leczonych tym lekiem przez okres dłuższy niż 6 tygodni obserwuje się cechy nadmiaru glukokortykoidów [31]. Należą do nich: przyrost masy ciała, twarz w kształcie księżyca w pełni, zwiększony apetyt, osteoporoza, wzrost ciśnienia tętniczego oraz retencja płynów [31]. U niektórych chorych megestrol lub medroksyprogesteron podawane przewlekłe mogą powodować rozwój pełnoobjawowego zespołu Cushinga, zaś po odstawieniu tych leków dochodzić może do wystąpienia

niewydolności nadnerczy [34, 35]. W przypadku megestrolu ryzyko rozwoju zespołu Cushinga dotyczy głównie osób leczonych dużą dawką tego leku (zwykle 1500 mg/dobę lub więcej), choć w rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu Cushinga po zastosowaniu dawki dobowej 400 mg [31]. Liczba danych na temat rozwoju tego zespołu po stosowaniu medroksyprogesteronu jest mniejsza [35]. Prawdopodobieństwo rozwoju zespołu Cushinga po stosowaniu megestrolu lub medroksyprogesteronu jest większe u chorych z niewydolnością nerek lub przewlekłymi chorobami wątroby spowalniającymi ich metabolizm [31, 34]. Niewielką liczbę pełnobjawowych przypadków zespołu po obu gestagenów pomimo częstej supresji aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej tłumaczy się mieszanym agoantagonistycznym wpływem tych leków na receptory glukokortykoidowe i silniejszym działaniem na poziomie podwzgórza i przysadki niż tkanek obwodowych [32]. Z uwagi na ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego w przypadku konieczności nagłego odstawienia megestrolu lub medroksyprogesteronu należy rozważyć czasowe podawanie egzogennych glukokortykoidów [32].

KARBENOKSOLON

Objawy kliniczne zbliżone do hiperaldosteronizmu pierwotnego są u niektórych chorych spowodowane stosowaniem karbenoksolonu, będącego półbursztynianem kwasu glicyrytynowego, leku stosowanego w leczeniu owrzodzeń trawiennych lub lukrecji stosowanej w ziołolecznictwie z uwagi na swoje działanie antyalergiczne, immunostymulujące, przeciwłojotokowe, wykrztuśne oraz przeciwzapalne [36]. Zawarta w karbenoksolonie lub lukrecji substancja farmakologicznie czynna, kwas glicyrytynowy, hamuje aktywność typu 2 dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej w nerkach [37]. Enzym ten odgrywa kluczową rolę w fizjologicznych procesach interkonwersji kortyzolu i kortyzonu [38]. Przekształcenie kortyzolu do kortyzonu, wykazującego jedynie śladowe powinowactwo do receptora mineralokortykoidowego, stanowi mechanizm ochronny organizmu przed nadmiernym pobudzeniem tego receptora przez kortyzol [36]. W warunkach *in vitro* powinowactwo aldosteronu i kortyzolu do tego receptora jest bowiem zbliżone i biorąc pod uwagę wielokrotnie większe stężenie drugiego z tych hormonów, gdyby nie istniał mechanizm ochronny, kortyzol powodowałby toniczną aktywację receptora mineralokortykoidowego [36]. W stanach zmniejszenia aktywności typu 2 dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej dochodzi do wysycenia przez kortyzol receptora mineralokortykoidowego i objawów nadczynności mineralokortykoidowej nadnerczy, pomimo kompensacyjnie obniżonego (jako reakcja na hiperwolemie) stężenia aldosteronu [38]. W badaniach dodatkowych zwraca uwagę zwiększenie stosunku wolnego kortyzolu do wolnego kortyzonu oraz stosunku 5 α +5 β tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu w dobowej zbiorce moczu, jak również wydłużenie okresu biologicznego półtrwania kortyzolu [37]. Ponieważ jednak powyższa diagnostyka jest trudno dostępna, rozpoznanie opiera się zwykle na

wykazaniu nadciśnienia tętniczego i objawów hipokaliemii (osłabienie i bóle mięśniowe, poliuria, polidypsja, a w bardzo rzadkich przypadkach kamica nerkowa czy rabdomioliza) u osoby stosującej karbenoksolon lub lukrecję, którym – w przeciwieństwie do pierwotnego hiperaldosteronizmu – towarzyszy niskie stężenie aldosteronu i niska aktywność reninowa osocza [36, 37].

HORMONY TARCZYCY I HORMON WZROSTU

Metabolizm glukokortykoidów ulega zwiększeniu pod wpływem hormonów tarczycy [39]. W przypadkach współistniejącej niedoczynności tarczycy egzogenne hormony tarczycy mogą odmaskowywać lub zwiększać stopień niedoboru hormonów kory nadnerczy (średnio o około 5 mg na dobę) [40]. Obawa wystąpienia powyższej interakcji, grożącej rozwojem przełomu nadnerczowego, nakazuje, by w przypadku wtórnej niedoczynności nadnerczy współistniejącej z ośrodkową niedoczynnością tarczycy włączenie terapii hydrokortyzonem poprzedzało zastosowanie L-tyroksyny [41]. W przeciwieństwie do osób z zaburzeniem steroidogenezy nadnerczowej brakuje dowodów, by u osób z zachowaną funkcją nadnerczy stosowanie nawet dużych, tzw. supresyjnych dawek L-tyroksyny (stosowanych zwłaszcza w zróżnicowanych rakach tarczycy), powodowało wystąpienie niedoczynności nadnerczy.

Hormon wzrostu hamuje aktywność dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1, enzymu katalizującego konwersję kortyzonu do kortyzolu [42]. W konsekwencji w stanach niedoboru hormonu wzrostu pewna część kortyzolu pochodzi ze zwiększonej konwersji kortyzonu i fakt ten tłumaczy mniejsze zapotrzebowanie na hydrokortyzon w przypadku wtórnej niż w przypadku pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy [39]. Z drugiej strony podawanie rekombinowanego hormonu wzrostu zmniejsza przekształcanie kortyzonu do kortyzolu, co oznacza przewagę konwersji w odwrotnym kierunku katalizowanej przez izoenzym typu 2 dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej [42]. Konsekwencją tego jest większe zapotrzebowanie na hydrokortyzon we wtórnej niedoczynności kory nadnerczy jeśli stosuje się suplementację hormonem wzrostu niż przy jej niestosowaniu [41]. Teoretyczną konsekwencją tego jest ryzyko rozwoju niedoczynności nadnerczy, której należałoby oczekiwać u osób z dyskretnymi zaburzeniami steroidogenezy nadnerczowej, zwłaszcza w przypadku stosowania ponadfizjologicznych dawek rekombinowanego hormonu wzrostu, znajdujących wykorzystanie w leczeniu zespołu Turnera, zespołu Noonana, zespołu Willi-Pradera, przewlekłej niewydolności nerek, mukowiscydozy, zespołu krótkiego jelita, a niekiedy w przypadku dzieci niskorosłych [43].

INNE LEKI WPŁYWAJĄCE NA METABOLIZM KORTYZOLU

Ponieważ metabolizm glukokortykoidów odbywa się w wątrobie i podlega wpływowi cytochromu P450 stężenie endogennych glukokortykoidów może ulec zmniejszeniu

w wyniku stosowania induktorów enzymatycznych (rifampicyna, karbamazepina, fenytoina, barbiturany), zwiększających klirens metaboliczny tych leków oraz zwiększeniu pod wpływem inhibitorów cytochromu P450 (makrolidy, fluorowane chinolony, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy HIV, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, niedydropirydynowi antagoniści wapnia, amiodaron, cisaprid, inhibitory pompy protonowej, leki przeciwhistaminowe, cymetydyna), wykazujących efekt przeciwny. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż istotny klinicznie wpływ powyższych leków na funkcję kory nadnerczy jest obserwowane stosunkowo rzadko, jeśli wyjściowa funkcja kory nadnerczy nie jest upośledzona [35]. W przypadku stosowania najlepiej przebadanych leków przeciwpadaczkowych obserwuje się co prawda niewielki wzrost wydalania metabolitów kortyzolu [44], jednak stężenia ACTH i kortyzolu w osoczu mieszczą się w granicach normy, zaś rytm dobowy tych hormonów jest zachowany [45]. Nie można jednak wykluczyć ryzyka wystąpienia manifestacji klinicznej w wyniku zastosowania induktorów enzymatycznych, zwłaszcza w dużych dawkach, w przypadku subklinicznej niewydolności nadnerczy lub zaostrzenia niewydolności klinicznie jawnej, wymagającego zwiększenia dawki glukokortykoidów [46]. Nie można ponadto wykluczyć, iż w części opisywanych przypadków niedoczynności nadnerczy na tle gruźliczym oraz zakażenia innymi mykobakteriami (zwłaszcza w zakażeniu wirusem HIV) jej ujawnienie przyspiesza lub zwiększa zapotrzebowanie na hormony nadnerczy stosowanie rifampicyny, stanowiącej silny induktor enzymatyczny w wątrobie [47].

Trzeba się również liczyć, iż w przypadku równoczesnego stosowania induktorów enzymatycznych uzyskać można fałszywie dodatni wynik testu z deksametazonem, warunkowany zwiększonym metabolizmem deksametazonu, i w tej grupie pacjentów preferowane są inne badania w kierunku zespołu Cushinga (wydalanie wolnego kortyzolu z moczem, stężenie kortyzolu w ślinie) [48].

Jeszcze mniej danych klinicznych przemawia za indukowaniem nadczynności kory nadnerczy w wyniku stosowania inhibitorów cytochromu P450, spowalniających metabolizm glukokortykoidów, w konsekwencji którego dochodzić może do rozwoju zespołu Cushinga. Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia tego powikłania u chorych zakażonych wirusem HIV leczonych ritonawirem. Prawie zawsze jednak poza samym ritonawirem pacjenci stosowali glukokortykoid (najczęściej flutikazon, bardzo rzadko budezonid), jednak droga podawania oraz dawka przemawiały przeciwko dominującej roli steroidoterapii w indukcji tego powikłania [49]. W każdym przypadku wystąpienia u osoby leczonej inhibitorem proteazy HIV cech klinicznych zespołu Cushinga należy jednakże wykluczyć inne schorzenie związane z jatrogennym stosowaniem inhibitorów proteazy – lipodystrofię [47]. W przypadku konieczności stosowania glukokortykoidu wziewnego u osoby leczonej inhibitorem proteazy HIV należy preferować beklometazon oraz cyklezonid, a unikać podawania budezonidu, zwłaszcza flutikazonu [49].

LEKI WPŁYWAJĄCE NA STĘŻENIE GLOBULINY WIĄŻĄCEJ KORTYKOSTEROIDY

Większość glukokortykoidów obecnych w krążeniu występuje w postaci połączeń z białkami, z których najistotniejsza rola przypada CBG, określanej również nazwą transkortyny [50, 51]. Choć kortyzol związany z tym białkiem spełnia rolę puli zapasowej, co oznacza, iż wzrost stężenia całkowitego kortyzolu nie powoduje objawów klinicznych, jednak stosowane metody oceny stężenia kortyzolu w osoczu opierają się na pomiarze kortyzolemii całkowitej [52] i dlatego stany nadmiaru lub niedoboru tego białka sugerować mogą obecność patologii w nadnerczach. Podwyższone stężenie CBG wymagają różnicowania z zespołem Cushinga i opornością na glukokortykoidy, podczas gdy niedobór tego białka z niedoczynnością kory nadnerczy oraz nadwrażliwością na glukokortykoidy. Stężenie transkortyny ulega zwiększeniu pod wpływem estrogenów, jest natomiast niższe w wyniku stosowania androgenów oraz hormonów tarczycy [50, 52]. Z praktycznego punktu widzenia szczególnie istotne jest zawyżenie oznaczenia kortyzolu całkowitego w stanach hiperestrogenemii, do których – poza ciążą – należy stosowanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych, zwłaszcza o dużej zawartości estrogenu, zwiększającego wątrobową produkcję tego białka [53, 54]. Wydaje się, iż ryzyko to jest dużo mniejsze w przypadku stosowania estrogenów przezskórnie lub w przypadku hormonalnej terapii zastępczej [55]. Najprawdopodobniej jest to wynikiem znacznie silniejszego wpływu na syntezę transkortyny w wątrobie w przypadku wyboru doustnej a nie przezskórnej drogi podawania etynyloestradiolu, jak również stosowania mniejszej dawki estrogenu oraz podawania naturalnych estrogenów w miejsce etynyloestradiolu w przypadku hormonalnej terapii zastępczej [51, 55]. Autorzy niniejszej pracy wielokrotnie stykali się z kobietami stosującymi doustną antykoncepcję, u których podejrzewano zespół Cushinga w oparciu o podwyższone stężenie przygodnej kortyzolemii lub nieprawidłowy wynik testu z małą dawką deksametazonu. W diagnostyce różnicowej – poza wywiadem – istotne znaczenie przypada badaniom oceniającym wolną frakcję kortyzolu – dobowego wydalania kortyzolu z moczem, ocenie stężenia kortyzolu w ślinie oraz bardzo rzadko stosowanemu w codziennej praktyce lekarskiej oznaczeniu stężenia wolnej kortyzolemii w osoczu [50].

LEKI POWODUJĄCE HIPOALDOSTERONIZM

Podobnie jak w innych przypadkach niedoboru aldosteronu, hipoadosteronizm polekowy może mieć charakter hiperreninowy, hiporeninowy lub rzekomy (pseudohipoadosteronizm).

Hipoadosteronizm współistniejący z niedoborem glukokortykoidów jest stwierdzany u osób otrzymujących mitotan, etomidat, ketokonazol, trilostan i aminoglutetimid, będąc wówczas jedną ze składowych niewydolności nadnerczy [47]. W odpowiedzi na niską aldosteronię dochodzi do wtórnego wzrostu aktywności reninowej osocza [47]. Stopień niedoboru aldosteronu może być różny, co

oznacza, iż u niektórych chorych dochodzić może do rozwoju objawowej niedoczynności mineralokortykoidowej, wymagającej leczenia fludrokortyzonem.

Opisywano rzadkie przypadki hipoadosteronizmu hiporeninowego, spowodowanego stosowaniem heparyny. Większość opisanych przypadków dotyczyła osób leczonych heparyną niefrakcjonowaną, jednak u pojedynczych chorych powikłanie to rozwijało się w następstwie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej [56, 57]. Dokładny patomechanizm hipoadosteronizmu po heparynie pozostaje nieznany. Postuluje się istnienie hamującego wpływu heparyny na aktywność 18-hydroksylazy nadnerczowej. Nie można jednak wykluczyć uszkadzającego wpływu tego leku na warstwę kłębkową lub też wpływu na hipotetyczny hormon kontrolujący nadnerczową sekrecję aldosteronu [56]. Choć niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwy wpływ zawartego w preparatach heparyny środka konserwującego chlorbutolu, przeciwko takiemu związkowi przemawia wykazanie hipoadosteronizmu obserwowano również po podawaniu preparatów heparyny pozbawionych tego związku [57]. Fakt, iż czynność warstwy pasmowej jest zachowana dowodzi, iż działanie heparyny nie wykazuje związku z wcześniejszymi etapami steroidogenezy oraz iż nie jest wtórne do destrukcji nadnerczy uwarunkowanej krwawieniem [56]. Za istnieniem hipoadosteronizmu w tych przypadkach przemawiać może stwierdzenie hiperkaliemii.

Jatrogeny hipoadosteronizm hiperreninowy rozwijać się również może u osób leczonych lekami modulującymi aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. Jest on typowy dla inhibitorów konwertazy angiotensyny, hamujących przekształcenie angiotensyny I do angiotensyny II, sartanów, blokujących działanie angiotensyny II na poziomie receptorowym oraz inhibitorów syntezy aldosteronu [58, 59]. W rzadkich przypadkach hipoadosteronizm może stanowić konsekwencję stosowania antagonistów wapnia [59] oraz siarczanu magnezu [60]. Powyższe zmiany hormonalne nie powodują jednak objawów klinicznych i dlatego nie wymagają farmakoterapii.

Jatrogeny hipoadosteronizm hiporeninowy może rozwinąć się w wyniku stosowania inhibitorów reniny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (zwłaszcza indometacyny) oraz leków β -adrenolitycznych [58, 61]. Inhibitory reniny zmniejszają aktywność reninową osocza wskutek blokowania aktywnego centrum tego enzymu [58]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne blokując cyklooksygenazę, zmniejszają miejscową biosyntezę prostaglandyn i wtórnie sekrecję reniny [61]. Natomiast leki β -adrenolityczne hamują wydzielanie reniny poprzez wpływ na receptor β_1 [59]. W przypadku wystąpienia wykładników klinicznych hipoadosteronizmu najczęściej wystarcza zaprzestanie dalszego podawania leku [58].

Natomiast do rozwoju polekowego pseudohipoadosteronizmu dochodzi w następstwie stosowania diuretyków oszczędzających potas, których działanie polega albo na blokowaniu receptora mineralokortykoidowego (spironolakton, eplerenon), albo blokowaniu nabłonkowego kanału sodowego (triamteren i amilorid) [58, 59]. W powyższych przypadkach bardzo rzadko stwierdza się występowanie

objawów klinicznych niedoboru mineralokortykoidów, które wymaga leczenia, a jeśli ma to miejsce to dotyczy to głównie osób z wyjściowo niewielkimi zaburzeniami funkcji aparatu przykłębuszkowego nerek lub nadnerczy [47]. Opisano również przypadki nieprawidłowego działania aldosteronu na poziomie receptorowym u osób otrzymujących preparaty progesteronu lub innych gestagenów, trimetoprimu oraz pentamidyny [62].

LEKI POWODUJĄCE HIPERALDOSTERONIZM WTÓRNY

Najczęściej objawy hiperaldosteronizmu wtórnego rozwijają się w przypadku przewlekłego stosowania diuretyków tiazydowych, tiazydopodobnych lub pętlowych. Leki te powodując zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej doprowadzają do hipopoperfuzji nerek i w konsekwencji tego do zwiększenia wydzielania reniny oraz wzrostu sekrecji aldosteronu [63].

Wzrost reniny może ponadto stanowić konsekwencję pobudzenia baroreceptorów, do którego dochodzi w wyniku stosowania dihydropirydynowych antagonistów wapnia, leków α -adrenolitycznych lub leków bezpośrednio rozszerzających naczynia, albo też mieć charakter wtórny do podania amin presyjnych lub wazopresyny [64]. We wszystkich powyższych przypadkach hiperaldosteronizm wtórny ma najczęściej charakter bezobjawowy, zaś w badaniach dodatkowych zwraca uwagę równoległy wzrost aktywności reninowej osocza oraz aldosteronemii [64].

AKTYWATORY RECEPTORA PPAR γ

Wyniki większości badań wskazują na dużą ekspresję receptora PPAR γ w obrębie guzów przysadki, w tym gruczolaków wydzielających ACTH [65]. O ile jednak w badaniach *in vitro* zastosowanie aktywatorów receptora PPAR γ powodowało zahamowanie wzrostu i indukowało apoptozę tych guzów, wyniki badań *in vivo* nie dostarczyły zachęcających wyników ze stosowaniem tego leku w ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga u ludzi [65]. Jedyną grupą osób, u których obserwowano wpływ na funkcję kory nadnerczy, były kobiety z zespołem policystycznych jajników, u których leki te obniżały stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu oraz androstendionu, najprawdopodobniej wskutek poprawy wrażliwości na insulinę [66]. Pewne znaczenie być może odgrywać również bezpośrednie blokowanie steroidogenezy nadnerczowej, ponieważ prekursorowy lek tej grupy – troglitazon hamował aktywność kluczowych enzymów tego szlaku metabolicznego: dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej oraz 17α -hydroksylazy/ $17,20$ -liazy [67]. Natomiast u osób z cukrzycą typu 2, będącą głównym wskazaniem do stosowania tiazolidinedionów, podawanie rozyglitazonu nie wpływało na stężenie kortyzolu oceniane w godzinach rannych [68].

ANALOGI SOMATOSTATYNY

U osób bez zaburzeń funkcji nadnerczy zastosowanie wlewu somatostatyny nie wpływa na wyjściowe stężenie

kortyzolu i ACTH, ani nie powoduje zmian stężenia kortyzolu w teście z tetrakozaktydem [69]. Jednak u chorych z subkliniczną niewydolnością nadnerczy wlew somatostatyny obniża stężenie ACTH i kortyzolu, przemawiając za istotną rolą endogennego kortyzolu w regulacji hamującego działania somatostatyny na sekrecję ACTH przez przysadkę [70]. Ponieważ w warunkach fizjologicznych – jak wskazują wyniki badań przeprowadzonych na gryzoniach – komórki kortykotropowe zawierają na swojej powierzchni zarówno receptory SST_2 , jak i SST_5 , dlatego blokowanie sekrecji ACTH i wtórnie kortyzolu jest silniejsze w przypadku stosowania wlewu somatostatyny lub podania pasireotydu, stanowiącego analog somatostatyny działający na receptory SST_1 , SST_2 , SST_3 oraz SST_5 niż po podaniu oktreotydu i lanreotydu wpływających głównie na receptor SST_2 [69, 70]. Pasireotyd jest w związku z tym analogiem somatostatyny z wyboru w leczeniu ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga oraz zespołu Nelsona, z uwagi na dużą ekspresję na powierzchni tych guzów receptora SST_5 , wykazującego niewielkie powinowactwo do innych analogów somatostatyny [70]. Ponadto analogi somatostatyny wykazują pewną efektywność w rzadkich przypadkach zespołu Cushinga, u podłoża którego leży nieprawidłowa ekspresja receptorów dla żołądkowego peptydu hamującego [7, 22]. Brakuje jednak danych, by w tych grupach pacjentów analogi somatostatyny wykazywały niekorzystny wpływ na funkcję nadnerczy.

LEKI MODULUJĄCE AKTYWNOŚĆ UKŁADU DOPAMINOWEGO

Chociaż ani dopamina podawana we wlewie dożylnym ani leki dopaminergiczne nie wykazują wyraźnego wpływu na stężenie aldosteronu w osoczu, do wzrostu aldosteronemii dochodzi pod wpływem krótkotrwałego podawania metoklopramidu i, jak wskazują wyniki dotychczas przeprowadzonych badań, efekt ten stanowi konsekwencję blokowania receptorów dopaminergicznych, zwłaszcza D_2 , których obecność jest stwierdzana w samej warstwie kłębkowatej [71, 72]. Nie wiadomo jednak, czy podobne pod względem kierunku zmiany stężenia aldosteronu są obserwowane w wyniku przewlekłego podawania tego leku [71].

Istnieją również dane przemawiające za możliwością indukowania przez leki wpływające na układ dopaminowy zmian w zakresie funkcji pozostałych warstw kory nadnerczy. Obecność receptora D_2 stwierdza się na powierzchni prawie 80% guzów kortykotropinowych, zaś po zastosowaniu kabergoliny dochodzi do obniżenia stężenia ACTH i kortyzolu w ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga [73]. Ten ostatni efekt znajduje niekiedy zastosowanie w leczeniu stanów hiperkortyzolemii wtórnych do wzrostu stężenia ACTH [72]. W badaniach przeprowadzonych w modelu *in vitro* wysokie stężenia kabergoliny i w mniejszym stopniu bromokryptyny wykazywało hamujący wpływ na wydzielanie przez hodowle komórkowe nadnerczy nie tylko aldosteronu, ale również kortyzolu oraz dehydroepiandrosteronu [71]. Stąd też, pomimo braku

bezpośrednich dowodów, należy założyć, iż kabergolina zastosowana w wysokich dawkach (np. w leczeniu choroby Parkinsona) może zaburzać funkcję wszystkich warstw kory nadnerczy, zwłaszcza w przypadkach, gdy wyjściowo jest ona upośledzona.

LEKI WPŁYWAJĄCE NA HEMOSTAZĘ

W bardzo rzadkich przypadkach masywnych krwawień do nadnerczy, do których dochodziło w wyniku stosowania heparyny, leków fibrynolitycznych oraz doustnych antykoagulantów, opisywano wystąpienie ostrej niewydolności nadnerczy, przyjmującej u niektórych chorych formę przełomu nadnerczowego [74]. Teoretycznie, choć brak na to udokumentowanych dowodów, podobny kierunek działania wykazywać mogą leki prozakrzepowe z uwagi na możliwość indukowania niedokrwiennej martwicy nadnerczy oraz inne leki, które na drodze nieswoistej sprzyjają zakrzepicy (np. w następstwie odwodnienia czy indukowania hipotonii) [75]. Zwraca uwagę ciężki ogólny stan pacjenta, astenia, nudności, wymioty, ból brzucha, hipotonia i tachykardia, hiponatremia, hiperkaliemia oraz niejednokrotnie gorączka [74]. Rozpoznanie, kluczowe dla życia chorego, jest zwykle stawiane *ex iuvantibus*, gdyż z rozpoczęciem leczenia nie można czekać do chwili uzyskania potwierdzenia w wynikach oznaczeń hormonalnych, jednak przed rozpoczęciem leczenia wymagane jest zabezpieczenie próbki krwi do oceny stężenia kortyzolu i ACTH [76]. W przypadku wątpliwości diagnostycznych należy założyć, iż mniejszym złem jest niepotrzebne podanie hydrokortyzonu osobie z prawidłową funkcją nadnerczy niż przeoczenie przełomu nadnerczowego, będącego stanem zagrożenia życia [76]. W leczeniu poza podaniem hydrokortyzonu ważna rola przypada płynoterapii [76].

INNE LEKI

W przeciwieństwie do tiazolidinedionów wpływ metforminy na stężenie androgenów nadnerczowych u chorych na zespół policystycznych jajników jest słabiej wyrażony, choć w niektórych badaniach obserwowano obniżenie stężenia siarczanu dehydroepiandrosteronu i androstendionu [67, 77]. U kobiet z zespołem policystycznych jajników stężenie obu powyższych hormonów spadało również w wyniku zastosowania terapii atorwastatyną i simwastatyną [78, 79]. Wydaje się jednak, iż efekt ten jest ograniczony wyłącznie do zespołu policystycznych jajników oraz ewentualnie innych stanów związanych z hiperandrogenizmem nadnerczowym. Brakuje jakichkolwiek danych przemawiających za działaniem tych leków u osób z wyjściowo prawidłowym stężeniem siarczanu dehydroepiandrosteronu i androstendionu. Choć statyny silnie obniżają stężenie cholesterolu LDL wykorzystywanego w procesie steroidogenezy w nadnerczach brakuje również danych, iż nawet bardzo silne obniżenie tej frakcji cholesterolu zaburza wytwarzanie hormonów kory nadnerczy [80].

Opisywano przypadki obniżania stężenia ACTH w ACTH-zależnej postaci zespołu Cushinga pod wpływem

cyproheptadyny, leku blokującego receptory serotoninowe i histaminowe [69], jak również w wyniku stosowania kwasu walproinowego, zwiększającego stężenie kwasu γ -aminomasłowego oraz blokującego kanały sodowe i wapniowe [81]. Podobny hamujący wpływ na stężenie ACTH i kortykosteronu w stanach hipersekcji ACTH powodowało również podawanie kwasu retinowego [82]. Brakuje jednak danych przemawiających za wpływem tych leków na nadnercza w innych grupach pacjentów.

Benzodiazepiny powodują zahamowanie zwiększonej aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w warunkach stresu, czego wynikiem jest obniżenie podwyższonego stężenia ACTH i kortyzolu [46].

Opisywano nieliczne przypadki niedoczynności nadnerczy u osób leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej, zwłaszcza sunitinibem. Miały one przeważnie charakter subkliniczny, co sugeruje, iż w warunkach stresowych – uraz, zabieg chirurgiczny, ciężka infekcja – może dochodzić do ujawnienia się tego schorzenia [83].

Karbamazepina, fenofibrat oraz ich pochodne mogą wpływać na wynik oznaczenia kortyzolu w moczu, co może być przyczyną błędnego rozpoznania zespołu Cushinga w przypadkach, w których diagnostykę opiera się na ocenie wydalania wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu. Zastosowanie innych testów diagnostycznych pozwala uniknąć tej pomyłki [46, 84].

PODSUMOWANIE

Chociaż hormony kory nadnerczy podawane egzogennie stanowią zdecydowanie najczęstszą przyczynę jatrogennych zmian w zakresie funkcji kory nadnerczy, również wiele innych leków wykazywać może wpływ na czynność tych gruczołów. Jatrogenne zmiany funkcji kory nadnerczy dotyczą wszystkich jej warstw, co oznacza różnorodną prezentację kliniczną u poszczególnych chorych. Złożona i często różniąca się znacznie pomiędzy poszczególnymi pacjentami manifestacja kliniczna zależy ponadto od wyjściowego stanu nadnerczy (możliwość nakładania się na inną chorobę nadnerczy), a także dawki oraz drogi podania określonego leku. W przypadku stanów niedoboru glukokortykoidów stosunkowo rzadko zdarza się, by powikłanie to występowało u chorych z wyjściowo prawidłową funkcją nadnerczy. W zdecydowanej większości przypadków dochodzi do niej u chorych z subkliniczną niedoczynnością nadnerczy lub niedoczynnością klinicznie jawną, uprzednio rozpoznaną i efektywnie kontrolowaną farmakoterapią. Ze zrozumiałych względów częstość efektów jatrogennych koreluje z rozpowszechnieniem określonego leku, jak również czasem trwania terapii. Stąd też ryzyko może być stosunkowo niewielkie w przypadku leków rzadko stosowanych i podawanych przez krótki okres. Działania jatrogenne w każdym przypadku wymagają wykluczenia innego podłoża jatrogennej dysfunkcji nadnerczy oraz możliwości nakładania się takiego działania na subkliniczną chorobę kory nadnerczy.

Przeglądając piśmiennictwo natrafić można na liczne przypadki objawów ubocznych farmakoterapii, które

– choć niepowiązane przez autorów z dysfunkcją kory nadnerczy – mogą przemawiać za jej wystąpieniem. Obserwacje te wraz ze ograniczoną wiedzą wielu lekarzy-praktyków co do powodowania przez leki zmian w korze nadnerczy przemawiają za tym, iż ryzyko jatrogennego uszkodzenia kory nadnerczy jest prawdopodobnie znacznie większe niż wskazywałyby na to dostępne statystyki. Postęp ostatnich lat w zakresie endokrynologii, biochemii i diagnostyki hormonalnej pozwala jednakże budzić nadzieję, iż już w niedługiej przyszłości jatrogenne choroby kory nadnerczy będą jeszcze efektywniej diagnozowane, a w konsekwencji tego leczone.

PIŚMIENNICTWO

1. Strehl C, Spies CM, Buttgerit F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5 Suppl. 68):S13–S18.
2. Hoang KD, Pollack CV Jr. The utility of parenteral glucocorticoids in the emergency department. *J Emerg Med*. 1994;12:507–519.
3. Creemers SG, Hofland LJ, Lamberts SW, Feelders RA. Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1829–1844.
4. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:386–394.
5. Fleseriu M, Petersenn S. Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary* 2015;18:245–252.
6. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary* 2016;19:643–653.
7. Tritos NA, Biller BM. Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. *Discov Med* 2012;13:171–179.
8. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:585–591.
9. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev*. 2015;36:385–486.
10. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:137–143.
11. Heyn J, Geiger C, Hinske CL, Briegel J, Weis F. Medical suppression of hypercortisolemia in Cushing's syndrome with particular consideration of etomidate. *Pituitary* 2012;15:117–125.
12. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37:901–910.
13. Majesko A, Darby JM. Etomidate and adrenal insufficiency: the controversy continues. *Crit Care* 2010;14:338–339.
14. Ambrogio AG, Cavagnini F. Role of "old" pharmacological agents in the treatment of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:957–965.
15. van der Pas R, Hofland LJ, Hofland J et al. Fluconazole inhibits human adrenocortical steroidogenesis in vitro. *J Endocrinol*. 2012;215:403–412.
16. Khosla S, Wolfson JS, Demerjian Z, Godine JE. Adrenal crisis in the setting of high-dose ketoconazole therapy. *Arch Intern Med*. 1989;149:802–804.
17. Daniel E, Newell-Price JD. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R263–R80.

18. Bradbrook ID, Gillies HC, Morrison PJ, Robinson J, Rogers HJ, Spector RG. Effects of single and multiple doses of ketoconazole on adrenal function in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20:163–165.
19. Michaelis G, Zeiler D, Biscopling J. Function of the adrenal cortex during therapy with fluconazole in intensive care patients. *Mycoses* 1993;36:117–123.
20. Ward PD, Carter G, MacGregor G. Overdose of trilostane. *Br Med J. (Clin Res Ed.)* 1983;287:216.
21. Jungmann E, Magnet W, Rottmann-Kuhnke U et al. The inhibiting effect of trilostane on adrenal steroid synthesis: hormonal and morphological alterations induced by subchronic trilostane treatment in normal rats. *Res Exp Med (Berl.)* 1982;180:193–200.
22. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary* 2012;15:330–341.
23. Davies JP, Bentley P, Ghose RR. Aminoglutethimide-induced hyperkalaemia. *Br J Clin Pract.* 1989;43:263–264.
24. Hughes SW, Burley DM. Aminoglutethimide: a "side-effect" turned to therapeutic advantage. *Postgrad Med J.* 1970;46:409–416.
25. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2013;98:425–438.
26. Vasaitis TS, Bruno RD, Njar VC. CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;125:23–31.
27. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:1003–1010.
28. Fleseriu M, Molitch ME, Gross C, Schteingart DE, Vaughan TB 3rd, Biller BM. A new therapeutic approach in the medical treatment of Cushing's syndrome: glucocorticoid receptor blockade with mifepristone. *Endocr Pract.* 2013;19:313–326.
29. Heikinheimo O, Ranta S, Grunberg S, Lähteenmäki P, Spitz IM. Alterations in the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal axes - consequences of long-term mifepristone treatment. *Metabolism* 1997;46:292–296.
30. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:3568–3573.
31. Harte C, Henry MT, Murphy KD et al. Progestogens and Cushing's syndrome. *Ir J Med Sci.* 1995;164:274–275.
32. Mann M, Koller E, Murg I et al. Glucocorticoid-like activity of megestrol - a summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:1651–166.
33. Raedler TJ, Jahn H, Goedeken B et al. Acute effects of megestrol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2003;52:482–486.
34. Caparrós GC, Zambrana JL, Delgado-Fernandez M, Díez F. Megestrol-induced Cushing syndrome. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1208–1210.
35. Vassiliadi D, Tsagarakis S.: Unusual causes of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1245–1252.
36. Ferrari P. The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *Biochim. Biophys Acta* 2010;1802:1178–1187.
37. Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Monogeniczne postacie nadciśnienia mineralokortykoidowego. *Pol Arch Med Wewn.* 2004;112:1133–1140.
38. Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:687–696.
39. Krysiak R, Okopień B. Somatotropinowa niedoczynność przysadki mózgowej w wieku dorosłym. *Przegl Lek.* 2007;64:583–589.
40. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37:235–261.
41. Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998;352:127–134.
42. Gelding SV, Taylor NF, Wood PJ. The effect of growth hormone replacement therapy on cortisol-cortisone interconversion in hypopituitary adults: evidence for growth hormone modulation of extrarenal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 1998;48:153–162.
43. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwińska A, Okopień B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59:500–516.
44. Högl W, Wudy SA, Luef G, Hartmann MF, Rauchenzauner M. Oxcarbazepine accelerates cortisol elimination via cytochrome P450 3A4 induction. *Arch Dis Child.* 2010;95:1065.
45. Franceschi M, Perego L, Cavagnini F et al. Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 1984;25:46–52.
46. Putignano P, Kaltsas GA, Satta MA, Grossman AB. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res.* 1998;30:389–397.
47. Husebye E, Løvås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:147–157.
48. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526–1540.
49. Valin N, De Castro N, Garrait V et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patients receiving ritonavir and inhaled fluticasone: description of 4 new cases and review of the literature. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2009;8:113–121.
50. Henley DE, Lightman SL. New insights into corticosteroid-binding globulin and glucocorticoid delivery. *Neuroscience* 2011;180:1–8.
51. Rosner W. Plasma steroid-binding proteins. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1991;20:697–720.
52. Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:24–34.
53. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur. J. Contracept Reprod. Health Care* 2011;16:458–467.
54. van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JH. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception* 1990;41:345–352.
55. Qureshi AC, Bahri A, Breen LA et al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2007;66:632–635.
56. Gheno G, Savarino C, Vellar S, Cinetto L. Heparin-induced life-threatening hyperkalemia. *Ann Ital Med Int.* 2002;17:51–53.
57. Levesque H, Verdier S, Cailleux N et al. Low molecular weight heparins and hypoaldosteronism. *BMJ.* 1990;300:1437–1438.
58. Cohn JN. Reducing cardiovascular risk by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Adv Ther.* 2007;24:1290–1304.
59. Jankowski P, Safar ME, Benetos A. Pleiotropic effects of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Pharm Des.* 2009;15:571–584.
60. Ichihara A, Suzuki H, Saruta T. Effects of magnesium on the renin-angiotensin-aldosterone system in human subjects. *J Lab Clin Med.* 1993;122:432–440.

61. Meune C, Mourad JJ, Bergmann JF, Spaulding C. Interaction between cyclooxygenase and the renin-angiotensin-aldosterone system: rationale and clinical relevance. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003;4:149–154.
62. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24:687–698.
63. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9:243–257.
64. Corry DB, Tuck ML. Secondary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24:511–529.
65. Mannelli M, Cantini G, Poli G et al. Role of the PPAR- γ system in normal and tumoral pituitary corticotropic cells and adrenal cells. *Neuroendocrinology* 2010;92(Suppl. 1):23–27.
66. Glintborg D, Andersen M. Thiazolidinedione treatment in PCOS—an update. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:791–803.
67. Krysiak R, Okopień B, Gdula-Dymek A, Herman ZS. Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacol Rep.* 2006;58:614–625.
68. Catrina SB, Virtanen K, Hällsten K, Lönnqvist F, Nuutila P, Brismar K. Effect of rosiglitazone on early-morning plasma cortisol levels. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:763–764.
69. Dang CN, Trainer P. Pharmacological management of Cushing's syndrome: an update. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1339–1348.
70. Hofland LJ, Lamberts SW, Feelders RA. Role of somatostatin receptors in normal and tumoral pituitary corticotropic cells. *Neuroendocrinology* 2010;92(Suppl. 1):11–16.
71. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW et al. Dopamine receptor expression and function in human normal adrenal gland and adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4493–4502.
72. Locatelli V, Bresciani E, Tamiazzo L, Torsello A. Central nervous system-acting drugs influencing hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Endocr Dev.* 2010;17:108–120.
73. Boschetti M, Gatto F, Arvigo M et al. Role of dopamine receptors in normal and tumoral pituitary corticotropic cells and adrenal cells. *Neuroendocrinology* 2010;92(Suppl. 1):17–22.
74. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14:947–976.
75. Vallotton MB. Endocrine emergencies. Disorders of the adrenal cortex. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1992;6:41–56.
76. Hahner S, Arlt W, Allolio B. Adrenal crisis. Diagnostic and therapeutic management of acute adrenal cortex insufficiency. *Internist (Berl.)* 2003;44:1243–1252.
77. Li XJ, Yu YX, Liu CQ et al.: Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol. (Oxf.)* 2011;74:332–339.
78. Sathyapalan T, Smith KA, Coady AM, Kilpatrick ES, Atkin SL. Atorvastatin therapy decreases androstenedione and dehydroepiandrosterone sulphate concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: randomized controlled study. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 1):80–85.
79. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczyński RZ, Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3493–3501.
80. Dobs AS, Schrott H, Davidson MH et al. Effects of high-dose simvastatin on adrenal and gonadal steroidogenesis in men with hypercholesterolemia. *Metabolism* 2000;49:1234–1238.
81. Glaser B, Kahana L, Elias V, Sheinfeld M. Sodium valproate and metyrapone for pituitary-dependent Cushing's disease. *Lancet* 1984;2:640.
82. Páez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U et al. Retinoic acid prevents experimental Cushing syndrome. *J Clin Invest.* 2001;108:1123–1131.
83. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr. Relat. Cancer* 2010;17:R233–R244.
84. Meikle AW, Findling J, Kushnir MM, Rockwood AL, Nelson GJ, Terry AH. Pseudo-Cushing syndrome caused by fenofibrate interference with urinary cortisol assayed by high-performance liquid chromatography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3521–3524.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Robert Krysiak,

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice,
tel./fax 322523902,
e-mail: r.krysiak@interia.pl

Nadesłano: 30.01.2017

Zaakceptowano: 27.04.2017

NOWE METODY FIZYKALNE W LECZENIU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW OBWODOWYCH

NEW PHYSICAL METHODS IN OSTEOARTHRITIS TREATMENT

Katarzyna Janczewska, Robert Klimkiewicz, Anna Kubsik-Gidlewska, Agnieszka Jankowska, Paulina Klimkiewicz, Marta Woldańska-Okońska

KATEDRA NEFROLOGII I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO, KLINIKA REHABILITACJI I MEDYCYNY FIZYKALNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY, ŁÓDŹ, POLSKA

STRESZCZENIE

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest schorzeniem przewlekłym, w którym proces chorobowy zaczyna się od tkanki chrzęstnej i po pewnym czasie obejmuje cały staw. Dlatego też ważne jest szybkie zdiagnozowanie choroby oraz ustalenie leczenia dobrane indywidualnie do każdego pacjenta. Główne problemy zdrowotne, z którymi zgłaszają się pacjenci to przede wszystkim dolegliwości bólowe, które powodują obniżenie sprawności chorego oraz utrudniają funkcjonowanie w życiu codziennym. W pracy przedstawiono definicję schorzenia oraz nowe metody terapeutyczne wpływające na poprawę jakości życia, a także na obniżenie natężenia odczuwanego bólu.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba zwyrodnieniowa stawów, PST, fala uderzeniowa, INDIBA - activ therapy, Hi Top, terapia energotonowa

ABSTRACT

Osteoarthritis is a chronic disease in which the pathological processes start from the catabolism of cartilage extracellular matrix and next extend on the whole joint. Therefore, it is important to diagnose the disease and determining treatment, selecting individually for each patient. The main health problems presents by every patients is pain, which decreases the everyday functioning and quality of life. The paper presents the definition of the disease and new therapeutic methods which improve the quality of life, as well as reduce intensity of pain.

KEY WORDS: osteoarthritis, PST, shock wave, Hi Top, INDIBA - activ therapy, high-tone power therapy

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 644-648

Światowa organizacja Zdrowia (WHO) nadała chorobie zwyrodnieniowej status „schorzenia cywilizacyjnego” i uznała minioną pierwszą dekadę XXI wieku za „Dekadę kości i stawów” [1]. Choroba zwyrodnieniowa (OA – *osteoarthritis*) jest to najczęstsza choroba dotycząca narządu ruchu prowadząca do degeneracji chrząstki stawowej, warstwy podchrzęstnej kości, która w rezultacie zajmuje wszystkie tkanki stawu. Choroba zwyrodnieniowa stawów jest wynikiem działania czynników mechanicznych i biologicznych [2]. Pod względem etiologicznym OA dzielimy na pierwotną (idiopatyczną) i wtórną. W zmianach pierwotnych czynnikiem wywołującym jest nieznanego pochodzenia, natomiast zmiany wtórne powstają w wyniku urazu, chorób metabolicznych, przebytych chorób zapalnych stawów, zaburzeń hormonalnych, odkładania się soli wapniowo-fosforanowych na powierzchni stawów, uszkodzenia nerwów obwodowych oraz wrodzonych wad budowy. W pierwszej fazie choroby dochodzi do zapalenia błony maziowej, co powoduje poważne objawy bólowe nasilające się w czasie obciążenia, ruchu a w niektórych przypadkach nawet w spoczynku. Wtórnie dochodzi do uszkodzenia lub zniszczenia błony maziowej. OA jest naj-

częstszą przyczyną dolegliwości ze strony układu ruchu, ujawnia się w wieku 40–60 lat, a jej występowanie rośnie z wiekiem [3]. Pierwsza faza choroby może przebiegać bezobjawowo [4]. Długi proces chorobowy i zaniedbania prowadzą do niepełnosprawności, a w konsekwencji nawet do kalectwa. W dzisiejszych czasach jest to poważny problem natury nie tylko medycznej, ale także społecznej i ekonomicznej.

Szacuje się, że w Polsce na chorobę zwyrodnieniową stawów cierpi 8 milionów osób [5]. Częstymi i charakterystycznymi dolegliwościami ze strony narządu ruchu zgłaszanymi przez pacjentów w chorobie zwyrodnieniowej są: ból, ograniczenie zakresów ruchu, sztywność w stawie, tkliwość, a także obrzęk, niestabilność oraz trzeszczenie w stawie podczas wykonywania ruchów. Może również dochodzić do zaburzeń chodu. W profilaktyce leczenia OA ważne jest szybkie wykrycie zmian chorobowych, co ma duże znaczenie w zmniejszeniu tempa rozwoju choroby. Spośród wszystkich chorób stawów, OA cechuje się obecnie najmniejszą możliwością oddziaływania zachowawczego. Nie ma w chwili obecnej farmakologicznej metody wyleczenia choroby zwyrodnieniowej, czyli

cofnięcia już powstałych zmian oraz terapeutycznych możliwości skutecznego zahamowania powstawania dalszych destrukcji czy choćby tylko opóźniania progresji zmian [6, 7]. Postępowanie terapeutyczne w chorobie zwyrodnieniowej stawów nie tylko sprowadza się do leczenia farmakologicznego, ale także do postępowania fizjoterapeutycznego. Oprócz klasycznej kinezyterapii możemy wymienić szereg zabiegów z zakresu fizykoterapii. Poniżej przedstawiono najnowsze osiągnięcia w tej dziedzinie.

TERAPIA ENERGOTONOWA

Terapia energotonowa (*high-tone power therapy*) jest jedną z nowszych form fizykoterapii [8]. Terapia ta polega na bezpośrednim działaniu na poziomie komórkowym, czego wynikiem jest unormowanie metabolizmu komórek. Zabieg polega na wprowadzeniu energii elektrycznej do organizmu człowieka, gdzie dochodzi do podwyższenia potencjału energetycznego komórek, w wyniku czego zaczynają się one poruszać, oscylować. W rezultacie drgań dochodzi do poprawienia procesów metabolicznych oraz wyeliminowania bodźców bólowych. Do zabiegów wykorzystuje się prąd elektryczny o częstotliwości odpowiadającej akustycznym drganiom od 4096 herców (Hz) do 32768 Hz, które przechodzą przez ciało w formie pola elektrycznego. Aparatem wykorzystywanym w terapii energotonowej jest Hi Top, gdzie częstotliwość zmienia się przez 3 oktawy w 72 ćwierćtonowych krokach odmierzanych w czasie 1 sekundy. Modulacja amplitudy i częstotliwości odbywa się jednocześnie [9]. Terapia energotonowa ma szerokie zastosowanie w stanach bólowych u pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową, szczególnie stawów kolanowych, biodrowych oraz stawów kręgosłupa. Korzystny wpływ terapii wykazano również u pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi i ginekologicznymi. Przeciwwskazaniami do terapii energotonowej są choroby nowotworowe, infekcje gorączkowe, rozrusznik serca oraz ciąża [10–13].

TERAPIA FAŁĄ UDERZENIOWĄ

Terapia fałą uderzeniową - ESWT (*extracorporeal shockwave therapy*) jest nowoczesną i wysoce efektywną metodą leczenia z zakresu metod fizykalnych. Fala uderzeniowa wykorzystywana jest w medycynie od lat osiemdziesiątych w urologii w zabiegu litotrypsji [14]. Powstająca w aparacie fala uderzeniowa (fala akustyczna) generuje wysokie ciśnienie, które przenika do organizmu i działa w miejscu poddawanych leczeniu. Energia ta przekazywana jest do ciała człowieka poprzez aplikator przyłożony do miejsca zabiegowego, który sprzęgany jest dzięki substancji czynnej. Ciśnienie generowane w trakcie wyzwalania tej fali waha się od 10 MPa do 100 MPa, a średni obszar działania na organizm wynosi około 12,5 cm z maksymalnym wnikaniem na głębokość w przybliżeniu 6 cm, częstotliwość generowania impulsów wynosi od 1 Hz do 8 Hz [15]. Działanie przeciwbólowe polega na blokowaniu wyzwalania i przekazywania sygnałów bólowych poprzez

nieinwazyjne drażnienie błon komórkowych i zakończeń nerwowych. Fala uderzeniowa ma szerokie zastosowanie w leczeniu bólu stawów obwodowych, bólu stawów kręgosłupa, w zapaleniach mięśniowych, w urazach sportowych, a także w różnych przewlekłych entezopatiach. Zabieg aplikuje się głowicą z użyciem żelu sprzęgającego, ustawiając parametry odpowiednie do wskazań i wrażliwości pacjenta. Zabiegi dobieramy indywidualnie zgodnie z protokołem zalecanym przez producenta z możliwością modyfikacji. Przeciwwskazaniami do zabiegu są choroby nowotworowe, zaburzenia krzepnięcia krwi, zakrzepica, ciąża, ostre stany zapalne, stany gorączkowe, polineuropatie, sterydoterapia, rozrusznik serca, implanty, endoprotezy ceramiczne, protezy cementowe, zaawansowana osteoporoza, ostre stany pourazowe, ostre stany zapalne, chrząstka wzrostowa u dzieci, polipy w miejscu zastosowania. Nie należy stosować na tkanki takie jak: oczy i ich okolice, mięsień sercowy, rdzeń kręgowy, gonady, nerki, wątroba, nie stosować na miejsca w okolicy dużych nerwów, naczyń, rdzenia kręgowego i głowy.

TERAPIA SYGNAŁEM PULSACYJNYM PST

Terapia PST – terapia sygnałem pulsacyjnym – jest nową metodą terapii leczenia schorzeń, w której wykorzystuje się zmienne sygnały podprogowe przesyłane przez pole elektromagnetyczne. Stosowanie ciągłych impulsów prostokątnych ze zmienną częstotliwością i intensywnością (10–20 Hz oraz 1–15 Gaussów) pobudza procesy regeneracyjne organizmu (również tkanki chrzęstnej) [16]. Metoda leczenia PST polega na wymuszeniu przemieszczenia dodatnich jonów wodorowych do naładowanej ujemnie macierzy pozakomórkowej, w rezultacie dochodzi do odtworzenia naturalnego pola magnetycznego otaczającego staw, które jest zaburzone prawie we wszystkich schorzeniach ortopedycznych. Terapia PST ma szerokie spektrum zastosowań w urazach, chorobach narządu ruchu, przeciążeniach oraz działa przeciwbólowo i regeneracyjnie, co stanowi uzupełnienie tradycyjnych metod leczenia. Dużym plusem tej metody jest możliwość wykonywania zabiegu u pacjentów z implantami metalowymi. Zaś jedynym przeciwwskazaniem jest choroba nowotworowa [16]. W dalszym ciągu trwają badania nad zastosowaniem i skutecznością terapii PST w leczeniu różnych schorzeń [17].

INDIBA – ACTIV THERAPY – IAT

Jest to zabieg oparty na zastosowaniu przepływu elektrycznego prądu radiofrekwencyjnego o częstotliwości 448 kHz. Zabieg aparatem Indiba polega na użyciu dwóch elektrod – biernej i czynnej, które pokryte są substancją przepuszczającą prąd oraz dostarczaniu prądu wysokiej częstotliwości z różnym natężeniem zgodnie z odczuciami subiektywnymi pacjenta.

W zależności od wskazań do zabiegu i indywidualnego podejścia do pacjenta może być użyta większa moc dawki, w rezultacie czego dojdzie do kontrolowanego, głębokiego przegrzania tkanek, ocenianego subiektywnie przez samego

chorego. Istnieje również możliwość jednoczesnego prowadzenia odpowiedniej terapii manualnej. Metoda ta działa na poziomie komórkowym. Możliwość połączenia terapii manualnej z działaniem IAT czyni tę metodę pionierską. Zabieg ten ma szerokie spektrum zastosowania, w szczególności wskazany jest w terapii przeciwbólowej, obrzękach, urazach tkanek miękkich, urazach stawów i tkanek twardych a także w stanach zapalnych. Zabiegi z wykorzystaniem aparatu Indiba znajdują również zastosowanie w sporcie, kosmetologii, chirurgii estetycznej, urologii oraz ginekologii. W dalszym ciągu trwają badania nad innowacyjną metodą IAT, której zaletą jest minimalna liczba przeciwwskazań (ciąża i implanty elektroniczne) oraz możliwość wykonywania zabiegu nawet kilka razy w ciągu dnia [18–20]. Dyskusyjny jest brak umieszczenia chorób nowotworowych jako przeciwwskazań bezwzględnych do zastosowania Indiby wobec istoty stosowanej terapii – silnego przegrzania tkanek.

BODYWAVE

Jest to zabieg z wykorzystaniem pola elektrycznego wielkiej częstotliwości. Ta innowacyjna terapia od niedawna wykorzystywana jest w Polsce, a znana już w wielu krajach Europy, jak i Stanów Zjednoczonych. Aparat Skanlab 25 Bodywave został wyprodukowany w Norwegii i oparty jest na zastosowaniu prądu zmiennego wysokiej częstotliwości 1 MHz w celu wytworzenia pola elektrycznego pomiędzy płytkami kondensatora – jest to tak zwana metoda kondensatorowa. Głębszą indukcję uzyskujemy dzięki fali elektromagnetycznej o długości 300 m. Aparat Skanlab 25 Bodywave w porównaniu do urządzeń wykorzystywanych do klasycznych zabiegów diatermii, wykazuje cechy działania termicznego, które równomiernie oddziałuje na tkanki, co powoduje, że jest mniejsza możliwość przegrzania czy wręcz poparzenia pacjenta. Dzięki małej elektrodzie używanej do zabiegów miejsce zabiegowe jest ściśle określone, co ma duże znaczenie w przypadku klasycznego zabiegu diatermii, gdzie cały organizm osoby leczonej jest narażony na działanie pola elektromagnetycznego. Terapia z wykorzystaniem pola elektrycznego wielkiej częstotliwości prowadzi do przyspieszenia metabolizmu, zwiększenie przepływu krwi oraz stymulacji receptorów nerwowych skóry i tkanek, jak i wykazuje silne działanie przeciwbólowe. Wskazaniami do terapii są różnego pochodzenia stany bólowe, zapalenia w obrębie stawów, stany pourazowe, wzmożone napięcie mięśniowe, stany zwyrodnieniowe stawów i reumatyczne. Na podstawie przedstawionych badań można stwierdzić, że innowacyjna metoda terapii aparatem Skanlab 25 Bodywave jest efektywna w leczeniu zespołów bólowych różnego pochodzenia, daje szersze możliwości lecznicze oraz jest zabiegiem bezpieczniejszym od samej diatermii. Przeciwwskazaniami do zabiegów są: rozpoznana choroba nowotworowa, ostra gruźlica, zagrożenie krwawieniem w tkance mięśniowej, żołądka, brzucha, czynna artroza z silną enkapsulacją, osłabiona wrażliwość skóry, rozrusznik serca a także unikamy zabiegów w okolicy brzucha u kobiet w ciąży [21, 22].

MAGNETOLEDOTERAPIA

Magnetoledoterapia jest to zabieg z zastosowaniem promieniowania optycznego z zakresu widzialnego oraz podczerwonego, które jest generowane przez wysokoenergetyczne diody LED oraz zmiennego pola magnetycznego niskiej częstotliwości mieszczącego się w przedziale od kilku do 3000 Hz, indukcja natomiast wynosi od 1 pT do 100 μ T. Diody LED (Light Emitting Diode), emitują promieniowanie świetlne, które charakteryzuje się monochromatycznością i niekoherentnością w zakresie światła czerwonego (R – red), podczerwonego (IR – infrared) i mieszanego (RIR). Ważnym elementem działania pól magnetycznych jest nasilenie wydzielania endogennych opiatów z grupy β -endorfin, które wykazują właściwości przeciwbólowe poprzez działanie w ośrodkowym układzie nerwowym. Zastosowanie obu terapii jednocześnie może skutkować działaniem synergistycznym, które jest korzystne przy chorobach układu kostno-stawowego oraz mięśniowo-nerwowego. Nowatorską metodą jest zastosowanie magnetoledoterapii w celu wprowadzenia środka leczniczego do miejsc chorobowo zmienionych – magnetoledoterapia. Terapia ta wykazuje szerokie spektrum wskazań do zabiegów: działanie przeciwbólowe, regeneracyjne, poprawiające krążenie obwodowe, antyspastyczne, a w końcu działanie zmniejszające deficyt i dług tlenowy. Poza tym ma szerokie zastosowanie w medycynie sportowej. Przeciwwskazania do terapii to: ciąża, choroba nowotworowa, gruźlica, nadczynność tarczycy, krwawienia z przewodu pokarmowego, ciężkie infekcje pochodzenia wirusowego, bakteryjnego i grzybiczego, obecność elektronicznych implantów, stany po przeszczepach narządów [23–29].

GŁĘBOKA STYMULACJA ELEKTROMAGNETYCZNA

Urządzenia przeznaczone do głębokiej stymulacji elektromagnetycznej są aparatami, dzięki którym można uzyskać subiektywne odczucie intensywności przez pacjenta podczas terapii. Dzięki wysokiej indukcji działają głęboko penetrująco, przenikając przez tkaniny, tkanki czy kości, co pozwala na wnikliwe miejscowe aplikowanie terapii (do 10 cm). Indukcję magnetyczną, którą uzyskujemy jest rzędu 2,5 tesli przy częstotliwości pulsacyjnej symetrycznej dwufazowej 1–50 Hz. Zabieg polega na przyłożeniu w miejscu poddanym terapii głowy zabiegowej, gdzie dochodzi do pobudzania tkanek organizmu w miarę penetracji tego pola w głąb organizmu, co powoduje stymulację komórek nerwowych, mięśni oraz naczyń krwionośnych. Urządzenia mają wgrane fabrycznie, gotowe programy do terapii lub można ustawić je manualnie według potrzeb. Wskazania do tego rodzaju terapii są obszerne, szczególnie polecana jest w zespołach bólowych kręgosłupa i stawów obwodowych, w zaburzeniach układu nerwowego (uszkodzenia nerwów obwodowych, w zaburzeniach układu mięśniowo-szkieletowego (zwyrodnienie stawów), w uroginekologii a także w rehabilitacji sportowej. Przeciwwskazaniami do zabiegów jest: podwyższona temperatura ciała, ciąża, nowotwory, niewydolność układu krążenia, rozrusznik serca, aparaty słuchowe, pompy insulinowe, pompy leków, implanty metalowe, np. proteza stawu biodrowego [30, 31].

KRIOSTYMULACJA

Sam zabieg z zastosowaniem zimna nie jest nowoczesną metodą stosowaną w fizjoterapii, gdyż pierwsze udokumentowane wzmianki o zastosowaniu zimna, jako niezależnej metody leczenia pochodzą z Egiptu z około 2500 lat p.n.e. Egipcjanie wykorzystywali działanie zimna do leczenia urazów i stanów zapalnych. Niemniej, zastosowanie ekstremalnie niskich temperatur jest zdecydowanie nowoczesną terapią, szczególnie w przypadku aplikacji na całe ciało. Do zabiegu wykorzystuje się niskie temperatury, od -100°C do -160°C , w czasie 2–3 minut. Zimno działające na organizm funkcjonuje w dwóch fazach. W pierwszej fazie dzięki termoreceptorom następuje zwężenie naczyń w skórze i tkance podskórnej (reakcja obronna przed utratą ciepła), w drugiej zaś fazie dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych i przekrwienia tkanek. Zabiegi z wykorzystaniem temperatur kriogenicznych wykazują wysoką skuteczność u pacjentów cierpiących na choroby zwyrodnieniowo-przeciążeniowe, a także autoimmunologiczne, powodując między innymi, zmniejszenie bólu, obniżenie napięcia mięśniowego i poprawę zakresu ruchomości stawów, a także wywierają pozytywny wpływ na układ hormonalny i odpornościowy oraz na stan psychiczny pacjenta. Głównymi wskazaniami do zabiegów są: zapalne choroby narządu ruchu (m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, dna moczanowa, zapalenie stawów towarzyszące łuszczycy), choroby zwyrodnieniowe stawów kręgosłupa, jak i stawów obwodowych, urazy stawów i tkanek miękkich, w tym kontuzje sportowe, zespoły przeciążeniowe narządu ruchu. Przeciwwskazaniami są: choroba nowotworowa, niektóre choroby układu krążenia: stan po zawale i inne ciężkie choroby serca, niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca, przebyte zatory tętnicze, niestabilizowane nadciśnienie tętnicze (wysokie wartości ciśnienia krwi), nadczynność i niewyrównana niedoczynność tarczycy, działanie niektórych leków, np.: neuroleptyków oraz alkoholu, uszkodzenia skóry, uczulenie na zimno, odmrożenia, ostre schorzenia dróg oddechowych, choroby nerek i pęcherza moczowego [32, 33].

PODSUMOWANIE

Choroba zwyrodnieniowa jest chorobą cywilizacyjną dotyczącą wszystkich stawów, lecz niektóre z nich są bardziej narażone na to schorzenie niż pozostałe, w szczególności stawy biodrowe, kolanowe oraz stawy kręgosłupa. Głównym problemem dla większości pacjentów są dolegliwości bólowe wynikające ze zmian patologicznych występujących w stawach, a także ograniczenie ruchomości oraz sztywność. Okresy dolegliwości bólowych przeplatają się z okresami, w których ból praktycznie nie występuje, co nie oznacza, że raz powstałe zmiany w układzie kostnym i mięśniowym ulegają cofnięciu. Wielu chorych unika ruchu oraz ćwiczeń ze względu na problem bólowy, nie zdając sobie sprawy, że przy dłuższym bezruchu mięśnie mają tendencję do wiotczenia i zaniku, a proces zwyrodnieniowy postępuje wskutek zaburzeń trofiki związanych z hipokinezą. Tak jak wspomniano wcześniej, podstawowym problemem klinicznym, z którym pacjenci nie mogą sobie poradzić

jest ból, który jest pierwszym sygnałem ostrzegawczym dla organizmu. W pierwszej kolejności pacjenci sięgają po łatwo dostępne środki przeciwbólowe. W późniejszym okresie, gdy leki przeciwbólowe przestają działać, zaczynają szukać pomocy gdzie indziej, trafiając na rehabilitację. Właściwie dobrane zabiegi fizykoterapeutyczne mogą skutecznie zmniejszyć dolegliwości bólowe wynikające z zaawansowanej choroby zwyrodnieniowej i przygotować zmienione chorobowo tkanki do ćwiczeń. Wielu producentów urządzeń do fizykoterapii nieustająco podejmuje próby szukania prekursorskich metod zwalczania bólu, z pozytywnymi skutkami. Wszystkie zabiegi wymienione w pracy mogą być stosowane jako metoda alternatywna do leczenia farmakologicznego niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w bólu doraźnym, jak i przewlekłym. Leczenie pacjentów z OA powinno być dostosowane indywidualnie potrzeb pacjenta, wykorzystując w pierwszej kolejności metody niefarmakologiczne. Nie należy o tym zapominać, że również ważnym elementem leczenia jest edukacja terapeutyczna pacjenta. Może to zaowocować wcześniejszym zgłaszaniem się do specjalisty – rehabilitanta, co spowoduje mniejsze narastanie zmian zwyrodnieniowych i opóźni lub nie dopuści do powstania trwałej niepełnosprawności.

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi z zadania badawczego nr 502-03/5-139-04/502-54-109

PIŚMIENNICTWO

1. Sierakowski S. Choroba zwyrodnieniowa stawów na progu XXI wieku. *Nowa Medycyna* 2002;9(2):2–3.
2. Klimiuk P, Kuryliszyn-Moskal A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Reumatologia* 2016;Supl. 1:111–113.
3. Leszczyński P, Pawlak-Buś K. Choroba zwyrodnieniowa stawów – epidemia XXI wieku. *Farm Wsp* 2008;1:79–87.
4. Jędrzejczyk M, Ciebiada M, Stefańczyk L. Współczesna diagnostyka obrazowa choroby zwyrodnieniowej stawów. *Geriatrics* 2011;5:155–161.
5. Morehead K, Sack EK. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Med Dopl* 2004;13:89–93.
6. Andruszkiewicz A, Wróbel B, Marzec A et al. Strategie radzenia sobie z bólem u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu biodrowego. *Probl Piel* 2008;16(3):237–240.
7. Nuki G. Osteoarthritis: a problem of joint failure. *Z Rheumatol* 1999;58(3):142.
8. Mika A, Polak P. Zastosowanie terapii energotonowej w rehabilitacji pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych. *Fizjot Pol* 2007;7(4):401–408.
9. Nowakowska I, Szymańska J, Witkoś J et al. Wpływ terapii energotonowej na mikrokrażenie obwodowe kończyn dolnych. *Fizjoterapia* 2009;17(4):10–18.
10. Amin S, Baker K, Niu J et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:189–198.
11. Ham O, Lee CY, Kim R et al. Therapeutic potential of differentiated mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2015;16:14961–14978.
12. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cart* 2010; 18: 476-99.

13. Soni A, Kiran A, Hart D.J. et al.: Prevalence of reported knee pain over twelve years in a communitybased cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1145–52.
14. Bach Ch, Buchholz N.: Shock Wave Lithotripsy for Renal and Ureteric Stones. *Eur Urol* 2011;10(Suppl):423–432.
15. Hojan-Jezierska D, Cieřlik B. Wykorzystanie piezoelektrycznej fali uderzeniowej w fizykoterapii. *Now Lek* 2010;79(3):245–248.
16. Kamelska A. Zastosowanie nowych metod fizykalnych w przewlekłych zespołach bólowych kręgosłupa. *Acta Balneol* 2013;55(1/131):36–41.
17. Weintrauba M, Coleb P. Pulsed magnetic field therapy in refractory carpal tunnel syndrome: Electrodiagnostic parameters – pilot study. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2005;18:79–83.
18. Colo A, Eaglestone M. The benefits of deep heat. *Ultrasound and Electromagnetic Diathermy. Physic Sportsmed* 1994;22:77–88.
19. Ganzit G, Stefanini L, Stesina G. Metodiche nel trattamento della patologia muscoloarticolare dell'atleta: la TECARTERAPIA. *Med Sport* 2000;53(4):361–367.
20. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine* 2000;25:3115–3124.
21. Rodahl K, Froseth H. The effect of treatment with the Skanlab 25 Bodywave on the elbow (the lateral epicondyle). *Fisioterapeuten* 1994;12:21–24.
22. Boener E, Ratajczyk B. Skanlab 25 Bodywave – nowa metoda terapii polem elektrycznym wysokiej częstotliwości. *Acta Bio-Optic Inform Med, Inż Biomed* 2000;6(1–2):47–49.
23. Cieřlar G, Rozmus-Kuczia I, Łatka U et al. Ocena przydatności klinicznej zestawu Viofor JPS System Magnetic & Light Therapy do magnetostymulacji skojarzonej z energią światła w leczeniu zmian zwyrodnieniowych i zapalnych stawów kończyn. *Acta Bio-Optic Inform Med* 2004;10:101–118.
24. Krukowska J, Woldańska-Okońska M, Jankowska K et al. Ocena skuteczności przeciwbólowej magnetoledoterapii u chorych z zespołami bólowymi kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. *Wiad Lek* 2010;63;4:265–275.
25. Pasek J, Mucha R, Sieroń A. Magnetostymulacja – nowoczesna forma terapii w medycynie i rehabilitacji. *Fizjoterapia* 2006;14(4):3–8.
26. Jankowska K, Delewska A, Klimkiewicz R, Kubsik A, Woldańska-Okońska M. Zastosowanie terapeutycznych systemów transdermalnych w terapii fizykalnej. *Pol Merk Lek* 2013;35(207):175–178
27. Woldańska-Okońska M, Czernicki J, Miecznik A, Pawlak H, Pingot M. Ocena skuteczności magnetoforezy z ketoprofenu w podwójnie ślepej próbie u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów kolanowych. *Post Reh;* 2006;20(3).
28. Krukowska J, Jankowska K, Czernicki J, Kwiecień-Czerwieniec I, Woldańska-Okońska M. Ocena skuteczności przeciwbólowej magnetoledoterapii u chorych z zespołami bólowymi kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego. *Wiad Lek.* 2010;63(4):265–275.
29. Sieroń A, Cieřlar G, Stanek A. Pola magnetyczne i światło w medycynie i fizjoterapii. Bielsko-Biała: Alfa medica press, 2013
30. [<http://www.btlnet.pl/us/fizjoterapia/salus-talent/> 3.11.2016 r.]
31. [http://www.ronomed.com.pl/fizykoterapia/category/gleboka-stymulacja_elektromagnetyczna.html 3.11.2016 r.]
32. Studnicki R, Dymek K, Komorowski M, Hansdorfer-Korzon R. Krioterapia jako środek zmniejszający ból u pacjentów ze zwyrodnieniem stawu biodrowego *Ann Acad Med Gedan.* 2013;43:109–114.
33. Daniszewska P, Kroc A, Barocha M, Kikowski Ł. Ocena leczniczego oddziaływania krioterapii ogólnoustrojowej u chorych z zespołem bólowym kręgosłupa szyjnego. *Acta Balneol* 2014, 56(2/136):100–105.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Katarzyna Jankowska

Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Plac Hallera 1, 90 – 647 Łódź

tel./fax. (42) 639 30 64

e-mail: katarzyna.jankowska@onet.pl

Nadesłano: 15.11.2017

Zaakceptowano: 28.04.2017

OPINIOWANIE W SPRAWACH Z PODEJRZENIA BŁĘDU MEDYCZNEGO. CZ. 1 – MIĘDZY MEDYCYNĄ A SPRAWIEDLIWOŚCIĄ.

GIVING MEDICO-LEGAL OPINIONS IN CASES WITH SUSPICION OF MEDICAL MISTAKE.

PART 1. BETWEEN MEDICINE AND JUSTICE.

Czesław Chowaniec¹, Małgorzata Chowaniec², Mateusz Wilk³

¹ KATEDRA I ZAKŁAD MEDYCYNY SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE

² KATEDRA I ZAKŁAD ANATOMII PRAWIDŁOWEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE

³ SKN MEDYCYNY SĄDOWEJ PRZY KATEDRZE MEDYCYNY SĄDOWEJ I TOKSYKOLOGII SĄDOWO-LEKARSKIEJ, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE

Między prawem a medycyną sądową zachodzi stosunek taki, jak między dwoma braćmi, różnymi co do wieku, z których starszy i dojrzalszy obchodzi się z młodym zrazu z jako dziecią, później zaś, gdy dziecko dorasta i dojrzewa, starszy przyzwyczajając się powoli uważać je za powiernika i doradcę, który w miarę możliwości nigdy nie odmawia rady swej szczerzej i przyjacielskiej

Leon Blumenstok-Halban

STRESZCZENIE

Opiniowanie medyczno-sądowe stanowi złożony proces badawczy, analityczno-mysłowy oraz decyzyjny i twórczy. Lekarz biegły – specjalista medycyny sądowej – we współpracy z konsultantami, specjalistami z różnych dziedzin medycyny, na podstawie przeprowadzonej analizy materiału dowodowego, jaki został zgromadzony w toku postępowania (czynności procesowych) i zawarty w aktach sprawy musi sporządzić obiektywną i merytoryczną opinię. Opinia biegłego stanowi bardzo ważny, niezastąpiony dowód w każdej sprawie. Organ procesowy zasięga opinii biegłego albo biegłych, jeżeli stwierdzenie okoliczności mających istotne znaczenie dla rozstrzygnięcia sprawy wymaga wiadomości specjalnych – art. 193 K.p.k. W obszarze działalności opiniodawczej biegli napotykają na liczne utrudnienia, mogące mieć wpływ na jakość, stopień kategoryczności sporządzanych opinii, terminowość realizacji zleceń, wzrastające oczekiwania organu procesowego czy stron. Bardzo trudno jest pozyskać specjalistów z zakresu dyscyplin klinicznych, którzy oprócz wiedzy i doświadczenia zawodowego powinni także cechować się znajomością podstawowych zagadnień prawno-karnych, roli i obowiązków biegłego. W artykule omawiamy problemy opiniodawcze, rolę i pozycję biegłego w konfrontacji z oczekiwaniami organów ścigania i wymiaru sprawiedliwości ze szczególnym uwzględnieniem spraw dotyczących obszaru błędu medycznego i oceny postępowania lekarskiego. Wskazujemy na złożoność problematyki związanej z opiniowaniem medyczno-sądowym, zwłaszcza w ujęciu instytucjonalnym.

SŁOWA KLUCZOWE: opiniowanie medyczno-sądowe, błąd medyczny, medycyna, prawo

ABSTRACT

Creating medico-legal opinion is a sophisticated investigative, analytical, decision-making and creative process. Forensic medicine specialist in cooperation with clinical medicine consultants, on the basis of evidence analysis, which was gathered during procedures and contained in the acts has to create an objective and essential opinion. This opinion is a vital, very important and irreplaceable proof in every case. Judicial body consults with forensic medicine specialist or specialists if there are circumstances for settlement of which there is a need of classified informations – art. 193 of Penalty Code. Forensic medicine specialists face many difficulties which may have effect on quality, positiveness of opinion, compliance with the deadline, increasing expectancy of judicial body or sides. It is very difficult to find clinical specialists which except their clinical knowledge have basic knowledge about law, the role and duties of a court expert. In this article we discuss creating-opinion problems, role and position of court expert in confrontation with expectations of judicial body and the Justice with particular emphasis on medical mistakes and assessment of medical proceedings. We show the complexity of creating of medical opinions, especially these institutional.

KEY WORDS: medico-legal opinions, medical mistake, medicine, law

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 649-654

WSTĘP

Od kilku lat następuje wzrost liczby spraw wszczynanych przez organy ścigania w sprawach z podejrzenia błędu medycznego. Sprawy te charakteryzuje zazwyczaj znaczny

stopień skomplikowania i złożoność – co stanowi niewątpliwą trudność dla prowadzących śledztwo. Wymagają one nierzadko wielowątkowego dochodzenia, analizy skomplikowanego dla prawnika materiału faktograficznego (sze-

regu dokumentów medycznych, dowodów osobowych). Doniosły charakter spraw, tj. podejrzenie zaistnienia błędu medycznego w kontekście naruszenia obowiązków lekarza gwaranta najwyższego dobra, jakim jest zdrowie i życie człowieka, oczekiwania mediów i opinii społecznej powodują, że obecnie sprawy te prowadzone są przez wydzielone w strukturze prokuratury wydziały ds. błędów medycznych. Istotnym dowodem do podjęcia merytorycznych rozstrzygnięć procesowych jest dowód z opinii biegłego/biegłych. Wspomniane wyżej okoliczności oraz wprowadzone zmiany w kodeksie karnym dotyczące zaostreżenia kar za wydanie fałszywej opinii (także nieumyślne) [art 233 paragraf 4 i 4a K. k], pomijając obowiązujące niskie stawki wynagrodzenia dla biegłych, skutkują coraz większymi trudnościami w uzyskaniu opinii sporządzonej przez biegłych o najwyższych kwalifikacjach. W niniejszej pracy, która ma charakter poglądowy, pragniemy przedstawić istotę problemu opiniodawczego, trudności, na jakie napotykają nie tylko biegli, ale także organy procesowe, które dopuszczają dowód z opinii biegłego i następnie podejmują określone działania procesowe na podstawie pozyskanego dowodu. W sposób szczególny chcemy podkreślić rolę i znaczenie udziału w opiniowaniu zespołowym specjalisty z zakresu medycyny sądowej

O MEDYCYNIE SĄDOWEJ, CZYLI MIĘDZY MEDYCYNĄ A WYMIAREM SPRAWIEDLIWOŚCI

Medycyna sądowa jest samodzielną dyscypliną w obszarze nauk medycznych, która przystosowuje wiedzę lekarską (szerzej – biologiczną) do potrzeb wymiaru sprawiedliwości. Stąd nazywana też jest dyscypliną pomostową, łączącą nauki medyczne i sądowe [14]. Obejmuje interdyscyplinarną wiedzę medyczną z elementami znajomości prawa, sztuki i zasad opiniowania [13] czy nawet umiejętności erystyki. Medycyna sądowa, jako nauka stosowana, użyteczna dla organów ścigania i wymiaru sprawiedliwości, opiera się na wiedzy pochodzącej z aktualnych i wiarygodnych badań naukowych i, podobnie jak inne dziedziny medycyny, na publikacjach, doniesieniach i artykułach w renomowanych czasopismach. W praktycznym stosowaniu medycyny sądowej, zwłaszcza w obszarze opiniowania medyczno-sądowego, należy uwzględnić stan aktualnej wiedzy medycznej, rzeczywistą wiedzę o pacjencie, którą dysponował dany lekarz, jak również realne możliwości diagnostyczne czy wdrożenia adekwatnych i optymalnych działań terapeutycznych. Pomocne przy ustaleniu wymagalnych działań lekarza i szerzej personelu medycznego w odniesieniu do konkretnego przypadku klinicznego są obowiązujące standardy, ale także, coraz częściej, funkcjonujące w medycynie klinicznej algorytmy, rekomendacje, zalecenia czy też wytyczne towarzystw naukowych lub grup eksperckich. Pamiętać jednak należy, że ściśle i bezkrytyczne odnoszenie się w opiniach do rekomendacji i zaleceń może być w pewnych sytuacjach nieuprawnionym uproszczeniem pozbawiającym lekarza/lekarzy prawa do modyfikacji i indywidualizacji procedur

lecniczych warunkowanych np. ograniczonym dostępem do diagnostyki czy form terapii, uwarunkowaniami organizacyjnymi i możliwościami danej placówki czy ośrodka. Wręcz niebezpiecznym kierunkiem, który może negatywnie wpłynąć na jakość opiniowania w aspekcie oceny normatywu postępowania lekarskiego w określonej sytuacji klinicznej (a zatem również z uwzględnieniem realnych możliwości diagnostyczno-leczniczych ośrodka, jak też zdolności decyzyjnych personelu) może być dążenie do standaryzacji procedur i uprzedmiotowienia wszelkich działań (zachowań) lekarzy, w tym w relacji bezpośredniej lekarz – pacjent. Unormowania prawne [7–10, 12], obligujące lekarzy i personel medyczny do określonych i wymaganych prawem działań, stanowią jedynie pozorne ułatwienie w ocenie konkretnego opiniowanego przypadku. Przy prawno-medycznej ocenie poprawności działań medycznych mają również znaczenie takie czynniki, jak: doświadczenie kliniczne i wiedza praktyczna, umiejętność krytycznej oceny bieżącej sytuacji klinicznej, zachowanie należytej ostrożności i staranności. Często podstawą wnoszonych zarzutów, a nawet zawiadomień o podejrzeniu popełnienia przestępstwa są niewłaściwe relacje w zakresie komunikacji interpersonalnej, uwarunkowania dotyczące działania zespołowego, a także indywidualne predyspozycje i właściwości osobowe w nawiązaniu poprawnych relacji z pacjentem, jego rodziną i bliskimi. Sytuacje te stanowią naruszenie zasad Kodeksu Etyki Lekarskiej i winny być rozpatrywane w obszarze odpowiedzialności zawodowej. Jeśli jednak towarzyszą im np. nieoczekiwany zgon pacjenta, powikłania czy komplikacje w przebiegu leczenia lub choćby niezadowolenie z efektu terapii, to mogą one być i często są przesłanką formułowania zarzutów karnych.

Odrębnym problemem przy ocenie prawidłowości postępowania lekarskiego, którego nie należy pomijać, są uwarunkowania zewnętrzne i wewnętrzne rozumiane jako realia funkcjonowania ochrony zdrowia, możliwe uchybienia organizacyjne, niedofinansowanie, zła struktura zatrudnienia. Z analizy akt opiniowanych spraw wynika, że brak niezbędnej dla poprawnej realizacji procesu diagnostyczno-decyzyjnego ilości czasu, biurokratyzacja medycyny oraz skupienie się na realizacji procedur medycznych, a także wydłużający się czas oczekiwania na wizytę i związane z tym niezadowolenie pacjentów, co wpływa negatywnie na prawidłowe relacje lekarz – pacjent, stanowią poważne zagrożenie prawidłowego funkcjonowania ochrony zdrowia, narażając jednocześnie personel medyczny na zarzuty i roszczenia ze strony pacjentów i ich rodzin. Postępująca technicyzacja medycyny, powszechnie obserwowane dehumanizacja i uprzedmiotowienie pacjenta, podobnie jak burzliwie rozwijająca się telemedycyna dopełniają obszaru niebezpieczeństwa i zagrożenia dla lekarzy.

OPINIA MEDYCZNO-SĄDOWA W SPRAWIE Z PODEJRZENIA BŁĘDU MEDYCZNEGO

Podkreślić należy, że opiniowanie medyczno-sądowe ze szczególnym uwzględnieniem sytuacji klinicznych, w których podejrzewa się działania/zachowania niezgodne

z obowiązującą wiedzą medyczną i mogące nosić znamiona działania przestępczego musi zawierać ocenę danej sytuacji z pozycji *ex ante*, a nie *ex post* [3, 16, 24]. Oznacza to, że do możliwie obiektywnej oceny konieczne są:

1. Informacje/wiedza o danym pacjencie, którymi personel medyczny dysponował względnie był w stanie posiąść, np. w wyniku odpowiednio szczegółowego, dokładnie zebranego wywiadu (badanie podmiotowe, dane anamnestyczne), zapoznania się z dokumentacją medyczną z wcześniejszego leczenia, informacje uzyskane od rodziny, świadków zdarzenia, osób postronnych.
2. Zakres przeprowadzonego badania lekarskiego klinicznego – fizykalnego, uzupełnionego badaniami dodatkowymi i konsultacjami specjalistycznymi.
3. Podjęte działania w obszarze diagnostyki różnicowej zmierzające do ustalenia właściwego rozpoznania czy choćby ukierunkowanego podejrzenia i w konsekwencji wyboru optymalnego postępowania terapeutycznego i decyzyjnego.
4. Uwzględnienie realnych możliwości diagnostyczno-terapeutycznych, jakimi dysponował personel medyczny/lekarze, ich wiedzy, kompetencji zawodowych i doświadczenia klinicznego, możliwości decyzyjnych (uwzględnienie organizacji pracy i funkcjonowania danej jednostki czy też uwarunkowania zwyczajowe – nieformalne), złożoności danego przypadku klinicznego, możliwych trudności czy wątpliwości diagnostycznych związanych np. z nietypowością obrazu klinicznego czy charakterem prezentowanych objawów chorobowych i dolegliwości podmiotowych.

Uwzględniając powyższe, należy podkreślić, że opinio-
wanie sądowo-lekarskie w obszarze „podejrzenia błędu
medycznego” (tzw. błędu w sztuce lekarskiej) zasadniczo
musi się opierać na dowodach materialnych, jakimi są do-
kumentacja medyczna (wewnętrzna i zewnętrzna, zarówno
zbiorcza, jak i indywidualna) i zawarte w niej wszelkie
informacje o pacjencie [1, 2, 4]. Zeznania świadków, w tym
pacjenta, członków jego rodziny, personelu medycznego,
w tym obwinianych lekarzy, stanowią ważne źródło dowo-
dowe (dowody osobowe). Często jednak relacje świadków
różnią się, przedstawiane są znacząco odmienne wersje
i sekwencje zdarzeń. Nie jest rolą i zadaniem biegłych
ocena wiarygodności tych dowodów, albowiem pozostaje
to w wyłącznej kompetencji organu procesowego. Należy
zwrócić uwagę, iż pojawiające się rozbieżności w zezna-
niach świadków oraz w konfrontacji z dokumentacją
medyczną mogą mieć bardzo ważne znaczenie w usta-
leniu stanu faktycznego, a przez to w ocenie zachowań
personelu medycznego. W takiej sytuacji może jawić się
konieczne przedstawienie we wnioskach opinii wniosków
zawierających alternatywne oceny, przyjmując za wiary-
godne określone wersje i przebieg zdarzeń. Jeśli w trakcie
analizy i prac badawczych (zaznajomienie się z materiałem
dowodowym zgromadzonym w aktach sprawy) zdaniem
biegłego zostaną ujawnione nieścisłości w dokumentacji
medycznej, ślady jej przerabiania czy fałszowania, to należy
je opisać i jako mające istotne znaczenie procesowe poddać
krytycznej analizie, pozostawiając organowi procesowemu

podjęcie dalszych działań sprawdzających.

Z pozycji *ex post* dokonuje się natomiast oceny skutku
działania nieprawidłowego, zaniechania w obszarze decy-
zyjnym wobec pacjenta. Pełna wiedza o przebiegu choroby,
sekwencji zdarzeń, ostatecznym rozpoznaniu, a w przypad-
kach zakończonych zgonem pacjenta – ustalenia powzięte
w trakcie badania autopsyjnego (nierzadko uzupełnionego
badaniami dodatkowymi histopatologicznymi wycinków
tkankowych narządów wewnętrznych czy toksykologicz-
nymi) dają podstawę do wypowiedzenia się w kwestii
skutku i związku przyczynowego między działaniem lub
zaniechaniem personelu medycznego a śmiercią pacjenta,
wystąpieniem uszczerbku na zdrowiu/naruszenia czynno-
ści narządu ciała lub narażenia chorego na bezpośrednie
niebezpieczeństwo utraty życia albo ciężkiego uszczerbku
na zdrowiu – w rozumieniu art. 155, 156, 157 czy 160
Kodeksu karnego [17–19, 23].

TRUDNOŚCI W PROCESIE OPINIOWANIA

Opinia biegłego/biegłych z zakresu medycyny musi być
zrozumiała dla jej adresata – prawnika, tj. osoby nieposia-
dającej wiedzy fachowej z obszaru medycyny. To skutkuje
potrzebą umiejętnego formułowania przez biegłych lekarzy
stanowisk zawartych we wnioskach końcowych opinii,
posługiwania się językiem prostym, zrozumiałym, bez uży-
wania zwrotów czy sformułowań specjalistycznych [29, 30].
Opinia biegłego/zespołu biegłych (lub instytucji nauko-
wo-badawczych) wyraża ich wspólne zgodne stanowisko.
Aby sprostać wymogom kodeksowym, musi być spójna,
rzetelna, pełna, wolna od wewnętrznych sprzeczności
oraz logiczna, zaś wnioski powinny być w sposób należyty
uzasadnione i wynikać z przyjętej metodyki badawczej oraz
znajdować odzwierciedlenie w zgromadzonym materiale
faktograficznym. Poglądy orzecznictwa i prawo medycz-
ne w Polsce jest niejednorodne, a opiniowane przypadki
bardzo często są złożone, co nieraz bardzo utrudnia wy-
danie jednoznacznej i satysfakcjonującej, a jednocześnie
zrozumiałej dla zleceniodawcy, opinii [25].

Ciągle istotnym utrudnieniem są uchybienia w zakresie
prowadzenia dokumentacji medycznej. Analiza opinio-
wanych spraw wskazuje, że bardzo cenne informacje,
wartościowe dla oceny stanu klinicznego chorego i po-
dejmowanych działań diagnostyczno-terapeutycznych za-
mieszczone są w kartach opieki pielęgniarskiej i raportach
pielęgniarskich. Natomiast ograniczoną wartość w zakresie
informacyjnym mają zapisy lekarskie (tzw. dekursusy).
W szczególności dotyczy to oddziałów zabiegowych, gdzie
zapisy dokonywane przez lekarzy prowadzących i/lub dy-
żurnych cechuje wybitna ogólnikowość, skrótowość, lako-
niczność, a nierzadko sporządzane są niechronologicznie
lub nawet po zakończonym leczeniu (zawsze w takim przy-
padku organ procesowy może wezwać lekarza/personel
medyczny celem złożenia uzupełniających zeznań). Z tych
względów mają one bardzo ograniczoną wartość dowodo-
wą, a w sytuacji formułowanych podejrzeń czy zarzutów
wobec personelu leczącego nie mogą stanowić znaczącego
argumentu w obronie słuszności podejmowanych działań
i adekwatności zachowań personelu lekarskiego.

Należy również zwrócić uwagę na szerszy wymiar znaczenia dokumentacji medycznej jako bezspornie najważniejszego dowodu w tego typu sprawach – o czym bardzo często nie pamiętają lub czego nie mają świadomości lekarze klinicyści. Wszelkie rozbieżności w dokumentacji wewnętrznej, niezależnie od tego że stanowią utrudnienie dla opiniującego zespołu biegłych, równocześnie oddziałują niekorzystnie na wizerunek personelu medycznego, jakości pracy czy organizacji oddziału [11].

OCENA MATERIAŁU DOWODOWEGO: ODMIENNE WERSJE ZDARZEŃ, ALTERNATYWNE STANOWISKA BIEGŁYCH

Doświadczenie medyczno-sądowe ukazuje, że dowody osobowe (tzw. osobowe źródła dowodowe) w postaci zeznań świadków (np. członków rodziny, samego pacjenta, obwinianego lekarza/lekarzy czy pozostałego personelu medycznego) bardzo często różnią się między sobą. Obserwowane rozbieżności dotyczą bardzo istotnych dla przyjęcia we wnioskach opinii ostatecznego stanowiska i końcowej oceny, takich kwestii jak np. ilość czasu poświęcona pacjentowi, zakres i dokładność/uszczegółowienie badania przedmiotowego, rodzaj zgłaszanych dolegliwości, ocena prezentowanego przez pacjenta w danym czasie stanu klinicznego z możliwością przewidzenia jego zdynamizowania i znaczącego pogorszenia, kwestie dotyczące propozycji hospitalizacji, jak i ewentualne preferencje samego chorego dotyczące wyboru metody, sposobu czy miejsca realizacji procedur leczniczych. Ocena wiarygodności przedstawionego w aktach sprawy materiału dowodowego osobowego nie mieści się w kompetencjach biegłych i dalece wykracza nie tylko poza ich możliwości, ale i przyjętą rolę procesową. Niemniej jednak zlecający wydanie opinii organ procesowy coraz częściej zwraca się do biegłego, by w przyjętym w opinii stanowisku uwzględnił te dowody i przedstawił alternatywne stanowiska w zakresie oceny poprawności działań medycznych w zależności od określonej wersji przebiegu zdarzeń.

PRAWO A MEDYCYNĄ; O ROLI I ZNACZENIU BIEGŁEGO I JEGO OPINII

Prawo, w odróżnieniu od medycyny jako nauki przyrodniczej, opiera się na zasadach prawa rzymskiego, elementach logiki, obowiązujących aktach normatywnych, poglądach doktryny, orzecznictwie Sądu Najwyższego. Przykładem istnienia wyraźnych granic dyscyplin (medycyny i prawa) może być prawo dowodowe, obejmujące ogół przepisów, które określają rodzaje środków dowodowych, warunki stawiane wobec czynności dowodowych, wykrywanie i zabezpieczanie dowodów oraz zasady ich oceny. Paradoksalnie ten dział prawa jest w chwili obecnej obszarem wspólnych zainteresowań przedstawicieli prawa karnego procesowego oraz nauk sądowych, w tym medycyny sądowej. Rozdzielność dziedzin prawnych i medycznych nie jest już aktualnie obowiązującym paradygmatem. Co do zasady - obowiązuje swobodna ocena materiału dowodowego, gdzie nie ma prymatu jednego dowodu nad innym, a bieżąca ocena zgromadzonego materiału faktograficzne-

go i dowodów w sprawie jest wyłączną prerogatywą sądu orzekającego. Organ procesowy oczekuje od biegłego/zespołu biegłych, aby sporządzona przez nich opinia była kategoryczna co do formułowanych wniosków końcowych i zawartych w niej ocen [26]. Treść opinii biegłego, ze szczególnym podkreśleniem spraw dotyczących oceny postępowania lekarskiego, bardzo często jest podstawą podejmowanych merytorycznych decyzji procesowych, takich jak: postanowienie o umorzeniu postępowania, przedstawienie zarzutów, sporządzenie aktu oskarżenia czy nawet uzasadnienia wyroku [29, 30], gdzie w uzasadnieniach znajdujemy niezmienione w treści i brzmieniu, przekopiowane obszernie fragmenty opinii biegłych, które sąd „uznaje” jako własne stanowisko. Taki stan powoduje, iż rola procesowa biegłego oraz znaczenie jego opinii w sprawach medycznych ma szczególne znaczenie albowiem jest *de facto* podstawą ostatecznych rozstrzygnięć procesowych [27, 28]. Powinno to skutkować właściwym doбором biegłych, którzy niezależnie od posiadanych kompetencji zawodowych, byłiby świadomi odpowiedzialności spoczywających na nich zadań, obowiązków i roli procesowej, wynikających z regulacji ogólnych, zawartych w Kodeksie Postępowania Karnego, jak i szczegółowych, określonych w konkretnym postanowieniu o powołaniu biegłych (dopuszczeniu dowodu z opinii biegłych) [22].

Aby opinia biegłego miała walor niekwestionowanego dowodu w sprawie, konieczne jest zachowanie właściwych relacji pomiędzy organem procesowym a biegłym, niezależnie od tego czy chodzi o biegłego indywidualnego, powołanego *ad hoc* czy biegłego instytucjonalnego. Odpowiednie zaangażowanie oraz współdziałanie procesowe biegłego i organu, właściwy stopień aspiracji prawnika i umiejętność biegłego w zakresie formułowania wniosków końcowych z ich uzasadnieniem, podobnie jak umiejętność formułowania pytań, a także znajomość ograniczeń wiedzy i roli biegłego powinny zapewniać poprawność opiniowania. Trudną do rozstrzygnięcia jest kwestia czy biegły opiniujący w tak trudnej materii jak medycyna, nauki kliniczne, powinien być wyłącznie ekspertem udzielającym odpowiedzi na mniej lub bardziej umiejętnie zadane przez prawnika pytania, czy też nie powinien być swoistym pomocnikiem organu procesowego służącym nie tylko wiedzą merytoryczną, ale także realizującym zadania konsultacyjne [5]. Za zasadnością wyboru roli rozszerzającej uprawnienia biegłego może przemawiać coraz częściej pojawiający się w treści postanowień punkt: *inne uwagi biegłych, ewentualne spostrzeżenia, jakie pojawią się w toku analizy materiału dowodowego, a które zdaniem biegłego mogą mieć istotne znaczenie dla rozstrzygnięcia sprawy*, podobnie jak realizowane telefonicznie jeszcze przed wydaniem postanowienia na piśmie ustalenia odnośnie do zakresu wydania opinii, treści i stopnia uszczegółowienia pytań, zakresu materiału dowodowego koniecznego do udostępnienia biegłemu czy pozostawienie biegłemu decyzji o zakresie i rodzaju badań (czynności badawczych, wyboru metodyki) niezbędnych do sporządzenia opinii [33].

Pamiętać należy, że biegły realizuje cel prawnika, który jest zawarty w treści postanowienia i zawiera się w pytaniach sformułowanych przez organ zlecający [3, 34]. Opi-

nia medyczno-sądowa nabiera pełnej wartości dowodowej dopiero po jej zrozumieniu i akceptacji przez sędziego.

Biegły, w tym biegły lekarz, przystępując do realizacji postanowienia o dopuszczeniu dowodu z opinii lub powołaniu biegłego, zobowiązuje się do wykonywania swoich obowiązków sumiennie i bezstronnie [6]. Sumiennosc dotyczy należytego wykorzystania umiejętności i wiedzy biegłego, a także jego kwalifikacji i doświadczenia zawodowego. Opiniowanie winno cechować się również należyta starannością zaś bezstronność powinna mieć walor absolutnie niekwestionowany. Dowód z opinii medyczno-sądowej w sprawach dotyczących przestępstw przeciwko życiu i zdrowiu, zwłaszcza z podejrzenia błędu medycznego, ma charakter szczególny. Jest to związane z obiektywnie występującymi trudnościami w ocenie wartości merytorycznej opinii, jej wiarygodności i rzetelności, na które napotyka organ procesowy. Sąd ocenia wartość opinii od strony kryteriów formalnych, czy nie zawiera wewnętrznej sprzeczności, czy jest spójna, pełna, przejrzysta i zrozumiała dla osób nieposiadających wiadomości specjalnych, czy wnioski końcowe są jednoznaczne. Wnioski biegłych wyrażone w opinii, co do zasady, powinny być jednoznaczne i stanowcze, kategoryczne i przekonujące *dla sądu*. *Opinia* powinna zawierać uzasadnienie ostatecznych wniosków, sformułowane w sposób przystępny i zrozumiały dla osób nieposiadających wiadomości specjalnych (wyrok SA w Łodzi z dnia 30 października 2013 roku w sprawie I ACa 577/13, wyrok SA w Łodzi z dnia 3 kwietnia 2013 roku w sprawie I ACa 148/13). Wnioski są zasadniczym elementem opinii biegłego. Biegły w opinii powinien wskazać tok rozumowania przy dochodzeniu do przedmiotowych wniosków, zgodnie z zasadami logiki, doświadczenia życiowego i aktualnie obowiązującej wiedzy medycznej, w tym przyjętego normatywu postępowania. Zgodnie z orzecnictwem, ocena dowodu z opinii biegłego sądowego wymaga ustosunkowania się do mocy przekonującej rozumowania biegłego i logicznej poprawności wyciągniętych przez niego wniosków (tak: wyrok SA w Łodzi z dnia 3 kwietnia 2013 roku w sprawie I ACa 148/13).

Stanowisko biegłych zawarte we wnioskach końcowych opinii musi być konsekwencją dokonanej rzetelnej analizy materiału faktograficznego, w tym przebiegu leczenia i dokumentacji medycznej. Opinia musi być należycie uzasadniona, udzielać odpowiedzi na postawione pytania i wyczerpująco wyjaśniać kwestie mające istotne znaczenie dla merytorycznego rozstrzygnięcia sprawy [31]. Biegli uzasadniając wnioski opinii, powinien umiejętnie i szczegółowo odnieść się do poszczególnych faktów, a formułując swoje stanowisko umieć przewidywać konsekwencje procesowe (i nie tylko) sporządzonej przez siebie opinii [32].

Organ procesowy, nie dysponując wiadomościami specjalnymi ani wiedzą, w jakże szczególnym obszarze, jakim jest wiedza medyczna, najczęściej afirmuje konkluzję biegłego i zastępuje własne uzasadnienie wierną kopią fragmentów opinii.

Rzeczywistą trudność w ocenie opinii ukazuje fragment z uzasadnienia jednego z wyroków w sprawie dotyczącej oceny postępowania położniczego i nieumyślnego spo-

wodowania śmierci dziecka poczętego, które osiągnęło zdolność do samodzielnego życia pozałożowego: *Sąd zauważa że opinia zespołu biegłych nie jest jasna i spójna. Jej wnioski w zakresie oceny [...]*.

OPINIE ZESPOŁOWE W SPRAWACH BŁĘDU MEDYCZNEGO – IDEAL CZY „SMUTNA KONIECZNOŚĆ”

Sprawy z obszaru błędu medycznego są szczególnie trudne i skomplikowane. Dotyczy to zarówno oceny klinicznej w zakresie realizowanych czy też koniecznych procedur diagnostyczno-terapeutycznych i decyzyjnych, jak również w obszarze oceny medyczno-sądowej. Z tego względu optymalnym rozwiązaniem jest, aby opinie były sporządzane przez zespoły specjalistów z udziałem przedstawicieli dyscyplin klinicznych, ale również specjalistę medycyny sądowej. Konieczny jest pewien zasób wiedzy prawnej, przewidywanie oczekiwań prawników oraz umiejętność oceny związków i zależności przyczynowo-skutkowych [20]. Taką wiedzę mogą nie dysponować lekarze klinicyści. Aby opinia była w sposób należyty uzasadniona i nie budziła wątpliwości interpretacyjnych, czy choćby istnienia pozornej sprzeczności wewnętrznej, bardzo ważna jest kwestia używanego języka i stosowania określonej terminologii. Ponieważ pytania zadawane biegłym mogą być nacechowane ogólnikowością, niedostatecznie precyzyjne i wyczerpujące albo też nadmiernie uszczegółowione, dotyczące problemów i kwestii nieistotnych, zespół opiniujący powinien potrafić dokonać właściwego uporządkowania i analizy zebranego materiału faktograficznego i przewidzieć, jakie okoliczności będą miały istotne znaczenie dla merytorycznego rozstrzygnięcia sprawy [21]. Umiejętność doboru składu zespołu opiniującego, bieżące konsultacje wewnątrz zespołu oraz umiejętność ograniczenia się w zakresie wniosków końcowych do własnej wiedzy specjalistycznej i kompetencji zawodowych powinny być decydującymi w zapewnieniu prawidłowego opiniowania [15].

ZAKOŃCZENIE

Przedstawione w pracy kwestie w obszarze opiniowania medyczno-sądowego w sprawach błędu medycznego potwierdzają złożoność tematyki i skomplikowany jej charakter. Zwracając szczególną uwagę na znaczenie dowodowe/wartość procesową opinii biegłego z zakresu medycyny, zauważamy obiektywne trudności, na które napotyka organ procesowy na etapie powołania zespołu biegłych, a następnie przy ocenie rzeczywistej przydatności opinii jako dowodu w sprawie. Obserwuje się trudności w pozyskaniu kompetentnego zespołu opiniującego, który byłby chętny w oczekiwanym i satysfakcjonującym organ procesowy terminie sporządzić opinię. Wprowadzone nowelizacje Kodeksu Karnego z zagrożeniem wysokiej kary za „nieumyślne wydanie fałszywej opinii” nie sprzyja poprawie sytuacji na rynku opiniodawczym. Brak rozwiązań o charakterze systemowym, w tym oczekiwanej od wielu lat ustawy o biegłych, w sytuacji wzrastającej liczby spraw, ich stopnia i skomplikowania, ale także oczekiwań społecznych, nie dają podstaw do optymizmu. Istnieje realne zagrożenie dalszego

pogorszenia jakości opiniowania medyczno-sądowego. Uprawnionym wydaje się twierdzenie, że bez odpowiedniego wsparcia Ministerstwa Sprawiedliwości i bezpośrednio zainteresowanych organów sytuacja ta nie poprawi się. Uniwersyteckie zakłady medycyny sądowej są niewydolne przede wszystkim ze względu na niedostatki kadrowe, co powoduje, że zmuszone są odmówić przyjęcie spraw do opiniowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Jurek T. Opiniowanie sądowo-lekarskie w przypadku narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, rozprawa habilitacyjna. Wrocław: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich; 2013
2. Zdzisław M. Opiniowanie sądowo-lekarskie w przestępstwach przeciwko zdrowiu., Warszawa: Wolters Kluwer Poland; 2010
3. Wilmonska-Pietruszyńska A. Opiniodawstwo sądowo-lekarskie, wyd. 8., Wrocław: Elsevier Urban&Partner; 2013
4. Jurek T. Opiniowanie sądowo-lekarskie w przestępstwach przeciwko zdrowiu. Wrocław: Wolters Kluwer Poland; 2010
5. Dzida J. Granice kompetencji medyka sądowego przy współopiniowaniu z lekarzami innych specjalności. Arch Med Sąd Krym. 1996;46:187–190
6. Kunz J. Błąd w opiniach sądowo-lekarskich w sprawach przestępstw przeciwko życiu i zdrowiu. Prawo Med. 2004;16(3):56–70
7. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 roku o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów. Dz.U. 2005 nr 169 poz. 1411 ze zm.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 grudnia 2016 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki zdrowotnej w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii. Dz.U. 2016 nr 0 poz. 2218
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 3 sierpnia 1961 w sprawie stwierdzenia zgonu i jego przyczyny. Dz.U. 1961 nr 39 poz. 202
10. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Dz.U. 1997 nr 28 poz. 152 ze zm.
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania. Dz.U. 2015 poz. 2069
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 listopada 2015 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych w dziedzinie położnictwa i ginekologii z zakresu okołoporodowej opieki położniczo-ginekologicznej, sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, w przypadkach występowania określonych powikłań oraz opieki nad kobietą w sytuacji niepowodzeń położniczych. Dz.U. 2015 poz. 2007
13. Kalinowski S. Biegły i jego opinia. Warszawa; 1994
14. Grzeszczyk W. Rola opinii biegłego w postępowaniu karnym. Prok i PR. 2005;6:22–27
15. Świątek B. Granice zgody biegłego na zakres zleczanych czynności opiniodawczych. In: Post Med Sąd Krym, vol. 3. Wrocław; 1997, 173–177
16. Jurek T, Maksymowicz K. Opiniowanie sądowo-lekarskie a ustalanie narażenia na bezpośrednie niebezpieczeństwo utraty życia lub ciężkiego uszczerbku na zdrowiu. Arch Med Sąd Krym. 2005;55:66–74
17. Liszewska A. Odpowiedzialność karna za błąd w sztuce lekarskiej. Kraków 1998
18. Marek Z, Plac-Bobula E. Klasyfikacja błędów medycznych. Arch Med Sąd Krym. 1994;44:197–201
19. Rutkowski S. Wybrane zagadnienia z zakresu odpowiedzialności karnej lekarza. Prok i PR. 1999;9:71–91
20. Kunz J. Niektóre przyczyny rozbieżności stanowisk i biegłych lekarzy w opiniowaniu sądowo-lekarskim. Arch Med Sąd Krym. 1992;42:38–60
21. Kunz J, Bajak D. Rozbieżności o błąd opiniodawczy w opiniach kompetentnych biegłych z zakresu medycyny sądowej. Arch Med Sąd Krym. 1998;48:209–215
22. Baran E. O wydawaniu opinii w sprawach o błąd lekarski w postępowaniu karnym. Arch Med Sąd Krym. 1998;48:221–225
23. Baran E. Przestanki odpowiedzialności karnej lekarzy w sprawach o błąd lekarski. Arch Med Sąd Krym. 1996;46:253–259
24. Jaegermann K. Opiniowanie sądowo-lekarskie (eseje o teorii). Warszawa: Wydawnictwo Prawnicze; 1991
25. Teresiński G, Mądro R. Ocena prawidłowości postępowania medycznego w przypadkach, gdy nie wykonano badania pośmiertnego. Post Med Sąd Krym. 2001;6:103–110
26. Głazek A. Opiniowanie sądowo-lekarskie i jego znaczenie w świetle potrzeb prawnych. Arch Med Sąd Krym. 2007;57:184–188
27. Tomaszewski T. Dowód z opinii biegłego w procesie karnym. Kraków: Wydawnictwo Instytut Ekspertyz Sądowych; 2000
28. Widła T. Ocena dowodu z opinii biegłego. Katowice: Uniwersytet Śląski; 1992
29. Piotrowska I. Pozycja i rola biegłego sądowego w świetle oczekiwań organu procesowego. Arch Med Sąd Krym. 2007;57:196–199
30. Ustjanicz B. Pozycja i rola biegłego medyka sądowego w świetle oczekiwań organu procesowego. Arch Med Sąd Krym. 2007;57:189–192
31. Gurgul J. O wadliwości opinii biegłego w procesie karnym. Prok i PR, 2015;4:79–102
32. Pawelec S. Wadliwość opinii biegłych w procesie karnym jako pochodna błędów zawartych w postanowieniu o jej dopuszczeniu. Prok i PR. 2014;4:148–170
33. Raszeja S. Pytania stawiane medykom sądowym. Prok i PR, 2012;1:146–158
34. Gurgul J. Spojrzenie prokuratora na medycynę sądową, Prok i PR, 2002;1:139–145

ADRES DO KORESPONDENCJI

Mateusz Wilk

ul. Ondraszka 13a, 41-707 Ruda Śląska

tel. 665759802

e-mail: mat1993wil@gmail.com

Nadesłano: 21.02.2017

Zaakceptowano: 12.06.2017

DERMATOLOGICZNE I REUMATOLOGICZNE OBJAWY W CHOROBACH NOWOTWOROWYCH

DERMATOLOGICAL AND RHEUMATIC SYMPTOMS IN NEOPLASMAS

Magdalena Krajewska-Włodarczyk¹, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek², Waldemar Placek²

¹ODDZIAŁ REUMATOLOGII, MIEJSKI SZPITAL ZESPOŁONY, OLSZTYN, POLSKA

²KLINIKA DERMATOLOGII, CHORÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ, UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI, OLSZTYN, POLSKA

STRESZCZENIE

Część występujących objawów w przebiegu chorób nowotworowych nie jest bezpośrednio zależna od masy guza lub odległych przerzutów. Objawy te mogą być obrazem zespołów paranowotworowych i wystąpić jednocześnie z chorobą nowotworową lub pojawić się podczas jej trwania, ale, co jest ogromnie ważne, mogą być związane nawet z utajonym procesem nowotworowym i wyprzedzać pierwsze oznaki nowotworu o kilka miesięcy lub lat. Obraz kliniczny zespołów paranowotworowych obejmuje często objawy zdefiniowanych jednostek chorobowych lub objawy mogące je przypominać. Związek występowania nowotworów oraz pewnych schorzeń dermatologicznych i reumatologicznych jest złożony. Większość dermatologicznych i reumatologicznych objawów towarzyszących nowotworom, zdecydowanie częściej występuje jako choroby pierwotne, dlatego ważna jest onkologiczna czujność lekarzy obu tych specjalizacji, zwłaszcza w przypadkach niepoddających się rutynowemu leczeniu.

SŁOWA KLUCZOWE: zespoły paranowotworowe, choroby dermatologiczne, choroby reumatologiczne

ABSTRACT

Some of the symptoms that occur in neoplasmas are not directly related to tumor mass or metastasis. These may be an expression of paraneoplastic syndromes and occur simultaneously or during neoplastic disease, but it is extremely important that they can precede the first symptoms of malignancy by several months or years. The clinical picture of paraneoplastic syndromes often includes symptoms of defined disease or symptoms which resemble them. The association of neoplasmas and certain dermatological or rheumatic diseases is complex. Most of them are more likely to occur as primary diseases, therefore it is important for dermatologist and rheumatologist have an oncological awareness, especially in cases which are not routinely treated.

KEY WORDS: paraneoplastic syndrome, dermatological diseases, rheumatological diseases

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 655-666

WSTĘP

Objawy zespołów paranowotworowych nie zależą od fizycznej obecności guza lub przerzutów, zastosowanego leczenia czy wyniszczenia nowotworowego, ale od specyficznej ogólnoustrojowej odpowiedzi na obecność komórek nowotworowych. Patogeneza rozwoju zespołów paranowotworowych jest złożona i obejmuje mechanizmy związane z produkcją i wydzielaniem hormonów, czynników wzrostowych i cytokin prozapalnych przez komórki nowotworowe lub komórki prawidłowe w reakcji na komórki nowotworowe oraz autoimmunizację i immunologiczne krzyżowe reakcje dotyczące antygenów komórek nowotworowych i komórek prawidłowych [1]. Mechanizmy te uczestniczą w rozwoju objawów skórnych, stawowych, mięśniowych oraz zespołów przebiegających z zapaleniami naczyń i objawami układowych chorób tkanki łącznej (Tab. I). W wielu przypadkach paranowotworowe manifestacje dermatologiczne i reumatologiczne, podobnie do objawów chorób idiopatycznych, występują wspólnie. Często odróżnienie klinicznych

objawów zespołów związanych z nowotworami i występujących bez związku z chorobami rozrostowymi jest bardzo trudne lub niemożliwe.

ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE Z DOMINUJĄCYMI OBJAWAMI DERMATOLOGICZNYMI

ZESPÓŁ PARANOWOTWOROWEGO ZAPALENIA TKANKI PODSKÓRNEJ

Paranowotworowe zapalenie tkanki podskórnej charakteryzuje się obecnością twardych, bolesnych, czerwono-brązowych guzków podskórnych występujących najczęściej na udach, podudziach i pośladkach (Ryc. 1). W trakcie choroby dochodzi może do powstawania przetok i ewakuacji ze zmian jałowej treści zawierającej kuliste fragmenty tkanki tłuszczowej, a w konsekwencji do tworzenia się owrzodzeń i blizn. Proces zapalny, poza zajęciem tkanki tłuszczowej, rozciąga się czasem na głębiej położoną po-

Tabela I. Paraneoplastyczne dermatologiczne i reumatologiczne zespoły.

Skórna manifestacja - zapalenie tkanki podskórnej z zapaleniem powięzi lub zapaleniem stawów (<i>fasciitis-panniculitis syndrome/ panniculitis-arthritis syndrome</i>) - zespół zapalenia rozciągniętego dłoniowego i zapalenia stawów (<i>palmar fasciitis-polyarthritis syndrome</i>) - zespół Sweet'a - erythromelalgia - rumień guzowaty (<i>erythema nodosum</i>) - pęcherzyca paraneoplastyczna (<i>paraneoplastic pemphigus</i>)
Stawowa manifestacja - osteoartropatia przerostowa (<i>hypertrophic osteoarthropathy</i>) - nowotworowe zapalenie stawów (<i>carcinomatous polyarthritis</i>) - nawracające seronegatywne zapalenie stawów z obrzękiem ciastowatym (<i>remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema</i> (RS3PE)) - wtórna dna moczanowa - zapalenie stawów w przebiegu amyloidozy (<i>amyloid arthritis</i>)
Naczyniowa manifestacja - paraneoplastyczne zapalenia naczyń - zespół Raynaud's z martwicą palców
Paraneoplastyczne choroby tkanki łącznej - zespół toczniopodobny (<i>lupus-like syndrome</i>) - polimyalgia (<i>polymyalgia rheumatica</i>) - nawracające zapalenia chrząstki (<i>recurrent polychondritis</i>)
Muscular manifestations - zapalenie skórno-mięśniowe and polimyositis - zespół Lambert- Eaton'a
Niesklasyfikowane zespoły - zespół odruchowej dystrofii współczulnej (<i>reflex sympathetic dystrophy</i>) - wieloogniskowa reticulohistiocytoza (<i>multicentric reticulohistiocytosis</i>) - osteomalacja onkogenna (<i>oncogenic osteomalacia</i>)

wież i nosi wówczas nazwę zespołu *fasciitis-panniculitis* albo może obejmować także stawy i otaczające je struktury jako zespół *panniculitis-arthritis*. Zapalenie tkanki podskórnej może być objawem towarzyszącym rakowi trzustki, a rozległość i nasilenie zmian zapalnych często powiązane jest z zaawansowaniem choroby nowotworowej [2]. Jednocześnie występowanie raka lub zapalenia trzustki, zapalenia tkanki podskórnej i zapalenia wielostawowego określane jest jako zespół PPP (*panniculitis, polyarthritis, pancreatic disease*). Zmiany zapalne są wtórnym odczynem na martwicę komórek tłuszczowych w okolicy stawów i w tkance podskórnej będącą skutkiem działania zwiększonego stężenia krążących enzymów trzustkowych. Najczęstszą lokalizacją zapalnych zmian stawowych są stawy skokowe. Leczenie steroidami paranowotworowego zapalenia tkanki podskórnej jest mało skuteczne. W rozpoznaniu pomocny jest charakterystyczny obraz histopatologiczny oraz podwyższone stężenie lipazy trzustkowej [3, 4].

ZESPÓŁ SWEETA

Zespół Sweeta charakteryzuje się zwykle stanami gorączkowymi, nagłym wystąpieniem bolesnej, rumieniowej osutki, zwykle swędzącej, z obecnością guzków, zlokalizowanej na twarzy, kończynach i górnych partiach tułowia (Ryc. 2). Zmianom skórnym w około połowie przypadków towarzyszą bóle stawów. Rozpoznanie zespołu można postawić po spełnieniu przez chorego przynajmniej dwóch dużych

i dwóch mniejszych kryteriów. Głównymi kryteriami są:

1. nagłe wystąpienie bolesnych rumieniowych grudek lub guzków;
2. w badaniu histopatologicznym dominujące nacieki neutrofilowe w skórze bez cech leukocytozynowego zapalenia naczyń.

Kryteria małe obejmują:

1. występowanie gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
2. co najmniej dwa z czterech nieprawidłowych wyników laboratoryjnych ($\text{WBC} > 8 \times 10^9/\text{l}$, neutrofilia $> 70\%$, OB $> 20 \text{ mm/h}$, wysokie stężenie białka C-reaktywnego);
3. obecność choroby związanej z zespołem Sweeta (nowotwór złośliwy, choroby o charakterze zapalnym, ciąża);
4. doskonała odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami lub jodkiem potasu [5, 6].

U około 20% chorych z zespołem Sweeta współistnieją choroby nowotworowe, najczęściej ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne [6]. Rzadziej obserwuje się także częstsze występowanie guzów litych, zwłaszcza piersi, układu pokarmowego i moczowo-płciowego [7]. Pacjenci w starszym wieku z niedokrwistością lub małopłytkowością, bez bólu stawów, są bardziej narażone na wystąpienie nowotworu związanego z zespołem Sweet'a. Zaleca się, aby w przypadkach o niejasnej etiologii obserwować pacjenta co najmniej 16 miesięcy w celu wykluczenia nowotworów hematologicznych [8]. Leczeniem z wyboru są steroidy lub jodek potasu. W przypadkach opornych stosuje się cyklosporynę, kolchicynę. Paraneoplastyczny zespół Sweeta



Ryc. 1. Chora I. 63: zapalenie tkanki podskórnej w przebiegu chłoniaka T-komórkowego.



Ryc. 2. Chory lat 86 – zespół Sweeta z towarzyszącą pancytopenią w trakcie diagnostyki.

gorzej odpowiada na terapię i nawet leczenie choroby podstawowej rzadko prowadzi do ustąpienia objawów [6].

ERYTROMELALGIA

Charakterystycznymi objawami erytromelalgii są piekące bóle oraz rumień i obrzęk stóp, rzadziej rąk i małżowin usznych. Dolegliwości nasilają się po wysiłku fizycznym i ekspozycji na ciepło. Za podłoże rozwoju zmian uważa się zaburzenia naczynioruchowe prowadzące do rozszerzenia drobnych tętniczek i połączeń tętniczo-żylnych. Patologiczne objawy związane są z przerostem błony wewnętrznej tętniczek i wtórną zakrzepicą spowodowaną nadaktywnością płytek [9]. Jako objaw zespołu paranowotworowego erytromelalgia towarzyszy czerwienicy prawdziwej i samoistnej nadpłytkowości, i czasem wyprzedza rozwój choroby mieloproliferacyjnej nawet o kilka lat [9–11]. Leczenie obejmuje stosowanie kwasu acetylosalicylowego jako zapobieganie powikłaniom nadpłytkowości oraz klasyczne postępowanie przeciwbólowe, a szybka poprawa po zastosowaniu aspiryny jest jednym z kryterium rozpoznania [12].

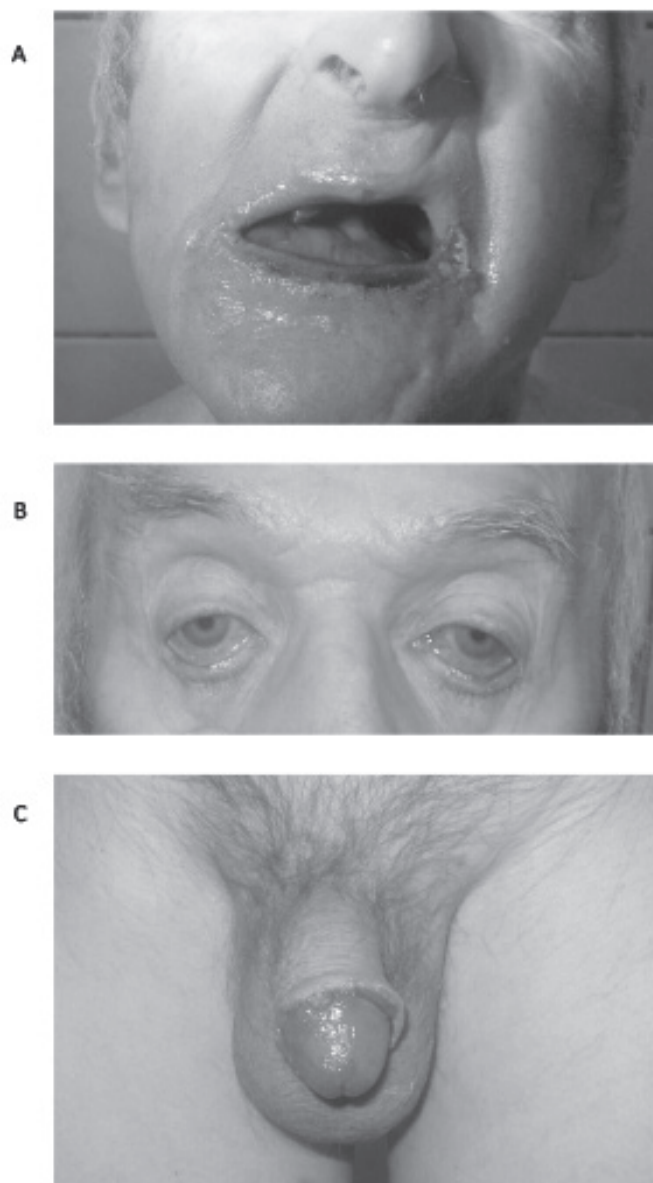
RUMIEŃ GUZOWATY

Rumień guzowaty jest odmianą zapalenia tkanki podskórnej o typie septalnym. Objawia się obecnością rumieniowatych, bolesnych guzków zlokalizowanych najczęściej na przedniej powierzchni kończyn dolnych oraz towarzyszącą

gorączką, złym samopoczuciem i bólami stawów [13]. Najczęstszą przyczyną są infekcje (paciorkowce, gruźlica, mykobakterie), sarkoidoza, leki, ciąża i nieswoiste zapalenia jelit [13–15]. Rumień guzowaty skojarzony z chorobą nowotworową charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, trwającym często powyżej sześciu miesięcy. Jego współistnienie jest złym objawem rokowniczym [13]. Przyczyną wystąpienia zmian chorobowych jest zaangażowanie opóźnionej reakcji nadwrażliwości typu IV m.in. na antygeny komórek nowotworowych. Rumień guzowaty może występować w przebiegu ziarnicy złośliwej oraz chłoniaków nieziarniczych, donoszono również o współwystępowaniu z rakiem jelita grubego, wątrobowokomórkowym i rakowiakiem trzustki [15–17]. U pacjentów z chorobą Hodgkina, nawroty rumienia guzowatego mogą odzwierciedlać nawroty choroby [17].

PĘCHERZYCA PARANEOPLASTYCZNA (PNP)

PNP jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, która charakteryzuje się występowaniem bolesnych nadżerek, owrzodzeń i pęcherzy na śluzówkach jamy ustnej, narządów płciowych oraz zajęciem spojówek i dróg oddechowych, na skórze występują często polimorficzne wykwity (Ryc. 3) [18, 19]. Antygeny nowotworowe wywołują zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immu-

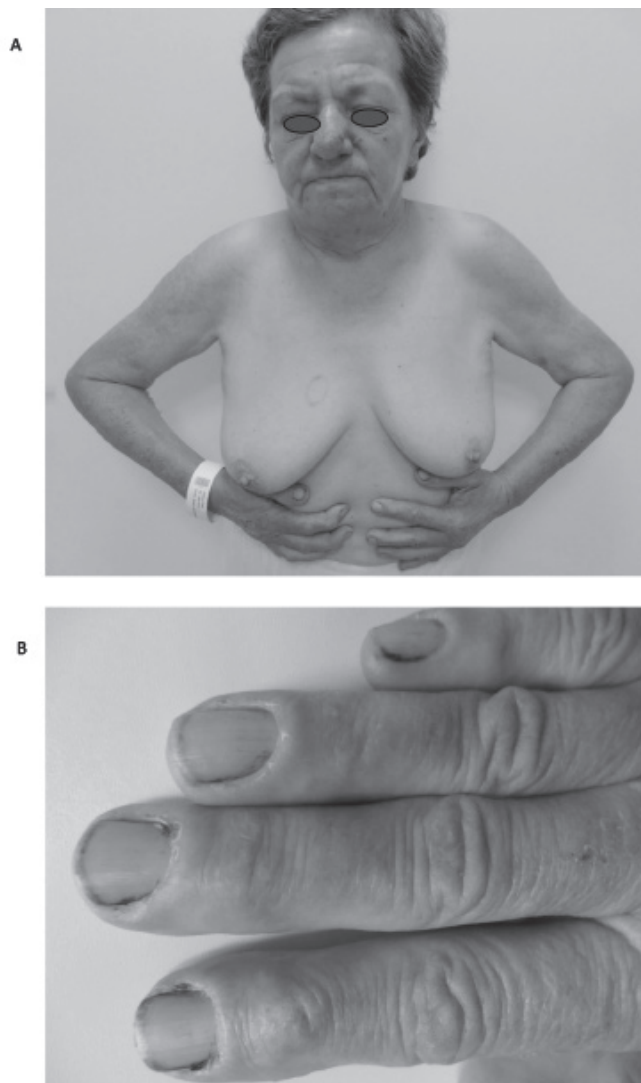


Ryc. 3. Chory lat 86 – pęcherzyca paraneoplastyczna, nie znaleziono nowotworu: głębokie, bolesne nadżerki na śluzówkach jamy ustnej (A), spójówkach (B) i żołądki (C).

nologiczną, jak też m.in. reakcję krzyżową z elementami naskórka i błony podstawnej (enwoplakiny, desmoplakiny, antygeny pemfigoidu). Choroba towarzyszy chłoniakom nieziarniczym, przewlekłej białaczce limfocytowej, chorobie Castelmanna, grasiczakowi i rakowi płuć. Rokowanie jest złe: śmiertelność wynosi 75–90%, a średnia przeżycia mniej niż jeden rok. Odpowiedź na leczenie nawet wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych jest słaba, natomiast resekcja guzów nowotworowych powoduje remisję [18, 19].

WIELOOGNISKOWA RETIKULOHISTIOCYTOZA

Wielooogniskowa retikulohistiocytoza jest rzadką chorobą, objawiającą się symetrycznym zapaleniem stawów obejmującym najczęściej stawy nadgarstkowe, śródręczno-palicz-



Ryc. 4. Pacjentka lat 60 – zapalenie skórno-mięśniowe w przebiegu rozсіяnego, niezróżnicowanego raka płaskonabłonkowego o nieznanym punkcie wyjścia: (A) objaw heliotropu, objaw szala, zmiany skórne o charakterze poikilodermii, (B) grudki Gottrona na grzbietach rąk.

kowe oraz międzypaliczkowe bliższe i dalsze, z obecnością brzeźnych nadżerek w badaniach rentgenowskich [20]. Zmiany zapalne mogą prowadzić do znacznych deformacji zajętych stawów. U części chorych występują zmiany skórne o typie czerwonych, brązowych lub szarych grudek lub drobnych guzków zlokalizowanych wokół paznokci, na grzbietowej powierzchni rąk i twarzy, rzadziej na tułowi i błonach śluzowych. W badaniu histologicznym obserwowana jest proliferacja histiocyty w skórze, tkance podskórnej błonach śluzowych i kościach. Do rozwoju choroby nowotworowej, najczęściej raka płuć, jajnika, żołądka, gruczołu krokowego, dochodzi u około 30% chorych [20].

ZESPÓŁ BAZEXA

Zespół Bazexa czyli paraneoplastyczne rogowacenie dłoni i stóp należy do rzadkich zespołów paranowotworowych. Objawia się obecnością łuszczycopodobnych zmian barwy



Ryc. 5. Objawy zapalenia chrząstki u 34-letniego pacjenta.

czerwonawo-fioletowej na dłoniach, stopach, w obrębie małżowiny usznej, czasami na grzbiecie nosa lub całej twarzy oraz dystrofią paznokci. Jest związany głównie z nowotworami jamy nosowo-gardłowej, płuc i przewodu pokarmowego [21, 22]. Po usunięciu nowotworu obserwuje się zwykle spontaniczną remisję. Dlatego inne sposoby leczenia, jak kortykosteroidoterapia, etretynat i terapia PUVA są często nieskuteczne [21]. Warto zauważyć, że ponowne pojawienie się objawów może oznaczać nawrót nowotworu lub przerzutów nowotworowych [23].

Odmianą zespołu Bazexa jest ograniczone rogowacenie związane z nowotworem - *acanthosis palmaris*, zwane *Tripe palms*. Zmiany mają charakter prążkowanego, aksamitnego rogowacenia grzbietu rąk (Ryc. 4.). Jest to paraneoplastyczny zespół towarzyszący rakowi żołądka, rzadziej płuc [24, 25].

ROGOWACENIE CIEMNE

Rogowacenie ciemne jest przede wszystkim ważnym skórny objawem insulinooporności i zaburzeń endokrynologicznych. Tylko jedna z ośmiu odmian jest uznanym zespołem paraneoplastycznym: typ V – związany z nowotworami przewodu pokarmowego, moczopłciowego, piersi, jajnika [26, 27]. Są to symetryczne, aksamitne, ciemnobrązowe tarczki zlokalizowane w fałdach szyjnych, okolicach pach, pachwin oraz w odróżnieniu od postaci łagodnych z za-

jęciem błon śluzowych jamy ustnej, warg i okolic odbytu. Często w ich obrębie występują drobne włókniaki. Nagłe pojawienie się zmian, zwłaszcza u osób starszych wskazuje na rozwój nowotworu [28]. Etiopatogeneza choroby jest związana z aktywacją 3 różnych receptorów czynników wzrostu: naskórkowego EGF, insulinopodobnego IGF-1 i dla fibroblastów FGF, które należą do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej. Hiperinsulinemia spowodowana opornością na insulinę aktywuje te czynniki, które wywołują proliferację keratynocytów i fibroblastów [26, 27, 29]. Znaczną poprawę zmian skórnych obserwuje się w jednej trzeciej przypadków po chemioterapii lub zabiegu chirurgicznym skierowanej nowotworu a pogorszenie w trakcie progresji choroby [30].

RYBIA ŁUSKA NABYTA

Liczne odmiany rybiej łuski są zaburzeniami uwarunkowanymi genetycznie, manifestującymi się zwykle po urodzeniu. Natomiast nabyta rybia łuska jest zaburzeniem pojawiającym się w wieku dojrzałym i świadczy to o związku z chorobą. Współistnieje z chorobami autoimmunologicznymi, ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi, infekcją HIV i może być prowokowana przez leki [31–33]. Choroba ta najczęściej jest związana z chłoniakiem Hodgkina (70% przypadków), rzadziej z nieziarniczymi chłoniakami, mięsakiem Kaposiego, szpiczakiem mnogim, mięsakiem gładkokomórkowym i nowotworami piersi, jajników, szyjki macicy i raka płuc [31–33]. Objawy są podobne jak w postaciach wrodzonych i polegają na zaburzeniach keratynizacji warstwy rogowej w postaci wielokątnych, wolnych na brzegach blaszek od 1 mm do 1 cm średnicy. Największe nasilenie zmian dotyczy regionów prostowników kończyn dolnych, a twarz i okolice zgięciowe są wolne od zmian chorobowych [32]. W leczeniu stosuje się środki keartolityczne (kwas mlekowy, kwas salicylowy, mocznik) i emolienty [33].

RUMIEŃ NEKROLITYCZNY WĘDRUJĄCY

Rumień nekrolityczny wędrujący jest ściśle związany z wystąpieniem glukagonoma (nowotwór trzustki pochodzących z komórek alfa wysepek Langerhansa). Zmiany skórne mają charakter dobrze odgraniczonych, policyklicznych rumieni z obecnością drobnych pęcherzyków i złuszczenia na obwodzie. Lokalizują się na okolicach krocza, pachwin, narządów płciowych, twarzy, zwłaszcza okolic ust, tułowia [34].

Badanie histopatologiczne ujawnia martwicę powierzchownej warstwy naskórka z pogrubieniem warstwy kolczystej komórek warstwy i prawidłowe zachowane dolne jego warstwy. Prawdopodobnie uszkodzenie może być spowodowane dystrofią skóry z powodu niedoborów aminokwasów we krwi i cynku [35]. Do ogólnoustrojowych objawów należy cukrzyca (u 60% chorych), normochromiczna niedokrwistość, znaczny spadek masy ciała, zapalenie języka, warg, biegunka, objawy neuropsychiatryczne oraz u 25% pacjentów rozwijająca się zakrzepica żył głębokich [34, 35].

PIODERMIA ZGORZELINOWA

Piodermia zgorzelinowa jest zapaleniem naczyń, w którym na skutek nieprawidłowej funkcji neutrofilów dochodzi do powstania owrzodzeń skóry. U ponad połowy chorych z PG stwierdza się inne choroby autoimmunologiczne: choroby zapalne jelit, zaburzenia hematologiczne (szpiczaka, zespoły mielodysplastyczne, chłoniaki, białaczki), zapalenia stawów (reumatoidalne zapalenie stawów, seronegatywne zapalenie stawów i inne) [26, 37]. Odnoszono tylko kilka doniesień na temat związku piodermii gangrenosum z łagodnymi nowotworami, w tym raka piersi [38]. Charakterystyczny dla PG jest objaw patergii, pomocny w rozpoznaniu. Jest to nadmierna reaktywność skóry w odpowiedzi na minimalny uraz, która prowadzi do powstania zmian chorobowych w jego miejscu. Niestety występuje on tylko u 30% pacjentów PG [39]. Zalecanym leczeniem pierwszego rzutu są kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, azathiopiryna, cyclophosphamide, chlorambucyl lub talidomid [38,39]. Zabiegi chirurgiczne lub radioterapia w leczeniu nowotworu mogą być przyczyną powstawania nowych ognisk chorobowych ze względu na objaw patergii [38].

ERYTHEMA GYRATUM REPENS

Erythema gyratum repens jest niezwykle rzadkim, ale najbardziej ściśle związanym zespołem paranowotworowym (ponad 80%). Zazwyczaj współistnieje z rakiem oskrzeli, przełyku i piersi, rzadziej z nowotworami układu moczowo-płciowego, pokarmowego, krwiotwórczego. Często pojawienie się choroby poprzedza rozpoznanie nowotworu kilka miesięcy. We wszystkich przypadkach zostały opisane przypadki rasy kaukaskiej, dwukrotnie częściej u mężczyzn [40–42]. Bardzo rzadko obserwowany jest u osób zdrowych. Obraz kliniczny charakteryzuje się zmianami rumieniowymi o pierścieniowym układzie, poszerzającymi się obwodowo o wzorze przypominającym układ słojów drewna [41]. Mogą one rozwijać się szybko, nawet 1 cm dzień, zajmując duże obszary skóry, z oszczędzeniem skóry twarzy, dłoni i stóp [40]. Prawdopodobnie nowotwór indukuje powstawanie przeciwciał, które reagują krzyżowo z antygenami błony podstawnej lub osadzanie się kompleksu antygen-przeciwciało wzdłuż błony podstawnej. Wyjaśnia to stwierdzane złogi IgG, C3 i C4 w tej lokalizacji [23, 40]. U około 60% pacjentów stwierdza się eozynofilię [40]. Terapia *erythema gyratum repens* jest związana z leczeniem choroby nowotworowej, poprawa następuje po operacji, chemioterapii lub radioterapii [42].

NADMIERNE OWŁOSIENIE MESZKOWE NABYTE

Nadmierne owłosienie meszkowe nabyte (typu *lanugo*) może być związane z zaburzeniami metabolicznymi i endokrynologicznymi (porfirią, nadczynność lub niedoczynność tarczycy, jadłowstręt psychiczny), stosowaniem niektórych leków (cyklosporyna, penicylamina, psoralen, glikokortykosteroidy, interferon, minoksydyl, fenytoina)

oraz procesami nowotworowymi [43–46]. Może współistnieć z rogowaceniem ciemnym, brodawkowatym zapaleniem i przerostem języka. Występuje głównie u kobiet w średnim wieku (40–70 rż.), najczęściej współistniejąc ze złośliwym nowotworem raka jelita grubego, a także rakiem płuc, piersi [44]. U mężczyzn dominuje rak płuca, następnie jelita grubego. Etiologia zespołu nie jest jasna – nie zidentyfikowano specyficznych zaburzeń hormonalnych lub biochemicznych. Prawdopodobnie komórki nowotworowe wytwarzają czynniki prowadzące do przedłużenia fazy anagenu [44, 46]. Owłosienie ma charakter *lanugo* (włosów płodowych) w miejscach ciała wcześniej postrzegane przez pacjentów jako nagie (twarz, małżowiny uszne) [44]. Wzrost włosów może pojawić się 2–5 lat przed rozpoznaniem guza lub do 5 lat po diagnozie. Pacjenci zwykle mają chorobę nowotworową w fazie przerzutowej, a tym samym ze złym rokowaniem. Obserwuje się przypadki regresji po skutecznej terapii przeciwnowotworowej [44].

ZESPÓŁ LESER-TRELATA

Zespół Leser-Trelata jest kontrowersyjnym zespołem paraneoplastycznym, charakteryzującym się nagłym pojawieniem lub zwiększeniem liczby i rozmiarów brodawek łojotokowych w związku z nowotworem narządów wewnętrznych [47]. Są to zmiany o charakterze grudek naskórkowych o barwie od jasnobrazowej do czarnej, zlokalizowane najczęściej na tułowie i twarzy, rzadziej kończynach [47, 48]. Opisano liczne przypadki współistnienia zespołu z nowotworami przewodu pokarmowego (gruczolakoraki), nowotworami limfoproliferacyjnymi oraz rzadziej z rakiem piersi, prostaty, płuc, jajników, raka nerek i czerniaka [47]. Czynniki wzrostu produkowane przez guz mogą wywołać nadmierną proliferację naskórka i ich powstawanie [49].

Jest wiele wątpliwości, czy zespół Leser-Trélat jest paraneoplastycznym zaburzeniem. Krytycy twierdzą, że u osób w podeszłym wieku występują zarówno rogówki łojotokowe, jak i częściej nowotwory, więc współistnienie może być przypadkowe [48, 50]. Opisano przypadki braku nowotworu, mimo obecności licznych brodawek [49]. Jednak, co jest typowe dla zespołów paraneoplastycznych, po usunięciu nowotworu u 1/3 pacjentów z zespołem Leser-Trélat obserwuje się zmniejszenie się rozmiaru i liczby zmian skórnych, a nawrót po wznowie guza [48].

OBJAWY STAWOWE ZESPOŁÓW PARANOWOTWOROWYCH

OSTEOARTROPATIA PRZEROSTOWA

Osteoartropatia przerostowa najczęściej objawia się zapaleniem okostnej dystalnych odcinków kości długich, rozwojem palców pałeczkowatych oraz często symetrycznymi bólami i obrzękami stawów, zwykle kolanowych, skokowych, łokciowych, nadgarstkowych, śródrečno-palcowych oraz międzypaliczkowych bliższych. Silne dolegliwości bólowe występują w miejscach zapalenia oko-

stnej, zlokalizowanych głównie w kościach piszczelowych, udowych, ramiennych i przedramienia. W stawach mogą pojawiać się wysięki, płyn stawowy ma zazwyczaj jednak charakter niezapalny, jest klarowny, liczba leukocytów jest niska z przewagą limfocytów i monocytów, lepkość płynu jest prawidłowa [51, 52].

Osteoartropatia przerostowa występuje u około 10% chorych z nowotworami złośliwymi i cechuje się szybkim postępem zmian. U chorych z gruczolakorakiem płuc osteoartropatia przerostowa jest obecna w 6–12% przypadków, ale występować może w nowotworach opłucnej, przełyku, w przerzutach nowotworowych do płuc i w chłoniakach. Etiologia osteoartropatii przerostowej nie jest wyjaśniona. Prawdopodobnie istotny udział w rozwoju zmian ma zwiększone uwalnianie przez komórki nowotworowe czynników wzrostu, takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) [1, 51, 52].

W postępowaniu leczniczym najważniejsze miejsce zajmuje leczenie choroby nowotworowej, gdyż remisja choroby podstawowej związana jest z szybką remisją objawów klinicznych oraz stopniowym ustępowaniem zmian kostnych. Leczenie objawowe obejmuje niesterydowe leki przeciwzapalne, paracetamol i opioidowe leki przeciwbólowe, steroidy oraz bisfosfoniany, a w pewnych przypadkach paliatywną radioterapię [53, 54].

NOWOTWOROWE ZAPALENIE STAWÓW

Początek zapalenia stawów w przebiegu chorób nowotworowych zazwyczaj jest nagły z niesymetrycznym zajęciem kilku, rzadziej wielu stawów. Zapalenie występuje najczęściej u osób starszych i skojarzone jest z występowaniem objawów ogólnych. Zwykle nie stwierdza się obecności czynnika reumatoidalnego i przeciwciał antycytrulinowych. Nie dochodzi także do rozwoju guzków reumatoidalnych i powstawania nadżerek w obrębie kości stawów, częstsze za to jest zajęcie stawów kończyn dolnych z oszczędzeniem stawów nadgarstkowych i stawów rąk. Obraz kliniczny ze względu na dystrybucję zmian stawowych może imitować seronegatywne reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatię. Takie zapalenie stawów skojarzone jest z rakiem piersi, płuc, jelita grubego, jajnika, żołądka, przełyku oraz chorobami limfoproliferacyjnymi i zwykle wyprzedza objawy choroby nowotworowej nawet około 12 miesięcy [55, 56]. Etiologia paranowotworowego zapalenia stawów nie jest jasna. Prawdopodobną przyczyną rozwoju zmian zapalnych jest odkładanie się kompleksów immunologicznych w błonie maziowej, immunologiczne reakcje krzyżowe między antygenami komórek nowotworowych i komórek błony maziowej i wydzielanie przez komórki nowotworowe mediatorów zapalnych [57].

Nowotworowe zapalenia stawów słabo odpowiadają na tradycyjne leczenie modyfikujące. Pomocne w leczeniu objawowym mogą są steroidy podawane ogólnoustrojowo i dostawowo oraz niesterydowe leki przeciwzapalne. Leczenie choroby podstawowej zazwyczaj skutkuje ustąpieniem stanu zapalnego, a nawrót choroby związany jest

z nasileniem objawów stawowych [57].

NAWRACAJĄCE SERONEGATYWNE ZAPALENIE STAWÓW Z OBRZĘKIEM CIASTOWATYM

Najczęstszą lokalizacją zapalenia są stawy śródręczno-palcowe oraz nadgarstkowe, znacznie rzadziej stawy stóp i stawy skokowe. Zmiany zapalne stawów i ciastowaty obrzęk rąk, w którym po ucisku palcem zostaje specyficzne zagłębienie, zazwyczaj pojawiają się nagle, u chorych powyżej 50 r.ż., a zmianom stawowym towarzyszą nasilone objawy ogólne. Nie stwierdza się obecności czynnika reumatoidalnego w surowicy chorych ani obecności nadżerek w badaniach rentgenowskich. Współistnienie chorób nowotworowych, zarówno guzów litych, najczęściej prostaty oraz rozrostowych zespołów hematologicznych może dotyczyć nawet ponad 50% chorych i w takich przypadkach zapalenie stawów słabo odpowiada na leczenie steroidami [58]. Etiologia zmian nie jest znana, istnieją badania sugerujące związek występowania tego zespołu paranowotworowego z wysokim stężeniem metaloproteiny 3 w surowicy [59].

WTÓRNA DNA MOCZANOWA

Dna moczanowa i hiperurykemia mogą być objawami towarzyszącymi w przebiegu białaczki, szpikowej i limfatycznej, czerwienicy prawdziwej, rzadziej w przebiegu guzów litych. Przyczyną jest tu rozpad komórek nowotworowych, zarówno w przebiegu postępu choroby nowotworowej, jak i w wyniku procesu leczenia, dlatego często nasilenie objawów dny związane jest z czasem trwania i zaawansowaniem choroby podstawowej. Częściej niż w dniu pierwotnej zajęte są stawy kolanowe, łokciowe i skokowe. Może dochodzić do rozwoju zmian charakterystycznych dla dny przewlekłej pod postacią guzków dnawych i zajęcia nerek. Odpowiednie nawodnienie chorego oraz włączenie leczenia allopurinolem przed rozpoczęciem chemioterapii potrafi zapobiec wzrostowi stężenia kwasu moczowego i rozwojowi objawowej dny [60, 61].

ZAPALENIE STAWÓW W PRZEBIEGU AMYLOIDOZY

Zapalenie stawów wywołane amyloidozą AL obserwowane jest najczęściej w przebiegu szpiczaka mnogiego. Nadprodukcja oraz gromadzenie w błonie maziowej i płynie stawowym monoklonalnych łańcuchów lekkich i ich fragmentów prowadzić mogą do rozwoju zmian zapalnych obejmujących stawy barkowe, kolanowe, nadgarstkowe oraz śródręczno-palcowe. Często obserwowana symetria zmian oraz tworzenie się guzków podskórnych, będących wynikiem okołostawowego gromadzenia się złogów amyloidu, może sugerować rozwój reumatoidalnego zapalenia stawów. Klinicznie zmianom stawowym towarzyszą jednak inne objawy amyloidozy, takie jak przerost języka, zespół cieśni kanału nadgarstka, zajęcie nerek i serca. Płyn stawowy ma charakter niezapalny, a w badaniu z barwieniem czerwienią Kongo stwierdzana jest obecność złogów amyloidowych w płynie i w błonie maziowej [62].

OBJAWY NACZYNIOWE ZESPOŁÓW PARANOWOTWOROWYCH

PARANOWOTWOROWE ZAPALENIE NACZYŃ

Tylko około 8% wszystkich przypadków zapaleń naczyń można skojarzyć z chorobą nowotworową [63]. U części chorych stwierdza się obecność czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwdrożdżycowych lub przeciw cytoplazmie granulocytów. Najczęściej z chorobami nowotworowymi związane jest leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń, które zazwyczaj występuje pod postacią płamicy, pokrzywki, osutki grudkowo-płamistej i rzadko prowadzi do rozwoju zmian narządowych. Wystąpienie leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń często wyprzedza pojawienie się pierwszych objawów nowotworu, najczęściej choroby rozrostowej układu chłonnego i szpiku lub zespołu mieloproliferacyjnego, wyjątkowo guzów litych [64, 65]. Kliniczna manifestacja leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń w przypadkach towarzyszących nowotworom i bez związku z chorobami nowotworowymi nie różni się, jednak czujność onkologiczną powinny wzbudzić wiek chorego powyżej 50. r.ż., brak oznak infekcji lub chorób autoimmunologicznych, nawrotowy charakter oraz brak odpowiedzi na typowe leczenie.

Zapalenie naczyń, przypominające obrazem klinicznym guzkowe zapalenie tętnic, może towarzyszyć białacze włochatokomórkowej. W badaniu histopatologicznym stwierdzane są okołonaczyniowe i śródnaczyniowe nacieki z komórek „włochatych”. W badaniu mikroskopowym obserwuje się istnienie zmienionych limfocytów B, które z powodu ich części promieniście wystających z powierzchni, sprawiają wrażenie „włochatych” [63].

W rozwoju naczyniowych zmian zapalnych sugeruje się udział kilku mechanizmów obejmujących uszkodzenie naczyń przez reakcje krzyżowe między przeciwciałami przeciw komórkom nowotworowym i śródbłonkiem naczyniowym, złoży kompleksów immunologicznych w ścianach naczyniowych oraz bezpośrednie uszkodzenie ścian naczyniowych przez komórki „włochate” w białacze włochatokomórkowej [66–68].

OBJAW RAYNAUDA Z MARTWICĄ PALCÓW

Objaw Raynauda może na wiele miesięcy wyprzedzać objawy raka płuc, piersi, jajnika, nerek, nowotwory hematologiczne. Często jest asymetryczny i aż w 80% towarzyszyć mu może martwica palców rozwijająca się na podłożu niedokrwienia prowadzącego do zaniku z bliznowatymi zagłębieniami. Za prawdopodobne czynniki patogenetyczne rozwoju paraneoplastycznego objawy Raynauda uważane są: kriegoglobulinemia, skurcz naczyń prowokowany odkładaniem się w ścianach naczyniowych kompleksów immunologicznych, nadkrzepliwość oraz paranowotworowe zapalenie naczyń [69].

ZESPOŁY PRZYPOMINAJĄCE UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

ZESPÓŁ TOCZNIOPODOBNY

Objawy przypominające toczenia rumieniowatego układowego opisywano w przebiegu raka jajnika, piersi, białaczki

włochatokomórkowej i chłoniaków (Ryc.5). Klinicznie paraneoplastyczny zespół toczniopodobny charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwdrożdżycowych, zapaleniem błon surowiczych, zapaleniem wielostawowym, zwykle bez deformacji i radiologicznych zmian kostnych, czasem leukopenią i rzadko kłębuszkowym zapaleniem nerek. W odróżnieniu od większości innych opisywanych w tej pracy zespołów, paraneoplastyczne objawy toczniopodobne dobrze odpowiadają na tradycyjne leczenie [56, 60, 70].

POLIMIALGIA REUMATYCZNA

Polimialgia reumatyczna jest dość częstym schorzeniem osób starszych o charakterystycznym obrazie klinicznym obejmującym sztywność i ból mięśni obręczy barkowej i biodrowej, wzrost wskaźników stanu zapalnego, u części chorych również objawy zapalenia stawów obwodowych, dobrą reakcję na leczenie małymi dawkami steroidów. Taki klasyczny przebieg choroby wydaje się nie mieć związku z występowaniem nowotworów [71]. Jednak objawy polimialgii reumatycznej o nietypowym przebiegu, z początkiem przed 50. r.ż., ograniczonym lub niesymetrycznym zajęciem miejsc typowych, szybkością opadania krwinek wyższą niż 100 mm/h lub niższą niż 40 mm/h, brakiem lub niedostateczną odpowiedzią na małe dawki steroidów powinny skłaniać do szukania współistniejącej choroby nowotworowej [72].

Najczęściej obserwowanymi chorobami nowotworowymi skojarzonymi z objawami polimialgii reumatycznej są nowotwory układu krwiotwórczego [73], ale opisywane są również przypadki występowania raka piersi [74], jelita grubego [75], nerek i gruczołu krokowego [76].

NAWRACAJĄCE ZAPALENIE CHRZĄSTEK

Nawracające zapalenie chrząstek nie jest schorzeniem częstym. Uważane jest za chorobę autoimmunologiczną, związaną z obecnością przeciwciał przeciw kolagenowi typu II, IX i XI [74]. Jako zespół paranowotworowy towarzyszy głównie zespołom mielodysplastycznym i chorobom nowotworowym układu krwiotwórczego, rzadziej nowotworom płuc, piersi i jelita grubego (Ryc. 6) [77, 78].

ZESPÓŁ ZAPALENIA ROZCIĘGNA DŁONIEWEGO I ZAPALENIA STAWÓW

Zapalenie rozciągniętego dłoniowego z zapaleniem stawów towarzyszy najczęściej nowotworom jajników, występuje również w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej, nowotworów żołądka, jelit, trzustki, gruczołu krokowego, płuc. Często występuje w fazie rozsianej choroby nowotworowej, przez co wiąże się ze złym rokowaniem. Pojawienie się tego zespołu prawdopodobnie związane jest z nadprodukcją przez komórki nowotworowe transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β – *transforming growth factor* β). Klinicznie objawia się pogrubieniem powięzi dłoniowych, często obustronnym, z przykurczami i odczynem zapalnym w stawach międzypaliczkowych bliższych, może także

dochodzić do zajęcia stawów kolanowych, skokowych, nadgarstkowych i łokciowych. Symetria zmian i szybki postęp deformacji mogą błędnie sugerować rozwój seronegatywnego reumatoidalne zapalenia stawów. W surowicy chorych często obecne są przeciwciała przeciwnajdrowe, a badaniu biopsyjnym powięzi stwierdza się obecność złogów kompleksów immunologicznych. Zmiany zapalne dobrze odpowiadają na niesterydowe leki przeciwzapalne i steroidy [79,80].

OBJAWY MIĘŚNIOWE ZESPOŁÓW PARANOWOTWOROWYCH

PARANOWOTWOROWE ZAPALENIA MIĘŚNI

Zespoły przypominające zapalenie skórno-mięśniowe (Ryc. 6) i wielomięśniowe są najczęstszymi postaciami zapalnych miopatii związanych z nowotworami. Częstość występowania nowotworów u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym i wielomięśniowym waha się między 6% a 60% [81]. Ryzyko rozwoju nowotworu w przebiegu zespołu o charakterze zapalenia skórno-mięśniowego wzrasta prawie ośmiokrotnie, a dwukrotnie w zapaleniu wielomięśniowym [82]. Miopatie zapalne zwykle wyprzedzają pojawienie się pierwszych objawów nowotworu nawet o 2–5 lat, dlatego w każdym przypadku obowiązywać powinny systematyczne badania przesiewowe w kierunku choroby nowotworowej. Współistnienie choroby rozrostowej nie wpływa istotnie na różnice w obrazie klinicznym, ani na wyniki badań laboratoryjnych między paranowotworowymi zapaleniami mięśni, a zapaleniami mięśni bez choroby nowotworowej, lecz szczególnie niepokój budzić powinny przypadki rozwijające się po 50 r.ż., z niedostateczną odpowiedzią na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne, z nasilonymi zmianami skórnymi, z zaburzeniami połykania i oddychania [83]. Niedawno opisano autoprzeciwciała skierowane przeciw dubletowi białek o masie 155 kDa i 140 kDa należących do rodziny czynnika transkrypcyjnego 1 (TIF1 – *human transcription intermediary factor 1*) [84] z dodatnią wartością predykcyjną dla stwierdzenia nowotworu skojarzonego z zapaleniem skórno-mięśniowym wynoszącą 58% [85]. Ujemna wartość predykcyjna tych przeciwciał wynosi 95%, co oznacza, że u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym bez obecności przeciwciał anty p155/140 z ogromnym prawdopodobieństwem wykluczyć można chorobę nowotworową [85]. Inaczej, pojawienie się objawu Raynauda, śródmiąższowej choroby płuc, zapalenia stawów oraz obecność w surowicy przeciwciał przeciwnajdrowych, przeciwciał przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego lub przeciwciał przeciw syntetazom t-RNA, wydaje się mieć znaczenie „ochronne” przed chorobą nowotworową [82].

W skojarzeniu z zapaleniem wielomięśniowym szczególnie często obserwuje się chłoniaki nieziarnicze oraz raki płuc i pęcherza moczowego [81]. Występowanie poszczególnych nowotworów związanych z zapaleniem skórno-mięśniowym różni się w zależności od miejsca zamieszkania i rasy. W krajach zachodnich najczęściej są

to nowotwory jajnika, płuc, trzustki, przewodu pokarmowego [81], natomiast nowotwory nosogardzieli w krajach azjatyckich [86].

ZESPÓŁ LAMBERTA-EATONA

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona charakteryzuje osłabienie siły mięśni proksymalnych, zwłaszcza kończyn dolnych, zmęczenie nasilające się po wysiłku, osłabienie odruchów, podwójne widzenie, ortostatyczny spadek ciśnienia tętniczego, motoryczne zaburzenia mowy [87]. Objawy te są wynikiem presynaptycznego zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej wynikającego ze zmniejszonego wydzielania acetylocholiny do synapsy nerwowo-mięśniowej. Przyczyną takiego stanu są przeciwciała skierowane przeciwko znajdującym się w zakończeniach nerwowych kanałom wapniowym, których czynność jest konieczna do uwalniania acetylocholiny. Zespół Lamberta-Eatona w około 60% towarzyszy chorobie nowotworowej. Opisywane są przypadki grasiczaka, raka piersi, żołądka, jelita grubego, prostaty, nerek i pęcherzyka żółciowego skojarzonych z zespołem Lamberta-Eatona, jednak najczęściej opisywanym nowotworem jest drobnokomórkowy rak płuca. Uważa się, przeciwciała przeciwko błonom komórkowym drobnokomórkowego raka płuca mogą w przebiegu reakcji krzyżowej blokować kanały wapniowe zlokalizowane w części presynaptycznej synapsy nerwowo-mięśniowej [88].

Postępowanie lecznicze przede wszystkim obejmuje leczenie choroby podstawowej. Inhibitory cholinoesterazy lub leki wpływające na receptory muskarynowe, wydają się być słabo skuteczne, pewną poprawę obserwowano po 3,4-diaminopirydynie [89].

INNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

ZESPÓŁ ODRUCHOWEJ DYSTROFII WSPÓŁCZULNEJ

Typowymi objawami zespołu odruchowej dystrofii współczulnej są: silny, rozlany, palący ból z przeczulicą, obrzękiem i ograniczeniem ruchomości kończyn. Dolegliwościom tym towarzyszą często objawy naczynioruchowe, zaburzenia potliwości i zmiany zanikowe skóry oraz miejscowa osteoporoza stwierdzana radiologicznie. Opisywany zespół paranowotworowy związany jest z występowaniem najczęściej rozsianych nowotworów płuc, jelita grubego, jajników i gruczołu krokowego, może także wyprzedzać pojawienie się zmian nowotworowych [90].

OSTEOMALACJA ONKOGENNA

Osteomalacja onkogenna związana jest z obecnością tkanki nowotworowej pochodzenia mezenchymalnego, najczęściej o charakterze łagodnym. Przyczyną może być nadmierna produkcja przez komórki nowotworowe czynnika wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor 23, FGF-23). FGF-23 w warunkach fizjologicznych rozkładany jest przez związaną z błoną komórkową endopeptydazę

kodowaną przez gen PHEX (*phosphate regulating gene with homologies to endopeptidase*). Nadprodukcja przez komórki nowotworowe FGF-23 niepodatnej na endopetydazę PHEX lub inaktywacja genu PHEX może prowadzić do hiperfosfaturii, hipofosfatemii, obniżenia stężenia witaminy 1,25(OH) D3 prowadząc do rozwoju objawów obejmujących rozlane bóle kostne, osłabienie mięśniowe i samoistne złamania [91, 92].

PODSUMOWANIE

Objawy skórne oraz ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, typowe dla zdefiniowanych jednostek chorobowych, mogą towarzyszyć nowotworom, a czasem mogą nawet być zapowiedziami rozwoju utajonej choroby rozrostowej. Nagły początek objawów, atypowy przebieg, szybki postęp zmian, słaba reakcja na konwencjonalne leczenie, wiek chorego powyżej 50 lat mogą przemawiać za tłem paranowotworowym. W takich przypadkach niezbędna jest wnikliwa diagnostyka umożliwiająca szybkie ustalenie rozpoznania, dlatego świadomość występowania zespołów paranowotworowych, zwłaszcza przed rozpoznaniem jawnego nowotworu, może pozytywnie wpływać na rokowanie u chorego.

PIŚMIENNICTWO

- Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G et al. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases. *Gerontology* 2011;57:3-10.
- Tannebaum H, Anderson LG, Schur PH. Association of polyarthritis, subcutaneous nodules and pancreatitis disease. *J Rheumatol*. 1975;2:14-20.
- Borowicz J, Morrison M, Hogan D et al.: Subcutaneous fat necrosis/panniculitis and polyarthritis associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare presentation of pancreatitis, panniculitis and polyarthritis syndrome. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:1145-1150.
- Vasdev V, Bhakuni D, Narayanan K et al. Intramedullary fat necrosis, polyarthritis and panniculitis with pancreatic tumor: a case report. *Int J Rheum Dis*. 2010;13:e74-e78.
- Chen SH, Kuo YT, Liu YL et al. Acute myeloid leukemia presenting with Sweet Syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(3):283-284
- Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
- Franco M, Giusti C, Malieni D et al. Sweet's syndrome associated with neoplasms. *An. Bras. Dermatol*. 2006;81:473-482.
- Marcova J, Martín-Callizo C, Valentí-Medina F et al. Sweet syndrome: long-term follow-up of 138 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:741-746.
- Kang BC, Nam DJ, Ahn EK et al. Secondary erythromelalgia - a case report. *Korean J Pain* 2013;26:299-302.
- Ljubojević S, Lipozečić J, Pustisek N. Erythromelalgia. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004;12:99-105.
- Alhadad A, Wollmer P, Svensson A et al. Erythromelalgia: incidence and clinical experience in a single centre in Sweden. *Vasa* 2012;41:43-48.
- Cacciola RR, Cipolla A, Di Francesco E et al.: Treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia: effectiveness of anagrelide. *Am J Hematol*. 2005;80:81-83.
- Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum - review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54:79-82.
- Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:695-700.
- Varas P, Antúnez-Lay A, Bernucci JM et al. Erythema nodosum: analysis of 91 hospitalized patients. *Rev Med Chil*. 2016;144:162-168.
- Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JFG et al. Erythema nodosum and non-Hodkin's lymphoma. *J Rheumatol*. 1990;17:383-385.
- Glinkov S, Krasnaliev I, Atanassova M et al. Hepatocellular carcinoma associated with paraneoplastic erythema nodosum and polyarthritis. *J Hepatol*. 2003;39:656-657.
- Siddiqui S, Bilal M, Otaibi Z et al.: Paraneoplastic pemphigus as a presentation of acute myeloid leukemia: early diagnosis and remission. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016; doi: 10.1016/j.hemonc.2016.05.003 [Ahead of print].
- Frew JW, Murrell DF. Paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome): clinical presentations and pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2011;29:419-425.
- Nicol C, Quereux G, Renaut JJ et al. Paraneoplastic multicentric reticulohistiocytosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:405-408.
- Räbber F, Goetze S., Elsner P.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) - a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 doi: 10.1111/jdv.14199 [Ahead of print]
- Zhao J, Zhang X, Chen Z, Wu JH. Case report: Bazex Syndrome associated with pulmonary adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2415.
- Stone S, Buescher L. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol*. 2005;23:301-306.
- Chakraborty PP, Datta S, Mandal SK et al. Tripe palm: a cutaneous manifestation of gastric carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2014; doi: 10.1136/bcr-2014-206004.
- Costa MC, Martinez NS., Belicha MG et al. Acanthosis nigricans and "tripe palm" as paraneoplastic manifestations of metastatic tumor. *An Bras Dermatol*. 2012;7:498-500.
- Owczarczyk-Sączonek A, Placek W. Skin lesion and diseases in obesity - part I: the skin disorders related to insulin resistance and secondary infections. *Internat Educat Res J* 2016;2:22-26.
- Schwartz RA, Janniger EJ. Acanthosis nigricans – a common significant disorder usually unassociated with malignancy. *Przegl Dermatol*. 2011;98:1-6.
- Kubicka-Wółkowska J, Dębska-Szmich S, Lisik-Habib M et al. Malignant acanthosis nigricans associated with prostate cancer: a case report. *BMC Urology* 2014;14:88.
- Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5:239-249.
- Brinca A, Cardoso JC, Brites MM et al. Florid cutaneous papillomatosis and acanthosis nigricans maligna revealing gastric adenocarcinoma. *An Bras Dermatol*, 2011;86:573-577.
- Levy O, Tishler M. Acquired ichthyosis as the primary manifestation of renal cell carcinoma. *Isr Med Assoc J*. 2009;11:121-122.
- Martín-Cascón M, Sánchez-Guirao AJ, Herranz-Marín MT. Paraneoplastic acquired ichthyosis in lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:609.
- Word AP, Cayce R, Pandya AG. Beware of underlying malignancy: acquired ichthyosis. *Am J Med*. 2014;127:202-204.
- Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C et al. Necrolytic migratory erythema and pancreatic glucagonoma. *Biomedica*. 2016;36:176-181.
- Han X, Wang D, Kuang T et al. Glucagonoma syndrome: report of one case. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016;19:70.

36. Kędzierska K, Sindrewicz K, Smektała T et al. Wegener's granulomatosis and pyoderma gangrenosum- rare causes of facial ulcerations. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70:210-218.
37. Schadt C, Callen JO, Ofori A. Pyoderma gangrenosum: Pathogenesis , clinical features, and diagnosis. *UpToDate*: Jul 23, 2015.
38. Duchnowska R, Ziarka E, Góralska A et al. Recurrent pyoderma gangrenosum precipitated by breast cancer: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2014;8:226.
39. Wojas-Pelc A, Sułowicz J, Solecki R et al. Pathergy phenomenon in a patient with pyoderma gangrenosum – case report. *Post Dermatol Alergol*. 2009;26:550-554.
40. Gore M, Winters ME. Erythema gyratum repens: a rare paraneoplastic rash. *West J Emerg Med*. 2011;12:556-558.
41. Naveen KN, Kalinga B, Pai VV et al. Erythema gyratum repens like figurate erythema responding to topical steroid in an healthy individual. *Indian J Dermatol*. 2013;58:329.
42. Tchernev G, Chokoeva AA, Vidolova NG et al. Erythema gyratum repens: a pathogenetic mystery and therapeutic challenge. *Wien Med Wochenschr*. 2017;167:117-119.
43. Roh MR, Chung HJ, Cho YH et al. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with autoimmune hepatitis. *J Dermatol*. 2006;33:574-576.
44. Slee PH, van der Waal RI, Schagen van Leeuwen JH. et al. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol*. 2007;157:1087-1092.
45. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:161-179.
46. Worsnop F, Campalani E. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: a delayed presentation in quiescent chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39:669-670.
47. da Silva JA, Igreja AC, Freitas AF et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013;88:9-22.
48. Stollmeier A, Rosario BA, Mayer BL et al.: Seborrheic keratoses as the first sign of bladder carcinoma: case report of Leser-Trélat Sign in a rare association with urinary tract cancer. *Case Rep Med*. 2016;4259190.
49. Safa G, Darrieux L. Leser-Trélat sign without internal malignancy. *Case Rep Oncol*. 2011;4:175-177.
50. Fink A, Filz D, Krajnik G et al. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Euro Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1316-1319.
51. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA. Cancer J Clin*. 2009;59:73-98.
52. Rothschild BM, Rothschild C. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol*. 1998;25:2221-2227.
53. Mauricio O, Francis L, Athar U et al. Hypertrophic osteoarthropathy masquerading as lower extremity cellulitis and response to bisphosphonates. *J Thoracic Oncol*. 2009;4:260-262.
54. Ali N, Abbasi AN, Karsan F et al. A case of finger clubbing associated with nasopharyngeal carcinoma in a young girl, and review of pathophysiology. *J Pak Med Assoc*. 2009;59:253-254.
55. Racanelli V, Prete M, Minoia C et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev*. 2008;7:352-358.
56. András C, Csiki Z, Ponyi A et al. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006;26:376-382.
57. Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2003;22:353-354.
58. Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:89-94.
59. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol*. 2012;22:584-588.
60. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G et al. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini review. *Gerontology* 2011;57:3-10.
61. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout *N Engl J Med*. 2003;349:1647-1655.
62. Prokaeva T, Spencer B, Kaut M et al. Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3858-3868.
63. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:35-43.
64. Fain O, Hamidou M, Cacoub P et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1473-1480.
65. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 294-304.
66. Hasler P, Kistler H, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;25:134-142.
67. Greer JM, Longley S, Edwards NL et al. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:220-230.
68. García-Porrúa C, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1133-1135.
69. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med*. 1992;92:571-572.
70. Chaudhry SI, Murphy LA, White IR. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a paraneoplastic dermatosis? *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:655-658.
71. Bahlas S, Ramos-Remus C, Davis P. Clinical outcome of 149 patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J Rheumatol*. 1998;25:99-104.
72. Naschitz JE. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:62-66.
73. Espinosa G, Font J, Munoz-Rodriguez FJ et al. Myelodysplastic and myeloproliferative syndromes associated with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a coincidental coexistence or a causal relationship? *Clin Rheumatol*. 2002;21:309-313.
74. Keith MP, Gilliland WR. Polymyalgia rheumatica and breast cancer. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:199-200.
75. Kehler T, Kurovic B. Polymyalgia rheumatica and colon malignancy: case report. *Clin Rheumatol*. 2006;25:764-765.
76. Kane I, Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:385-387.
77. Yanagi T, Matsumura T, Kamekura R et al. Relapsing polychondritis and malignant lymphoma: is polychondritis paraneoplastic? *Arch Dermatol*. 2007;143:89-90.
78. Cohen PR. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy- associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Int J Dermatol*. 2006;45:70-80.
79. Qureshi AA, Saavedra A. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in patients with ovarian cancer - a case report and review of the literature. *Hand* 2011;6:220-223.
80. Pfingsraff J, Buckingham RB, Killian PJ et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;16:118-125

81. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
82. Baer AN. Paraneoplastic muscle disease. *Rheum. Dis Clin North Am.* 2011;37:185-200.
83. Buchbinder R, Forbes A, Hall S et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *An Intern Med.* 2001;134:1087-1095.
84. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum.* 2012;64:513-522.
85. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendras JA, Selva-O'Callaghan A et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis. A systemic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:523-532.
86. Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:77-80.
87. McEvoy KM. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin.* 1994;12:387-399.
88. Tarr TB, Wipf P, Meriney SD. Synaptic pathophysiology and treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Mol Neurobiol.* 2015;52:456-463.
89. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;16:2.
90. Amertunga R, Daly M, Caughey DE. Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J Rheumatol.* 1989;16:406-409.
91. Kumar R. New insights into phosphate homeostasis: fibroblast growth factor 23 and frizzled-related protein-4 are phosphaturic factors derived from tumors associated with osteomalacia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:547-553.
92. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int.* 2000;57, 9-18.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek

Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii
Klinicznej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
al. Wojska Polskiego 30, 10-229 Olsztyn
e-mail: aganek@wp.eu

Nadesłano: 19.10.2016

Zaakceptowano: 15.05.2017

ZEWNĄTRZUSTROJOWA FALA UDERZENIOWA (ESW) JAKO ALTERNATYWNA METODA WSPOMAGAJĄCA TERAPIĘ PORAŻENIA SPASTYCZNEGO MIĘŚNI KOŃCZYN W WYNIKU UDARU MÓZGU – PRZEGLĄD SYSTEMOWY PIŚMIENNICTWA

EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES (ESW) AS AN ALTERNATIVE TREATMENT METHOD FOR IMPROVING THE LIMB MUSCLES' SPASTICITY AFTER CEREBRAL STROKE – A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

**Robert Dymarek¹, Kuba Ptaszkowski², Lucyna Słupska³, Małgorzata Paprocka-Borowicz², Jakub Taradaj^{3,4},
Tomasz Halski³, Joanna Rosińczuk¹**

¹ZAKŁAD CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY, WROCŁAW, POLSKA

²KATEDRA FIZJOTERAPII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU, 3INSTYTUT FIZJOTERAPII, PAŃSTWOWA MEDYCZNA
WYŻSZA SZKOŁA ZAWODOWA, OPOLE, POLSKA

⁴KATEDRA PODSTAW FIZJOTERAPII, WYDZIAŁ FIZJOTERAPII, AKADEMIA WYCHOWANIA FIZYCZNEGO, KATOWICE, POLSKA

STRESZCZENIE

Zewnątruzustrojowa fala uderzeniowa (ESW – Extracorporeal Shock Wave) jest czynnikiem fizykalnym, którego zastosowanie kliniczne obserwowane jest w szerokiej gamie zaburzeń chorobowych, szczególnie dysfunkcji narządu ruchu. Obecnie zaobserwować można, iż lista wskazań do zabiegów ESW stale rośnie i obejmuje swym zasięgiem coraz to bardziej odmienne pod względem etiologii i patomechanizmu schorzenia ogólnoustrojowe. Niemniej jednak pamiętać należy, iż potencjalne mechanizmy biologiczne stymulacji ESW, warunkujące korzystne i pożądane efekty terapeutyczne, nie są jednoznacznie wyjaśnione. W świecie nauki w dalszym ciągu obserwowany jest brak niepodważalnych dowodów popartych zaawansowanymi badaniami w zakresie obserwacji i rejestracji mechanizmów biofizycznych pod wpływem stymulacji ESW w szeregu zaburzeń neurologicznych, szczególnie u chorych po udarze mózgu z uszkodzeniami górnego neuronu ruchowego (UMN – Upper Motor Neuron). Celem niniejszej pracy jest przedstawienie przeglądu aktualnych doniesień naukowo-badawczych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ESW w redukcji poudarowej spastyczności mięśni kończyn oraz przywracaniu sprawności motorycznej pacjentów po udarze mózgu. Do przeglądu zakwalifikowano 8 prac o charakterze badawczym, wyłącznie w języku angielskim, które ukazały się w latach 2005–2015. Poniższe podsumowanie obejmuje łącznie grupę 83 chorych ze spastycznością kończyn dolnych oraz 79 w obrębie kończyn górnych. Przeglądu doniesień naukowych dokonano w oparciu o międzynarodowe przeglądarki baz medycznych. Wszystkie zakwalifikowane prace zostały szczegółowo scharakteryzowane, biorąc pod uwagę metodologię badań, charakterystykę pacjentów, ustalenie parametrów zabiegowych, jak również uzyskane rezultaty w oparciu o wskaźniki subiektywne oraz obiektywne. Pomimo obiecującej efektywności terapii ESW, której rezultaty opisane zostały, jak dotąd, w kilku badaniach pilotażowych, istnieje uzasadniona konieczność dalszej weryfikacji omawianej tematyki badawczej w aspekcie zastosowania klinicznego.

SŁOWA KLUCZOWE: fala uderzeniowa, poudarowa spastyczność, hipertonia mięśniowa, fizjoterapia, neurorehabilitacja, przegląd piśmiennictwa

ABSTRACT

Extracorporeal shock wave (ESW) is a physical factor, of which the clinical use is observed in a wide range of disorders, particularly musculoskeletal dysfunctions. Recently, one can observe that the list of indications for ESW treatment is continuously growing and adapting the increasingly different systemic diseases in terms of etiology and pathomechanism. Nevertheless, it should be remembered that the potential biological mechanisms of ESW stimulation conditioning advantageous and desirable therapeutic effects are not clearly explained. In the world of science is the lack of irrefutable evidence, supported by advanced research in the field of observation and recording biophysical mechanisms under the influence of ESW stimulation in a number of neurological disorders, especially in patients after stroke suffer from the damage of upper motor neuron (UMN). The aim of this paper is to provide an overview of current research reports evaluating the efficacy and safety of ESW in reducing a post-stroke spasticity of limbs and recover a motor functions in stroke patients. A number of 8 research articles were qualified into review, only in English, which appeared in the years 2005 – 2015. The following summary includes a total group of 83 patients with spasticity of the lower limbs and 79 in the upper limbs. Review of scientific reports were based on international medical databases. All classified papers were characterized in detail, taking into account the methodology of research, patient characteristics, establish treatment parameters, as well as the results obtained on the basis of subjective and objective indicators. Despite a promising effectiveness of ESW therapy, the results of which have been described so far in several pilot studies, there is a legitimate need for further verification of this subject of research in terms of clinical application.

KEY WORDS: shock waves, post-stroke spasticity, muscles' hypertonia, physiotherapy, neurorehabilitation, literature review

WPROWADZENIE

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – *World Health Organization*) udar mózgu jest drugim pod względem śmiertelności zespołem chorobowym dotyczącym osób będących w wieku 60 lat oraz starszych, a zachorowalność na udary rośnie [1]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych incydent udaru mózgu ma miejsce co 45 sekund. Rocznie na całym świecie na udary zapada około 15 milionów ludzi, a niektóre dane wskazują nawet na prawie 17 milionów, z czego aż dla 5 milionów udar kończy się zgonem, natomiast dla kolejnych 5 milionów wiąże się on z trwałą niesprawnością, obejmującą pośrednio rodziny chorych, a także całe społeczeństwo [2]. Warto zaznaczyć, że udary zdarzają się w każdym wieku, nawet u osób młodych poniżej 25. roku życia, jak również wśród dzieci. Niemniej jednak zaobserwowano, że ryzyko powstania udaru wzrasta więcej niż dwukrotnie u ludzi po ukończeniu 55 lat, aż 88% wszystkich udarów mózgu dotyczy osób powyżej 65. roku życia, natomiast 74,5% występuje powyżej 75. roku życia [3].

Funkcja kończyny górnej po udarze mózgu zaburzona jest u 70–80% pacjentów w ostrej fazie oraz u 40% pacjentów w fazie przewlekłej. Dochodzi do ograniczenia świadomych, skoordynowanych i precyzyjnych czynności ruchowych, jak również istotnego pogorszenia ogólnego poziomu aktywności dnia codziennego (ADL – *Activities of Daily Living*) oraz partycypacji w społeczeństwie, co skutkuje negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów, jak również ich rodzin (QoL – *Quality of Life*) [4]. Ponadto obserwowane są procesy nieodwracalnej degeneracji układu mięśniowego oraz kostnego o charakterze zmian reologicznych i metabolicznych, obejmujące także struktury sąsiadujące. Zaliczyć do nich można miopięń oraz sarkopenię, deformacje kostno–stawowe, jak również zwłóknienia, atrofię i spastyczność mięśni [5].

PROBLEMATYKA POUДАРOWEJ SPASTYCZNOŚCI

Porażenie spastyczne mięśni dotyczy szczególnie pacjentów po udarze niedokrwiennym (ICS – *Ischemic Cerebral Stroke*) i krwotocznym mózgu (HCS – *Hemorrhagic Cerebral Stroke*), epizodach traumatologicznych czaszkowo–mózgowych (TBI – *Traumatic Brain Injury*) oraz uszkodzeniach rdzenia kręgowego (SCI – *Spinal Cord Injury*), jak również osób chorujących na porażenie mózgowe (CP – *Cerebral Palsy*), czy też procesy demielinizacyjne neuronów ośrodkowych w przebiegu stwardnienia rozsianego (MS – *Multiple Sclerosis*) [11]. Na uwagę zasługuje fakt, iż powstanie i progresja spastyczności mogą być uwarunkowane szeregiem czynników, takich jak zmiany strukturalne włókien mięśniowych i ścięgowych wraz ze zmianami mechanicznymi, czy morfologicznymi elementów wewnątrzkomórkowych i zewnątrzkomórkowych [8].

Patomechanizm powstawania spastyczności mięśniowej stał się przedmiotem licznych badań. Eksperymenty wykonywane w obrębie różnego typu form porażenia spastycznego wykazały nieprawidłowości na przebiegu wielu

drog rdzenia kręgowego, odpowiadających pierwotnie za kontrolę przewodnictwa motoneuronów. Niestety, pomimo wysoce zaawansowanych prac naukowych, patofizjologiczne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój spastyczności pozostają wciąż w dużej mierze nieznane [9].

Większość dotychczasowych badań nie wykazała zależności pomiędzy cechami charakteryzującymi zjawisko spastyczności a dysfunkcją dającą zakłócenia na poziomie dróg rdzenia kręgowego [10]. Aktualne teorie poruszają także aspekty nadwrażliwości układów regulujących napięcie mięśniowe, skierowanych na mediatory rdzenia powiązane z rosnącą liczbą kolaterali włókien w korzeniach grzbietowych rdzenia kręgowego, jak również powstawaniem dodatkowych synaps w motoneuronach i interneuronach [11].

Do pozytywnych i wygórowanych objawów uszkodzenia UMN przyczyniają się również procesy eferentne, które powszechnie określane są mianem spastycznej dystonii lub nadaktywności mięśniowej [12, 13]. Spastyczność obejmuje mięśnie posturalne (antygravitacyjne), prowadząc do charakterystycznego ustawienia kończyny górnej w synergii zgięciowej, w przeciwieństwie do wyprostnego ustawienia kończyny dolnej u pacjentów z hemiplegią (tzw. sylwetka Wenickiego-Manna). Szczegółowy wzorzec porażenia spastycznego kończyny górnej dotyczy w części dystalnej mięśni zginaczy (ręka i przedramię), w części bliższej obejmuje natomiast dodatkowo mięśnie przywodziciele i rotatory wewnętrzne (ramię) [14].

Dla porażenia spastycznego mięśni typowe są także zaburzenia, takie jak: kloniczne mimowolne skurcze włókien mięśniowych, objawy patologiczne z grupy objawów Babińskiego, zaburzenie czucia głębokiego w tym propriocepcji, zmęczenie i osłabienie mięśni, utrata płynności i celowości ruchu oraz jego wolicjonalnej kontroli, obecność reakcji stowarzyszonych (AR – *Associated Reaction*) w formie synkinezy uwidocznionej w postaci wzmożonej spastyczności pod wpływem bodźców zewnętrznych, jak również typowy objaw szczykowy polegający na nagłym ustąpieniu oporu w trakcie próby rozciągania danego mięśnia [15].

Dynamika pojawiania się spastyczności kończyny górnej dotyczy początkowo mięśni zginaczy stawu łokciowego, a następnie rozwija się na poziomie mięśni zginaczy nadgarstka i palców. W badaniu elektromiograficznym wykazano, że największy przyrost spastyczności ma miejsce między 1. a 3. miesiącem po wystąpieniu udaru, a późniejsze procesy mają charakter wewnętrznych i utrwalonych zmian strukturalnych. Zaobserwowano, iż przebiecie pierwszego udaru mózgu u 19–39% pacjentów wiąże się z występowaniem spastyczności, odpowiednio po 3 i 12 miesiącach od incydentu [16].

Przy opracowywaniu algorytmów postępowania i standardów leczenia pacjentów z utrwaloną spastycznością poudarową konieczne należy uwzględnić aspekt ekonomiczny oraz racjonalne minimalizowanie nakładów finansowych poprzez wprowadzanie efektywniejszych, w ujęciu długoterminowym, form terapii przekładających się na skrócenie okresu rehabilitacji i hospitalizacji [17, 18]. Do ciekawych i nowatorskich metod fizykalnego

Tabela 1. Elementarne różnice dotyczące specyfikacji fali fESW oraz rESW.

Specyfikacja	fESW	rESW
Typ generatora ESW	elektromagnetyczny, elektrohydrauliczny, piezoelektryczny	pneumatyczny (balistyczny)
Podtyp fali ESW	niezogniskowana (planarna)	nie dotyczy
Poziom EFD fali ESW	0,01 – 1,50 mJ/mm ² (wysoki)	0,01 – 0,50 mJ/mm ² (niski)
Szybkość narastania impulsu	nagle (szybko)	stopniowo (wolno)
Szczytowa wartość impulsu (bary)	100 – 1000 barów	1 – 10 barów
Szczytowa wartość impulsu (MPa)	10 – 100 MPa	0,1 – 1 MPa
Propagacja wiązki (głębokość)	skupiona (0 – 12 cm)	rozproszona (0 – 5 cm)
Najwyższe wartości EFD (obszar)	obszar ogniska (mniejszy)	końcówka generatora (większy)
Ilość sesji zabiegowych	1 – 3 zabiegi	3 – 5 zabiegów
Poziom efektów (precyzja)	komórki i tkanki (wyższa)	tkanki (niższa)
Typowe obszary zastosowań	ortopedyczne, urologiczne, kardiologiczne, dermatologiczne	ortopedyczne (mięśniowo-szkieletowe)
Tolerancja na ból	większa	mniejsza
Podaż środków analgetycznych	zalecana	nie dotyczy
Ryzyko efektów ubocznych	podwyższone	znikome
Eksploatacja (hałas)	łatwa i szybka (wyższy)	łatwa i szybka (niższy)
Rozmiar urządzeń (cena)	większe i stacjonarne (wyższa)	mniejsze i mobilne (niższa)

leczenia spastyczności zaliczyć można zabiegi w oparciu o zastosowanie zewnątrzustrojowej fali uderzeniowej (ESW – *Extracorporeal Shock Wave*).

PODSTAWY BIOFIZYCZNE I GENERATORY ESW

Stymulacja ESW definiowana jest jako sekwencja wysokoenergetycznych, dwufazowych impulsów akustycznych, które generują krótkotrwałe zaburzenia ciśnienia mechanicznego charakteryzujące się nagłą propagacją w przestrzeni trójwymiarowej. Powyżej opisane zjawisko powiązane jest z nagłym wzrostem ciśnienia aplikowanego bezpośrednio do tkanek w trakcie zabiegu, bez efektu ich trwałego uszkodzenia [19]. Podstawowo rozróżnia się dwa typy fali ESW, które są odmienne pod względem propagacji energii akustycznej, kształtu wiązki, a także jej właściwości biofizycznych.

Fala zogniskowana (fESW – *focused ESW*) początkowo wykorzystywana była w formie urządzeń do litotrypsji (ESWL – *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy*) stosowanej do dnia dzisiejszego w urologii jako nieinwazyjny zabieg kruszenia kamieni układu moczowego [20]. fESW generowana jest metodą elektromagnetyczną, elektrohydrauliczną lub piezoelektryczną, a jej ciśnienie rośnie gwałtownie w czasie poniżej 10 ns, dochodząc do poziomu 100–1000 barów (10–100 MPa), przez co absorbowane jest na głębokości do 12 cm. Wiązka fESW cechuje się skupionym kształtem oraz typowym ogniskiem, tj. miejscem o największym zagęszczeniu energii w obrębie relatywnie małej powierzchni, zlokalizowanym na głębokości około 6 cm [21].

Fala radialna (rESW – *radial ESW*) z kolei generowana jest metodą pneumatyczną (balistyczną) dzięki urządzeniom

wytwarzającym sprężone powietrze, które wprawia w ruch specjalny pocisk umieszczony wewnątrz aplikatora rESW. Pocisk ten przyspieszając uderza w głowicę, co powoduje transformację energii kinetycznej w falę uderzeniową, dostarczaną bezpośrednio do wnętrza tkanek. rESW charakteryzuje się wolno narastającym ciśnieniem w czasie do 5 μ s, sięgającym rzędu 1–10 barów (0,1–1 MPa) i absorbowanym na głębokości do 3 cm z typowo rozproszonym (nieskoncentrowanym) kształtem wiązki. Potencjalne korzyści zastosowania rESW w porównaniu do fESW wynikają z mniejszej bolesności w trakcie zabiegu, braku potrzeby aplikowania środków analgetycznych oraz zredukowanego ryzyka wystąpienia niepożądanych efektów ubocznych [22]. W Tabeli 1 przedstawiono najważniejsze różnice pomiędzy obydwojema rodzajami fali ESW.

Poszczególne typy ESW zostały zróżnicowane ze względu na poziom energii dostarczonej w trakcie pojedynczego uderzenia, tj. gęstości strumienia energii (EFD – *Energy Flux Density*). Dawki niskoenergetyczne do potrzeb fizjoterapii mieszczą się w przedziale 0,01–0,12 mJ/mm², z kolei wysokoenergetyczne sięgają wartości 0,2–0,4 mJ/mm² [23]. Zabiegi oparte na dawkach z zakresu niskoenergetycznego są bezbolesne i z reguły nie wymagają zastosowania środków lokalnie znieczulających (LAA – *Local Anaesthetic Agents*). Niemniej jednak konieczne jest tu zachowanie środków ostrożności i przestrzeganie zasad bezpieczeństwa, jak również wnikliwe obserwowanie możliwości pojawienia się efektów niepożądanych, takich jak: krwawienia, wybroczyny, krwiaki, czy też silny ból. W tym miejscu zaznaczyć należy, iż w uzasadnionych przypadkach, tj.: obniżonego progu subiektywnego odczuwania bodźców bólowych i słabej tolerancji pacjenta na zabieg ESW, możliwe jest rozważenie aplikacja LLA [24].

Tabela II. Przegląd dowodów naukowych z zestawieniem metodyki oraz rezultatów leczenia z użyciem stymulacji ESW na poziomie wybranych mięśni kończyny dolnej po udarze mózgu.

	Moon i wsp. 2013	Sohn i wsp. 2011	Kim i wsp. 2015	Santamato i wsp. 2014
N pacjentów włączonych	30	20	10	23
N pacjentów w gr. ESW i kontrolnej	30 (I + II etap)	10 10	10 brak kontrolnej	23 brak kontrolnej
Średni wiek w gr. ESW i kontrolnej (I.)	52,6 ± 14,9	44,9 ± 11,3 25,8 ± 3,1	64,1 ± 4,01 brak kontrolnej	57,6 ± 10,8 brak kontrolnej
Płeć pacjentów w gr. ESW i kontrolnej	13 K / 17 M	6 K / 4 M 4 K / 6 M	5 K / 5 M brak kontrolnej	8 K / 15 M brak kontrolnej
Leczenie w gr. ESW i kontrolnej	aktywna ESW placebo ESW	aktywna ESW placebo ESW	aktywna ESW brak kontrolnej	aktywna ESW brak kontrolnej
Mięśnie poddane stymulacji ESW	brzuchaty łydki (obydwa brzuszce)	brzuchaty łydki (brzusiec przyśrodkowy)	brzuchaty łydki (brzusiec przyśrodkowy)	brzuchaty łydki (obydwa brzuszce) + płaszczkowaty
Rodzaj generatora / typ wiązki ESW	PE / zogniskowana	EH / zogniskowana	pneumatyczna / radialna	EM / zogniskowana
Parametry ESW	$n_s = 1500$; EFD = 0,089 mJ/mm ² ; f = 4 Hz, P = nie określono	$n_s = 1500$; EFD = 0,10 mJ/mm ² ; P i f = nie określono	$n_s = 1500$; EFD = 0,089 mJ/mm ² ; f = 4 Hz, P = nie określono	$n_s = 1500$; EFD = 0,10 mJ/mm ² ; P i f = nie określono
Czas trwania leczenia ESW	1 x placebo ESW (I etap), tydzień przerwy między, 3 x aktywna ESW (II etap)	pojedyncza sesja zabiegowa	1 x w tygodniu przez okres 3 tygodni (3 zabiegi)	pojedyncza sesja zabiegowa
Wyniki leczenia ESW	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS ($p < 0,05$); - poprawa parametrów PET i TTA w badaniach izokinetycznych ($p < 0,05$); - brak znaczących zmian poziomu niedowładu w ocenie FMS ($p > 0,05$); - brak istotnej poprawy biernego zakresu ruchu ($p > 0,05$)	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS ($p < 0,05$); - brak znaczących zmian na poziomie parametrów w badaniach nEMG ($p > 0,05$)	- zmniejszenie spastyczności w badaniu MMG ($p < 0,001$); - istotna redukcja dolegliwości bólowych w ocenie VAS ($p < 0,001$); - znamienne usprawnienie zdolności chodu w ocenie FGA ($p < 0,001$); - zmniejszenie grubości powięzi podszwowej ($p < 0,001$)	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS ($p < 0,01$ lub $p < 0,05$); - znamienna poprawa biernego zakresu ruchu ($p < 0,01$ lub $p < 0,05$)

Objaśnienie skrótów: ESW – zewnątrzustrojowa fala uderzeniowa (ang.: Extracorporeal Shock Wave); K – grupa kontrolna; N – ilość/liczba; K – kobieta; M – mężczyzna; l. – lata; m. – miesiące; IF – współczynnik wpływu (ang.: Impact Factor); n_s – liczba uderzeń; EFD – gęstość strumienia energii (ang.: Energy Flux Density); P – ciśnienie (ang.: pressure); f – częstotliwość (ang.: frequency); EM – elektromagnetyczna; EH – elektrohydrauliczna; PE – piezoelektryczna; MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha (ang.: Modified Ashworth Scale); PET – ekscentryczny moment siły (ang.: Peak Eccentric Torque); TTA – progowy moment kątowy (ang.: Torque Threshold Angle); FMS – stopnie niedowładu kończyny w skali Fugl-Meyera (ang.: Fugl-Meyer Scale); nEMG – elektromiografia igłowa (ang.: needle Electromyography); MMG – mechanomiografia (ang.: Mechanomyography); FGA – funkcjonalna ocena chodu (ang.: Functional Gait Assessment); CCT – kliniczne badanie kontrolowane (ang.: Controlled Clinical Trial); PCT – prospective badanie kliniczne (ang.: Prospective Clinical Trial); CO – badanie krzyżowe (ang.: Cross Over); OL – badanie otwarte (ang.: Open Label); FU – ocena długoterminowa (ang.: Follow-Up); ICS – udar niedokrwieny (ang.: Ischemic Cerebral Stroke); HCS – udar krwotoczny (ang.: Hemorrhagic Cerebral Stroke).

POTENCJALNY MECHANIZM BIOLOGICZNY I LECZNICZY ESW

Potencjalny mechanizm leczniczy ESW przemawiający za bezpieczeństwem i skutecznością stosowania w schorzeniach mięśniowo-szkieletowych wydaje się być dobrze po-

znany. W oparciu o badania eksperymentalne prowadzone na materiale zwierzęcym wynika, iż ESW sprzyja aktywacji pozytywnych reakcji molekularnych oraz immunochemicznych, ukierunkowanych na poprawę mikrokrążenia krwi, aktywację odpowiedzi przeciwzapalnej, jak również

wzrost wydajności procesu regeneracji tkankowej. Przy identyfikacji mechanizmów biologicznych ESW na poziomie mikrokrążenia krwi uzyskano korzystne rezultaty badań eksperymentalnych, potwierdzających przyspieszenie angiogenezy oraz wzrost liczby leukocytów u myszy z ranami oparzeniowymi [25, 26]. Zaobserwowano, że już pojedyncza sesja ESW prowadzi do ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS – *Endothelial Nitric Oxide Synthase*) i wytworzenia nowych naczyń krwionośnych w procesie neowaskularyzacji, jako efekt aktywacji czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*) [27].

Stosunkowo niewielka liczba opublikowanych dotychczas prac obejmowała eksperymenty badające mechanizmy terapii ESW dotyczące właściwości neuronalnej syntazy tlenu azotu (nNOS – *Neuronal Nitric Oxide Synthase*), której ekspresja odbywa się na poziomie neuronów centralnych i obwodowych, odpowiadając za plastyczność synaptyczną CNS, a także tworzenie nowych połączeń w obwodowym układzie nerwowym [28]. Niektórzy badacze w oparciu o eksperymenty na modelu zwierzęcym donoszą o regeneracyjnych właściwościach ESW odznaczających się wyraźnym wzrostem tempa regeneracji aksonalnej. Zachodzi ona w rezultacie częściowo destrukcyjnego wpływu ESW skutkującego usunięciem pierwotnie zdegenerowanych aksonów i następnym uzyskaniem większej pojemności dla powstawania nowych aksonów [30].

Fakt traumatyzującego oddziaływania fali ESW jest jednak w pewien sposób kontrolowany i prowadzić może jedynie do przejściowego zaburzenia przewodnictwa nerwowo na poziomie płytki nerwowo-mięśniowej w wyniku odwracalnego uszkodzenia receptorów acetylocholinowych [31], jak również zjawiska odwracalnej odcinkowej demielinizacji włókien bez istotnie negatywnego wpływu na ich funkcjonowanie [32]. Ponadto zaobserwowano, że zabiegi ESW są efektywne w usprawnieniu funkcji nerwów obwodowych, jak również wpływają pozytywnie na profilaktykę atrofi związanej z odnerwieniem [33]. W badaniu klinicznym z użyciem metod elektroneurograficznych oraz przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS – *Transcranial Magnetic Stimulation*) w ocenie interwencji ESW zarejestrowano brak niepożądanych krótko- i długoterminowych efektów analizowanych parametrów, takich jak szybkość sensorycznego i motorycznego przewodnictwa nerwów obwodowych, a także centralnego przewodnictwa w obrębie motoneuronów [34].

DOTYCHCZASOWA SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ESW

Efektywne, a także bezpieczne wykorzystanie ESW w codziennej praktyce klinicznej w przypadku szerokiej gamy dysfunkcji narządu ruchu, tj. schorzeń kostno-stawowych oraz mięśniowo-powięziowo-więzadłowych, zostało potwierdzone licznymi badaniami naukowymi o wysokim stopniu wiarygodności danych, z uwzględnieniem metaanaliz oraz przeglądów systemowych [35]. Ponadto kliniczne aplikacje ESW zaczynają obejmować różnorodne

schorzenia układowe i ogólnoustrojowe [36, 37].

Lista uzasadnionych wskazań chorobowych do aplikacji ESW, jak również obszarów badań naukowych, stale rośnie i obejmuje swym zasięgiem coraz to bardziej odmienne patologie, w tym poudarową spastyczność mięśni, jak również hipertonię mięśniową w przebiegu CP oraz MS. Podkreślić należy, iż aktualnie dostępne są również 4 prace opisujące możliwości efektywnego i bezpiecznego zastosowania stymulacji ESW w redukcji spastycznej hipertonii mięśniowej w przebiegu mózgowego porażenia, gdzie łącznie przeanalizowano rezultaty dla 101 pacjentów [38–41]. Wyodrębnić można także jedyną dostępną pracę opublikowaną na łamach prestiżowego periodyku *Multiple Sclerosis Journal* w 2014 roku autorstwa włoskiego zespołu badaczy Marinelli i wsp. [42] traktującą o wynikach pilotażowych badań nad efektywnością stymulacji rESW w redukcji bólu oraz spastyczności mięśni kończyny dolnej wśród 34 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

ESW W SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY DOLNEJ (TAB. II)

Moon i wsp. [43] do swojego klinicznego badania CO bez losowej alokacji (OL – *Open Label Study*) włączyli 30 pacjentów (średni wiek $52,6 \pm 14,9$ roku), w tym 13 kobiet oraz 17 mężczyzn. Grupa 16 osób przebyła IC, z kolei 14 uczestników przebyło HCS (średni czas od epizodu udaru $2,5 \pm 1,5$ miesiąca). Początkowo wszyscy pacjenci poddani zostali jednorazowej interwencji placebo ESW metodą kontaktową bez aplikacji fali fESW z zachowaniem typowego dźwięku (I etap). Kolejno miał miejsce jednotygodniowy okres wypłukania efektów poprzedniego etapu, typowy dla badań CO. Ostatecznie pacjenci poddani zostali trzem aktywnym interwencjom fESW prowadzonym raz w tygodniu przez okres 3 tygodni (II etap). Zastosowano elektromagnetyczne urządzenie fESWT w obrębie obydwu brzusców mięśnia brzuchatego łydki. Zastosowano liczbę 1500 uderzeń, EFD równą $0,089 \text{ mJ/mm}^2$ i częstotliwość rzędu 4 Hz. Punkty pomiarowe obejmowały moment bezpośrednio przed zakończeniem i po zakończeniu zarówno etapu I, jak i II. Ponadto ocena efektów odległych obejmowała punkty pomiarowe jedynie dla etapu II po upływie 1 i 4 tygodni od zakończeniu interwencji aktywnej fESW. Badacze zaobserwowali brak jakichkolwiek zmian istotnych statystycznie po zakończeniu interwencji pozorowanej ESW ($p > 0,05$). Natomiast po wykonaniu serii 3 stymulacji aktywnych odnotowany został znamieny statystycznie spadek poziomu spastyczności w ocenie MAS utrzymujący się do 1 tygodnia ($p < 0,05$). Zanotowana została poprawa parametrów ekscentrycznego momentu siły (PET – *Peak Eccentric Torque*) oraz progowego momentu kątownego (TTA – *Torque Threshold Angle*) w badaniach izokinetycznych ($p < 0,05$). Nie zauważono znamiennych statystycznie zmian poziomu niedowładu kończyny w ocenie FMS ($p > 0,05$), jak również nie wykazano poprawy pROM ($p > 0,05$). Podczas wykonywania serii zabiegów fESW nie zastosowano znieczulenia miejscowego, a po zakończeniu badań nie odnotowano efektów niepożądanych. Autorzy wnioskuje o korzystnych

Tabela III. Przegląd dowodów naukowych z zestawieniem metodyki oraz rezultatów leczenia z użyciem stymulacji ESW na poziomie wybranych mięśni kończyny górnej po udarze mózgu.

	Santamato i wsp. 2013	Daliri i wsp. 2015	Manganotti i Amelio 2005	Troncati i wsp. 2015
N pacjentów włączonych	32	15	20	12
N pacjentów w gr. ESW i kontrolnej	16 16	15 (I + II etap)	20 (I + II etap)	12 brak kontrolnej
Średni wiek w gr. ESW i kontrolnej (l.)	64,4 ± 6,09 63,1 ± 7,03	54,4 ± 9,4	63,0 (38 ÷ 76)	68,0 (34 ÷ 86) brak kontrolnej
Płeć pacjentów w gr. ESW i kontrolnej	9 K / 7 M 10 K / 6 M	3 K / 12 M	9 K / 11 M	1 K / 11M brak kontrolnej
Leczenie w gr. ESW i kontrolnej	BTX + ESW BTX + ES	aktywna ESW placebo ESW	aktywna ESW placebo ESW	aktywna ESW brak kontrolnej
Mięśnie poddane stymulacji ESW	zginacze powierzchowne palców	zginacze nadgarstka	zginacze nadgarstka + międzykostne	zginacze nadgarstka + międzykostne
Rodzaj generatora / typ wiązki ESW	EM / zogniskowana	pneumatyczna / radialna	EM / zogniskowana	EM / zogniskowana
Parametry ESW	n _s = 2000; EFD = 0,03 mJ/mm ² ; P = 1,5 Bara; f = 4 Hz	n _s = 1500; EFD = 0,03 mJ/mm ² ; P = 1,5 Bara; f = 4 Hz	n _s = 1500+3200; EFD = 0,03 mJ/mm ² ; P = 1,5 Bara; f = nie określono	n _s = 1600+3200; EFD = 0,08+0,10 mJ/mm ² ; P i f = nie określono
Czas trwania leczenia ESW	1 x dziennie przez okres 5 dni (5 zabiegów)	1 x placebo ESW (I etap), tydzień przerwy między, 1 x aktywna ESW (II etap)	1 x placebo ESW (I etap), tydzień przerwy między, 1x aktywna ESW (II etap)	1 x w tygodniu przez okres 2 tygodni (2 zabiegi)
Wyniki leczenia ESW	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS (<i>p</i> <0,05); - redukcja częstości skurczów w ocenie SFS (<i>p</i> <0,05); - obniżenie dolegliwości bólowych w ocenie VAS (<i>p</i> <0,05)	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS (<i>p</i> <0,05); - poprawa wskaźników w badaniach nEMG (<i>p</i> <0,05); - brak znaczących zmian stopnia niedowładu w ocenie BRS (<i>p</i> >0,05)	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS (<i>p</i> <0,001); - poprawa biernego zakresu ruchu (<i>p</i> <0,001); - brak istotnych zmian wskaźników w badaniach nEMG (<i>p</i> >0,001)	- zmniejszenie spastyczności w ocenie MAS (<i>p</i> <0,05); - redukcja poziomu niedowładu w ocenie FMS (<i>p</i> >0,05); - brak znaczących zmian stopnia bólu w ocenie VAS (<i>p</i> >0,05)

Objaśnienie skrótów: ESW – zewnątrzustrojowa fala uderzeniowa (ang.: Extracorporeal Shock Wave); K – grupa kontrolna; N – ilość/liczba; K – kobieta; M – mężczyzna; l. – lata; m. – miesiące; IF – współczynnik wpływu (ang.: Impact Factor); n_s – liczba uderzeń; EFD – gęstość strumienia energii (ang.: Energy Flux Density); P – ciśnienie (ang.: pressure); f – częstotliwość (ang.: frequency); EM – elektromagnetyczna; MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha (ang.: Modified Ashworth Scale); SFS – skala częstości skurczów (ang.: Spasm Frequency Scale); VAS – wizualno-analogowa skala bólu (ang.: Visual Analogue Scale); nEMG – elektromiografia igłowa (ang.: needle Electromyography); BRS – stopnie niedowładu kończyny w skali Brunnstrom (ang.: Brunnstrom Recovery Stage); FMS – stopnie niedowładu kończyny w skali Fugl-Meyera (ang.: Fugl-Meyer Scale); BNTX – neurotoksyna botulinowa (ang.: Botulinum Neurotoxin); ES – elektrostymulacja (ang.: Electric Stimulation); RCT – randomizowane badanie kontrolowane (ang.: Randomized Controlled Trial); CCT – kliniczne badanie kontrolowane (ang.: Controlled Clinical Trial); CCR – kliniczne opis przypadków (ang.: Clinical Case Report); DB – podwójne zaślepienie (ang.: Double-Blind); SB – pojedyncze zaślepienie (ang.: Single-Blind); CO – badanie krzyżowe (ang.: Cross Over); FU – ocena długoterminowa (ang.: Follow-Up); ICS – udar niedokrwienny (ang.: Ischemic Cerebral Stroke); HCS – udar krwotoczny (ang.: Hemorrhagic Cerebral Stroke).

rezultatach oddziaływania fESW, wskazując jednocześnie na krótkoterminowe rezultaty lecznicze.

W kolejnym kontrolowanym badaniu OL z 2011 roku, grupa koreańskich naukowców Sohn i wsp. [44] włączyli 20 uczestników, których w sposób celowy ułożono w grupie

leczzonej aktywną stymulacją (n=10; 2 pacjentów po ICS i 8 po HCS w średnim wieku 44,9 ± 11,3 roku) oraz w grupie poddanej stymulacji placebo (n=10; zdrowi ochotnicy w średnim wieku 25,8 ± 3,1 roku). Stymulacji poddano brzuszec przyśrodkowy mięśnia brzuchatego łydki, gdzie

zastosowano pojedynczą interwencję fESW z liczbą 1500 uderzeń, EFD równą $0,10 \text{ mJ/mm}^2$ i częstotliwością rzędu 4 Hz. Autorzy nie podjęli się oceny długoterminowej FU, a porównania obejmowały moment bezpośrednio przed zakończeniem oraz tuż po zakończeniu odpowiedniej dla danej grupy stymulacji ESW. Po zakończeniu badań odnotowano istotny statystycznie spadek spastyczności MAS w grupie leczonej aktywną interwencją z poziomu $2,67 \pm 1,15$ do $1,22 \pm 1,03$ ($p < 0,05$). Jednakże w analizach z użyciem igłowej elektromiografii (nEMG – *needle Electromyography*) nie zarejestrowano różnic na poziomie wszystkich badanych parametrów ($p > 0,05$), przez co próba wyjaśnienia antyspastycznego mechanizmu oddziaływania ESW nie została w pełni wyjaśniona. Mankamentem pracy jest porównywanie wyników z grupą osób zdrowych, bez obecności porażenia spastycznego. W tym przypadku nie został określony fakt ewentualnego zastosowania środków znieczulających, jak również nie przedstawiono informacji o występowaniu efektów niepożądanych w wyniku stymulacji ESW.

Z kolei zespół koreańskich badaczy pod przewodnictwem Kim [45] przeprowadził prospektywne badanie kliniczne bez udziału grupy kontrolnej, którego wyniki ukazały się w 2015 roku na łamach czasopisma *Journal of Physical Therapy Science*. Badaniem objęto skromną grupę 10 pacjentów (5 kobiet i 5 mężczyzn) w średnim wieku $64,1 \pm 4,01$ roku oraz ze średnim czasem od epizodu udarowego rzędu $17,6 \pm 2,36$ miesiąca (5 chorych po ICS i 5 po HCS). Wszyscy chorzy borykali się dodatkowo ze stanem zapalnym rozciągnięta podeszwy stopy. Zostali poddani aplikacji rESW z użyciem pneumatycznego urządzenia, która prowadzona była raz w tygodniu przez okres 3 tygodni (łącznie 3 zabiegi). Parametry zabiegów ESW obejmowały ilość 1500 impulsów o EFD równej $0,089 \text{ mJ/mm}^2$, i częstotliwości 4 Hz. Ocena efektów odległych FU wyznaczona została na 1,5 i 6 miesięcy od momentu finalizacji sesji zabiegowej ESW. Ostatecznie zanotowano szereg istotnych statystycznie pozytywnych rezultatów utrzymujących się do 6 miesięcy, takich jak: zmniejszenie spastyczności w badaniu mechanomiograficznym (MMG – *Mechanomyography*) z poziomu $4,10 \pm 0,13$ mm do $3,21 \pm 0,11$ mm ($p < 0,001$), redukcję dolegliwości bólowych w ocenie VAS ze stopnia $6,50 \pm 0,97$ do $3,80 \pm 0,78$ ($p < 0,001$); usprawnienie funkcjonalnej zdolności chodu (FGA – *Functional Gait Assessment*) z wartości $16,10 \pm 5,74$ punktu do $26,10 \pm 4,45$ punktu ($p < 0,001$) oraz zmniejszenie grubości powięzi podeszwy stopy z grubości $4,89 \pm 0,38$ mm do $3,92 \pm 0,28$ mm ($p < 0,001$). Badacze w momencie aplikacji rESW nie zastosowali znieczulenia miejscowego, a po zakończeniu badań nie odnotowali efektów niepożądanych.

W ostatnim dostępnym doniesieniu z 2014 roku, opisać warto pracę włoskich badaczy Santamato i wsp. [46], którzy podjęli się wykonania prospektywnego badania klinicznego bez udziału grupy kontrolnej. Do udziału w eksperymencie włączonych zostało 23 chorych (średni wiek $57,6 \pm 10,8$ roku), z czego 12 po przebyciu ICS oraz 11 po HCS (średni czas od epizodu $24,9 \pm 11,9$ miesiąca). Jednorazowej stymulacji aktywnej fESW przy użyciu generatora elektromagnetycznego poddany został w całości mięsień trójgłowy łydki. Parametry zabiegów fESW obejmowały

liczbę 1500 impulsów o EFD równej $0,10 \text{ mJ/mm}^2$, przy braku sprecyzowania częstotliwości zabiegu. Pomiaru bazowe zarejestrowane zostały bezpośrednio przed rozpoczęciem zabiegu (t_0). Oprócz punktu pomiarowego ustalonego na moment bezpośrednio po zakończeniu stymulacji (t_1), przeprowadzono ocenę efektów odległych FU po 1 miesiącu od zakończenia stymulacji (t_2). Główne rezultaty dotyczą istotnego statystycznie spadku spastyczności MAS w porównaniach między t_0 i t_1 ($p < 0,01$), t_1 i t_2 ($p < 0,05$) oraz t_0 i t_2 ($p < 0,05$); a także znamiennej statystycznie poprawy pROM zgięcia grzbietowego stopy w zestawieniu pomiędzy t_0 i t_1 ($p < 0,01$), t_1 i t_2 ($p < 0,01$) oraz t_0 i t_2 ($p < 0,05$). Jednakże brak grupy kontrolnej oraz zbyt mała ilość uczestników badań stanowią o poważnych ograniczeniach omawianej pracy. Zaznaczyć należy, iż naukowcy nie zastosowali znieczulenia miejscowego podczas sesji fESW, jednakże jako jedyni, spośród wszystkich opisywanych, zaobserwowali łagodną formę efektów niepożądanych, takich jak ból ($n=5$) oraz osłabienie kończyny ($n=2$), które to ustąpiły bezpowrotnie po upływie kilku dni.

ZASTOSOWANIE ESW W SPASTYCZNOŚCI KOŃCZYNY GÓRNEJ (TAB. III)

Santamato i wsp. [47] do swoich randomizowanych badań z podwójnym zaślepieniem zakwalifikowali 32 pacjentów po udarze mózgu, których losowo wcielono do grupy badanej ($n=16$) oraz grupy kontrolnej ($n=16$). W grupie badanej podczas każdej z 5 sesji zabiegowych prowadzonych raz dziennie (5 zabiegów) zastosowano fESWT w obrębie mięśni zginaczy powierzchownych palców. Parametry aplikacji obejmowały 2000 impulsów o gęstości strumienia energii (EFD – *Energy Flux Density*) równej $0,03 \text{ mJ/mm}^2$, ciśnieniu rzędu 1,5 Bara i częstotliwości 4 uderzeń na sekundę (Hz). W grupie kontrolnej natomiast przeprowadzono elektrostymulację (ES) mięśniową z użyciem elektrod powierzchniowych zlokalizowanych nad punktami motorycznymi mięśni zginaczy powierzchownych palców. Użyty został symetryczny i dwufazowy impuls o kształcie prostokątnym, o częstotliwości 5 Hz aplikowany przez 30 minut, dwa razy dziennie przez 5 dni (10 zabiegów). Leczeniem podstawowym w każdej z grup były iniekcje domięśniowe BNTX typu A. Punkty końcowe badań stanowiła analiza poziomu spastyczności MAS, częstości występowania skurczów (SFS – *Spasm Frequency Scale*), a także natężenia bólu w skali wizualno-analogowej (VAS – *Visual Analogue Scale*). Ocena efektów odległych obejmowała punkty pomiarowe w momencie 15, 30 oraz 90 dni po zakończeniu interwencji ESW w obydwu grupach. Przed rozpoczęciem właściwych pomiarów wykonana została analiza mocy testów statystycznych, zgodnie z którą próba 16 pacjentów w każdej grupie pozwoliła na osiągnięcie poziomu mocy $>80\%$ dla analizowanych parametrów przy ustaleniu poziomu ufności dla $\alpha=0,05$. Po zakończeniu badań zaobserwowano, iż w grupie leczonej ESW + BNTX ma miejsce istotny statystycznie spadek spastyczności w ocenie MAS do poziomu 1,37 po 15 dniach ($p=0,000$), 1,75 po 30 dniach ($p=0,0329$) oraz nieistotny statystycznie rzędu 1,58 po 90 dniach ($p=0,1536$); widocz-

na była także istotna redukcja częstości skurczów w ocenie SFS do poziomu 0,81 po 30 dniach ($p=0,000$) i rzędu 0,25 po upływie 90 dni ($p=0,0081$) od zakończenia leczenia; jak również wykazano znamienne zmniejszenie bólu w skali VAS do 1,94 po 30 dniach ($p=0,000$) oraz nieistotne statystycznie rzędu 1,87 po 90 dniach ($p=0,7876$). Z kolei wśród pacjentów leczonych ES + BNTX wykazano statystycznie istotny spadek spastyczności MAS do poziomu 2,37 po 15 dniach ($p=0,000$) oraz nieistotny statystycznie w pozostałych pomiarach rzędu 2,18 po 30 i 90 dniach ($p=0,0329$); widoczna była także znamienna redukcja częstości skurczów SFS do poziomu 1,5 po 30 dniach ($p=0,0030$) i nieistotny statystycznie rzędu 1,06 po upływie 90 dni ($p=0,1298$) od zakończenia leczenia; jak również wykazano zmniejszenie bólu VAS do 2,44 po 30 dniach ($p=0,000$) oraz nieistotne statystycznie rzędu 2,69 po 90 dniach ($p=0,4088$). Autorzy wnioskują, iż zabiegi ESW potęgują lecznicze działanie BNTX w stopniu istotnie większym od zabiegów ES. Warto zaznaczyć, iż w momencie trwania zabiegu nie zastosowano znieczulenia miejscowego, a po zakończeniu interwencji ESW nie odnotowano efektów ubocznych, co pokrywa się z obserwacjami autora niniejszej rozprawy.

W kolejnych, najnowszych badaniach z 2015 roku grupa naukowców pod kierownictwem Daliri i wsp. [48] przedstawiła rezultaty swojego badania klinicznego CO z pojedynczym zaślepieniem próby. Do badań zakwalifikowanych zostało 15 pacjentów (3 kobiety i 12 mężczyzn) w wieku $54,4 \pm 9,4$ roku, którzy stanowili grupę zarówno placebo, jak i leczoną. Na wstępie wszyscy chorzy poddani zostali jednorazowej interwencji pozorowanej ESW bez użycia jakichkolwiek bodźców leczniczych, z wykorzystaniem tego samego aparatu generującego jedynie dźwięk charakterystycznych uderzeń (I etap). Kolejno miał miejsce jednotygodniowy okres wypłukania efektów poprzedniego etapu (WOP – *Wash-Out Period*). Następnie pacjenci poddani zostali pojedynczej aktywnej interwencji ESW (II etap). Zastosowano pneumatyczne urządzenie rESWT w obrębie mięśni zginaczy nadgarstka FCR i FCU. Mięśnie poddane stymulacji oraz parametry aplikacji rESW były analogiczne, jak w przypadku niniejszej pracy obejmowały 1500 impulsów o EFD równej $0,03 \text{ mJ/mm}^2$, ciśnieniu rzędu 1,5 Bara i częstotliwości 4 uderzeń na sekundę (Hz). Ocena efektów odległych obejmowała punkty pomiarowe dla etapu I wyznaczone bezpośrednio po i 5 tygodni po zakończeniu pozorowanej interwencji rESW. Z kolei dla etapu II w momencie 1 i 5 tygodni od zakończeniu interwencji aktywnej rESW. Po finalizacji badań zanotowano brak jakichkolwiek efektów w rezultacie przeprowadzenia stymulacji pozorowanej ($p>0,05$). Stymulacja aktywna skutkowała istotnym statystycznie zmniejszeniem spastyczności w ocenie MAS ($p<0,05$) oraz znaczącą poprawą wskaźników pobudliwości α -motoneuronów w badaniach neurofizjologicznych z użyciem systemu elektromiografii igłowej (nEMG – *needle Electromyography*), które to utrzymywały się na istotnym poziomie aż do 5 tygodni ($p<0,05$). Niemniej jednak nie zarejestrowano znamiennych statystycznie zmian w ocenie stopnia niedowładu kończyny z użyciem skali Brunnstrom (BRS – *Brunnstrom Recovery Stage*) ($p>0,05$). Nie określono

także ewentualnej aplikacji środków analgetycznych, jak również nie zawarto informacji o występowaniu efektów niepożądanych w wyniku stymulacji ESW.

Zespół włoskich badaczy jako jeden z pierwszych opublikował wyniki swojego badania klinicznego CO z pojedynczym zaślepieniem próby w 2005 roku na łamach prestiżowego periodyku *Stroke* będącego pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA – *American Heart Association*) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego (ASA – *American Stroke Association*). Mangnotti i Amelio [49] do swoich badań włączyli 20 pacjentów, w tym 9 kobiet oraz 11 mężczyzn, w średnim wieku 63,0 lat. Grupa 15 chorych przebyła udar niedokrwienny mózgu (ICS – *Ischemic Cerebral Stroke*), natomiast 5 osób przeżyło epizod udaru krwotocznego (HCS – *Hemorrhagic Cerebral Stroke*). Początkowo wszyscy uczestnicy badań poddani zostali jednorazowej interwencji placebo ESW bez aplikacji fali fESW (I etap). Kolejno miał miejsce jednotygodniowy okres wypłukania efektów poprzedniego etapu, typowy dla badań krzyżowych. Ostatecznie pacjenci poddani zostali pojedynczej aktywnej interwencji fESW (II etap). Zastosowano elektromagnetyczne urządzenie fESWT w obrębie mięśni zginaczy nadgarstka (1500 uderzeń) oraz mięśni międzykostnych (3200 uderzeń po 800 na każdy mięsień). Pozostałe parametry to EFD równa $0,03 \text{ mJ/mm}^2$, ciśnienie rzędu 1,5 Bara bez określenia częstotliwości stymulacji. Ocena efektów odległych obejmowała punkty pomiarowe dla etapu I jedynie bezpośrednio po zakończeniu pozorowanej interwencji, z kolei dla etapu II miała miejsce w momencie 1, 4 i 12 tygodni od zakończeniu interwencji aktywnej fESW. Po zakończeniu badań odnotowano brak istotnych statystycznie zmian wszystkich ocenianych parametrów w wyniku interwencji placebo ESW ($p>0,05$). Z kolei po wykonaniu jednorazowej aplikacji aktywnej fESW zaobserwowano korzystne rezultaty pod postacią redukcji poziomu hipertonii mięśni zginaczy nadgarstka oraz palców ręki w ocenie MAS ($p<0,001$), jak również wykazano poprawę pROM nadgarstka w badaniu cyfrowym goniometrem ($p<0,001$). Zmiany te utrzymywały się na poziomie istotnym statystycznie do 4 tygodni po zakończeniu stymulacji ($p<0,001$), a w przypadku zginaczy palców nawet do 12 tygodni ($p<0,001$). Ponadto nie oznaczono znamiennych zmian w analizie wskaźników pobudliwości nerwów w badaniach neurofizjologicznych z użyciem systemu nEMG ($p>0,001$), co skłoniło autorów pracy do wnioskowania o braku szkodliwości ESW na płaszczyźnie odnerwienia. Warto podkreślić, iż w trakcie wykonywania zabiegu fESW nie zastosowano znieczulenia miejscowego, a po zakończeniu badań nie odnotowano efektów ubocznych.

W ostatnich dostępnych badaniach obejmujących aplikację ESW na poziomie mięśni kończyny górnej po udarze mózgu, Troncatii i wsp. [50] w 2015 roku zaprezentowali rezultaty swojego klinicznego opisu przypadków. Badaniem objęto 12 pacjentów, w tym 1 kobietę i 11 mężczyzn w średnim wieku 68,0 lat po przebyłym udarze mózgu (6 po ICS i 6 po HCS). Wszyscy uczestnicy badań poddani zostali 2 zabiegom prowadzonym raz w tygodniu z użyciem aparatu elektromagnetycznego generującego fESW. Apli-

kacją objęto mięśnie zginacze nadgarstka (1600 uderzeń z EFD równą $0,08 \text{ mJ/mm}^2$) oraz mięśnie międzykostne (3200 uderzeń po 800 na każdy z 4 mięśni z EFD równą $0,10 \text{ mJ/mm}^2$). Częstotliwość uderzeń nie została sprecyzowana. Pacjenci zarówno w trakcie zabiegów ESW, jak i podczas wykonywania pomiarów znajdowali się w pozycji siedzącej, co pokrywa się z metodyką zastosowaną przez autora niniejszej rozprawy. Ocenie poddany został poziom napięcia spastyczności mięśni rotatorów zewnętrznych ramienia, a także zginaczy łokcia, nadgarstka oraz palców ręki przy użyciu MAS. Przeanalizowano również poziom niedowładu kończyny za pomocą skali Fugl-Meyera (FMS – *Fugl-Meyer Scale*) oraz napięcie dolegliwości bólowych skalą VAS. Zmiany po terapii oceniano w następujących odstępach czasowych: bezpośrednio po 2 sesji zabiegowej (t_0), jaki 1 tydzień (t_1) oraz 3 (t_2) i 6 (t_3) miesięcy po zakończeniu 1 sesji zabiegowej. W rezultacie zanotowano istotną statystycznie redukcję spastyczności dla uwzględnionych w badaniu mięśni we wszystkich punktach pomiarowych ($p < 0,05$). Wyjątek stanowiły analizy FU (pomiar t_2 i t_3) dla stawu łokciowego ($p > 0,05$). Wykazano znamienne poprawę motoryki oraz pROM porażonego ramienia w ocenie FMS ($p < 0,05$) przy jednoczesnym braku zmian w poziomie bólu w analizie FU (pomiar t_2 i t_3). Ponadto nie odnotowano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy subiektywnym poziomem bólu VAS, a rezultatami pomiarów spastyczności MAS oraz niedowładu kończyny FMS ($p > 0,05$). W tym przypadku nie został określony fakt ewentualnego zastosowania środków znieczulających, jak również nie przedstawiono informacji o występowaniu efektów niepożądanych w wyniku stymulacji ESW. Podkreślić należy także bezdyskusyjne ograniczenia omawianej pracy w postaci nielicznej grupy badanych, braku grupy kontrolnej oraz niezastosowaniu interwencji pozorowanej.

PODSUMOWANIE

Problematyka dotycząca możliwości zastosowania zabiegów ESW, jako metody uzupełniającej proces kompleksowej fizjoterapii ukierunkowanej na redukcję hipertonii mięśniowej, jest w niewielkim stopniu zweryfikowana naukowo, zarówno w Polsce jak i na całym świecie. W piśmiennictwie na łamach periodyków sklasyfikowanych na interdyscyplinarnej liście czasopism naukowych przez Thomson Reuters (JCR – *Journal Citation Reports*) pojawiło się, jak dotąd, jedynie kilka doniesień w formie oryginalnych randomizowanych badań kontrolowanych (RCT – *Randomized Controlled Trial*). Zaznaczyć należy, iż większość z nich opublikowana została po 2010 roku, co jednoznacznie świadczy o bezsprzecznej nowatorskości omawianej tematyki, niemniej jednak wskazuje także na potrzebę dalszej weryfikacji empirycznej omawianego zagadnienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ*. 2014;45(1):315–353.
2. Mehndiratta P, Chapman Smith S, Worrall BB. Etiologic stroke subtypes: updated definition and efficient workup strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2015;17(1):357.
3. Alt Murphy M, Persson HC, Danielsson A, Broeren J, Lundgren-Nilsson A, Sunnerhagen KS. SALGOT – Stroke Arm Longitudinal study at the University of Gothenburg, prospective cohort study protocol. *BMC Neurol*. 2011;11:56.
4. Denno MS, Gillard PJ, Graham GD et al. Anxiety and depression associated with caregiver burden in caregivers of stroke survivors with spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1731–1736.
5. Hafer-Macko CE, Ryan AS, Ivey FM, Macko RF. Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies. *J Rehabil Res Dev*. 2008;45(2):261–272.
6. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):725–733.
7. Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno M-A, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: physiology, assessment and treatment. *Brain Inj*. 2013;27(10):1093–1105.
8. Foran JRH, Steinman S, Barash I, Chambers HG, Lieber RL. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(10):713–717.
9. Bhimani RH, Anderson LC, Henly SJ, Stoddard SA. Clinical measurement of limb spasticity in adults: state of the science. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. 2011;43(2):104–115.
10. Lamy J-C, Wargon I, Mazevet D, Ghanim Z, Pradat-Diehl P, Katz R. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. *Brain J Neurol*. 2009;132(3):734–748.
11. Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms - for the clinician. *Front Neurol*. 2010;1:149.
12. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*. 2013;81(3 Suppl 2):20–26.
13. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002;9(1):3–9.
14. Trompetto C, Marinelli L, Mori L et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation. *BioMed Res Int*. 2014;2014:354906.
15. Honaga K, Masakado Y, Oki T, Hirabara Y et al. Associated reaction and spasticity among patients with stroke. *Am J Phys Med*. 2007;86(8):656–661.
16. Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Upper-limb spasticity during the first year after stroke: stroke arm longitudinal study at the University of Gothenburg. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr*. 2014;93(10):884–896.
17. Brady BK, McGahan L, Skidmore B. Systematic review of economic evidence on stroke rehabilitation services. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(1):15–21.
18. Low RB, Qureshi AI, Low DC. Limits to international estimates of stroke costs. *Stroke J Cereb Circ*. 2010;41(2):201–202.
19. Qureshi AA, Ross KM, Ogawa R, Orgill DP. Shock wave therapy in wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(6):721–727.
20. Zhang W, Zhou T, Wu T et al. Retrograde Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy Versus Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Treatment of Lower Pole Renal Stones: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Endourol Endourol Soc*. 2015;29(7):745–759.
21. Foldager CB, Kearney C, Spector M. Clinical application of extracorporeal shock wave therapy in orthopedics: focused versus unfocused shock waves. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(10):1673–1680.
22. Gerdemeyer L, Frey C, Vester J et al. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. *Am J Sports Med*. 2008;36(11):2100–2109.

23. Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. *Br J Sports Med.* 2014;48(21):1538–1542.
24. Klonschinski T, Ament SJ, Schlereth T, Rompe JD, Birklein F. Application of local anesthesia inhibits effects of low-energy extracorporeal shock wave treatment (ESWT) on nociceptors. *Pain Med Malden Mass.* 2011;12(10):1532–1537.
25. Goertz O, Lauer H, Hirsch T et al. Extracorporeal shock waves improve angiogenesis after full thickness burn. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2012;38(7):1010–1018.
26. Mariotto S, de Prati AC, Cavalieri E, Amelio E, Marlinghaus E, Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem.* 2009;16(19):2366–2372.
27. Hayashi D, Kawakami K, Ito K et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy enhances skin wound healing in diabetic mice: a critical role of endothelial nitric oxide synthase. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):887–895.
28. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829–837.
29. Cossenza M, Socolato R, Portugal CC et al. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects. *Vitam Horm.* 2014;96:79–125.
30. Hausner T, Pajer K, Halat G et al. Improved rate of peripheral nerve regeneration induced by extracorporeal shock wave treatment in the rat. *Exp Neurol.* 2012;236(2):363–370.
31. Kenmoku T, Ochiai N, Ohtori S et al. Degeneration and recovery of the neuromuscular junction after application of extracorporeal shock wave therapy. *J Orthop Res.* 2012;30(10):1660–1665.
32. Wu Y-H, Liang H-W, Chen W-S, Lai J-S, Luh J-J, Chong F-C. Electrophysiological and functional effects of shock waves on the sciatic nerve of rats. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(10):1688–1696.
33. Lee J-H, Cho S-H. Effect of extracorporeal shock wave therapy on denervation atrophy and function caused by sciatic nerve injury. *J Phys Ther Sci.* 2013;25(9):1067–1069.
34. Manganotti P, Amelio E, Guerra C. Shock wave over hand muscles: a neurophysiological study on peripheral conduction nerves in normal subjects. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012;2(2):104–107.
35. Dymarek R, Bidzińska G, Zwierzchowski K, Słupska L, Ptaszkowski K, Halski T. [Evaluation of the effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in selected musculoskeletal system disorders of the inflammatory etiology - a critical review of the literature]. *Wiad Lek.* 2015;68(2):183–192.
36. Bae H, Kim HJ. Clinical outcomes of extracorporeal shock wave therapy in patients with secondary lymphedema: a pilot study. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(2):229–234.
37. Yang P, Guo T, Wang W et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessels.* 2013;28(3):284–291.
38. Amelio E, Manganotti P. Effect of shock wave stimulation on hypertonic plantar flexor muscles in patients with cerebral palsy: a placebo-controlled study. *J Rehabil Med.* 2010;42(4):339–343.
39. El-Shamy SM, Eid MA, El-Banna MF. Effect of extracorporeal shock wave therapy on gait pattern in hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med.* 2014;93(12):1065–1072.
40. Gonkova MI, Ilieva EM, Ferriero G, Chavdarov I. Effect of radial shock wave therapy on muscle spasticity in children with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res.* 2013;36(3):284–290.
41. Vidal X, Morral A, Costa L, Tur M. Radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) in the treatment of spasticity in cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *NeuroRehabilitation.* 2011;29(4):413–419.
42. Marinelli LM. Effect of radial shock wave therapy on pain and muscle hypertonia: a double-blind study in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;21(5).
43. Moon SW, Kim JH, Jung MJ, et al. The effect of extracorporeal shock wave therapy on lower limb spasticity in subacute stroke patients. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(4):461–470.
44. Sohn MK, Cho KH, Kim Y-J, Hwang SL. Spasticity and Electrophysiologic Changes after Extracorporeal Shock Wave Therapy on Gastrocnemius. *Ann Rehabil Med.* 2011;35(5):599.
45. Kim TG, Bae SH, Kim GY, Kim KY. The effects of extracorporeal shock wave therapy on stroke patients with plantar fasciitis. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(2):523–526.
46. Santamato A, Micello MF, Panza F et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of poststroke plantar-flexor muscles spasticity: a prospective open-label study. *Top Stroke Rehabil.* 2014;21(1):17–24.
47. Santamato A, Notarnicola A, Panza F et al. SBOTE study: extracorporeal shock wave therapy versus electrical stimulation after botulinum toxin type A injection for post-stroke spasticity-a prospective randomized trial. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(2):283–291.
48. Daliri SS, Forogh B, Emami Razavi SZ, Ahadi T, Madjlesi F, Ansari NN. A single blind, clinical trial to investigate the effects of a single session extracorporeal shock wave therapy on wrist flexor spasticity after stroke. *NeuroRehabilitation.* 2015;36(1):67–72.
49. Manganotti P, Amelio E. Long-term effect of shock wave therapy on upper limb hypertonia in patients affected by stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2005;36(9):1967–1971.
50. Troncati F, Paci M, Myftari T, Lombardi B. Extracorporeal Shock Wave Therapy reduces upper limb spasticity and improves motricity in patients with chronic hemiplegia: a case series. *NeuroRehabilitation.* 2013;33(3):399–405.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Robert Dymarek,

Zakład Chorób Układu Nerwowego,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. K. Bartla 5, 51-618 Wrocław,
tel.: +48 723 895 770,
e-mail: r.dymarek@gmail.com

Nadesłano: 18.12.2015

Zaakceptowano: 10.02.2017

ZASTOSOWANIE RADIOSYNOWIORTEZY WE WSPÓŁCZESNEJ TERAPII PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ STAWÓW

CONTEMPORARY USE OF RADIOSYNOVIORTHESIS IN CHRONIC POLYARTHRITIS

Robert Zwolak, Maria Majdan

KLINIKA REUMATOLOGII I UKŁADOWYCH CHOROÓB TKANKI ŁĄCZNEJ, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

STRESZCZENIE

Radiosynowiorteza jest miejscową metodą leczenia nawracających wysięków stawowych, polegającą na wywołaniu martwicy zmienionej zapalnie błony maziowej pod wpływem promieniowania beta emitowanego przez radiofarmaceutyk podany dostawowo. Celem terapii jest zniszczenie i włóknienie nieprawidłowej, przerośniętej błony maziowej a następnie jej odnowa i powrót prawidłowej funkcji po stwierdzeniu nieskuteczności miejscowych iniekcji glikokortykosteroidów i terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby. Radiosynowiorteza stosowana jest w różnych postaciach zapaleń stawów obwodowych, głównie w reumatoidalnym zapaleniu stawów, spondyloartropatiach zapalnych, dnie moczanowej, chondrokalcynozie ale również w kosmkowo-guzkowym barwnikowym zapaleniu błony maziowej, nawracających wysiękach po całkowitej alloplastyce stawu kolanowego, w idiopatycznym, wysiękowym zapaleniu stawu kolanowego, chorobie zwyrodnieniowej stawów oraz we wtórnej prewencji wylewów dostawowych w hemofilii. Przeciwwskazania bezwzględne do wykonania radiosynowiortezy obejmują: ciążę i okres karmienia, niewyrównane zaburzenia w układzie krzepnięcia u chorych na hemofilię, ropne zmiany skórne w okolicy miejsca wkłucia igły, septyczne zapalenie stawu, pękniętą cystę Bakera dołu podkolanowego. Najczęściej stosowanymi w Europie radioizotopami są: itr (cytrynian/krzemian 90Y), ren (siarczek 186Re) i erb (cytrynian 169Er). Dobre rezultaty osiąga się średnio w 60-80% leczonych stawów niezależnie od użytego izotopu. Skuteczność radiosynowiortezy porównywalna jest z wynikami uzyskiwanymi po klasycznej synovektomii chirurgicznej a w wybranych sytuacjach można łączyć synovektomię artroskopową z radiosynowiortezą. Pierwotne niepowodzenie radiosynowiortezy może być wskazaniem do powtórzenia zabiegu, który pozwala uzyskać bardzo dobre rezultaty niezależnie od wyniku wyjściowego.

Radiosynowiorteza jest zabiegiem bezpiecznym, skutecznym, prostym i wygodnym dla pacjenta, pozwalającym uzyskać szybką poprawę w krótkim czasie w różnych postaciach zapaleń stawów. Zasadniczym elementem prowadzącym do osiągania dobrych wyników jest zespołowa współpraca reumatologa, ortopedy i specjalisty medycyny nuklearnej w zakresie właściwej kwalifikacji do leczenia z użyciem izotopów.

SŁOWA KLUCZOWE: radiosynowiorteza, radioizotopy, przewlekłe zapalenie stawów

ABSTRACT

Radiosynoviorthesis is used for local treatment of recurrent joint effusions, leads to necrosis of inflamed synovium due to beta radiation energy served after intraarticular radionuclide administration. The aim of the therapy is destruction and fibrosis of abnormal, hypertrophic synovial membrane and then full recovery of its normal function after local corticosteroids and systemic modifying drugs failure. Radiosynoviorthesis is effective in different type of peripheral arthritis like rheumatoid arthritis, inflammatory spondyloarthropaties, gout, chondrocalcinosis, pigmented villo-nodular synovitis, recurrent knee effusion after total joint replacement, idiopathic knee joint effusion, osteoarthritis and secondary prevention of intraarticular bleeding in haemophilia.

The absolute contraindications are: pregnancy and breastfeeding, uncontrolled coagulation disorders in haemophilic patients, septic skin changes around area of joint puncture, septic arthritis, ruptured Baker's cyst.

The commonly used radioisotopes in Europe are: 90Yttrium, 186Rhenium, 169Erbium. The favourable results could be reached on average in 60-80% of treated joints regardless of radionuclide used. The efficacy of radiosynoviorthesis is comparable with surgical synovectomy and in some selected situations both methods could be combined. If the primary failure of radiosynoviorthesis appeared procedure could be repeated, good results are obtained very frequently regardless of poor primary effect.

Radiosynoviorthesis is safe, effective, simple and patient-friendly procedure, working fast in different type of arthritis. The team consisted of rheumatologist, orthopedic surgeon and nuclear medicine specialist is essential for proper indications for local radiation therapy.

KEY WORDS: radiosynoviorthesis, radionuclides, chronic polyarthritis

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 677-684

WSTĘP

Nowoczesne terapie lekami modyfikującymi przebieg choroby w najczęstszych zapalnych schorzeniach układu ruchu, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

i spondyloartropatie zapalne (SPA) przynoszą wyraźną poprawę. Pewna grupa chorych wymaga jednak terapii miejscowej, głównie iniekcji glikokortykosteroidów (GKS) lub zabiegów ortopedycznych. Radiosynowior-

teza (RS) zajmuje tu miejsce pośrednie, polega na dostawowym podaniu radioizotopu w celu zniszczenia przerośniętej błony maziowej. Podstawowym wskazaniem do RS jest więc leczenie nawracających wysięków stawowych u chorych, u których uzyskano ogólną poprawę po zastosowaniu terapii układowej, ale wysięk w jednym lub w kilku stawach pozostaje oporny na to leczenie oraz miejscowe iniekcje GKS, jednocześnie brak u tych chorych bezwzględnych wskazań do zabiegu operacyjnego (tzn. zaawansowanych zmian radiologicznych, istotnej niestabilności więzadłowej lub dużego przerostu błony maziowej) [1].

Istotą przewlekłych zapaleń stawów są zmiany patologiczne obejmujące w pierwszej kolejności błonę maziową, która w związku z tym staje się podstawowym celem terapii miejscowej.

Termin „radiosynowior-teza” został wprowadzony do języka medycznego w 1968r. przez F. Delbarre i oznacza on odnowę, odbudowę błony maziowej pod wpływem promieniowania beta emitowanego przez radiofarmaceutyk podany dostawowo (ortesis-z j. greckiego: odnowa, odbudowa). W 1952 r. Fellingner jako pierwszy podał izotop promieniotwórczy dostawowo.

Pojęcie „synowior-teza” zostało wprowadzone w miejsce „synowektomii chemicznej” lub „izotopowej”, ektomia oznacza bowiem chirurgiczne usunięcie tkanki, synowior-teza miejscowe działanie zachowawcze o identycznym celu. W praktyce terminy te stosowane są zamiennie.

MECHANIZM DZIAŁANIA RADIOIZOTOPU

Mechanizm działania radioizotopu związany jest z martwicą skrzepową synowocytów typu A o właściwościach makrofagów, które pochłonęły lek pod wpływem promieniowania beta emitowanego przez radiofarmaceutyk. W kolejnych miesiącach rozwija się włóknienie łuszczyki stawowej i równolegle regeneracja prawidłowej błony maziowej z powrotem jej fizjologicznej budowy morfologicznej i funkcji [2]. Maksymalny zasięg promieniowania beta ograniczony do 11 mm zapobiega istotnej radiacji innych tkanek poza błoną maziową. Badania artroskopowe wykonane w różnym czasie po synowior-tezie i pobrane w trakcie badania wycinki błony maziowej wskazują na wyraźną redukcję liczby i rozmiarów kosmków błony maziowej, zanik lub zmniejszenie infiltracji błony maziowej przez komórki jednojądrowe z postępującym włóknieniem [3]. Ciąg opisanych zjawisk stwarza możliwość pełnego powrotu funkcji stawu, jeżeli terapia została zastosowana we wczesnym okresie choroby, przed objawami uszkodzenia chrząstki stawowej i tkanek miękkich okołostawowych. Stosowane obecnie koloidowe roztwory radioizotopów są czystymi emiterami promieniowania beta, podawane w warunkach pracowni zakładów medycyny nuklearnej nie stwarzają zagrożenia radiacją dla innych osób i środowiska, mogą być bezpiecznie stosowane ambulatoryjnie. Wszystko to prowadzi do obniżenia kosztów terapii.

WŁAŚCIWOŚCI RADIOFARMACEUTYKÓW

Idealny radiofarmaceutyk powinien emitować promieniowanie beta zdolne do ablacji błony maziowej, bez wpływu lub tylko o minimalnym oddziaływaniu na chrząstkę stawową. Częsteczki koloidu powinny ulegać biodegradacji. Brak eliminacji produktów rozpadu leku i ich kumulacja stwarza zagrożenie wtórnym odczynem zapalnym. Preferowana i obecnie stosowana średnica cząsteczek koloidu wahająca się w granicach 2–5 μm powoduje, że ulegają one homogennej dystrybucji w jamie stawowej oraz łatwej fagocytozie przez synowocyty typu A, jednak wymiary te są odpowiednio duże, by nie dochodziło do swobodnego wypływu leku drogą naczyń limfatycznych i żylnych do okolicznych węzłów chłonnych i wątroby, pomimo unieruchomienia stawu [4].

Najczęściej stosowanymi w Europie radioizotopami, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej są: itr (cytrynian/krzemian ^{90}Y), ren (siarczek ^{186}Re) i erb (cytrynian ^{169}Er). Ich charakterystykę zawiera Tabela I.

WSKAZANIA DO WYKONANIA RADIOSYNOWIORTEZY

RS wykorzystywana jest w licznych jednostkach chorobowych: RZS, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenia stawów, zapalenia stawów towarzyszące przewlekłym nieswoistym zapaleniom jelit, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zabieg z powodzeniem można stosować również w dnie moczanowej, we wtórnej prewencji wylewów dostawowych w hemofilii, chondrokalcyozie, kosmkowo-guzkowym barwnikowym zapaleniu błony maziowej, nawracających wysiękach w przebiegu choroby polietylenowej po całkowitej alloplastyce stawu kolanego, w idiopatycznym, wysiękowym zapaleniu stawu kolanego, chorobie zwyrodnieniowej stawów, głównie gonartrozie [6].

Należy podkreślić, że RS możemy stosować u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby w układowych zapaleniach stawów stosowanymi przez okres nie krótszy niż 3 do 6 miesięcy i jednocześnie stwierdzeniu braku poprawy miejscowej po dostawowych iniekcjach glikokortykoidów (przynajmniej trzech) [7]. Błędem jest stosowanie RS jako metody pierwszego wyboru w nawracającym wysięku stawowym.

W populacji europejskiej rośnie liczba chorych po całkowitej protezoplastyce stawu kolanego, w związku z tym wzrasta również liczba pacjentów z wysiękowym zapaleniem kolana po endoprotezoplastyce. RS wykazuje korzystne działanie w tej grupie chorych po wykluczeniu powikłań miejscowych takich jak infekcja bakteryjna, obłuzowanie protezy, stan po urazie lub odczyn alergiczny na metal.

PRZECIWSKAZANIA DO WYKONANIA RADIOSYNOWIORTEZY

Przeciwwskazania bezwzględne do wykonania RS obej-

Tabela I. Właściwości fizyczne ^{90}Itr , ^{186}Ren i ^{169}Erb (na podstawie Mödler G. [5]).

	^{90}Itr	^{186}Ren	^{169}Erb
Okres półtrwania w dniach	2,7	3,7	9,5
Rodzaj promieniowania	Beta	Beta i gamma	Beta
Energia promieniowania wykorzystywana w terapii	111-222 MBq*	70-110 MBq	10-80 MBq
Penetracja tkankowa: maksymalna średnia	11,0 mm 3,6 mm	3,7 mm 1,2 mm	1,0 mm 0,3 mm
Wielkość stawu, do którego podawany jest lek	Stawy kolanowe	Stawy średniej wielkości: barkowe, łokciowe, nadgarstkowe, skokowe, biodrowe	Stawy małe: śródręczno- i śródstopno- paliczkowe oraz międzypaliczkowe

*1 mCi = 37 MBq

mują: ciężę i okres karmienia, niewyrównane zaburzenia w układzie krzepnięcia u chorych na hemofilię, ropne zmiany skórne w okolicy miejsca wkłucia igły, septyczne zapalenie stawu, pękniętą cystę Bakera dołu podkolanowego. Do przeciwwskazań względnych zaliczamy: okres wzrostu, zaawansowany okres radiologiczny według klasyfikacji Steinbröckera (okres III i IV), istotną niestabilność więzadłową, znaczny przerost błony maziowej przekraczający zdolność penetracji tkankowej promieniowania użytego izotopu.

Celem RS jest likwidacja zapalenia obejmującego błonę maziową, co prowadzi do ustąpienia obrzęku, bólu, poprawy ruchomości i funkcji stawu objętego procesem chorobowym. Terapia zastosowana we wczesnym okresie choroby pozwala przywrócić fizjologiczną budowę i właściwości błony maziowej, zapobiega destrukcji struktur stawowych.

KWALIFIKACJA I TECHNIKA WYKONYWANIA RADIOSYNOWIORTEZY

Celem obiektywnego potwierdzenia zapalenia błony maziowej, w procedurze kwalifikacji do RS wykonujemy badanie ultrasonograficzne (USG) i scyntyografię trójfazową zajętych stawów.

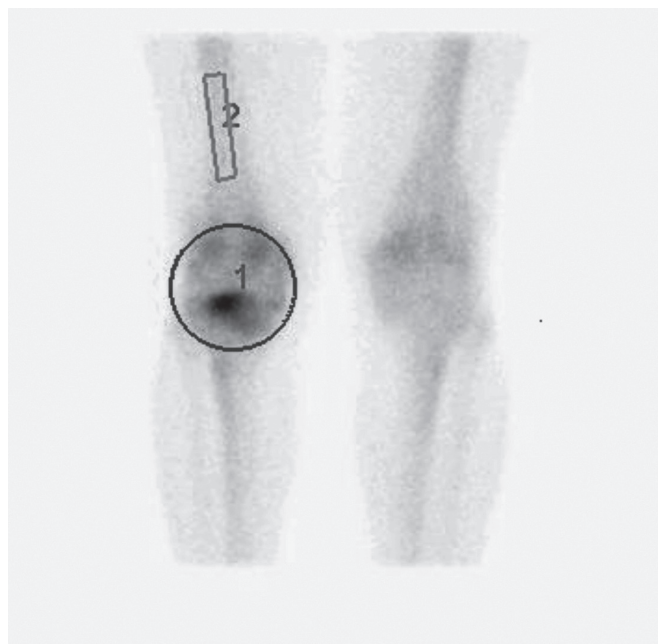
Rosnąca popularność USG stawów ze względu na szeroką dostępność i jakość obrazowania oraz opracowane kryteria ilościowej oceny przerostu błony maziowej, obecności nadżerek kostnych, uszkodzenia chrząstki stawowej i unaczynienia błony maziowej w opcji Dopplera mocy (PD – *Power Doppler*) sprawia, że jest metodą z wyboru do kwalifikacji chorych do RS [8]. USG dostarcza informacji dotyczących uszkodzeń strukturalnych stawu, aktualnej aktywności zapalenia błony maziowej (stopień unaczynienia w PD), służy monitorowaniu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Duży lub umiarkowany przerost błony maziowej z towarzyszącym wysiękiem stawowym, pomimo braku nieprawidłowego unaczynienia w PD, związany jest z wysokim ryzykiem uszkodzenia strukturalnego stawu i nasilenia miejscowego procesu zapalnego w per-

spektywie najbliższych 2 lat, w tej grupie chorych również należy rozważyć wskazania do RS. USG stawu kolanowego przed RS wskazane jest przy podejrzeniu cysty Bakera. Identyfikacja świeżego pęknięcia jest przeciwwskazaniem do RS, a wysokociśnieniowa torbiel Bakera, zwłaszcza z obecnym mechanizmem zastawkowym przepływu płynu stawowego do torbieli jest wskazaniem do opróżnienia kaletki brzuchato-półbłoniastej na 2–3 dni przed RS ze względu na zagrożenie pęknięciem po podaniu izotopu [5]. Niepowikłana torbiel Bakera nie stanowi przeciwwskazania do wykonania RS. Przeciwnie, podanie izotopu do stawu kolanowego umożliwia penetrację leku do kaletki i skuteczną likwidację torbieli [9].

Scyntygrafia trójfazowa stawów z użyciem metylenodwufosforanu (MDP) znakowanego technetem ($\text{MDP-}^{99m}\text{Tc}$) charakteryzuje się bardzo wysoką czułością w zakresie identyfikacji zmian zapalnych błony maziowej jeszcze przed pojawieniem się nieodwracalnych uszkodzeń radiologicznych, koreluje z intensywnością odczynu zapalnego, przewiduje odpowiedź na terapię [9].

Trzecią fazę scyntyografii stawów kolanowych można oceniać ilościowo za pomocą metody ROI (*Region Of Interest*) wyznaczając współczynnik J/B (*Joint/Bone*), który obliczana się dzieląc średnią liczbę zliczeń na piksel w regionie lezonego stawu kolanowego przez średnią liczbę zliczeń na piksel w dalszej części trzonu kości udowej po stronie lezonego stawu przed i po zabiegu RS [7, 9]. Metoda ta służy obiektywnej ocenie i monitorowaniu skuteczności leczenia z użyciem RS. Wybór i lokalizację regionów przedstawiono na rycinie 1.

Wartościowym badaniem służącym właściwej kwalifikacji oraz monitorowaniu skuteczności i bezpieczeństwa terapii jest również rezonans magnetyczny (RM) z kontrastem. Ograniczenia dotyczące szerszego wykorzystania tej metody obrazowania wynikają z mniejszej dostępności aparatury, zagrożenia odległymi powikłaniami podanego kontrastu oraz kosztów badania, niewątpliwie RM stwarza możliwość najbardziej precyzyjnej oceny chrząstki stawowej oraz unikalnej dla tej metody identyfikacji obrzęku



Ryc. 1. Wybór i lokalizacja regionów do wyznaczania współczynnika J/B w trzeciej fazie trójfazowej scyntygrafii stawów kolanowych.

szpiku kostnego – prekursora nadżerek kostnych w RZS. W dostępnym piśmiennictwie dostępne są jedynie pojedyncze prace wykorzystujące RM w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa RS [10].

RS przeprowadzana się w warunkach ambulatoryjnych, nie wymaga szczególnego przygotowania i rehabilitacji po zabiegu, u kobiet w wieku rozrodczym przed zabiegiem należy wykonać test ciążowy. Do 6 miesięcy po RS zaleca się skuteczną metodę antykoncepcyjną. W przeciwieństwie do zabiegu operacyjnego, nie należy odstawiać leków modyfikujących przebieg choroby, włączając preparaty biologiczne [11]. W uzasadnionych przypadkach, u chorych poddawanych RS stawu kolanowego, ze względu na unieruchomienie, zaleca się podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej przez okres 3–5 dni. Bez względu na unieruchomienie nie jest polecane, pacjent może przemieszczać się do toalety z pomocą lasek łokciowych, powinien poruszać palcami stóp. Wcześniejsze stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, doustnych leków przeciwkrzepliwych nie stanowi przeciwwskazania do RS, nie odnotowano bowiem zwiększonego ryzyka krwawień dostawowych.

Technika wykonania RS polega na kluciu stawu w warunkach pełnej aseptyki pod kontrolą USG lub fluoroskopii, upuszczeniu wysięku stawowego, podaniu radioizotopu, a następnie wstrzyknięciu preparatu steroidowego o przedłużonym działaniu przeznaczonego do iniekcji dostawowych celem zmniejszenia miejscowego zapalenia błony maziowej i wycieku cząsteczek izotopu przez rozszerzone kapilary oraz ochrony przed radiacyjnym zapaleniem błony maziowej i skóry. Zabieg kończy przepłukanie kanału wkłucia solą fizjologiczną przy użyciu tej samej igły podczas jej wycofywania ze stawu celem uniknięcia kontaminacji izotopem kanału wkłucia i skóry.

Po założeniu jałowego opatrunku, wykonujemy trzy ruchy bierne w stawie celem uzyskania homogennej dystrybucji zawiesiny izotopu w jamie stawowej. Bezpośrednio po RS unieruchamiamy leczony staw na okres 48 do 72 godzin celem uniknięcia swobodnego wypływu roztworu koloidalnego izotopu drogą naczyń chłonnych do okolicznych węzłów chłonnych i zalecamy pacjentowi oszczędzający tryb życia przez 6 tygodni po RS. Jest to niezbędny czas do odbudowy błony maziowej, której funkcja i skład komórkowy umożliwi produkcję prawidłowego płynu stawowego i właściwe odżywienie chrząstki stawowej.

W przypadku niepowodzenia RS pod postacią nawrotu wysięku w zakresie leczonego stawu zaleca się powtórzenie zabiegu po okresie 6 miesięcy, w wybranych sytuacjach, na przykład dużego przerostu błony maziowej potwierdzonego badaniem USG, okres ten można skrócić do 3–4 miesięcy.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RADIOSYNOWIORTEZY

RS należy do bezpiecznych procedur, ściśle dostawowe podanie izotopu i unieruchomienie stawu powodują, że działania niepożądane występują bardzo rzadko, mogą obejmować aspekt lokalny, w tym potencjalny wpływ niekorzystny na chrząstkę stawową i warstwę podchrzęstną kości oraz systemowy – oddziaływanie promieniowania beta na ciało ludzkie.

Do miejscowych objawów ubocznych RS zaliczamy ból i miejscowy odczyn zapalny (radiacyjne zapalenie błony maziowej pojawia się do 2% leczonych stawów), stwardnienie, czarne przebarwienie lub zaczerwienienie skóry okolicy wkłucia igły do stawu (od 1 do 3,4% przypadków), obrzęk, zapalenie ścięgien prostowników ręki po podaniu renu 186 do stawu nadgarstkowego (średnio 1,4% przypadków) [12]. Bakteryjne zapalenie stawu pojawia się bardzo rzadko, średnio 1 na 35 000 iniekcji, ryzyko infekcji jest znacznie mniejsze niż po podaniu miejscowym steroidu ze względu na działanie przeciwbakteryjne izotopu. Najpoważniejszy powikłaniem, zdarzającym się wyjątkowo, jest martwica popromienna w obrębie kanału wkłucia igły związana z kontaminacją izotopem, w tym przypadku optymalizacja techniki podania leku oraz unieruchomienie stawu odgrywa najważniejszą rolę prewencyjną.

Trwały, niekorzystny wpływ na funkcję chondrocytów człowieka i przyspieszony rozwój zmian zwyrodnieniowych stawu nie został udowodniony. Kilkudziesięcioletnia praktyka kliniczna, w tym zastosowanie radiofarmaceutyków w okresie wzrostu chrząstki u dzieci chorych na hemofilię, nie potwierdziły tezy wskazującej na ryzyko rozwoju przedwczesnych zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych – przeciwnie zabieg chronił przed destrukcją stawową. Niekorzystny wpływ $^{90}\text{itru}$ i triamcynolonu na wycinki chrząstki stawowej człowieka, pobranej po śmierci dawców, wywołany zmniejszeniem syntezy oraz zwiększonym uwalnianiem proteoglikanów chrząstki obserwowano w badaniach *in vitro* [13]. Badania biopsyjne chrząstek stawowych u zwierząt poddanych radiosynowiorciezie są często sprzeczne, nieliczne wskazują na apoptozę chon-

drocytów, rozpad macierzy pozakomórkowej chrząstki stawowej, przejściowe zmniejszenie syntezy mRNA dla kolagenu typu II oraz obecność cyrkonium 90 w pojedynczych chondrocytach, związku powstającego w wyniku przemian $^{90}\text{itru}$ [14].

Fiedorowicz-Fabrycy zaobserwowała u 10 chorych, u których jeden ze stawów kolanowych był leczony synowektomią chirurgiczną, a drugi SR – w oparciu o kilkuletnią dokumentację radiologiczną, większe nasilenie zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych w stawach po synowektomii. Obserwacja ta pośrednio wskazuje na deponowanie izotopu w głównie obrębie błony maziowej, bez istotnego wpływu na chrząstkę stawową [15].

Doniesienia dotyczące wpływu promieniowania izotopów na warstwę podchrzęstną kości są zgodne – energia i penetracja promieniowania beta stosowanych radiofarmaceutyków są zbyt małe, aby mogły wywierać istotny wpływ na tkankę kostną lub szpik.

Najczęstszym niepożądanym objawem systemowym po RS jest gorączka, pojawia się w ok. 2% przypadków w ciągu 24 godzin po podaniu leku, ma charakter krótkotrwały i przejściowy. Napromieniowanie narządów odległych (wątroba i okoliczne węzły chłonne) jest śladowe, jeżeli przestrzega się 48-godzinne okresu unieruchomienia leczonego stawu, minimalizując wpływ koloidu z jamy stawowej. Znikoma radiacja narządów odległych sprawia, że niektórzy autorzy zalecają RS niezależnie od wieku. Ekspozycja personelu medycznego i innych osób stykających się z pacjentem jest znacznie niższa od maksymalnego limitu rocznego dla promieniowania beta, izolacja pacjenta nie jest wymagana. Zaleca się jednak unikanie bliskiego kontaktu z kobietami w ciąży i małymi dziećmi do 2 tygodni od podania izotopu oraz stosowanie specjalnych osłonek przez lekarza na strzykawkę z izotopem podczas iniekcji dostawowej leku. Radiacja związków stosowanych w RS nie wiąże się również ze wzrostem ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową [16]. Badania przeprowadzone u chorych na hemofilię dowiodły, że nieprawidłowości chromosomalne mają charakter przejściowy i są odwracalne, dotyczą mniej niż 2% leczonych chorych, występują również u pacjentów niepoddanych RS i ustępują po okresie od 1 roku do 5 lat [17]. Ryzyko rozwoju nowotworu u chorych poddanych RS z użyciem $^{90}\text{itru}$ (badanie obejmujące >2400 pacjentów) jest podobne do obserwowanego w populacji ogólnej [18]. Dostępne są również prace, w których nie stwierdzono żadnych działań ubocznych, w tym aberracji chromosomalnych po RS [19]. Wywiad choroby nowotworowej nie stanowi przeciwwskazania do leczenia z użyciem radioizotopu [18]. Nie zaleca się jednak przekraczania dawki 10 mCi na jedną sesję wstrzyknięć oraz 20 mCi na rok [5].

ZASTOSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH RADIOIZOTOPÓW I SKUTECZNOŚĆ RADIOSYNOWIORTEZY W RÓŻNYCH CHOROBAH UKŁADU RUCHU

Skuteczność RS z użyciem preparatów emitujących promieniowanie beta wykazano już w latach 70. i dotyczyła ona

nie tylko poprawy klinicznej, ale także korzystnych zmian w badaniu scyntygraficznym i radiologicznym.

Wyniki terapii z użyciem RS uzależnione są od stopnia nasilenia miejscowego zapalenia błony maziowej leczonego stawu, zaawansowania zmian zwyrodnieniowych i ogólnoustrojowej aktywności zapalnej. Wysoka aktywność zapalna łuszczyki stawowej równoległe z dobrą kontrolą układowego zapalenia stawów przy użyciu leków modyfikujących sprzyja uzyskaniu dobrych wyników. Leczenie miejscowe należy więc podejmować wcześniej, przed rozwojem wtórnych zmian zwyrodnieniowych, które istotnie obniżają skuteczność terapii.

Obecnie w praktyce klinicznej do RS najczęściej wykorzystuje się ^{169}erb , ^{186}ren i ^{90}itr .

Dobre rezultaty osiąga się średnio w 60–80% leczonych stawów niezależnie od użytego izotopu, najlepsze wyniki dotyczą zahamowania krwawień dostawowych w hemofilii i obejmują nawet 90% stawów po RS [20]. Poprawę subiektywną dokonywaną przez pacjenta oraz korzystne zmiany w badaniu scyntygraficznym po 12 miesiącach od podania izotopu dotyczącą stawów małych, średnich i dużych odpowiednio w 89%, 86% i 79% u chorych na RZS stwierdził Zuderman [21]. Analizę 20-letnich doświadczeń własnych leczenia stawów kolanowych u chorych na RZS (840 pacjentów, 1030 leczonych stawów kolanowych) z użyciem RS przedstawili również badacze włoscy, wskazując na 75% odsetek wyraźnej redukcji wysięków stawowych i poprawę jakości życia [22].

Bardzo dobre i dobre wyniki u chorych na RZS osiągnął Liepe po podaniu $^{90}\text{itru}$ w obrębie 57% leczonych stawów kolanowych oraz odpowiednio w 63% stawów barkowych, 60% nadgarstkowych, 64% skokowych i średnio w 54% drobnych stawów rąk i stóp po iniekcji $^{186}\text{Renu}$ [20].

Moedder uzyskał poprawę w 85% leczonych stawów kolanowych, utrzymującą się w trakcie 3–4 lat obserwacji, w większości pozostałych 15% stawów zanotował istotną poprawę po ponownym podaniu $^{90}\text{itru}$ [5]. Fiedorowicz-Fabrycy w ocenie własnych wyników synowiortezy $^{32}\text{fosforem}$, stwierdziła poprawę w 67% leczonych stawów kolanowych z czasem obserwacji od zabiegu przekraczającym 8 lat [15]. Wymienione badania obejmowały terapię wysięków w stawach kolanowych u chorych na RZS. Istotną poprawę w zakresie redukcji bólu, wysięku, przerostu błony maziowej w usg u chorych z RZS, SPA i chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego po podaniu $^{90}\text{itru}$ obserwowano w innych badaniach. [23].

Nieliczni autorzy obserwowali brak istotnej przewagi RS z użyciem $^{90}\text{itru}$ nad podaniem samego steroidu dostawowo [24–26]. Prace te spotkały się z krytyką innych badaczy, podkreślano małą liczebność lub dużą różnorodność ocenianych grup pacjentów oraz błędne interpretacje uzyskanych danych. [27, 28].

Bardzo dobre rezultaty w leczeniu nawrotów barwnikowego kosmkowo-guzkowego zapalenia błony maziowej uzyskano podając radioizotopy po chirurgicznej synowektomii [29]. Odsetek nawrotów po synowektomii chirurgicznej w postaci rozlanej choroby sięga 46%, podanie izotopu po leczeniu operacyjnym u tych chorych pozwala

osiągnąć remisję trwającą przynajmniej rok [30]. Shabat i wsp. odnotowali doskonałe rezultaty u 9 spośród 10 chorych (staw kolanowy zajęty był u 6 chorych, skokowy u 3 chorych, biodrowy u 1 chorego), stosując RS w okresie od 6 do 8 tygodni po synowektomii chirurgicznej. Autorzy stwierdzili brak progresji choroby w zakresie leczonych stawów w badaniach obrazowych takich jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny w trakcie obserwacji trwającej od 2,5 roku do 12 lat (śr. 6 lat) [31]. Dobre efekty zaobserwowano również w leczeniu tłuszczaka drzewiastego stawu kolanowego po podaniu ⁹⁰itru.

¹⁶⁹Erb znajduje zastosowanie w leczeniu zapalenia drobnych stawów rąk i stóp ze względu na swoje właściwości fizyczne. Większość autorów uważa, że ¹⁶⁹erb jest skuteczniejszy niż podawane miejscowo GKS pod względem redukcji bólu i ukrwienia w badaniu scyntygraficznym lub jest równie skuteczny oraz działa przez znacznie dłuższy czas niż GKS a wpływ zaawansowania radiologicznego choroby w istotny sposób nie zmniejsza skuteczności zabiegu. Korzystne efekty utrzymują się od 6 do 12 miesięcy. Doświadczenia te pochodzą z obserwacji dotyczących chorych na RZS. Kahan i wsp. przedstawili dane dotyczące efektów leczenia ¹⁶⁹erbem 82 drobnych stawów rąk u pacjentów po nieskutecznej terapii miejscowej GKS. Niepowodzenie oznaczało brak poprawy po iniekcji dostawowej GKS lub szybki nawrót obrzęku, tzn. w czasie krótszym niż 3 miesiące. Po 6-miesięcznej obserwacji od iniekcji izotopu autorzy uzyskali zmniejszenie bólu w 95%, poprawę ruchomości i zmniejszenie obrzęku w 83% leczonych stawów [32].

Dobre i bardzo dobre rezultaty, obejmujące 54,6% spośród 1261 leczonych stawów palców rąk, prowadzące do pełnego powrotu funkcji stawów u chorych na RZS uzyskał Goebel [33].

Bardzo dobre i dobre rezultaty dotyczące od 50 do 60% stawów nadgarstkowych, łokciowych, barkowych, skokowych i biodrowych leczonych ¹⁸⁶renem uzyskali Gregoir i Menkes [34]. Gamp przedstawił doniesienia dotyczące 73 stawów nadgarstkowych, gdzie dobre efekty po 6 miesiącach uzyskał u 67%, po roku u 66%, a po 2 latach u 36% chorych. Powtórna RS 13 stawów nadgarstkowych z wyjściowo niezadowolającym efektem pozwoliła osiągnąć dobry wynik po 6 miesiącach w 54% i po roku w 38% przypadków [1].

Skuteczność RS porównywalna jest z wynikami uzyskiwanymi po klasycznej synowektomii chirurgicznej a w wybranych sytuacjach można łączyć synowektomię artroskopową z RS.

PODSUMOWANIE

RS jest zabiegiem skutecznym, dobre efekty kliniczne u chorych na RZS oceniane na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*), nasilenia bólu i obrzęku stawu, długości trwania sztywności porannej, werbalnej, 5-stopniowej skali poprawy wg chorego (poprawa znaczna, umiarkowana, brak, pogorszenie, znaczne pogorszenie) osiąga się podczas 6–18 miesięcznej obserwacji w średnio 70% leczonych stawów niezależnie od użytego radioizotopu [4]. Podobne rezul-

taty osiąga się w zakresie 48,8% stawów objętych innymi schorzeniami zapalnymi oraz w 33,9% stawów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. Według niektórych autorów tak wysoki odsetek poprawy utrzymuje się nawet do 4–5 lat [1]. RS wyraźnie spowalnia lub hamuje proces destrukcji stawowej [1]. RS stawów kolanowych, pomimo iż jest leczeniem miejscowym zmniejsza nieswoisty proces zapalny oraz ogólnoustrojową aktywność choroby u chorych na RZS i SPA [7, 35–39]. RS wpływa korzystnie na wybrane markery degradacji chrząstki i kości (osteoprotegerynę, białka macierzy chrząstki, kwas hialuronowy), wykazując korzystny profil zmian ilościowych tych substancji w surowicy krwi [37–39].

Na skuteczność RS stawów kolanowych i stawów średniej wielkości niekorzystnie wpływa stopień zaawansowania zmian radiologicznych według klasyfikacji Steinbröckera, najlepsze rezultaty osiąga się w stadium I i II [4, 39]. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między czasem trwania choroby, liczbą wcześniej wykonanych synowiordez, liczbą wcześniej stosowanych leków modyfikujących oraz oceną podmiotową i przedmiotową leczonego stawu sprzed zabiegu a skutecznością terapii. Wyjściowa, ogólna aktywność zapalenia stawów oceniana na podstawie stężenia białek ostrej fazy, liczby stawów bolesnych i obrzękniętych, kwestionariuszy i wskaźników (HAQ, DAS – *disease activity score*-) oraz miejscowa oceniana w oparciu o badanie płynu stawowego (pleocytoza z rozmazem) nie koreluje ze skutecznością terapii [39, 40].

Pierwotne niepowodzenie RS może być wskazaniem do powtórzenia zabiegu, który pozwala uzyskać bardzo dobre rezultaty niezależnie od wyniku wyjściowego. Wiek i płeć chorego nie wpływają na skuteczność terapii. RS z użyciem ⁹⁰itru jest leczeniem bezpiecznym. Korzystna zmiana profilu markerów degradacji chrząstki i kości w surowicy pod wpływem terapii wskazuje na ochronny wpływ zabiegu na wymienione struktury stawu [37–39]. Scyntygrafia trójfazowa stawów służy do monitorowania efektów leczenia oraz prognozuje skuteczność terapii, wysoka miejscowa aktywność zapalna stwierdzana na podstawie tego badania przed zabiegiem zapowiada dobry efekt leczenia [19, 36]. Połączenie farmakoterapii nowoczesnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, włączając kosztowne terapie biologiczne z RS u chorych z uporczywym zapaleniem nielicznych stawów stanowi atrakcyjną alternatywę dla synowektomii chirurgicznej, zwiększa liczbę chorych osiągających remisję lub niską aktywność choroby w RZS i obwodowych SPA.

RS jest zabiegiem bezpiecznym, skutecznym, prostym i wygodnym dla pacjenta, pozwalającym uzyskać szybką poprawę w krótkim czasie w różnych postaciach zapaleń stawów. Zasadniczym elementem prowadzącym do osiągnięcia dobrych wyników jest zespołowa współpraca reumatologa, ortopedy i specjalisty medycyny nuklearnej w zakresie właściwej kwalifikacji do leczenia z użyciem RS.

PIŚMIENNICTWO

1. Fischer M, Modder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. *Nucl Med Commun*. 2002;23:829-831.

2. Kampen WU, Voth M, Pinkert J et al. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumat (Oxford)*. 2007;46:16-24.
3. Wang SJ, Lin WY, Chen MN et al. Histologic study of effects of radiation synovectomy with Rhenium-188 microsphere. *Nucl Med Biol*. 2001;28(6):727-32.
4. Boerbooms AM, Buijs WC, Danen M et al. Radio-synovectomy in chronic synovitis of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med*. 1985;10:446-449.
5. Mödder G. Radiosynoviorthesis. Involvement of Nuclear Medicine in Rheumatology and Orthopaedics. Meckenheim, Germany. Warlich Druck und Verlagsges. 1995;22:22-100.
6. Beil FT, Rüther W. Indications and contraindications for radiosynoviorthesis. *Z Rheumatol*. 2015 ;74(9):780-785.
7. Zwolak R, Majdan M, Zaorska-Rajca J et al. Porównanie skuteczności oraz ocena wpływu synowiortezy chemicznej i radioizotopowej na nasilenie procesu zapalnego w terapii uporczywych wysięków w stawach kolanowych. *Reumatologia*. 2005;43(6):327-330.
8. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):955-62.
9. Chrapko B, Nocuń A, Zwolak R et al. Three-phase bone scintigraphy in monitoring of rheumatoid gonarthritis treated by yttrium-90 synovectomy. *Pol J Environ Stud*. 2007;16(6A):17-20.
10. Lee SH, Suh Jin-Suck, Kim HS et al. MR evaluation of radiation synovectomy of the knee by means of intra-articular injection of Holmium-166-Chitosan complex in patients with rheumatoid arthritis: results at 4-month follow up. *Korean J Radiol*. 2003;4(3):170-178.
11. Mödder G, Baum RP. Therapeutic Nuclear Medicine. Radionuclide Therapy of Inflammatory Joint Diseases (Radiation Synovectomy, Radiosynoviorthesis). Springer, Heidelberg, New York, Dordrecht, London; 2014:459-492.
12. Davis P, Jayson MI. Acute knee joint rupture after yttrium 90 injection. *Ann Rheum Dis*. 1975;34:62-63.
13. Jahangier ZN, Jacobs JW, Bijlsma JWJ et al. Radiation synovectomy with yttrium-90 for persisting arthritis has direct harmful effects on human cartilage that cannot be prevented by coadministration of glucocorticoids: an in vitro study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1384-1389.
14. Mäkelä OT, Lammi MJ, Uusitalo H et al. Effect of radiosynovectomy with holmium-166 ferric hydroxide macroaggregate on adult equine cartilage. *J Rheumatol*. 2004;31:321-328.
15. Fiedorowicz-Fabrycy I. Wyniki leczenia przewlekłych wysiękowych zapaleń stawów kolanowych za pomocą synowiortezy izotopowej P-32 w świetle badań własnych. *Ann Acad Med Stetin*. 1984;30:321-356.
16. Schmid E, Selbach HJ, Voth M et al. The effect of the beta-emitting yttrium-90 citrate on the dose-response of dicentric chromosomes in human lymphocytes: a basis for biological dosimetry after radiosynoviorthesis. *Radiat Environ Biophys*. 2006;45:93-98.
17. Falcon de Vargas A, Fernandez-Palazzi F. Cytogenetic studies in patients with hemophilic hemarthrosis treated by ¹⁹⁸Au, ¹⁸⁶Rh, and ⁹⁰Y radioactive synoviorthesis. *J Pediatr Orthop*. 2000;9:52-54.
18. Infante-Rivard C, Rivard GE, Derome F et al. A retrospective cohort study of cancer incidence among patients treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia*. 2012;18:805-9.
19. Chrapko B, Zwolak R, Nocuń A et al. Radiation synovectomy with ⁹⁰Y colloid in the therapy of recurrent knee joint effusions in patient with inflammatory joint diseases. *Rheumatol Int*. 2007;27:729-734.
20. Liepe K. Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3219-24.
21. Zuderman L, Liepe K, Zöphel K et al. Radiosynoviorthesis (RSO): influencing factors and therapy monitoring. *Ann Nucl Med*. 2008;22(9):735-41.
22. Troise Rioda W, Nervetti A, Ugolotti G et al. Knee radiosynovectomy with ⁹⁰Y in patients with rheumatoid arthritis: our experiences. *Reumatismo*. 2008;60(3):206-11.
23. Zalewska J, Węsierska M, Barczyńska T et al. Efficacy of radiation synovectomy (radiosynovectomy or radiosynoviorthesis) with yttrium-90 in exudative inflammation of synovial membrane of knee joints in patients with rheumatic diseases – preliminary report. *Reumatologia*. 2016;54,1:3-9.
24. Jahangier ZN, Jacobs JW, Lafeber FP et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intraarticular treatment with glucocorticoids? Results of an eighteen-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Arth Rheum*. 2005;52:3391-3402.
25. Miszczyk L, Jochymek B, Spindel J et al. Radiosynowektomia stawu kolanowego – doświadczenia własne. *Chir Narz Ruchu Ortop Pol*. 2009;74:151-157.
26. Miszczyk L, Woźniak G, Jochymek B et al. Ocena skuteczności radiosynowektomii stawu kolanowego przy użyciu ⁹⁰Y. *Przegl Lek*. 2007;64:450-453.
27. Kampen WU, Czech N. Methodologic issues in the assessment of the efficacy of radiation synovectomy for arthritis of the knee: comment on the article by Jahangier et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):385.
28. Mödder G, Langer HE. Evidence of the efficacy of radiation synovectomy with yttrium-90: comment on the article by Jahangier et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):386.
29. Wong Y, Cherk MH, Powell A et al. Efficacy of yttrium-90 synovectomy across a spectrum of arthropathies in an era of improved disease modifying drugs and treatment protocols. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:78-83.
30. Dorwart RH, Genant HK, Johnston WH et al. Pigmented villonodular synovitis of the shoulder: radiologic-pathologic assessment. *AJR Am. J Roentgenol*. 1984;143:886-888.
31. Shabat S, Kollender Y, Merimsky O et al. The use of surgery and yttrium 90 in the management of extensive and diffuse pigmented villonodular synovitis of large joints. *Rheumatol*. 2002;41:1113-1118.
32. Kahan A, Mödder G, Menkes CJ et al. ¹⁶⁹Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:722-726.
33. Göbel D, Schultz W. Systemic effects of open and arthroscopic articular synovectomy compared to radiosynoviorthesis in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:402-403.
34. Gregoir C, Menkes CJ. The rheumatoid elbow: patterns of joint involvement and the outcome of synoviorthesis. *Ann Chir Main Memb Super*. 1991;10:243-246.
35. Chrapko B, Zwolak R, Gołębiewska R et al. Leczenie nawracających wysięków w stawie kolanowym w przebiegu schorzeń reumatologicznych za pomocą radioizotopowej synowektomii koloidalnym roztworem ⁹⁰Y-ocena skuteczności zabiegu. *Probl Med Rev*. 2006;9(1):102.
36. Chrapko B, Zwolak R, Nocuń A et al. Radiation synovectomy with ⁹⁰Y colloid in the therapy of recurrent knee joint effusions – evaluation of the procedure efficacy. *Nucl Med Rev*. 2006;9(1):117.
37. Jeleniewicz R, Majdan M, Zwolak R et al. Synovial fluid surface tension, hyaluronic acid and chosen markers of inflammation in differential diagnosis of inflammatory joint diseases. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl 2.

38. Zwolak R, Majdan M, Dryglewska M. The influence of knee joint radiosynoviorthesis on osteoprotegerin, hialuronic acid, cartilage oligomeric matrix proteins, acute phase proteins serum levels and quantification of three phase bone scintigraphy in rheumatoid arthritis patients-a 6-month observation. Annual European Congress of Rheumatology. Copenhagen, 10-13 June 2009. Abstr.
39. Zwolak R. Radiosynowiortheza w codziennej praktyce. Przegl Reum. 2008;3-4:1-2.
40. Zwolak R, Majdan M, Skórski M et al. Efficacy of radiosynoviorthesis and its impact on chosen inflammatory markers. Rheumatol Int. 2012;32(8):2339-44.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Robert Zwolak

Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin,
tel.: +48817244790, fax +48817244271,
e-mail: zwolakr@wp.pl

Nadesłano: 18.03.2017

Zaakceptowano: 25.05.2017

OPIS PRZYPADKU
CASE STUDY**LISTERIOZA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO
U PACJENTA Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO
– OPIS PRZYPADKU****LISTERIOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS – CASE STUDY****Agnieszka Żak-Gołąb¹, Krzysztof Dąbrowski², Antoni Hrycek¹**¹KLINIKA CHOROBY WEWNĘTRZNYCH, AUTOIMMUNOLOGICZNYCH I METABOLICZNYCH, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA²ODDZIAŁ ONKOLOGII KLINICZNEJ, UCK IM. PROF. K. GIBIŃSKIEGO, ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA**STRESZCZENIE**

W ostatnim czasie obserwuje się wzrost zachorowań na zapalne choroby jelit, w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Stosowanie tioanalogów zasad purynowych i ich metabolitów wiąże się z częstszym występowaniem zakażeń w tej grupie chorych. Listerioza jest chorobą zakaźną wywołaną przez względnie beztlenową pałeczkę Gram-dodatnią – *Listeria monocytogenes*. Do częstych objawów listeriozy należą: wzrost ciepłoty ciała, nudności, wymioty i biegunki. Pałeczki te mogą również wywoływać zapalenie mięśnia sercowego, infekcje ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w tym ropnie mózgu oraz posocznice. W związku z tym, iż większa jest zapadalność na zakażenia *Listeria monocytogenes* u pacjentów z zapalnymi chorobami jelit w porównaniu z populacją ogólną, istotnym jest zwrócenie szczególnej uwagi na tę grupę pacjentów (w profilaktyce, jak również w leczeniu), gdyż przebieg tych zakażeń u nich jest poważny, a nierzadko śmiertelny.

SŁOWA KLUCZOWE: listeriozowe zapalenie mózgu, ropnie mózgu, wrzodziejące zapalenie jelita grubego**ABSTRACT**

In the recently an increase morbidity inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis was observed. The use of purine analogs and their metabolites are associated with a higher incidence of infections in this group of patients. Listeriosis is an infectious disease caused by a relatively anaerobic gram-positive bacteria - *Listeria monocytogenes*. Common symptoms include fever, nausea, vomiting and diarrhea, but these pathogens can also cause myocarditis, central nervous system infections, including brain abscesses and sepsis. Since the incidence of *Listeria monocytogenes* is higher in patients with inflammatory bowel disease than in the general population, it is important to pay special attention to this group of patients (in prophylaxis as well as treatment) as these infections are serious and often fatal among them.

KEY WORDS: listeriosis encephalitis, brain abscesses, ulcerative colitis

Wiad Lek 2017, 70, 3, cz. II, 685-688

WSTĘP

Listerioza jest chorobą zakaźną wywołaną przez względnie beztlenową, niesporującą pałeczkę Gram-dodatnią – *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*). Obecnie znanych jest 13 jej serotypów, z których 1/2a, 1/2b, 4b są odpowiedzialne za 95% zakażeń [1]. W latach 2014–2016 liczba zachorowań na 100 tys. ludności wynosiła w Polsce odpowiednio 69; 82; 44 przypadki (do lipca 2016r.) [2]. *Centers for Diseases Control* w Stanach Zjednoczonych szacuje, że zakażenie *Listerią* dotyczy 1600 przypadków rocznie oraz powoduje 260 zgonów [3, 4].

Zakażenia u ludzi wywoływane są najczęściej przez spożywanie żywności (nabiał, surowe owoce i warzywa) zawierającej bakterie *L. monocytogenes* [5]. Wrotami zakażenia są: przewód pokarmowy, uszkodzona skóra, błony śluzowe (spojówki) oraz łożysko. Zakażenie powodujące listeriozę może dotyczyć nie tylko przewodu

pokarmowego z objawami podwyższonej ciepłoty ciała, nudnościami, wymiotami i biegunkami, ale również serca, OUN. Może też wywoływać posocznice. Bakterie te zdolne są do przetrwania i namnażania się w komórkach fagocytarnych człowieka, co umożliwia im przedostawanie się do OUN i przez barierę łożyskową do płodu. Zażycie OUN może skutkować zapaleniem opon mózgowo rdzeniowych i/lub mózgu i w 50% przypadków jest śmiertelne. U 10% chorych stwierdza się obecność mikroropni w międzymózgowiu i mózdzku [6]. Do czynników predysponujących do zakażenia *L. monocytogenes* należą: długotrwała glikokortykoterapia, leczenie immunosupresyjne, cukrzyca, alkoholizm [7]. Osobami najbardziej narażonymi na zakażenie są kobiety w ciąży, noworodki, chorzy z obniżoną odpornością (choroby nowotworowe, AIDS) oraz pozostający w immunosupresji (np. po przeszczepach narządów).

W niniejszym opracowaniu przedstawiamy opis przypadku tej choroby, która ujawniła się u chorego z zaostrzeniem w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w trakcie leczenia glikokortykosteroidami łącznie z azatiopryną.

OPIS PRZYPADKU

Czterdziestosiedmioletni chory został przyjęty 16 maja 2016 r. w trybie pilnym do kliniki chorób wewnętrznych z powodu zaostrzenia w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (biegunka do 8 wypróżnień na dobę z domieszką świeżej krwi, zwiększona ciepłota ciała do 40°C). Biegunka oraz krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego występowały od dwóch miesięcy. Według skali Mayo (10 pkt) była to ciężka postać choroby. W trakcie hospitalizacji w szpitalu miejskim stosowano antybiotykoterapię, sterydoterapię, sulfasalazynę oraz azatioprynę, uzyskując poprawę stanu chorego. Kolejne zaostrzenie wystąpiło około 15/05/2016 r.

Przy przyjęciu do kliniki chory był wydolny krążeniowo i oddechowo, fizykalnie akcja serca miarowa, o częstości 90/min, tony serca czyste, prawidłowo akcentowane, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy. Brzuch miękki, tkliwość uciskowa w śródbzruszu, objawy otrzewnowe ujemne, perystaltyka obecna, leniwa.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę, nadpłytkowość, podwyższone aktywności amylazy, GGTP, ALAT, zwiększone stężenie CRP, D-dimerów, fibrynogenu, obniżone stężenie hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych w jednostce objętości krwi oraz obniżone stężenie sodu i wapnia. We wzorze odsetkowym krwinek białych występowała neutrofilia i limfopenia (Tab. I). Na podstawie przeglądowego rentgenogramu jamy brzusznej wykluczono perforację przewodu pokarmowego oraz megacolon toxicum. W USG jamy brzusznej zauważono pogrubiałą ścianę jelita cienkiego, poza tym, bez odchyłań.

W terapii początkowo stosowano ceftazydym oraz metronidazol i sulfasalazynę i azatioprynę, uzyskując częściową poprawę dotyczącą objawów ze strony przewodu pokarmowego. Konsultowano chorego gastroenterologicznie i zmieniono azatioprynę na 6-merkaptopurynę. W TK jamy brzusznej (21/05/2016) zauważono nacieki kątne, wstępnicy i zmiany zapalne zstępnicy i esicy, wodobrzusze, ząszczenia zapalne wokół nerek. W RTG klatki piersiowej (24/05/2016) niewielka ilość płynu w obu jamach opłucnowych.

W trzeciej dobie hospitalizacji stan chorego nagle, znacznie pogorszył się. Pacjent zgłosił zaburzenia ostrości wzroku. Fizykalnie lateralizacja gałek ocznych w lewo. Konsultowano go wówczas okulistycznie i neurologicznie. W wykonanej TK głowy – bez patologii, natomiast w MRI głowy – w obrębie pnia mózgu zmiana o nieznacznie podwyższonej intensywności sygnału o śr. 7 mm, na długości około 2,5 cm podejrzenie zmian niedokrwiennych w fazie podostrej. W sąsiedztwie trójkąta komorowego lewego widoczne było ognisko podwyższonej intensywności sygnałów o śr. 8 mm. Następnie wykonano nakłucie lędź-

wiowe. Z płynu mózgowo-rdzeniowego wyhodowano *L. monocytogenes* i włączono leczenie zgodnie z antybiogramem – ampicylina, wankomycyna, uzyskując stopniową poprawę stanu klinicznego oraz normalizację parametrów laboratoryjnych (Tab. II). Zakażenie zostało potwierdzone w Krajowym Ośrodku Referencyjnym ds. Diagnostyki i Zakażeń Ośrodkowego układu Nerwowego (KOROUN). Dawkę wyżej wymienionych antybiotyków stosowano zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi leczenia zakażeń bakteryjnych układu nerwowego [8].

W trakcie pobytu chorego w klinice obserwowano zaburzenia rytmu serca pod postacią skurczów dodatkowych pochodzenia nadkomorowego, a następnie bradykardii oraz cechy niewydolności serca, które najprawdopodobniej wynikały z zajęcia przez proces chorobowy mięśnia sercowego.

Ze względu na epizod masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego (27.05.2016) chory był konsultowany również chirurgicznie i został zakwalifikowany do leczenia zachowawczego.

W kolejnym badaniu obrazowym stwierdzono co następuje: podejrzenie dwóch, a nawet trzech ropni śródmózgowych. Konsultacja neurochirurgiczna – zalecono leczenie zachowawcze zgodne z antybiogramem przez 6 tygodni (ampicylina, wankomycyna, meropenem, sulfametoksazol z trimetoprimem). W kolejnej konsultacji, po sześciotygodniowej dożylniej antybiotykoterapii, ze względu na regresję zmian w OUN w porównaniu z poprzednimi opisami w badaniach obrazowych zalecono odstawienie antybiotyków i obserwację pacjenta, kontrolny rezonans mózgu za kilka miesięcy.

W trakcie szerokiej diagnostyki wykluczono zakażenia: CMV, EBV, HSV, HIV, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Tbc*, *Borelia*. Zauważono natomiast podwyższone stężenie IgG przeciwko *Yersinia*, które po kilku tygodniach antybiotykoterapii uległo normalizacji. Nie wykryto przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej, endomysium i gliadynie, *Saccharomyces cerevisiae*. Obserwowano zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, białkowe oraz obniżone stężenie witaminy D.

W kolonografii (21.06.2016) – bez ewidentnych zmian o charakterze rozrostowym w obrębie jelita grubego. Obraz zmian, jak w przypadku odcinkowych, aktywnych zmian zapalnych w zstępnicy wraz z obecnością niewielkich płaskich polipów. W porównaniu z badaniem z dn. 21.05.2016 rozległość zmian nieco mniejsza.

W stanie poprawy, lecz z utrzymującymi się zaburzeniami widzenia, chodu i zawrotami głowy, po ponadmiesięcznym stosowaniu antybiotykoterapii z zaleceniem stałej kontroli lekarskiej chorego wypisano.

DYSKUSJA

W ostatnim czasie obserwujemy wzrost zachorowań na zapalne choroby jelit, a w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego [9]. Jest to choroba, której etiologia nie jest w pełni poznana i przebiega z okresami zaostrzeń i remisji.

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych w dniu przyjęcia.

Hematologia			
WBC	13,84 x 10 ³ /ul	Neu	85,4 %
RBC	2,84 x 10 ⁶ /ul	Lym	9,0 %
Hb	8,5 g/dl	Mon	4,8 %
PLT	671,0 x 10 ³ /ul		
Biochemia			
Koagulologia		GGTP	139 U/l
Fibrynogen	646,0 mg/dl	Amylaza	91 U/l
D-Dimery	1332,0 ng/ml	AlAT	54 U/l
		Sód	130 mmol/l
Serologia		Białko całkowite	5,5 g/dl
CRP	12,33 mg/l	Albuminy	3,2 g/dl

Tabela II. Wynik oceny wrażliwości na antybiotyk wyhodowanej z płynu mózgowo-rdzeniowego *L. monocytogenes*.

Antybiotyk		MIC
Erytromycyna	W	≤0,25
Gentamycyna	W	≤1
Tetracyklina	W	≤1
Wankomycyna	W	≤0,5
Ampicylina	W	≤1
Benzylopenicylina	W	0,25
Meropenem	W	≤0,25
Linezolid	W	4

Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego są bezpiecznymi i efektywnymi lekami w terapii chorych z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem choroby. Zazwyczaj jednak około połowa z nich wymaga okresowego stosowania leków immunosupresyjnych. Pomimo że glikokortykosteroidy są lekami pierwszego rzutu indukującymi remisję, to ich liczne działania niepożądane sprawiają, iż u chorych tej grupy stosowane są też inne leki, a w tym azatiopryna, 6-merkaptopuryna czy rzadziej metotreksat oraz leki biologiczne – anty-TNF (np. infliksymab) [10]. Leki te modulują odpowiedź immunologiczną błony śluzowej jelit. Stosowanie tioanalogów zasad purynowych i ich metabolitów wiąże się z częstszym występowaniem zakażeń u pacjentów po przeszczepach narządów, z chorobami autoimmunologicznymi, w tym zapalnymi chorobami jelit [11–13]. W publikacjach opisywane są najczęściej zakażenia oportunistyczne. Natomiast zakażenie listerią jest rzadko opisywane i najczęściej dotyczy pacjentów w trakcie leczenia biologicznego [14]. Przy tym należy podkreślić, że DNA *L. monocytogenes* bywa wykrywana w jelitach nie tylko u chorych z zapalnymi chorobami jelit, lecz także u osób zdrowych [15]. Dlatego chorobotwórcze znaczenie tego drobnoustroju musi być powiązane z obrazem klinicznym choroby.

Dla pacjentów z zapalnymi chorobami jelit opracowano zalecenia dotyczące prewencji, profilaktyki i leczenia zakażeń. O ile rekomendacje te dotyczą zakażeń *Mycobacterium*

tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci*, czy *Herpes simplex*, to zalecenia w przypadku *L. monocytogenes* dotyczą edukowania pacjentów o zagrożeniu wynikającym ze stosowania określonych produktów żywnościowych (surowego lub niedogotowanego mięsa, miękkich serów, niepasteryzowanego mleka i jego przetworów, surowych jaj lub surówek z niepewnego źródła) [16]. Na ogół przyjmuje się, że w tej grupie chorych niekorzystne jest stosowanie profilaktyczne antybiotyków, gdyż poprzez wpływ na bakteryjną florę jelitową mogą one prowadzić do częstszych zaostrzeń choroby. Kolejnym problemem związanym ze stosowaniem antybiotyków mogłaby być zwiększona częstość zakażeń *Clostridium difficile*.

Wydaje się jednak, że w związku z większą zapadalnością na zakażenia *L. monocytogenes* u chorych z zapalnymi chorobami jelit w porównaniu z populacją ogólną, powinno być istotnym zwrócenie szczególnej uwagi na tę grupę pacjentów celem postawienia wczesnego rozpoznania i włączenia skutecznej antybiotykoterapii, aby unikać tych zakażeń, gdyż w tej grupie chorych mogą one mieć przebieg ciężki, a niezwykle śmiertelny. Spośród antybiotyków byłoby celowe zastosowanie pochodnych penicylinowych, na które bakterie te wykazują wrażliwość, tym bardziej, że przechodząc przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy mogą chronić tych chorych przed tak ciężkim powikłaniem, jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Do takich sugestii skłania nas obserwacja własnego przypadku zaostżenia w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelit powikłanego posocznica wywołaną przez *L. monocytogenes* przebiegającą z objawami uszkodzenia wielonarządowego, a przede wszystkim z zapaleniem mózgu oraz wytworzeniem się ropni śródmózgowych i dramatycznie ciężko przebiegającą chorobą. Po przeprowadzeniu wielotygodniowej, celowanej antybiotykoterapii stan chorego uległ stopniowej poprawie. Dotyczyła ona nie tylko ustępowania zmian mózgowych, ale także remisji w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ustąpiły biegunki i krwawienia z przewodu pokarmowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Wałęcka-Zacharska E, Kosek-Paszkowska K, Bania J, Karpíšková R, Stefaniak T. Salt stress-induced invasiveness of major *Listeria monocytogenes* serotypes. *Lett Appl Microbiol.* 2013;56:216-221.
2. Dwutygodniowe / kwartalne / roczne meldunki nadsyłane przez Wojewódzkie Stacje Sanitarne-Epidemiologiczne do Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH
3. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:7-15.
4. CDC. Incidence and Trends of Infection with Pathogens Transmitted Commonly Through Food — Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. Sites, 2006–2013. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2014;63:328-332.
5. Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1327.
6. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann E et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:260-269.
7. Paciorek M, Przyjałkowski W, Lipowski D, Czekalska-Lachowicz E, Horban A. Listerioza ośrodkowego układu nerwowego: aspekty epidemiologiczne i diagnostyczne – obserwacje własne. *Przegl Epidemiol.* 2011;65:63-66.
8. Albrecht P, Hryniewicz W., Kuch A., Przyjałkowski W., Skoczyńska A., Szenborn L. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Warszawa 2011.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.
10. Ardizzone S, Maconi G, Russo A et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
11. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134:929–936.
12. Aberra FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:685–695.
13. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2013;45:595–600.
14. Miranda-Bautista J, Padilla-Suárez C, Bouza E, Muñoz P, Menchén L, Marín-Jiménez I. *Listeria monocytogenes* infection in inflammatory bowel disease patients: case series and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:1247-1252.
15. Izbéki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, Molnár T. Severe *Listeria* meningoencephalitis in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:429-431.
16. Rahier JF. Management of IBD Patients with Current Immunosuppressive Therapy and Concurrent Infections. *Dig Dis.* 2015;14(33 Suppl 1):50-56.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka Żak-Gołąb

Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice
tel. 606665624
e-mail: agzak@poczta.onet.pl

Nadesłano: 26.01.2017

Zaakceptowano: 09.04.2017